

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
eingereicht Prof. Dr. med. J. Rathgeber

**Isofluran oder Sevofluran zur Sedierung von
beatmeten Patienten in der Intensivmedizin:
Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit des
MIRUS®-Applikationssystems von den
Beatmungsparametern im Lungenmodell
und im klinischen Kontext unter besonderer
Berücksichtigung ökonomischer Aspekte**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Alexandra Schröder

aus
Mainz

Göttingen 2019

Die vorliegende Doktorarbeit wurde in Hamburg im Zeitraum vom 31.07.2013 bis 11.02.2018 unter der Betreuung von Prof. Dr. Rathgeber angefertigt.

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H.K. Kroemer

Betreuungsausschuss

Betreuer/in Prof. Dr. med. J. Rathgeber

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. J. Hinz

Prüfungskommission

Referent/in Prof. Dr. med. J. Rathgeber

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. J. Hinz

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. R. Mausberg

Datum der mündlichen Prüfung: 01.04.2019

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Isofluran oder Sevofluran zur Sedierung von beatmeten Patienten in der Intensivmedizin: Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit des MIRUS®-Applikationssystems von den Beatmungsparametern im Lungenmodell und im klinischen Kontext unter besonderer Berücksichtigung ökonomischer Aspekte.“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 01.04.2019

A. Schröder

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.2 Grundlagen: Aufbau und Funktionsweise des MIRUS-Systems	6
2. Material und Methoden	8
2.1. Material und Methoden, labortechnischer Teil.....	8
2.1.1 Material, labortechnischer Teil.....	8
2.1.2 Versuchsmethode, labortechnischer Teil	9
2.1.3 Versuchsaufbau	9
2.1.4 Versuchsdurchführung.....	10
2.2 Material und Methoden der unter klinischen Bedingungen erhobenen Daten.....	13
2.2.1 Analyse der retrospektiv ermittelten Datensätze	13
3. Ergebnisse	15
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung:.....	41
6. Anhang	43
6.1 Auswertung der Eventlogdaten, Methode.....	43
6.2 Tabellen.....	51
7. Literaturverzeichnis	54

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1: Versuchsaufbau</i>	10
<i>Abbildung 2: Versuchsreihenergebnisse und Datenanalyse im Überblick</i>	17
<i>Abbildung 3: Mittlere Reflexionsrate im Vergleich Isofluran vs. Sevofluran</i>	18
<i>Abbildung 4: Labortechnische Versuchsreihe I mit Isofluran</i>	19
<i>Abbildung 5: Labortechnische Versuchsreihe I mit Sevofluran</i>	20
<i>Abbildung 6: Klinische Daten Albertinen-Krankenhaus</i>	21
<i>Abbildung 7: Auswirkung des BMIs >25 bzw. < 25 auf den Isofluranverbrauch</i>	23
<i>Abbildung 8: Auswirkung des BMIs > 25 bzw. <25 auf den Sevofluranverbrauch</i>	24
<i>Abbildung 9: Labortechnische Versuchsreihe I: Reflektor ohne bzw. mit Kohlenstoffvlies</i>	25
<i>Abbildung 10: Ursprünglicher vs. optimierter Reflektor</i>	26
<i>Abbildung 11: Logfile</i>	43
<i>Abbildung 12: Textkonvertierungsassistent, Schritt 1</i>	44
<i>Abbildung 13: Textkonvertierungsassistent, Schritt 2</i>	45
<i>Abbildung 14: Textkonvertierungsassistent, Schritt 3</i>	45
<i>Abbildung 15: Geöffnetes logfile</i>	46
<i>Abbildung 16: Logfile in Bearbeitung, „Zellen einfügen“</i>	46
<i>Abbildung 17: Logfile in Bearbeitung, „Markierung“</i>	47
<i>Abbildung 18: Logfile in Bearbeitung, "Filtern"</i>	47
<i>Abbildung 19: Drop-down-Menüs</i>	48
<i>Abbildung 20: Kopieren der Arbeitsmappe</i>	48
<i>Abbildung 21: Einsortieren der Kopie</i>	49
<i>Abbildung 22: Umbenennen der Kopie</i>	49
<i>Abbildung 23: Auswahl der gewünschten Parameter</i>	50
<i>Tabelle 1: Variablen der Beatmungseinstellungen</i>	11
<i>Tabelle 2: Versuchsreihenergebnisse im Überblick</i>	16
<i>Tabelle 3: Mittlerer Sevofluranverbrauch in ml/h unter Spontanatmung vs. Beatmung</i>	22
<i>Tabelle 4: Isofluranverbrauch in ml/h unter Spontanatmung vs. Beatmung</i>	22
<i>Tabelle 5: Testreihen mit einem Reflektor ohne Kohlenstoffvlies</i>	25
<i>Tabelle 6: Labortechnische Versuchsreihe I: Isofluranverbrauch</i>	51
<i>Tabelle 7: Abkürzungen der Beatmungsparameter</i>	51
<i>Tabelle 8: Labortechnische Versuchsreihe I: Sevofluranverbrauch unter VCV</i>	52
<i>Tabelle 9: Labortechnische Versuchsreihe I: Sevofluranverbrauch unter PCV</i>	53

Abkürzungsverzeichnis

ACD - *anaesthetic conserving device*

Af - Atemfrequenz

ALI - *acute lung injury*

AMV - Atemminutenvolumen

ARDS - *acute respiratory distress syndrome*

ATC - automatische Tubuskompensation

BIPAP - *biphasic positive airway pressure*

BMI – Body Mass Index

bpm - *beats per minute*

BR - *breath rate*

CO₂ - Kohlenstoffdioxid

DOGA® - diffusionsoptimierte Gasapplikation

EKG - Elektrokardiogramm

etCO₂ - endtidale Kohlenstoffdioxidkonzentration

etVA - endtidale Konzentration des volatilen Anästhetikums

FiO₂ - inspiratorische Sauerstoffkonzentration

fl - *flow*

FRC - funktionelle Residualkapazität

GL-Fac - Transferfaktor vom Gas- in Flüssigkeitsvolumen in ml Flüssigkeit/ml Gas

GMON - *gas monitoring*

HME - *heat and moisture exchanger*

ICU - *intensive care unit*

I:E - Verhältnis von Inspiration zu Expiration

IF - *interface*

I-Fluss - inspiratorischer Fluss

IR - Infusionsrate

i.v. - intravenös

MAC - minimale alveoläre Konzentration

MC - MIRUS® *Controller*

ME - MIRUS® *Exchanger*

MF - MIRUS® *Filter*

MM - molare Masse

mol - Basiseinheit der Stoffmenge

MR - MIRUS® Reflektor

PaO₂ - Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut

PAV - *proportional assist ventilation*

PCV – *pressure-controlled ventilation*

PDMS - Patientendatenmanagementsystem

PEEP - positiver endexpiratorischer Druck

ph - potentia hydrogenii

P-Insp - inspiratorischer Druck

ppm - *parts per million*

PT - Pneumotachograph

RMON - *respiration monitoring*

RR - Reflexionsrate

RSE - *refractory status epilepticus*

TEMP - Temperatur

TIM - Technologie Institut Medizin GmbH

VA - volatiles Anästhetikum

VA act - Menge an verbrauchtem flüssigem VA in ml pro Stunde

VALVL - Level des volatilen Anästhetikums

VA th - theoretisch nötige Menge des flüssigen VAs in ml pro Stunde

VCV - volumenkontrollierte Ventilation

Vol - Volumen

Vt - Tidalvolumen

1. Einleitung

Adäquate Analgosedierung intensivmedizinischer Patienten ist nicht nur ein Gebot der Menschlichkeit, sondern auch eine medizinische Notwendigkeit, denn zahlreiche pathophysiologische Reaktionen im Organismus werden durch Stress, Angst und Schmerz hervorgerufen (Schaffrath et al. 2004). Nicht zuletzt führen Angst und Schmerzen zur Steigerung des O₂-Bedarfs, einer erhöhten kardiozirkulatorischen Belastung, Störung des Tag-Nacht-Rhythmus bis hin zur Suppression des Immunsystems (Rathgeber et al. 2010). Aus diesen Gründen soll der Patient auf der Intensivstation seine Umwelt möglichst angst- und stressfrei wahrnehmen.

Eine angepasste Sedierung der Patienten auf der Intensivstation ist daher schon seit vielen Jahren akzeptierter Standard (Martin et al. 2005). Allerdings findet sich eine Vielzahl von Therapiekonzepten mit den unterschiedlichsten pharmakologischen Substanzen. Hieraus wird ersichtlich, dass keines der zahlreichen, derzeit verfügbaren Analgetika / Sedativa sowie ihrer Kombinationen die medizinischen Anforderungen in idealer Weise erfüllt. Dazu gehören neben einer sicheren und einfachen Anwendung vor allem gute Steuerbarkeit, schneller Wirkungseintritt, fehlende Akkumulation oder Bildung aktiver Metaboliten. Es sollte nicht zur Beeinträchtigung von Atmung, Kreislauf oder gastrointestinaler Motilität kommen. Weder unter Leber- noch Niereninsuffizienz sollte sich eine Veränderung der Metabolisierung ergeben. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind unerwünscht. Zusätzliche toxische Effekte sollten natürlich ausgeschlossen sein.

In Deutschland erfolgt die Sedierung von Intensivpatienten heutzutage fast ausschließlich durch intravenös applizierbare Substanzen. Weit verbreitet ist die Verwendung von Propofol zur Sedierung, oftmals auch in Kombination mit einem Opioid wie z. B. Sufentanil, Fentanyl oder Remifentanyl. Diese Kombinationen erfreuen sich auch während der Anästhesie im OP großer Beliebtheit, hier allerdings in deutlich höheren Konzentrationen. Aufgrund ihrer kurzen kontextsensitiven Halbwertszeiten gewährleisten sie eine gute Steuerbarkeit der Narkose und damit auch sehr schnelle Aufwachzeiten. Diese Eigenschaften sind auch bei beatmeten Patienten in der Intensivmedizin aus verschiedenen Gründen von herausragender Bedeutung. Denn Ziel der Sedierung ist in der Regel nicht der tief sedierte, beatmungspflichtige, sondern der leicht

sedierte Patient. Er soll möglichst spontan am Respirator atmen, die maschinelle Unterstützung durch den Respirator tolerieren, dabei auf Ansprache wach sein und adäquat reagieren. Nur im Zustand der leichten Sedierung ist der Atemantrieb des Patienten mit der pathophysiologisch wichtigen Innervation des Zwerchfells als Hauptatemmuskel intakt. Dieser ist für den Erhalt der Lungenfunktion und des pulmonalen Gasaustauschs bzw. dessen Wiederherstellung von größter Bedeutung. Tiefere Sedierungsgrade führen zum Verlust der Spontanatmung mit Erhöhung des maschinellen Beatmungsanteils und konsekutiver Verschlechterung der Lungenfunktion. Sie sollten deshalb vermieden werden (Schaffrath et al. 2004). Sind intermittierend tiefere Sedierungsgrade erforderlich, wie z. B. bei therapeutischen Interventionen, sollte der Patient möglichst sofort nach der Prozedur wieder weitgehend wach und ansprechbar sein mit wieder einsetzender Spontanatmung.

Gute Steuerbarkeit der Substanzen ist jedoch auch dann notwendig, wenn über einen längeren Zeitraum aus therapeutischen Gründen tiefere Sedierungsgrade erforderlich sind. Denn nur kurz-wirksame Medikamente erlauben die regelmäßige - z. B. tägliche - kurzzeitige Beendigung der Sedierung, beispielsweise zur neurologischen Beurteilbarkeit des Patienten.

Bei einem Einsatz über Tage oder Wochen kommt es allerdings auch bei Verwendung von kurz-wirksamen Medikamenten wie Propofol zu Kumulationseffekten mit deutlich verlängerten Aufwachzeiten, die nach mehrtägigem Einsatz viele Stunden bis sogar Tage betragen können (Glück 2009). Gefürchtet ist auch das sog. Propofolinfusionssyndrom, ein sehr seltener, lebensbedrohlicher Symptomenkomplex nach hochdosierter oder langandauernder Propofolinfusion. Derzeit ist noch unklar, ob nur die Dosierungsdauer oder auch die Höhe der Dosierung die Entwicklung begünstigen (Wappler 2006). Im Rahmen eines Propofolinfusionssyndroms werden Zeichen der zunehmenden Herzinsuffizienz sowie Herzrhythmusstörungen beobachtet. Gleichzeitig kommt es zu einer metabolischen Azidose und häufig auch zu einer Rhabdomyolyse, welche mit einer akuten Niereninsuffizienz und einem konsekutiven Nierenversagen einhergehen kann. Hypertriglyceridämien sind ein weiteres, wenn auch seltenes, diagnostisches Merkmal. Nicht zuletzt deswegen ist die Einsatzdauer von Propofol zeitlich begrenzt. Spätestens nach sieben Tagen muss bei fortbestehender Indikation zur Analgosedierung auf andere Substanzen ausgewichen werden.

Alternativ eingesetzte Sedativa, wie z. B. das Midazolam aus der Gruppe der Benzodiazepine, besitzen jedoch per se eine erheblich längere Halbwertszeit als Propofol, wodurch Kumulationseffekte begünstigt werden. Beim enzymatischen Abbau entstehen zudem wirksame Metaboliten

mit noch längerer Halbwertszeit. Zusätzlich treten Ceiling-Effekte schon nach kurzer Anwendungsdauer auf. Sie führen zu ständigen Dosissteigerungen, abnehmender Wirksamkeit und damit weiterer Akkumulation. Die Entwöhnung von Benzodiazepinen wird außerdem gehäuft mit dem Auftreten von deliranten Zuständen in Verbindung gebracht. Ihr langandauernder Einsatz wird somit als problematisch angesehen (Riker et al. 2009). Diesen Folgeerscheinungen versucht man durch Kombination mit Substanzen wie Ketamin oder Barbituraten entgegenzuwirken, wobei auch diese Medikamente durch lange klinische Wirkdauer sowie im Einzelfall kaum abschätzbare Medikamenteninteraktionen gekennzeichnet sind.

Längere Halbwertszeiten führen nicht nur zu einer schlechteren Steuerbarkeit der Sedierungstiefe mit verminderter Beurteilbarkeit des neurologischen Status und Beeinträchtigung der Spontanatemkapazität des Patienten, sondern erschweren auch die Entwöhnung des Patienten vom Respirator. Verlängerte Beatmungszeiten wiederum erhöhen die Rate und Schwere pulmonaler Komplikationen. Sie sind mit einer Zunahme der Sepsisrate, einer verlängerten Liegedauer, erheblich höheren Behandlungskosten und letztendlich einer erhöhten Gesamletalität vergesellschaftet (L'Her et al. 2008).

Seit Jahren werden daher erhebliche Anstrengungen unternommen, diesem Circulus vitiosus durch therapeutische Interventionen wie tägliche Aufwachmanöver und Medikamentenrotationen entgegenzuwirken. Neuere Substanzen, wie das in jüngerer Zeit eingeführte Dexmedetomidin, werden zwar unter dem Aspekt beworben, bei Langzeitanwendung Vorteile gegenüber den etablierten Substanzen aufzuweisen, konnten die in sie gesetzten Erwartungen jedoch nicht erfüllen. Zudem sind sie nicht für jeden Patienten und alle erforderlichen Sedierungsgrade geeignet (Bracco und Donatelli 2011).

Schon seit vielen Jahren wurden daher immer wieder Versuche unternommen, die aus der Narkose bekannten Inhalationsanästhetika – Isofluran, Sevofluran oder Desfluran – für die Sedierung beatmeter Patienten auf der Intensivstation zu nutzen (Enlund et al. 2002, Millane et al. 1992, Perhag et al. 2000). Denn volatile Anästhetika (VA) sind fast ideale Sedativa. Sie ermöglichen eine ausgezeichnete Sedierungsqualität (Eifinger et al. 2013) in allen Sedierungsstufen bei exzellenter Steuerbarkeit (Kompardt et al. 2008, Soukup et al. 2009). Aufgrund fehlender Kumulation sind sie auch zur Langzeitanwendung prädestiniert. Ihre Metabolisierungsrate ist gering. Aktive Metabolite werden nicht gebildet, und es findet keine Enzyminduktion statt.

Ebenso kommt es weder zu Toleranzentwicklung noch zu Ceiling-Effekten. Interaktionen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt. Zudem soll es nach Beendigung der Anwendung nicht zum Auftreten von Entzugsdeliren kommen (Mesnil et al. 2011).

Ein entscheidender Vorteil bei der Sedierung mit volatilen Anästhetika besteht in der Möglichkeit einer kontinuierlichen Abschätzung der aktuellen Sedierungstiefe. Während die Sedierungstiefe bei Verwendung intravenöser Sedativa durch Messung von EEG-Surrogaten über Stirn-Klebeelektroden technisch schwierig und fehlerbehaftet ist, erlaubt die kontinuierliche Messung der Narkosemittelkonzentration in der Ausatemluft des Patienten eine genaue, einfache und korrekte Aussage zur aktuellen Sedierungstiefe (Avidan et al. 2008, Kreuer et al. 2007, Servin und Billard 2014). Diese Möglichkeit wird während der Narkose schon seit Jahrzehnten genutzt und bedarf lediglich eines Monitors zur kontinuierlichen Messung der sog. endtidalen Narkosemittelkonzentration. Diese entspricht der Narkosemittelkonzentration in den Alveolen und somit annähernd der Konzentration im arteriellen Blut des Patienten (Eger et al. 1965, Michael 2006).

Über weitere potentielle Vorteile der Sedierung mit volatilen Anästhetika wurde in den letzten Jahren anhand zahlreicher Untersuchungen berichtet. Meiser und Laubenthal beschrieben verkürzte Aufwachphasen, fehlende Atemdepression und geringere Beeinträchtigung der Darmmotilität mit der Möglichkeit eines früheren enteralen Kostaufbaus (Meiser und Laubenthal 2005). Mesnil und Mitarbeiter (2011) führten eine verbesserte Qualität des Aufwachens ohne Entzugserscheinungen nach Absetzen der Sedierung mit volatilen Anästhetika sowie einen verringerten Morphinkonsum nach Extubation auf (Sackey et al. 2005). Neben kurzen Aufwachphasen (Jung et al. 2008, Sackey et al. 2004) und kurzen Zeiträumen bis zur Extubation (Hanafy et al. 2005) wurden als Vorteile der beschriebenen Narkosegase vor allem kardioprotektive (Kehl et al. 2004, Schlack et al. 2006) und neuroprotektive Wirkungen (Head und Patel 2007, Newberg et al. 1983, Ori et al. 1986) aufgezeigt. Schon seit Jahrzehnten ist der bronchodilatatorische Effekt von volatilen Anästhetika bekannt und wurde zur Therapie von therapierefraktären Zuständen von Asthma bronchiale und Status asthmaticus genutzt (Bierman et al. 1986, Johnston et al. 1990, Revell et al. 1988, Thomson et al. 2002). Der Einsatz von volatilen Anästhetika bei Patienten mit zerebralen Einschränkungen wird derzeit noch kontrovers beurteilt (Fugate et al. 2010). Gefürchtete, aber nicht bestätigte Nebenwirkungen sind u. a. der Anstieg des intrakraniellen Drucks (Bösel et al. 2012) oder direkte zelltoxische Effekte, wenngleich es auch Hinweise auf Effekte im Sinne einer Organprotektion gibt (Lee et al. 2008, McAuliffe et al. 2007, McMurtrey und Zuo 2010, Zhao et al. 2007, Zheng und Zuo 2004). Erfolgreiche Einsätze bei

therapierefraktärem Status epilepticus wurden beschrieben (Kofke et al. 1985, Mirsattari et al. 2004).

Allerdings besitzen auch volatile Anästhetika unerwünschte Nebenwirkungen. So wurden in Einzelfällen erhöhte Serumfluoridkonzentrationen unter Verwendung von Sevofluran nachgewiesen, deren klinische Bedeutung allerdings noch unklar ist (Osborne et al. 1996). Vergleichbares gilt für hepatische Beeinträchtigungen (Sackey et al. 2005). Als vital bedrohlich – wenn nicht rechtzeitig erkannt und behandelt – gilt das Auftreten der malignen Hyperthermie, die als typische - wenngleich extrem seltene - Nebenwirkung durch volatile Anästhetika getriggert werden kann. Ihre Ursache ist noch unklar.

Trotz aller Vorzüge werden volatile Anästhetika derzeit in der klinischen Routine auf der Intensivstation nur selten eingesetzt. Gründe hierfür liegen in der technisch schwierigen Applikation und Elimination von Narkosegasen sowie deren Monitoring. In der Regel erfordern sie den Einsatz von Narkosegeräten. Die Benutzung herkömmlicher Narkosegeräte auf einer Intensivstation stößt jedoch oft auf Widerstände beim Pflegepersonal und den ärztlichen Mitarbeitern, die mit der Bedienung derartiger Geräte sowie der Wirkungsweise volatiler Anästhetika nicht vertraut sind. Zur Verunsicherung führt unter anderem, dass Narkosegeräte mit sog. Kreissystemen ausgestattet sind. Diese erlauben eine partielle oder komplette Rückatmung der Expirationsluft nach Kohlenstoffdioxid(CO₂)-Elimination mittels Atemkalk, wodurch die Atemwegwiderstände erhöht werden. Dadurch wird nicht nur die Triggerschwelle zur Auslösung des Spontanatemhubs bei maschinellem *assist* erhöht. Spontanatmung - und damit auch die Entwöhnung des Patienten vom Respirator - wird durch die erhöhten Systemwiderstände deutlich erschwert. Dement-sprechend verfügen selbst modernste Narkoserespiratoren nicht über Spontanatmungsmodi wie BIPAP (biphasische positive Druckbeatmung), PAV (*proportional assist ventilation*) oder ATC (automatische Tubuskompensation), wie sie in der Intensivmedizin seit Jahren gängig sind. Atemkalk hat zudem noch weitere Nachteile. Seine Kapazität erschöpft sich in Abhängigkeit von der Menge des anfallenden CO₂. Er muss daher mindestens einmal täglich gewechselt werden, um eine CO₂-Retention zu verhindern. Weiterhin können in Verbindung mit volatilen Anästhetika unter bestimmten Voraussetzungen toxische Metaboliten entstehen (z. B. Compound A). Auch raumluftechnische Probleme erschweren den Einsatz von Narkosegeräten auf Intensivstationen, da diese in der Regel nicht mit Systemen zur Narkosegasabsaugung ausgestattet sind. Hierdurch ist der Einsatz von Narkosegeräten nur mit zusätzlichem apparativem Aufwand zur Absaugung der Expirationsgase möglich.

Erst durch die Entwicklung von speziellen, für den Einsatz in der Intensivmedizin konzipierten Applikationssysteme wie der AnaConDa® (*anaesthetic conserving device*, ACD, Sedana Medical, Uppsala, Schweden), einem einfachen Narkosegasreflexionssystem, oder dem jüngst in die klinische Praxis eingeführten elektronischen Applikationssystem MIRUS® (Pall Corporation) wurde die Anwendung von volatilen Anästhetika im klinischen Alltag ohne spezielle Narkoserespiratoren ermöglicht (Bellgardt et al. 2013, Meisner et al. 2010).

Damit stellt die Sedierung mit volatilen Anästhetika zukünftig auf der Intensivstation eine sinnvolle Ergänzung bisheriger i.v.-Analgesedierungskonzepte dar (Komparadt et al. 2008) und hat als Konzept bereits Aufnahme in die Leitlinien zur Sedierung in der Intensivmedizin gefunden (S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin 2015).

Während die Effektivität, die Praktikabilität und die klinische Sicherheit des AnaConDa®-Systems in den letzten Jahren Gegenstand zahlreicher Untersuchungen waren, existieren bislang keine Daten zur Leistungsfähigkeit des neuen MIRUS®-Systems. Dieses erlaubt ebenso wie das AnaConDa®-System eine Rückführung der ausgeatmeten Narkosegase in die Inspirationsluft, wobei die Applikation und das Monitoring jedoch mithilfe eines elektronisch gesteuerten Dosiersystems erfolgen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war daher die Erfassung der Kenndaten des MIRUS®-Systems unter labortechnischen Bedingungen und der Vergleich dieser Daten mit retrospektiv erhobenen klinischen Verbrauchsdaten. Die Einflüsse unterschiedlicher Parameter - Höhe von Gaskonzentration, Tidalvolumina, Totraum und Gasflow - auf den Verbrauch wurden analysiert.

1.2 Grundlagen: Aufbau und Funktionsweise des MIRUS®-Systems

Das MIRUS®-System besteht aus dem MIRUS®-Controller (MC) - der elektronischen Dosier- und Steuereinheiten - sowie dem MIRUS®-Exchanger (ME). Beide sind über eine sog. *interface-line* aus mehreren Druckleitungen (u. a. für die Gaszufuhr und das Gasmonitoring) miteinander verbunden. Der MIRUS®-Exchanger wird am Patienten positioniert und zwar direkt zwischen Y-Stück und Tubus. Sein wichtigster Bestandteil ist der sog. Reflektor, dessen Carbonfasermaterial das Narkosegas aus der Expirationsluft des Patienten reversibel speichert und in die nächste Inspiration wieder abgibt. Dadurch soll der Narkosemittelverbrauch reduziert werden. Sehr vereinfacht gesagt, handelt es sich von der Funktion her um ein miniaturisiertes Kreissystem, wie

Anästhesisten es von Narkoseventilatoren kennen – allerdings ohne die CO₂-eliminierenden Eigenschaften des Kreissystems.

Der MIRUS®-Exchanger ist für eine Standzeit von maximal sieben Tagen ausgelegt. Nach Ablauf dieser Zeit muss das System gewechselt werden. Im Display des MIRUS®-Controllers wird die Restlaufzeit des Exchangers angegeben. Ist die Nutzungsdauer abgelaufen, wird der Anwender durch entsprechende Hinweise auf dem Display zum Systemwechsel aufgefordert. Nach Entfernen des Systems verhindert ein im Exchanger integrierter Chip eine nochmalige Verwendung.

Der MIRUS®-Exchanger kann auch für mehrere Patienten nacheinander eingesetzt werden. Kontamination des MIRUS®-Exchangers durch Patientenkeime bzw. Kreuzkontamination wird durch den MIRUS®-Filter vermieden. Er soll einmal täglich bzw. nach jedem Patienten gewechselt werden.

Der MIRUS®-Controller besteht aus dem Gasmonitor, dem Monitor für Beatmungsdruck und –fluss und dem Narkosemittelverdampfer mit Reservoir (250 ml Fassungsvermögen für flüssiges Isofluran, Sevofluran oder Desfluran). Er sorgt für die Verdampfung des flüssigen Anästhetikums in einem beheizten Hochdruckverdampfer sowie die elektronisch getaktete Applikation von definierten Gasportionen in das Inspirationsgasgemisch. Durch die Umwandlung des flüssigen Anästhetikums in die Gasphase im Hochdruckverdampfer können auch Gase, deren Siedepunkt im Bereich der Raumlufttemperatur liegt - wie Desfluran - mit höchster Genauigkeit appliziert werden.

Der MIRUS®-Controller misst zusätzlich kontinuierlich die Beatmungsparameter wie *flow*, Volumina und Beatmungsfrequenzen und verfügt über eine integrierte Messvorrichtung zur Überwachung der Narkosegaskonzentrationen in den Atemgasen. Der sog. MAC-Pilot® hält den eingestellten Ziel-MAC konstant, indem er die Gaskonzentration in der Expirationsluft am Ende der Expirationsphase misst (etVA-MAC, et = endtidal, VA = volatiles Anästhetikum), die Differenz zwischen der gemessenen etVA-MAC und der eingestellten Ziel-MAC berechnet und diese dem nächsten Atemzug unter Berücksichtigung der reflektierten Gasmenge zusetzt. Dadurch werden Veränderungen der Beatmungsmodalitäten von Atemzug zu Atemzug bewertet und kompensiert. Der MAC-Pilot® arbeitet somit ähnlich wie ein Tempomat in modernen Kraftfahrzeugen. Für die seltene Situation eines Stromausfalls ist in die Kontrolleinheit ein Akku für einen ca. zehnminütigen Notfallbetrieb integriert.

2. Material und Methoden

2.1. Material und Methoden, labortechnischer Teil

2.1.1 Material, labortechnischer Teil

- MIRUS® Controller (#1, Typ Isofluran; #2, Typ Sevofluran, TIM GmbH, Andernach, Deutschland)
- MIRUS® Reflektor (MR1, Pall medical, Portsmouth, UK)
- MIRUS® Filter (MF1, Pall medical, Portsmouth, UK)
- ICU Beatmungsgerät (Centiva®2, Salvia Lifetec GmbH & Co KG, Kronberg/Taunus, Deutschland)
- Flussmessgerät (Pneumotachograph, PT II nach Fleisch, TetraTec Instruments GmbH, Steinenbronn Deutschland)
- Atemwegsdruckmessgerät (Temperaturkompensierter, piezoresistiver Druckumwandler, 144LP05D-PCB-SQ98799, First Sensor AG, Berlin, Deutschland)
- Gaskonzentrationsmessgerät (Sidestream Gas Monitor, Ultima SV, Datex, Finnland)
- Temperaturmessgerät (IT3, Elektronischer Verstärker und ADC, RedLab TC AI, Meilhaus electronic, Deutschland)
- Feuchtigkeitsmessgeräte (für relative Feuchtigkeit Center 313, Center Technology Corp., New Taipei City, Taiwan; für absolute Feuchtigkeit ZR 202 G, Yokogawa Deutschland GmbH)
- Druckkalibrierungsgerät (KAL 84, Halstrup Walcher GmbH, Kirchzarten, Deutschland)
- Flusskalibrierungsgerät (TSI 4040 E, TSI GmbH Aachen, Deutschland)
Analog-zu-digital-Konverter (12-Bit, USB-6008, National Instruments, Austin, Texas, USA)

2.1.2 Versuchsmethode, labortechnischer Teil

2.1.3 Versuchsaufbau

Die Untersuchungen des Narkosemittelverbrauchs wurden im Labor mithilfe eines eigens für diese Untersuchung konstruierten, beatmeten Lungenmodells durchgeführt. Die Auswahl der Komponenten des Lungenmodells sowie deren Zusammenbau erfolgte gemeinsam mit den Ingenieuren der TIM GmbH in Andernach. Das Lungenmodell besteht im Wesentlichen aus einer starren Mischkammer mit einem Fassungsvermögen von drei Litern sowie einer nachgeschalteten Gummilunge, die von einem Intensivrespirator (Centiva® 2, salvia lifetec, Kronberg/Taunus, Deutschland) beatmet wird. Die Compliance der Gummilunge beträgt ca. 25 ml/mbar. Das expiratorische Restvolumen umfasst ca. 0,125 Liter bei einem PEEP von 5 mbar. Daraus ergibt sich das inspiratorische Gesamtvolumen aus Tidalvolumen und expiratorischem Restvolumen.

Das Lungenmodell befindet sich in einer Klimakammer, die auf 37 °C temperiert ist. Damit sollten einerseits physiologische Bedingungen simuliert werden, andererseits sollten Kondensation von Wasser und volatilen Anästhetika in den Schlauchsystemen, Konnektoren usw. vermieden werden. Zwischen Lungenmodell und Respirator ist der MIRUS®-Reflektor installiert, der über die *interface-line* mit dem MIRUS®-Controller verbunden ist.

Die vom Respirator abgegebene Inspirationsluft wird über den MIRUS®-Reflektor in das Lungenmodell gespeist, dabei wird das Atemgas über einen handelsüblichen Atemgasbefeuchter (HumiCare® 200, Gründler GmbH, Freudenstadt, Deutschland) auf 37 °C - entsprechend der Körpertemperatur - angewärmt und, wie auf der Intensivstation üblich, befeuchtet. Zur Simulation physiologischer Gegebenheiten erfolgte im Lungenmodell zusätzlich die Anreicherung mit extern zugeführtem Kohlendioxid auf einen mittleren CO₂-Partialdruck von 40 mmHg. Das Expirationsgas verlässt das Lungenmodell dementsprechend körperwarm, angefeuchtet und mit CO₂ angereichert.

Gasfeuchte, Gastemperatur, CO₂-Partialdrücke, Beatmungsdrücke, Beatmungsflüsse sowie Beatmungsvolumina werden kontinuierlich durch an verschiedenen Punkten des Modells angeordneten Messsensoren gemessen, aufgezeichnet und mit den vom MIRUS®-Controller angezeigten Daten verglichen (Abb. 1).

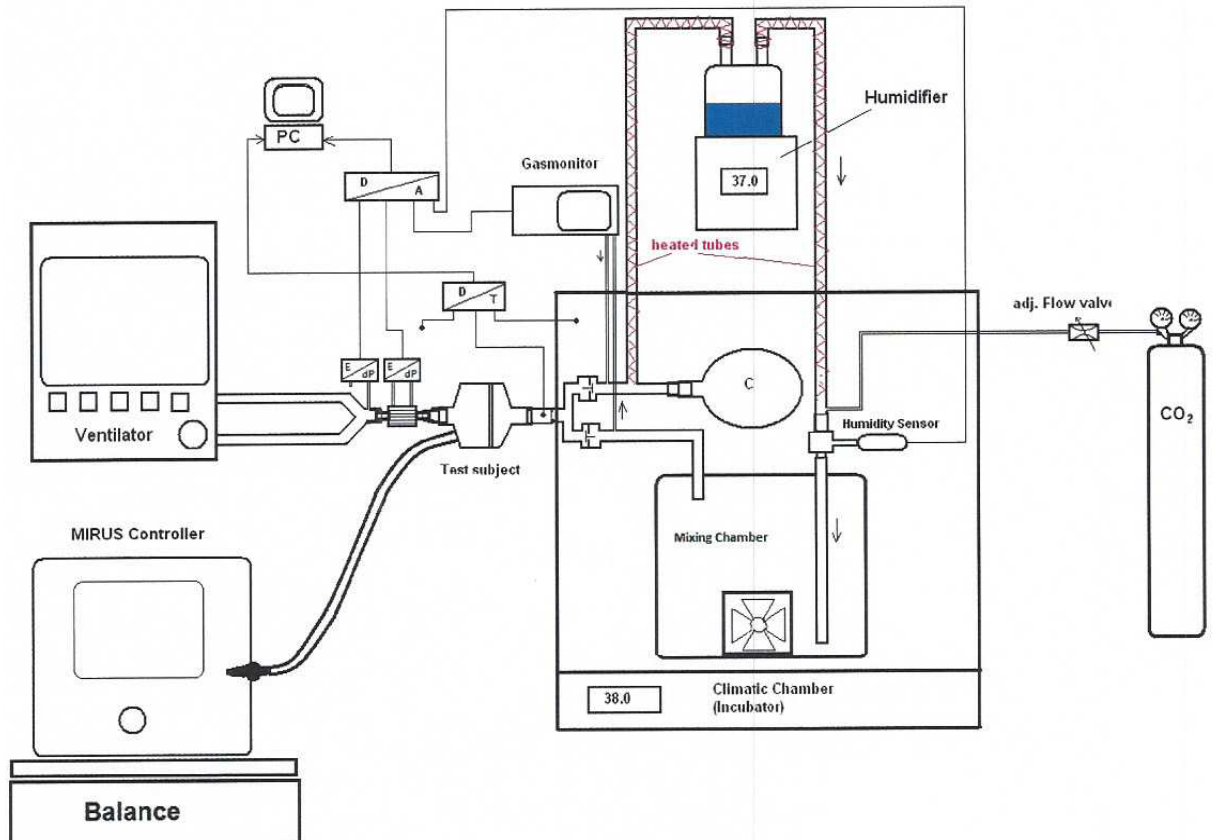


Abbildung 1: Versuchsaufbau.

Unten links abgebildet ist der MIRUS®-Controller, auf einer Waage („Balance“) stehend, verbunden über das interface mit dem MIRUS-Exchanger („Test subject“). Der MIRUS®-Exchanger, aus MIRUS®-Reflektor und Filter bestehend, ist zwischen Intensivrespirator („Ventilator“) und Gummilunge („C“), sowie Gasmischkammer („Mixing chamber“) geschaltet. Der Gasmischkammer werden sowohl Kohlenstoffdioxid aus einer Gasflasche („CO₂“), als auch von einem Atemgasbefeuchter („Humidifier“) angefeuchtete Luft zugeführt. Gummilunge und Gasmischkammer befinden sich in einer Wärmekammer („Climatic Chamber“, „Inkubator“) um physiologische Verhältnisse nachzustellen. Zwischengeschaltet sind Kontrollmechanismen wie u. a. Feuchtigkeitsmesser („Humidity sensor“), Flussmesser („adj. Flow valve“) und ein Gasmonitor („Gasmonitor“), der Informationen an den Zentralcomputer („PC“) weiterleitet. Dieser speichert Details zu Beatmungseinstellungen und Gasgemischen als eventlogs ab.

2.1.4 Versuchsdurchführung

Der Narkosemittelverbrauch wurde für Isofluran und Sevofluran unter verschiedenen Beatmungsmodi und unterschiedlichen Beatmungsparametern in Abhängigkeit von unterschiedlichen MAC-Werten untersucht (Tabelle 1). Die Versuchsdauer betrug zwei Stunden. Im Anschluss wurde der MIRUS®-Controller wie zu Beginn der Versuchsdurchführung gewogen und das Endgewicht notiert.

Zunächst wurde der MIRUS®-Controller mit dem flüssigen Narkosegas – entweder Isofluran oder Sevofluran – gefüllt. Danach wurde das Gesamtgewicht des Geräts als Ausgangsgewicht ohne MIRUS®-Reflektor und Netzanschluss notiert. Anschließend wurden Netzanschluss und MIRUS®-Reflektor rekonnektiert und der MIRUS®-Systemtest durchgeführt. Nachfolgend wurde der MIRUS®-Exchanger, bestehend aus Reflektor und Filter, zwischen Y-Stück und Testlung platziert und der Versuch gestartet.

Die Untersuchungen wurden unter folgenden Beatmungseinstellungen vorgenommen:

- volumenkontrollierte Beatmung (*volume-controlled ventilation*, VCV) oder druckkontrollierte Beatmung (*pressure-controlled ventilation*, PCV)
- Beatmungsfrequenz: 12 /min
- Inspirations- zu Expirationsverhältnis: 1:2
- Tidalvolumina (Vt): 250 ml, 500 ml oder 800 ml. Bei druckkontrollierter Beatmung wurde das inspiratorische Plateau so eingestellt, dass die Ziel-Tidalvolumina erreicht wurden.
- Gasflow bei VCV: 15 l/min, 20 l/min oder 50 l/min
- PEEP: 5 mbar

In allen Fällen wurde mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO₂) von 0,21 – also Raumluft - beatmet. Die Messungen wurden mit Isofluran und Sevofluran bei MAC-Einstellungen von 0.5, 1.0 und 1.5 vorgenommen. Untersucht wurden 30 MIRUS®-Exchanger unterschiedlicher Chargen. Aus den Messwerten wurden mithilfe der in Excel (Microsoft) verwendeten Algorithmen Mittelwerte sowie die Standardabweichungen errechnet.

Tabelle 1: Variablen der Beatmungseinstellungen. Abk.: VA volatiles Anästhetikum, VCV volumenkontrollierte Ventilation, PCP druckkontrollierte Ventilation, MAC minimale alveoläre Konzentration.

Parameter	Werte
VA	Isofluran, Sevofluran
Beatmungsmodus	VCV, PCV
VA Konzentration MAC	0.5, 1.0, 1.5
Tidalvolumen	250 ml, 500 ml, 800 ml

Die Qualität des Narkosegasreflektors wurde als Reflexionsrate (RR) des Systems in Prozent des applizierten Narkosemittels (VA) definiert, die sich aus dem gemessenen VA-Verbrauch wie folgt berechnet (Haynes 2010):

$$RR (\%) = ((VA_{th} - VA_{act}) / VA_{th}) * 100$$

VA_{th} – theoretisch applizierte Menge an flüssigem Narkosemittel (VA) in ml pro Stunde bei gewählter MAC-Einstellung ohne Korrektur durch den Mac-Pilot®, was einem Verzicht auf einen Reflektor entspricht.

VA_{act} - Menge an tatsächlich verbrauchtem flüssigem Narkosemittel (VA) in ml pro Stunde bei Dosisanpassung durch den Mac-Pilot® und Verwendung des Reflektors.

Diese Formel geht also von einem theoretischen Verbrauch ohne Reflexion aus (VA_{th}) und vergleicht diesen mit dem tatsächlichen Verbrauch (VA_{act}). Der Unterschied ergibt den Reflexionsfaktor in Prozent. Der theoretische Verbrauch ist das applizierte flüssige Volumen über der Messzeit mit der eingestellten VA-Konzentration, wenn das gesamte applizierte VA bei der nächsten Expiration vollständig wieder abgeatmet würde (Steady State-Phase ohne Reflexion), also der Mac-Pilot® ohne Funktion wäre und kein Reflektor verwendet würde.

Die theoretisch nötige Menge an flüssigem VA über eine Stunde (VA_{th}) ohne jegliche Reflexion, aber mit der Annahme, dass das gesamte, angewandte VA auch zur Testlung transportiert wurde, wird mit folgender Formel kalkuliert (Haynes 2010):

$$VA_{th} (ml) = Vt \times BR \times VA / 100 \times 60 / GL-Fac$$

Vt - Tidalvolumen in ml

BR - Atemfrequenz in 1/min

VA - festgelegte Konzentration des VA in %

$GL-Fac$ - Transferfaktor vom Gas- in Flüssigkeitsvolumen in ml Flüssigkeit/ml Gas

$$GL-Fac (ml/ml) = 22400 / MM \times Dichte$$

MM - molare Masse des verbrauchten VA in g/mol

$Dichte$ - Relation zwischen Masse und Volumen des verbrauchten VA in g/ml

Die eigentliche Menge des verbrauchten flüssigen VA über eine Stunde während des durchgeführten Tests wird wie folgt berechnet:

$$VA_{act} \text{ (ml)} = (\text{Startgewicht} - \text{Endgewicht}) / \text{Dauer} \times \text{Dichte}$$

Startgewicht - Gewicht des MIRUS®-Controllers in Gramm vor Beginn der VA-Applikation

Endgewicht - Gewicht des MIRUS®-Controllers in Gramm am Ende der VA-Applikation

Dauer - Zeitpunkt am Ende der Applikation – Zeitpunkt zu Beginn der Applikation in Stunden

Dichte - Relation zwischen Masse in Gramm und Volumen in ml des verbrauchten VA (g/ml)

Für die Messungen wurden jeweils die errechneten Mittelwerte zugrunde gelegt.

2.2 Material und Methoden der unter klinischen Bedingungen erhobenen Daten

2.2.1 Analyse der retrospektiv ermittelten Datensätze

In einer retrospektiven Analyse wurden die Ergebnisse aller Datensätze bei Verwendung des MIRUS®-Systems bei beatmeten Patienten im Albertinen-Krankenhaus sowie an anderen Krankenhäusern analysiert. Dazu wurden die Anwendungseinstellungen und -ergebnisse aus den Eventlogdatenspeichern der eingesetzten MIRUS®-Geräte extrahiert. Die Daten wurden uns freundlicherweise von der TIM-GmbH in Andernach zur Auswertung überlassen.

Da ein besonderes Augenmerk auf den Gasverbrauch gelegt werden sollte, wurden die Datensätze von den im Labor erhobenen Daten mit denen von Patienten verglichen und die Einflussfaktoren analysiert:

1. Einflüsse des Tidalvolumens auf die Reflexionsrate (Labortechnische Versuchsreihe I).
2. Abhängigkeit der Reflexion des volatilen Anästhetikums vom Beatmungsmodus: Volumen- vs. druckkontrollierte Beatmung (labortechnische Versuchsreihe I & eventlogs).
3. Auswirkung des Atemmusters: VA-Verbrauch bei Spontanatmung vs. Beatmung (eventlogs).
4. Beeinflussung des Körpergewichts auf den VA-Verbrauch bei Patienten mit einem BMI <25 vs. >25 (eventlogs).
5. Effektivität des Reflektorinlays (Labortechnische Versuchsreihe I).
6. Veränderung des Reflexionsverhaltens nach konstruktiver Anpassung des Reflektors (labortechnische Versuchsreihen I und II).

Die genauen Schritte der Auswertung der Eventlogdaten werden im Anhang beschrieben. Zur einfacheren Darstellung werden die Verbrauchswerte der volatilen Anästhetika in den folgenden Kapiteln gerundet.

In einem zweiten Schritt wurden die retrospektiv erhobenen Verbrauchsdaten des MIRUS®-Systems anhand von acht ausgewählten Patienten und Patientinnen der Intensivstation des Albertinen-Krankenhauses in Hamburg analysiert. Neben der Abhängigkeit des Narkosemittelverbrauchs von den Beatmungsparametern Tidalvolumen und Frequenz bei kontrolliert beatmeten Patienten wurde insbesondere überprüft, ob das MacPilot®-System auch bei spontanatmenden Patienten mit schwankenden und unter Umständen auch hohen Atemfrequenzen eine sichere Narkosemittelzufuhr gewährleistete und wie sich unter diesen Bedingungen die Verbrauchsdaten des MIRUS®-Systems veränderten. Die Berechnung der Standardabweichungen erfolgte über den Excelbefehl „=STABW(von:bis)“ und der Auswahl der entsprechenden Datenliste. Der Übersichtlichkeit halber wurden sie lediglich in den Graphiken dargestellt.

3. Ergebnisse

Ausgewertet wurden Versuche mit dem MIRUS®-System im Beatmungsmodell unter labor-technischen Bedingungen sowie retrospektiv ermittelte Daten aus klinischen Anwendungen anhand von gespeicherten eventlogs der MIRUS®-Controller:

- Labortechnische Versuchsreihe I (37 Messungen mit Isofluran, 73 Messungen mit Sevofluran)
- Klinische Daten Albertinen-Krankenhaus (acht retrospektive Auswertungen der eventlogs von klinischen Anwendungen mit Isofluran)
- Klinische Daten Bochum (97 retrospektive Auswertungen der eventlogs von klinischen Anwendungen mit Sevofluran (n = 40) oder Isofluran (n = 57))
- Labortechnische Versuchsreihe II (dreimal sieben Tage durchgehende Messungen mit neu entwickelten Reflektoren unter Verwendung von Isofluran und Sevofluran).

Abhängigkeit des Reflexionsverhaltens vom gewählten volatilen Anästhetikum

Im direkten Vergleich der beiden volatilen Anästhetika zeigte sich sowohl unter labor-technischen als auch unter klinischen Bedingungen eine starke Diskrepanz zwischen den Isofluran- und Sevofluranverbräuchen, wobei der mittlere Isofluranverbrauch in allen Testreihen deutlich geringer war (Tab. 2 und Abbildung 2).

Eine Halbierung der Dosierung führte allerdings nicht zu einer Halbierung des Gasverbrauchs. Unter labor-technischen Bedingungen (labortechnische Versuchsreihe I, Tab. 2 und Abbildung 2) betrug der durchschnittliche Verbrauch von Isofluran 16 ml/h bei einer gewählten MAC-Einstellung von 1 und einem Tidalvolumen von 800 ml. Er reduzierte sich bei MAC 0,5 und gleichem Tidalvolumen zwar auf 6 ml/h, dies entsprach allerdings sogar einer Verbrauchsreduktion von 61 %. Somit konnte kein proportionales, aber lineares Verhältnis nachgewiesen werden. Für Sevofluran galt dies gleichermaßen. Hier lag der durchschnittliche Verbrauch unter MAC 1 bei 32 ml/h und unter MAC 0,5 bei 18 ml/h. Dies entspricht einer Reduzierung um 43 %. Allerdings zeigten sich trotz gleicher Versuchsbedingungen Abweichungen um bis zu 100 % zwischen den verwendeten Testsystemen (siehe Anhang, Tabelle 6 und 8).

Im Vergleich des mittleren Isofluranverbrauch unter labor-technischen und klinischen Bedingungen (Tab. 2, labortechnische Versuchsreihe I versus klinische Daten Albertinen-Krankenhaus) ergaben sich keine bedeutenden Unterschiede. In der Versuchsreihe I im Labor wurde ein durchschnittlicher Isofluranverbrauch von 16 ml/h (Einstellung MAC 1, Vt 800 ml)

ermittelt. Dieser zeigte sich gleichermaßen in den unter klinischen Bedingungen ermittelten Daten im Albertinen-Krankenhaus mit durchschnittlich 16 ml/h ein bei MAC 1. Die retrospektive Auswertung der eventlogs aus dem Klinikum Bochum ergaben bei gleichen Bedingungen (MAC 1) einen etwas geringeren durchschnittlichen Isofluranverbrauch von 12 ml/h (Tab. 2 und Abbildung 2). In den anderen Kliniken (Tab. 2) lag der durchschnittliche Isofluranverbrauch mit 14 ml/h bei MAC 1 und 7 ml/h bei MAC 0,5 vergleichbar hoch. Bei der Anwendung von Sevofluran waren die Unterschiede stärker ausgeprägt. Die im Labor gemessenen durchschnittlichen Verbräuche von 32 ml/h bei MAC 1 bzw. 18 ml/h bei MAC 0,5 wurden unter klinischen Bedingungen teilweise deutlich unterschritten. In Bochum beispielsweise wurde ein Verbrauchsdurchschnitt von 24 ml/h bei MAC 1 gemessen. Die Auswertung der eventlogs der anderen Kliniken zeigten einen ähnlichen durchschnittlichen Sevofluranverbrauch von 32 ml/h bei MAC 1 und 12 ml/h bei MAC 0,5.

Auch bei diesen Messungen zeigten sich zum Teil erhebliche Unterschiede zwischen den verwendeten MIRUS®-Exchangern, die nicht durch die klinischen Bedingungen erklärbar sind. Die Abweichungen zwischen den geringsten und den höchsten Verbräuchen betragen maximal 60 %.

Tabelle 2: Versuchsreihenergebnisse im Überblick. Nach Modifikation des Reflektors durch den Hersteller nahmen der durchschnittliche Isofluran- und Sevofluranverbrauch deutlich ab (siehe S.29). Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration, VA volatiles Anästhetikum.

Versuchsreihen	volatiles Anästhetikum	MAC	durchschnittlicher VA-Verbrauch (ml/h)
labortechnische Versuchsreihe I	Isofluran	1	16,1
	Sevofluran	1	31,9
	Isofluran	0,5	6,3
	Sevofluran	0,5	18,0
Albertinen-Krankenhaus, eventlogs	Isofluran	1	16,3
Bochum, eventlogs	Isofluran	1	12,0
	Sevofluran	1	23,8
andere Kliniken, eventlogs	Isofluran	1	13,8
	Sevofluran	1	32,0
	Isofluran	0,5	6,6
	Sevofluran	0,5	11,5
labortechnische Versuchsreihe II	Isofluran	1	3,7
	Sevofluran	1	17,1
	Isofluran	0,5	1,5
	Sevofluran	0,5	5,8

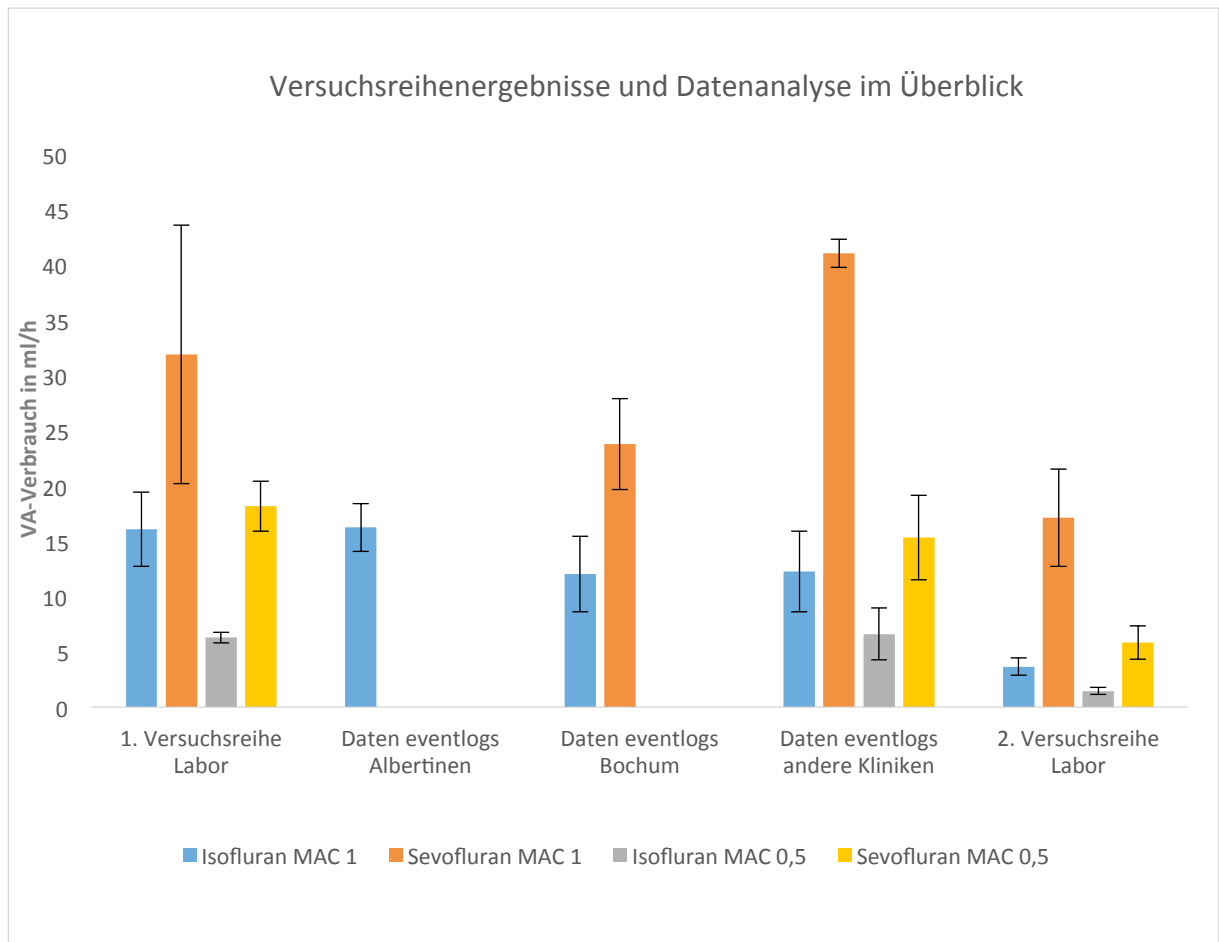


Abbildung 2: Versuchsreihenergebnisse und Datenanalyse im Überblick. Grafische Darstellung des mittleren Isofluran- bzw. Sevofluranverbrauchs, in ml/h (y-Achse), in den unterschiedlichen Versuchsreihen unter verschiedenen Gasdosierungen (MAC 0,5 bzw. 1) sowie der dazugehörigen Standardabweichungen. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration.

Reflexionsverhalten und Beatmungsparameter

Die gasartspezifischen Unterschiede hinsichtlich des Reflexionsverhaltens werden bei Veränderungen der Beatmungsparameter unter Laborbedingungen besonders deutlich (Abbildung 3). Die mittlere Reflexionsrate von Isofluran unter höheren Tidalvolumina nahm nur unwesentlich ab. Bei MAC 0,5 und einem Tidalvolumen von 500 ml betrug die mittlere Reflexionsrate 64 %, bei 800 ml Tidalvolumen 63 %. Bei niedrigem Tidalvolumen (500 ml) und Steigerung der Konzentration auf MAC 1 blieb die mittlere Reflexionsrate ebenfalls annähernd unverändert mit 63 %. Erst durch gleichzeitige Steigerung des Tidalvolumens von 500 ml auf 800 ml und Erhöhung der Gasdosierung von MAC 0,5 auf 1 verschlechterte sich das mittlere Reflexionsverhalten von Isofluran auf 48 %, wobei sich wiederum erhebliche Schwankungen zwischen den einzelnen MIRUS®-Exchangern zeigten (siehe Anhang, Tabelle 6).

Im Gegensatz hierzu zeigte sich das mittlere Reflexionsverhalten von Sevofluran weitaus anfälliger auf Veränderungen von Tidalvolumen und MAC-Einstellung. Bei gleichbleibender Konzentration (MAC 0,5) und Erhöhung des Tidalvolumens von 500 ml auf 800 ml nahm die Reflexionsrate bereits von 67 % auf 48 % ab. Auch die Erhöhung der MAC-Einstellung von 0,5 auf 1 führte bereits - bei gleichbleibendem Tidalvolumen von 500 ml - zu einem Rückgang der Reflexionsrate von 67 % auf 37 %. Der größte Abfall der Sevofluran-Reflexionsrate war bei hohen Tidalvolumina und hoher Gaskonzentration zu verzeichnen: die Beatmung mit einer MAC-Einstellung von 1 und einem Tidalvolumen von 800 ml verschlechterte die Reflexionsrate auf 23 %. Die Tabelle 8 im Anhang zeigt die hohen Abweichungen zwischen den verwendeten Exchangern trotz gleicher Beatmungseinstellungen.

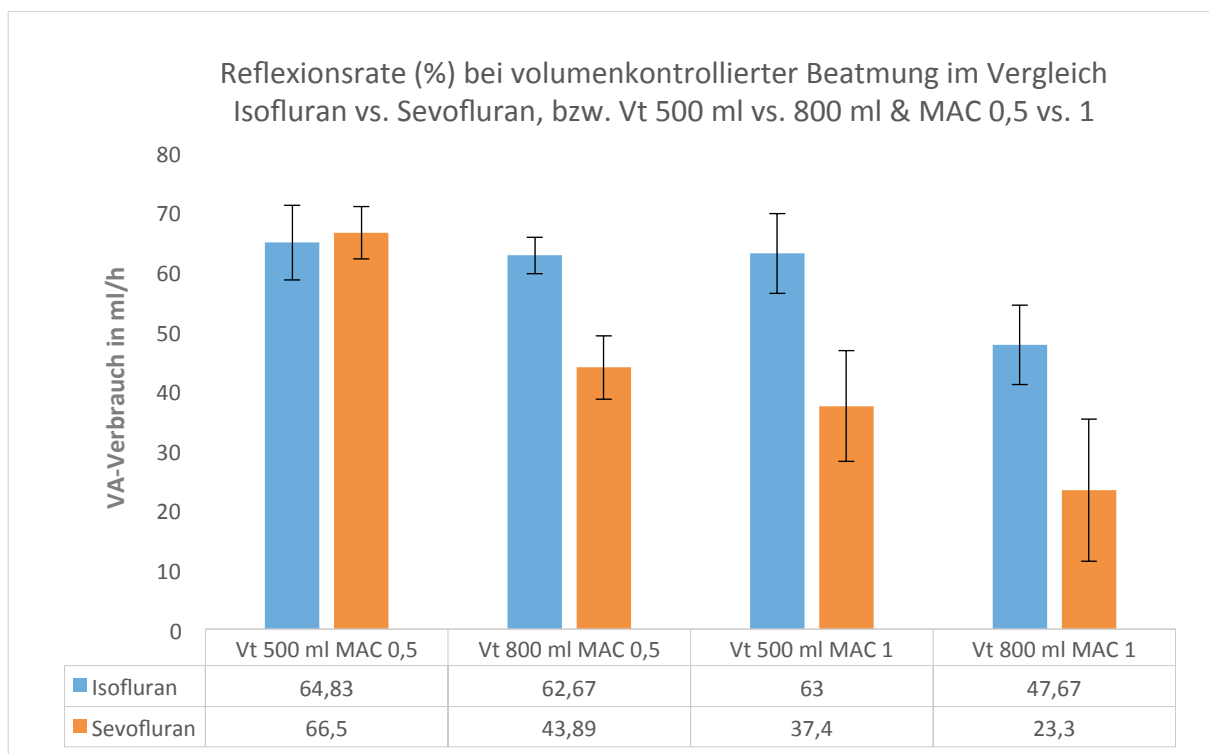


Abbildung 3: Mittlere Reflexionsrate (bei volumenkontrollierter Beatmung unter Laborbedingungen) im Vergleich Isofluran vs. Sevofluran. Basierend auf 18 Messungen mit Isofluran, davon n=6 mit MAC 0,5 und Vt 500 ml; n=3 mit MAC 0,5 und Vt 800 ml; n=6 mit MAC 1 und Vt 500 ml; n=3 mit MAC 1 und Vt 800 ml, sowie 25 Messungen mit Sevofluran, davon n=8 mit MAC 0,5 und Vt 500 ml; n=9 mit MAC 0,5 und Vt 500 ml; n=5 mit MAC 1 und Vt 500 ml; n=3 mit MAC 1 und Vt 800 ml. Die einzelnen Messungen sind in Tabelle 7 und 8 aufgeführt. Ihre Mittelwerte sind hier tabellarisch und grafisch eingefügt. Darstellung des deutlich stabileren Reflexionsverhaltens von Isofluran im Gegensatz zu Sevofluran, sowohl bei unterschiedlichen Tidalvolumina (500 ml; 800 ml) als auch Gasdosierungen (MAC 0,5; MAC 1). Zusätzlich zu den Mittelwerten sind die Standardabweichungen angegeben. Abk.: Vt Tidalvolumen, MAC minimale alveoläre Konzentration.

Für die Gegenüberstellung „großes Tidalvolumen vs. kleines Tidalvolumen“ wurden Messungen mit Isofluran im Labor unter volumenkontrollierter Beatmung durchgeführt. Hierbei erwies sich, wie in Abbildung 4 gezeigt, eine deutliche Abhängigkeit des VA-Verbrauchs von der Höhe der Tidalvolumina. Bei MAC 0,5 und einem Tidalvolumen von 500 ml betrug der mittlere VA-Verbrauch 4,3 ml/h. Nach Vergrößern des Tidalvolumens auf 800 ml stieg der mittlere Verbrauch um 2 ml/h auf 6,3 ml/h. Das entsprach einem gesteigerten Verbrauch um fast 47 %. Unter hoher VA-Konzentration (MAC 1) und Steigerung des Tidalvolumens von 500 auf 800 ml verdoppelte sich der mittlere VA-Verbrauch sogar nahezu. Er stieg von 8,3 ml/h bei einem Tidalvolumen von 500 ml um fast 95 % auf 16,1 ml/h bei einem Tidalvolumen von 800 ml an. Zu beachten sind auch hier die starken Abweichungen zwischen den unterschiedlichen MIRUS®-Exchangern.

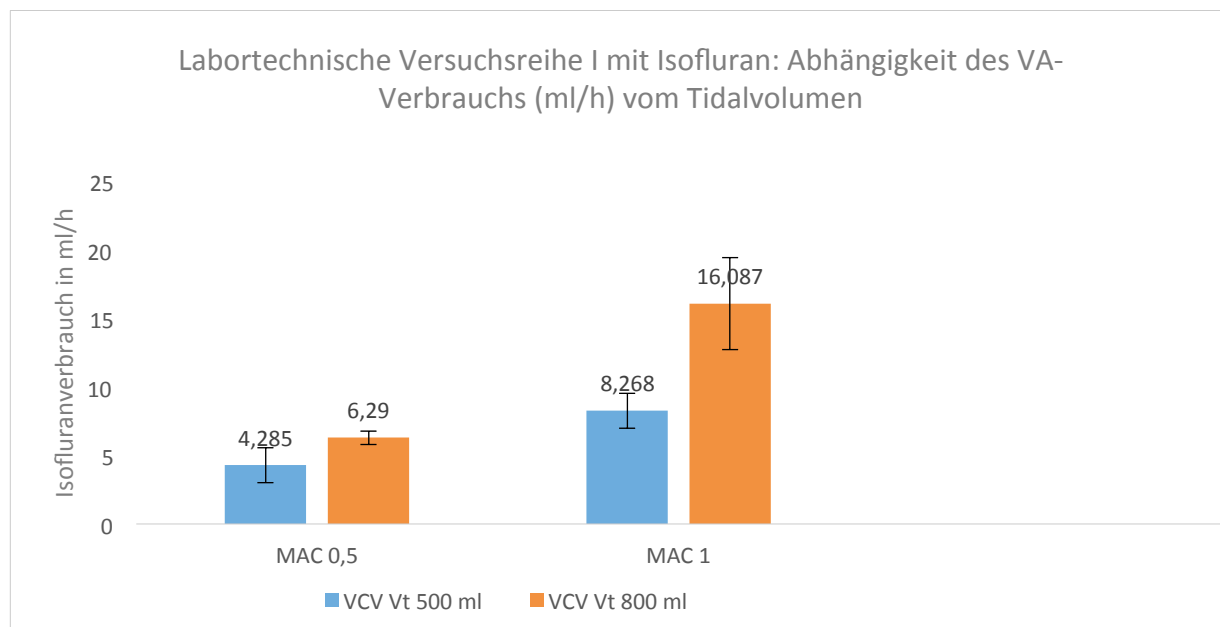


Abbildung 4: Labortechnische Versuchsreihe I mit Isofluran unter volumenkontrollierter Beatmung. Gegenüberstellung des mittleren VA-Verbrauchs (ml/h) sowie der Standardabweichungen bei kleinem (500 ml) und großem (800 ml) Tidalvolumen. Bis zu 95%-ige Zunahme des Gasverbrauchs bei großem Tidalvolumen. Abk.: VA volatiles Anästhetikum, VCV volumenkontrollierte Ventilation, Vt Tidalvolumen, MAC minimale alveoläre Konzentration.

Abhängigkeit des Reflexionsverhaltens vom Beatmungsmodus

Die Frage der Abhängigkeit des Reflexionsverhaltens vom Beatmungsmodus wurde sowohl unter labortechnischen Bedingungen (Abbildung 5) als auch durch die Analyse der eventlogs von beatmeten Patienten des Albertinen-Krankenhauses untersucht (Abbildung 6). Hierbei wurden die VA-Verbräuche bei vergleichbaren Tidalvolumina zwischen volumen- und druckkontrollierter

Beatmung gemessen. Dabei zeigte sich ein durchschnittlicher Sevofluranverbrauch (bei 500 ml Tidalvolumen und MAC 0,5) unter volumen- und druckkontrollierter Beatmung von jeweils etwa 6 ml/h. Eine Erhöhung der Gaskonzentrationen auf MAC 1 führte dagegen im Mittel zu einer erheblichen Steigerung des Sevofluranverbrauchs bei volumenkontrollierter Beatmung. Er lag mit 22,2 ml/h im Mittel (500 ml Tidalvolumen) mehr als doppelt so hoch wie unter druckkontrollierter Beatmung mit 9,5 ml/h, wobei die Werte in Abhängigkeit vom Exchanger erheblich variierten. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch bei höheren Tidalvolumina (800 ml): Während sich bei MAC 1 mit 31,9 ml/h im Mittel unter volumen- bzw. 31,1 ml/h unter druckkontrollierter Beatmung kaum Unterschiede abzeichneten, fand sich im Gegensatz dazu bei MAC 0,5 fast eine Verdopplung des VA-Verbrauchs zwischen den beiden Beatmungsmodi. Unter volumenkontrollierter Beatmung betrug er im Mittel 18,2 ml/h im Vergleich zum durchschnittlichen VA-Verbrauch mit 10,8 ml/h unter druckkontrollierter Beatmung.

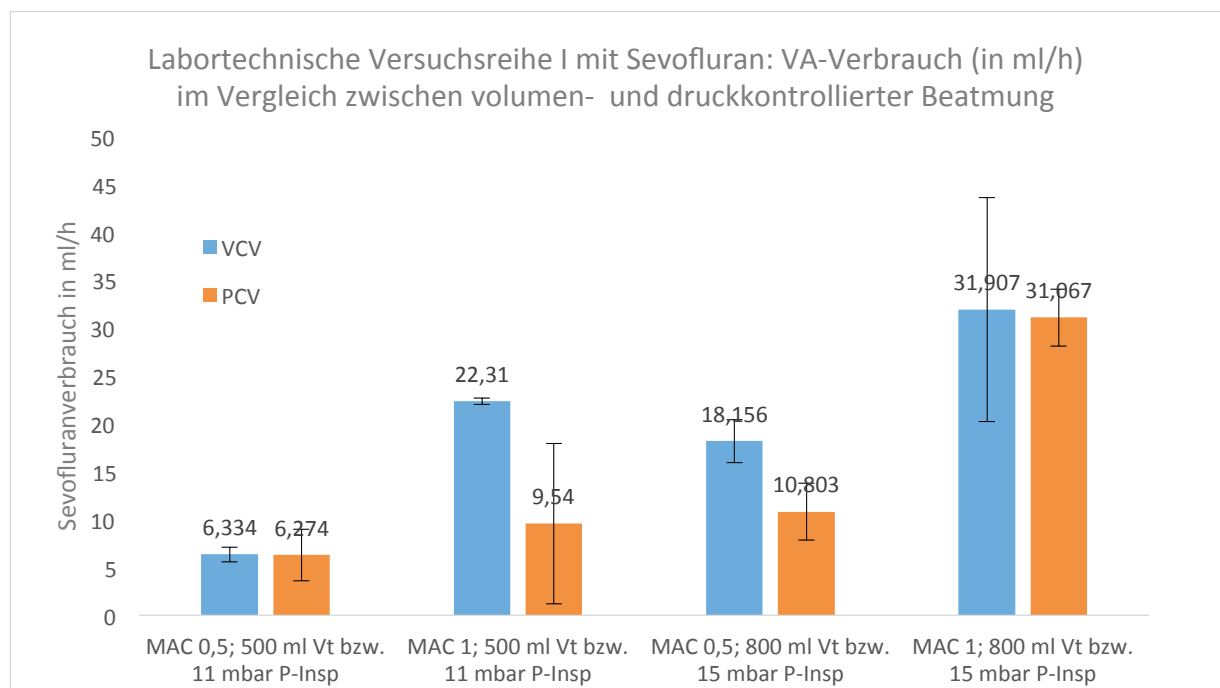


Abbildung 5: Labortechnische Versuchsreihe I mit Sevofluran, mittlerer VA-Verbrauch und Standardabweichung in ml/h. Im Vergleich zur druckkontrollierten Beatmung durchschnittlich höherer Sevofluranverbrauch unter gleichwertiger volumenkontrollierter Beatmung. Eine druckkontrollierte Beatmung mit einem inspiratorischen Druck von 11 mbar erzeugt annähernd das gleiche Atemminutenvolumen bei gleicher Atemfrequenz (z. B. 12/min) wie eine volumenkontrollierte Beatmung mit einem gewählten Tidalvolumen von 500 ml. Gleiches gilt für einen Inspirationsdruck von 15 mbar und einem Tidalvolumen von 800 ml. Abk.: VA volatiles Anästhetikum, VCV volumenkontrollierte Ventilation, PCV druckkontrollierte Ventilation, P-Insp inspiratorischer Druck, Vt Tidalvolumen, MAC minimale alveoläre Konzentration.

Die Analyse der Verbrauchsmessungen von Patienten des Albertinen-Krankenhauses zeigte bei drei von vier Patienten unter MAC-1-Bedingungen im Mittel geringfügig höhere VA-Verbräuche unter volumen-kontrollierter im Vergleich zur druckkontrollierten Beatmung. Sie lassen jedoch aufgrund der hohen Standardabweichungen keine allgemeine Aussage zu (Abbildung 6). Eine retrospektive Analyse der eventlogs der anderen Kliniken war leider nicht möglich, da in den eventlogs nicht zwischen volumen- und druckkontrollierter Beatmung unterschieden wurde.

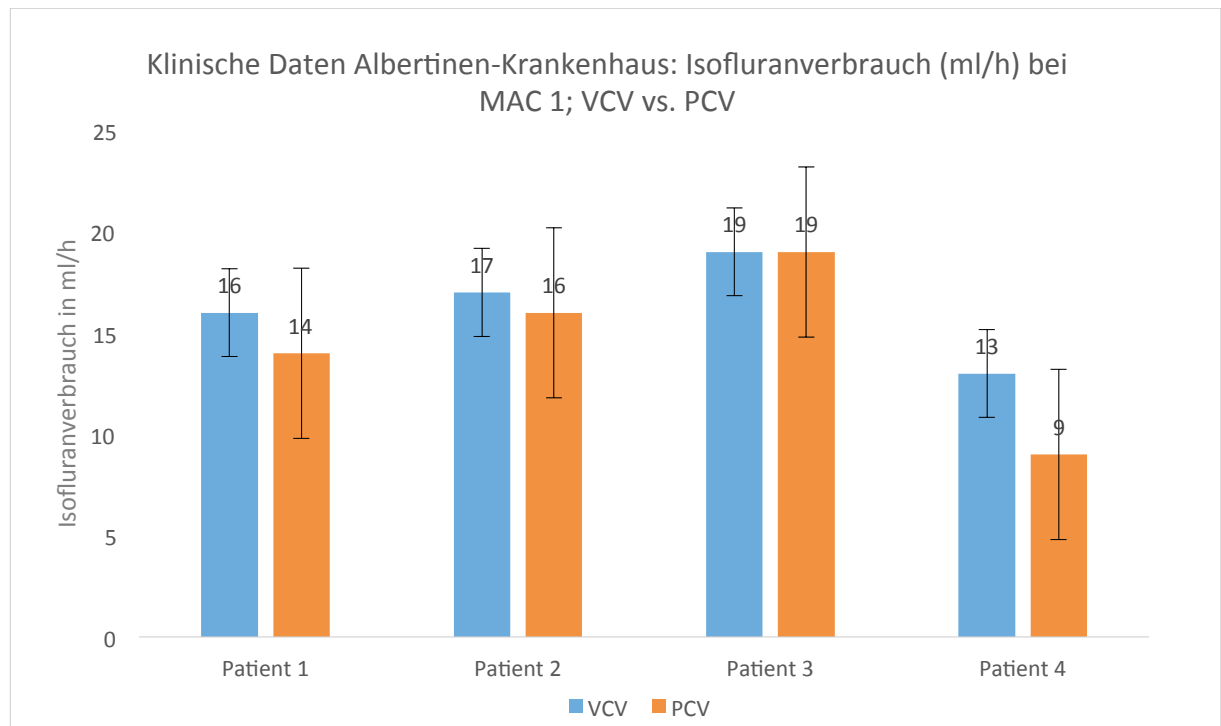


Abbildung 6: Klinische Daten Albertinen-Krankenhaus; Mittlerer Isofluranverbrauch und Standardabweichungen (ml/h) bei MAC 1; VCV vs. PCV. Gegenüberstellung des Isofluranverbrauchs bei volumen- und druckkontrollierter Beatmung. Es zeigen sich keine gravierenden Unterschiede. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration, VCV volumenkontrollierte Ventilation, PCV druck-kontrollierte Ventilation.

Auswirkung von Spontanatmungsaktivitäten auf das Reflexionsverhalten

Die Auswertungen der eventlogs ergaben bei sechs von zehn Anwendungen mit Sevofluran in abgestuften Konzentrationen einen höheren Sevofluranverbrauch unter Spontanatmung (Tab. 3). Die folgenden *matched pairs* wurden unabhängig vom Patientenalter, -geschlecht oder -körpergewicht gebildet. Der Fokus der Suche und somit die Gemeinsamkeit der Pärchen lag im gleichen Sedierungsgrad anhand der eingestellten MAC. Bei den gewählten Pärchen sollten gleiche VA-Konzentrationen vorliegen, um eine vergleichbare Situation anzustreben, in der man den Verbrauch bei Spontanatmung dem Verbrauch eines beatmeten Patienten gegenüberstellen kann.

Tabelle 3: Mittlerer Sevofluranverbrauch in ml/h unter Spontanatmung vs. Beatmung, bei unterschiedlichen MAC-Werten. In der Auflistung der matched pairs zeigten sich bei sechs von zehn Patienten höhere Sevofluranverbrauchswerte unter Spontanatmung. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration.

	Sevofluranverbrauch in ml/h bei Spontanatmung		Sevofluranverbrauch in ml/h unter Beatmung
MAC 0,2	1,3	>	1,2
	3,9	>	2,8
MAC 0,4	16,1	>	8,8
	11,9	<	16,3
MAC 0,6	25,9	>	23,8
	11,6	<	16,7
MAC 0,8	35,8	>	31,3
	28,4	>	23,9
MAC 1	23,5	<	40,3
	24,9	<	42,0

Auf alle Auswertungen der eventlogs (n = 40) bezogen, konnte dieses Verhältnis allerdings nicht bestätigt werden. Hier lag der durchschnittliche Sevofluranverbrauch unter Spontanatmung und einem gemittelten MAC-Wert von 0,53 bei 16,7 ml/h. Annähernd gleich hoch wurde der durchschnittliche Sevofluranverbrauch unter Beatmung und einem gemittelten MAC-Wert von 0,55 mit 17,6 ml/h bestimmt.

Um den unterschiedlichen Verbrauch von Isofluran bei Spontanatmung bzw. kontrollierter Beatmung zu untersuchen, wurden ebenfalls *matched pairs* nach dem selben Auswahlkriterium aus den eventlogs bestimmt (Tab. 4). Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus den Sevofluran-Paaren zeigte sich hier in vier von sechs Fällen ein höherer VA-Verbrauch bei beatmeten Patienten.

Tabelle 4: Isofluranverbrauch in ml/h unter Spontanatmung vs. Beatmung bei unterschiedlichen MAC-Werten. 2/3 der matched pairs - Patienten hatten einen höheren Isofluranverbrauch unter Beatmung. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration.

	Spontanatmung		Beatmung
MAC 0,5	6,5	<	6,7
MAC 0,6	5,3	<	5,9
MAC 0,7	8,0	>	5,1
MAC 0,8	16,5	<	19,2
MAC 0,9	8,2	>	5,2
MAC 1	18,5	<	20,8

In Bezug auf alle (n=57) klinischen Messungen mit Isofluran, die über die eventlogs nachvollzogen wurden, kristallisierte sich allerdings - im Gegensatz zu den herausgesuchten Paaren - ein höherer Isofluranverbrauch bei den spontanatmenden Patienten heraus.

Der durchschnittliche Isofluranverbrauch unter Spontanatmung lag bei einem mittleren MAC-Wert von 0,73 bei 10 ml/h. Um 20 % geringer war der durchschnittliche Isofluranverbrauch der beatmeten Patienten. Bei einem mittleren MAC-Wert von 0,73 betrug er nur 8 ml/h.

Letztlich sind aber alle Ergebnisse aufgrund der hohen Standardabweichungen kaum als valide zu bezeichnen. Sie zeigen zwar Tendenzen auf, weisen aber in erster Linie auf fertigungstechnische Probleme bei den MIRUS®-Exchangern hin.

Einfluss des BMI auf den VA-Verbrauch

Zur Beurteilung der Abhängigkeit des Narkosemittelverbrauchs vom Body Mass Index wurden fünf Patienten aus der eventlog-Gruppe mit einem BMI > 25 mit fünf Patienten aus der Bochum-Gruppe mit einem BMI < 25, die alle mit Isofluran (MAC 0,9-1) beatmet wurden, verglichen. Wie in Abbildung 7 zu sehen, ließ sich hier kein lineares Verhältnis entnehmen. Ein Trend zu einem höheren Isofluranverbrauch bei einem größeren BMI ist allerdings ersichtlich.

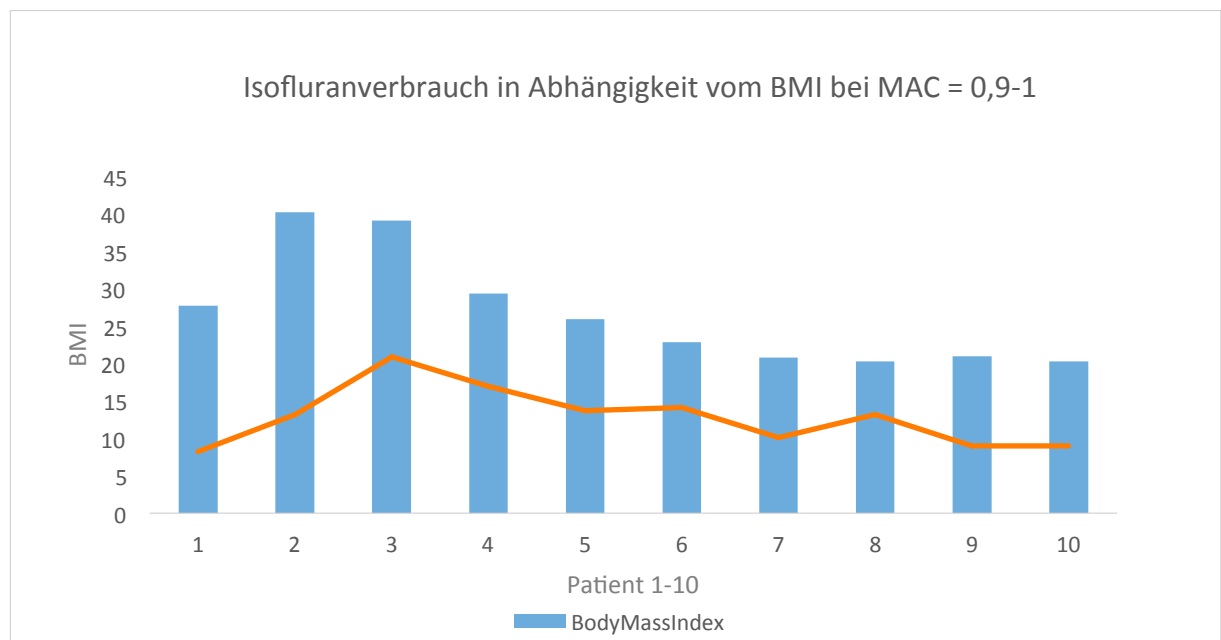


Abbildung 7: Auswirkung des BMIs > 25 bzw. < 25 auf den Isofluranverbrauch bei MAC 0,9-1. Proportionale Zunahme des Isofluranverbrauchs zum BMI des Patienten. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration, BMI Body Mass Index.

Für die Abschätzung des Sevofluranverbrauchs wurden zwei Patienten aus der eventlog-Gruppe mit einem BMI > 25 zwei Patienten aus der Bochum-Gruppe mit einem BMI < 25 gegenübergestellt. Auch hier zeichnete sich kein lineares Verhältnis ab. Dennoch ging ein größerer BMI mit einem deutlich höheren Sevofluranverbrauch einher (Abbildung 8).

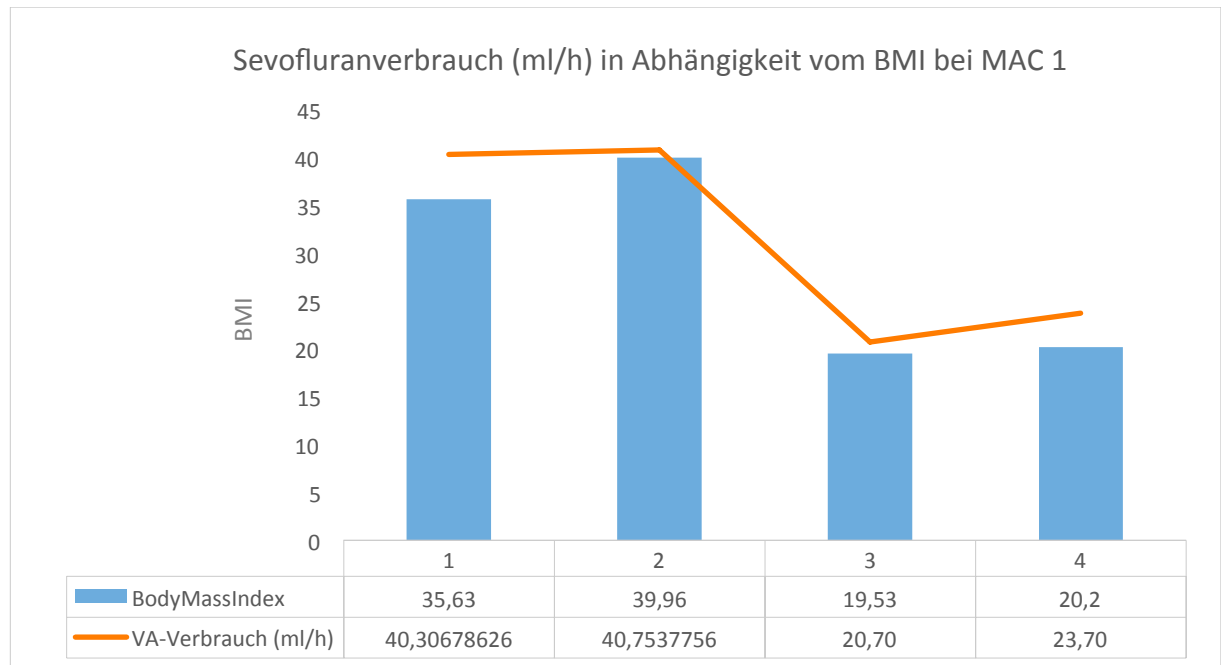


Abbildung 8: Auswirkung des BMIs > 25 bzw. < 25 auf den Sevofluranverbrauch (ml/h) bei MAC 1. Deutliche Abhängigkeit des mittleren Sevofluranverbrauchs vom Körpergewicht des Patienten. Die Zahlen 1-4 bezeichnen die Patienten. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration, BMI Body Mass Index, VA volatiles Anästhetikum.

Einfluss des Reflexionsmaterials auf das Reflexionsverhalten

Aufgrund der hohen Standardabweichungen – insbesondere unter labortechnischen Bedingungen – führten wir eine zusätzliche Untersuchung durch, die die Reflexionskapazität des eingesetzten Kohlenstoffmaterials verifizieren sollte. Dazu wurden fünf Versuche im Labor mit Reflektoren ohne Kohlenstoffvlies durchgeführt. Wie erwartet, war das Reflexionsverhalten der „entkernten“ Reflektoren ohne Kohlenstoffvlies ineffizienter als das der Original-Reflektoren aus den labortechnischen Versuchsreihen I (Tab. 5). Der Einfluss des Kohlenstoffvlieses auf das Reflexionsverhalten war somit - auch unter Berücksichtigung der hohen Standardabweichungen - geringer als vermutet. Bei einer MAC-Einstellung von 0,5 nahm der Isofluranverbrauch nach Entfernen des Vliesmaterials lediglich um 11 % zu. Stärker waren die Auswirkungen bei MAC 1: Hier stieg der VA-Verbrauch um 35 % an (Abbildung 9).

Tabelle 5: Testreihen mit einem Reflektor ohne Kohlenstoffvlies. Nur geringfügige Zunahme des VA-Verbrauchs in den Messungen mit fehlendem Kohlenstoffvlies unter niedrigen Gasdosierungen im Vergleich zur labortechnischen Versuchsreihe I (siehe Tabelle 6 im Anhang). Abk.: VCV volumenkontrollierte Ventilation, VA volatiles Anästhetikum, Vt Tidalvolumen, Af Atemfrequenz, MAC minimale alveoläre Konzentration.

Beatmungsmodus	VA	Vt (ml)	Af (1/min)	MAC	Reflexionsrate (%)	VA-Verbrauch (ml/h)
VCV	Isofluran	500	12	0,5	65	3,3
VCV	Isofluran	500	12	0,5	49	4,7
VCV	Isofluran	500	12	0,5	28	6,3
VCV	Isofluran	500	12	1	34	11,8
VCV	Isofluran	500	12	1	34	10,5

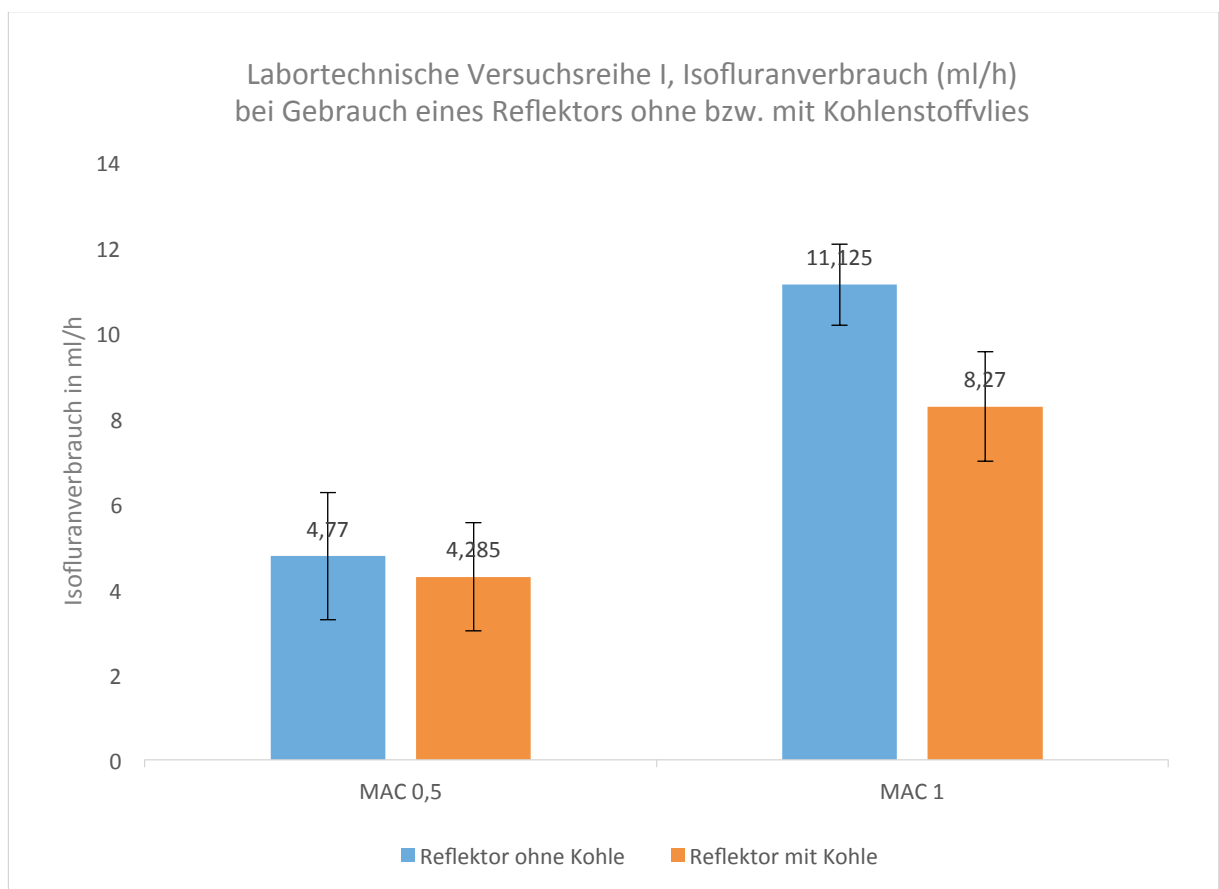


Abbildung 9: Labortechnische Versuchsreihe I: Tests mit Isofluran und einem Reflektor ohne bzw. mit Kohlenstoffvlies. V. a. unter hoher Gasdosierung deutlich erhöhter Isofluranverbrauch bei Gebrauch eines Reflektors ohne Kohlenstoffvlies. Die hier aufgeführten Verbrauchszahlen der Messungen mit Vlies-Reflektoren sind Mittelwerte aller Messungen aus der ersten labortechnischen Versuchsreihe mit Isofluran, volumenkontrolliert, einem Tidalvolumen von 500 ml und MAC 0,5 bzw. 1 inklusive ihrer Standardabweichungen. Als Referenz wurden die Isofluranverbrauchswerte aus den ersten labortechnischen Versuchsreihen mit Kohlenstoffvlies genommen. Um die Vergleichbarkeit zu wahren wurden die Versuchsreihen mit den gleichen Einstellungen gewählt: VCV, Vt 500 ml, MAC 0,5 bzw. 1. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration.

Nach Information des Herstellers über die erhebliche und nicht erklärbare Variabilität des Reflexionsverhalten der MIRUS®-Exchanger – insbesondere unter Laborbedingungen – lieferte der Hersteller MIRUS®-Exchanger, bei denen nach Angaben des Herstellers Modifikationen des Reflektors vorgenommen worden waren. In der Tat resultierte daraus eine deutliche Verbesserung des Reflexionsverhaltens mit annähernder Halbierung des Gasverbrauchs. Die Verbrauchsreduktion fand sich im direkten Vergleich zu der labortechnischen Versuchsreihe I sowohl für Isofluran, als auch für Sevofluran (Abbildung 10).

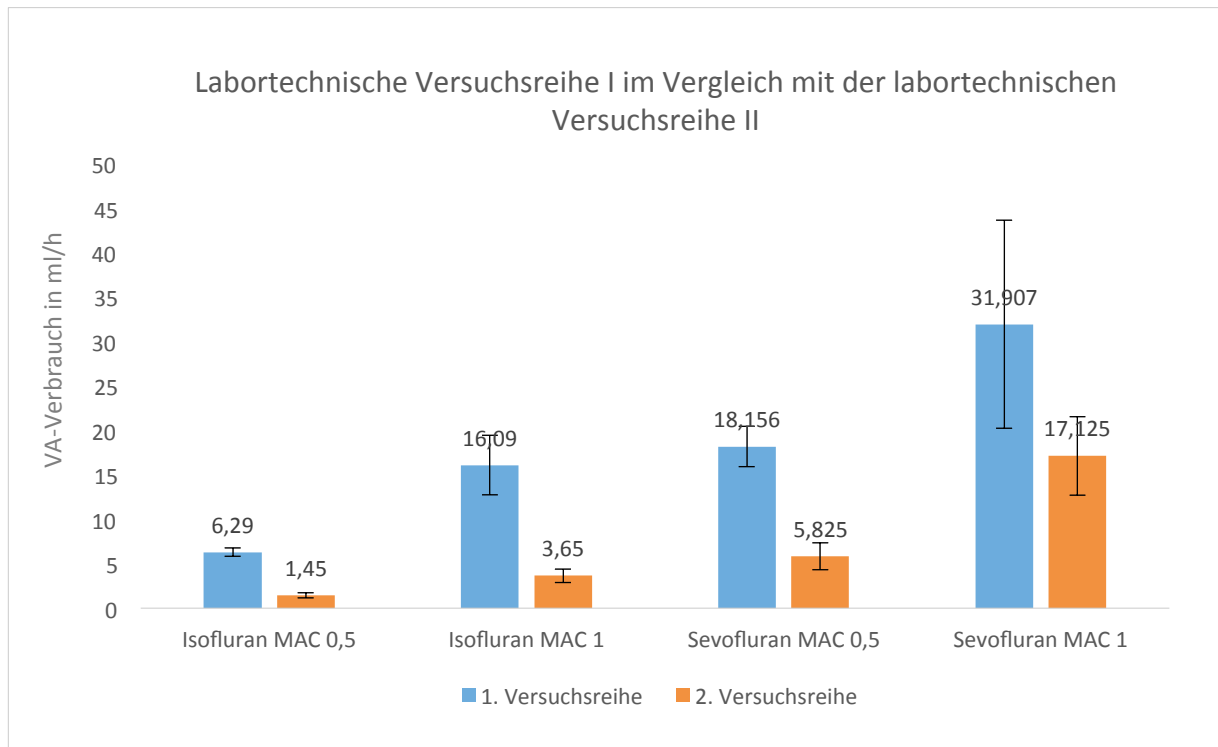


Abbildung 10: Ursprünglicher vs. optimierter Reflektor. Signifikante mittlere Verbrauchsreduktion beider volatilen Anästhetika bei Einsatz des modifizierten Reflektors. Die Messungen fanden unter volumenkontrollierter Beatmung statt. In beiden Versuchsreihen galten Af 12/min, I:E 1:2 und PEEP 5 mbar. In der ersten labortechnischen Versuchsreihe betrug das gewählte Tidalvolumen 800 ml, in der zweiten sogar 1000 ml. Der eingestellte flow in der ersten Versuchsreihe lag bei 20-50 l/min, in der zweiten Testreihe sogar bei 60 l/min. Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen. Abk.: MAC minimale alveoläre Konzentration, VA volatiles Anästhetikum.

Die Optimierung des Reflektors zeigte sich vor allem bei niedrigem MAC-Wert. So lag der mittlere Isofluranverbrauch bei MAC 0,5 in der labortechnischen Versuchsreihe I (mit altem Reflektor) bei 6,3 ml/h. Nach Modifikation des Reflektors reduzierte sich der mittlere Verbrauch in der zweiten labortechnischen Versuchsreihe um 77 % auf 1,5 ml/h. Bei höherer Isoflurankonzentration (MAC 1) entsprach die mittlere Verbrauchsreduktion ebenfalls 77 % und

sank von 16,1 ml/h in der ersten Versuchsreihe auf 3,7 ml/h in der zweiten Versuchsreihe. In der Anwendung mit Sevofluran waren die Ergebnisse ähnlich. Bei MAC 0,5 betrug der mittlere Verbrauch in der ersten Versuchsreihe im Labor 18,2 ml/h und konnte in der zweiten Versuchsreihe im Mittel um 68 % auf 5,8 ml/h reduziert werden. Bei MAC 1 verminderte sich der mittlere Sevofluranverbrauch von 31,9 ml/h in der ersten, auf 17,1 ml/h in der zweiten labortechnischen Versuchsreihe. Dies entsprach einer mittleren Verbrauchsreduktion von 46 %.

Dennoch zeigten auch diese Untersuchungen, dass die Leistungsfähigkeit zwischen den einzelnen MIRUS®-Exchangern stark variierte. Dies sowie auch die klinischen Auswertungen im Albertinen-Krankenhaus und in anderen Krankenhäusern führte letztlich zu einem Rückruf aller MIRUS®-Exchanger bzw. des gesamten MIRUS®-Systems vom deutschen und internationalen Markt mit gleichzeitigem Erlöschen der Betriebserlaubnis. Auf die ursprünglich geplanten, weiteren klinischen Untersuchungen am Patienten musste verzichtet werden.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung von Kenndaten des MIRUS®-Systems, eines elektronisch gesteuerten Geräts zur Applikation von Anästhesiegasen zur Sedierung von beatmeten Patienten auf der Intensivstation.

Bislang stand für die routinemäßige Sedierung von beatmeten Patienten mit volatilen Anästhetika auf der Intensivstation lediglich das System AnaConDa® zur Verfügung. Hierbei handelt es sich um ein Kunststoffgehäuse mit einem innenliegenden sog. Reflektor sowie einem Evaporator, der – ähnlich wie ein *heat- and moisture exchanger* (HME) – zwischen dem Y-Stück des Beatmungssystems und dem Tubus platziert wird. Das flüssige Narkosemittel wird mittels einer Motorspritzenpumpe, wie sie üblicherweise zur intravenösen Applikation von Medikamenten benutzt wird, kontinuierlich in den porösen Kunststoff des Evaporators injiziert. Dort verdampft es und gelangt mit der Inspirationsluft in die Lungen des Patienten. Da Narkosegase nur zu einem sehr geringen Teil verstoffwechselt werden, enthält das Expirationsgas aus der Lunge des Patienten einen hohen Narkosegasanteil. Dieser wird in dem aus Carbonfasern bestehenden Reflektor zu einem großen Teil reversibel gespeichert und in die nachfolgende Inspiration zurückgeführt. Ziel dieser Maßnahmen ist einerseits die Reduzierung von Kosten – Narkosegase sind teuer – andererseits die weitestgehende Elimination der Narkosegase aus der Expirationsluft. Denn Intensivrespiratoren verfügen im Gegensatz zu Narkosegeräten in Operationssälen nicht über Narkosegasfortleitungssysteme in die Außenatmosphäre, sondern entlassen die Expirationsgase ungefiltert in die umgebende Raumluft. Als Nachteil des Systems wird die ungenaue und von zahlreichen Faktoren abhängige Narkosemittelzufuhr genannt. Hierdurch resultieren unbemerkt unerwünschte Unter- und Überdosierungen. Nicht zuletzt diese Gründe stehen offenbar einer flächendeckenden Verbreitung des Systems entgegen, obgleich in der Literatur die Vorteile des Systems in zahlreichen Publikationen (u. a. Tempia et al. 2003) hervorgehoben werden. Bereits 2001 berichteten Enlund et al. über erste positive, klinische Anwendungen des AnaConDa®-Systems bei 16 Patienten. Bei einem geringen Narkosemittelverbrauch ließen sich alle Sedierungsgrade sowie schnelle Veränderungen der Sedierungstiefe realisieren, bei einer geringen Umgebungsbelastung sowie ohne Notwendigkeit eines Kohlenstoffdioxidabsorbers.

Das MIRUS®-System ist mit dem AnaConDa®-System kaum zu vergleichen. Es besteht aus mehreren Komponenten: dem MIRUS®-Controller zur elektronischen Applikation von

gasförmigen Narkosegasen in das Beatmungssystem und deren Monitoring, dem MIRUS®-Reflektor zur reversiblen Speicherung von Narkosegasen aus der Expirationsluft sowie dem MIRUS®-Filter zur hygienischen Trennung des MIRUS®-Systems vom Patientensystem. Intensivrespirator und MIRUS®-Controller sind durch eine *interface-line* mit mehreren Druckschläuchen zur Messung der ventilatorischen Parameter und Steuerung der Elektronik am Beatmungsschlauch anknüpfend miteinander verbunden. Damit ist das MIRUS®-System erheblich aufwendiger und technisch komplexer als das AnaConDa®-System.

Der MIRUS®-Reflektor wird zwar auch zwischen Endotrachealtubus und Y-Stück platziert, das Narkotikum wird jedoch nicht flüssig, sondern bereits gasförmig aus einem elektronischen Verdampfer zugeführt. Die gewünschte Dosierung ist am Controller exakt einstellbar. Der Anästhetikum-Sattdampf wird über die *interface*-Leitung appliziert. Durch die gasförmige Applikationsweise können mit dem MIRUS® alle gängigen Narkosegase - Isofluran, Sevofluran und Desfluran - appliziert werden. Das AnaConDa®-System ermöglicht dagegen nur die Applikation von Isofluran und Sevofluran, da Desfluran aufgrund seines niedrigen Siedepunktes (23 Grad Celsius) nicht in flüssiger Form mittels Motorspritzenpumpe verabreicht werden kann.

Die Reflektoren der beiden Rezirkulationssysteme unterscheiden sich zwar in Form und Aufbau, nicht jedoch in ihrer Funktion. Der ovale Anästhesiegasfilter der AnaConDa® besteht aus zwei Lagen aktivierter Carbonfasern, in die ein HME integriert ist. Der runde Anästhesiegasfilter des MIRUS®-Geräts besteht aus reinen Carbonfasern. Während das AnaConDa®-System als Einmalartikel lediglich für den Gebrauch an einem Patienten vorgesehen ist und danach verworfen werden muss, kann der MIRUS®-Reflektor nacheinander für mehrere Patienten bis zu einer Dauer von maximal sieben Tagen eingesetzt werden. Die hygienische Trennung wird durch einen dem Reflektor vorgeschalteten HME-Filter erzielt, der für jeden neuen Patienten sowie nach 48 h ausgetauscht werden sollte.

Die Sedierung von Patienten mit dem AnaConDa®-System gestaltet sich problematisch, da die gewünschte Sedierungstiefe nicht vorgewählt werden kann. Stattdessen wird die Förderrate der Motorspritzenpumpe anhand von klinischen Parametern oder unter Zuhilfenahme einer Tabelle solange korrigiert, bis eine zufriedenstellende Sedierung nach klinischen Kriterien erreicht wird. Dieser Vorgang ist zeitaufwendig und birgt das Risiko von fehlerhafter Sedierungstiefe. Insbesondere die Übersedierung ist gefürchtet, da sie zur erheblichen Kreislaufdepression führen

kann. Zudem kann eine unbemerkte Übersedierung die Spontanatmungskompetenz des Patienten einschränken, das Erkennen von Komplikationen erschweren, die neurologische Beurteilbarkeit stören sowie die Entwöhnungsphase vom Respirator verlängern.

Die Messung der Sedierungstiefe mithilfe der computergestützten EEG-Analyse via Bispektral-Index (BIS), wie sie sich während der Narkose etabliert hat, ist für die Intensivmedizin keine gangbare Alternative. Messungen bei der angestrebten Sedierungstiefe sind aufgrund der Mobilität leicht sedierter Patienten technisch schwierig durchzuführen, ungenau, artefaktbehaftet und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit nicht ausreichend validiert.

Als großes Problem beim Einsatz der AnaConDa® muss zudem beachtet werden, dass Veränderungen der Atemvolumina zu schwer vorhersehbaren Veränderungen der alveolären Gaskonzentration und damit der Narkose- bzw. Sedierungstiefe führen. Hierdurch sind ständige manuelle Korrekturen der Infusionsrate des flüssigen Anästhetikums erforderlich. Angesichts der angespannten Personalsituation im klinischen Alltag führt dies dazu, dass die eigentlich gewünschte Sedierungstiefe nur selten erreicht wird. Stattdessen sind die Patienten oft über- oder untersediert.

Diese Problematik wird mit dem MIRUS®-System elektronisch gelöst. Die MIRUS®-Kontrolleinheit erlaubt die Einstellung der gewünschten endtidalen Narkosemittelkonzentration, die unabhängig von Atemvolumenschwankungen konstant gehalten wird. Ermöglicht wird dies durch die elektronische Steuerung und Regelung der Gasapplikation unabhängig von Gasflow, Frequenz und Atemvolumina, die kontinuierlich gemessen und angezeigt werden. Zur Überwachung der eingestellten Narkosetiefe werden im integrierten Gasmonitor die inspiratorische und endexpiratorische Konzentration kontinuierlich angezeigt. Da die endexpiratorische oder auch endtidale Konzentration der alveolären Konzentration gleichzusetzen ist, erlaubt ihre Messung eine kontinuierliche, vor allem aber valide und zuverlässige Aussage zur aktuellen Narkosetiefe (Eger et al. 1965). Damit entfällt auch die Notwendigkeit zur anderweitigen Messung der Sedierungstiefe wie z. B. mit dem artefaktbehafteten EEG-Monitoring. Das heißt, die Sedierungstiefe kann mithilfe der gewählten MAC-Einstellung weitestgehend vorgegeben und überwacht werden.

Dieser Sachverhalt muss als einer der wesentlichen Vorteile gegenüber dem AnaConDa®-System gesehen werden. Denn hierbei kann die Narkosegaskonzentration theoretisch zwar auch mit einem externen Gasmonitor gemessen werden. Die ermittelten Daten sind jedoch selbst bei Verwendung eines patientenseitig installierten externen Gasmonitorings offenbar nicht valide

(Bellgardt et al. 2013), da die Gefahr falsch hoher Messungen der endtidalen VA-Konzentration durch Ansammlung von flüssigem Anästhesiegas im Totraum der AnaConDa® besteht. Des Weiteren können unkalkulierbaren Verwirbelungen im System auftreten, die keine exakte Differenzierung zwischen In- und Expirationsgas erlauben (Meiser et al. 2009). Abgesehen davon, kann das System auch ohne Gasmonitoring betrieben werden, wodurch grundsätzlich lebensbedrohliche Fehldosierungen möglich sind.

Daraus folgt, dass das AnaConDa®-System keine exakte Steuerung der Sedierungstiefe anhand der alveolären Konzentration erlaubt und somit potentiell patientengefährdende Situationen vorprogrammiert sind. Dies ist ein Grund dafür, dass sich das Konzept der Sedierung mit volatilen Anästhetika – trotz aller Vorzüge gegenüber der intravenösen Sedierung - bislang in der klinischen Routine noch nicht flächendeckend durchsetzen konnte.

Potentiell gefährlich erscheint beim AnaConDa®-System auch die Applikation der Narkosegase in flüssiger Form. Allein schon aufgrund der physikalischen Eigenschaften von Narkosegasen muss die Applikation von Gasen in flüssiger Form als äußerst kritisch angesehen werden. Als potentiell lebensbedrohlich gilt vor allem die unbeabsichtigte Applikation großer Mengen Narkosegas, z. B. durch eine fehlerhafte Bedienung der Motorspritzenpumpe. Diese sind ohnehin nur für die Applikation von intravenösen Substanzen zugelassen und verfügen bekanntlich über keine Sperrfunktionen zur Verhinderung der Abgabe größerer Flüssigkeitsmengen. Hierzu kann es bei Betätigung der Bolusfunktion, fehlerhafter Dosiseinstellung oder auch nur durch manuelle Ungeschicklichkeit beim Wechseln der Spritze kommen. Abgesehen von der fehlenden medizintechnischen Zulassung sind Motorspritzenpumpen aus physikalisch-technischen Gründen schon unter Normalbetriebsbedingungen nicht für die Applikation von flüssigem Narkosegas geeignet. Dies lässt sich anhand eines Rechenexempels zeigen.

Angenommen wird eine Beatmungssituation mit folgenden Beatmungsparametern:

- Beatmungsfrequenz 20/min,
- I:E-Verhältnis = 1:2, Inspirationsdauer 1 sec
- Tidalvolumen = 500 ml,
- Angestrebte Isoflurankonzentration in der Inspirationsluft 1,2 Vol %.

Zum Erreichen der Narkosetiefe von MAC 1 müssen dementsprechend 6,0 ml saturiertes Isoflurangas pro Sekunde zugeführt werden. Dies entspricht einer Zufuhr von $\approx 0,028$ ml

flüssigem Isofluran pro Sekunde. Mit Erreichen von Steady State-Bedingungen nimmt die erforderliche Isofluranzufuhr kontinuierlich ab, bei der vom Betreiber des AnaConDa®-Systems angegebenen maximalen Reflexionsrate von 90 % auf dann ca. 0,0028 ml/sec oder 0,17 ml/min. Selbst modernste Motorspritzenpumpen können jedoch derart niedrige Flussraten nicht mit der notwendigen Genauigkeit und Kontinuität verabreichen. Folgen sind diskontinuierliche Applikation und schwankende Narkosetiefe.

Weitere Ungenauigkeiten in der Applikation mit dem AnaConDa®-System resultieren durch sog. *autopumping*-Effekte. Sie können durch Ausperlen gelöster Gase bei Erwärmung, durch Sogwirkung infolge von Schwerkrafteffekten bei Änderung der Motorspritzenposition oder durch hohe Umgebungstemperaturen verursacht werden. Kondensation von Narkosemittel im System führt unter Umständen dazu, dass hohe Gaskonzentrationen gar nicht erreicht werden.

Allein aus diesen physikalischen Gegebenheiten wird klar, dass die Applikation von flüssigem Narkosegas extrem fehlerbehaftet und damit potentiell Patienten-gefährdend ist.

Rechtliche Limitationen schränken – zumindest theoretisch – den Einsatz des AnaConDa®-Systems zusätzlich ein, da bislang kein Gerätehersteller eine Konformitätsbescheinigung zum Betrieb des AnaConDa®-Systems erteilt hat. Aufgrund dieser technischen Mängel war die Weiterentwicklung eines sicheren Applikationssystems eine klinische Notwendigkeit. Machbarkeit sowie Vorteile der inhalativen Sedierung in der Intensivmedizin wurden bereits durch die vor Jahren erfolgte Markteinführung der AnaConDa® und anhand zahlreicher Studien hinreichend belegt.

Die klinische Praxis im Albertinen-Krankenhaus sowie auch in anderen Krankenhäusern hat gezeigt, dass der Einsatz des MIRUS®-Systems einfach und sicher durchführbar ist. Im Gegensatz zum AnaConDa®-System erfolgt die Narkosemittelzufuhr - wie seit Jahrzehnten in der Narkose bewährt – in gasförmiger Weise. Dies ist mit hoher technischer Genauigkeit möglich. Da – wie bereits erwähnt – die gewünschte Narkosetiefe eng mit der gemessenen endtidalen und damit alveolären Konzentration korreliert, muss am MIRUS®-Controller lediglich die gewünschte alveoläre Konzentration vorgewählt werden. Dies erfolgt durch die Einstellung des sog. MAC-Wertes, der als minimale alveoläre Konzentration definiert ist. Er wurde ursprünglich für die Narkosesteuerung eingeführt und gilt als Maß für die Narkosetiefe - unabhängig vom verwendeten Narkosegas. Dieser dimensionslose Wert ist für die praktische Narkoseführung –

und damit auch für die Sedierung von Patienten in der Intensivmedizin – von herausragender Bedeutung, da sich die unterschiedlichen Narkosegase aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften und damit ihrer Wirkstärke erheblich voneinander unterscheiden. So ist z. B. Isofluran erheblich potenter als Sevofluran und erst recht als Desfluran. Durch die Einführung der dimensionslosen MAC-Werte kann also die gewünschte Narkosetiefe substanzunabhängig eindeutig eingestellt werden. Wird z. B. eine Narkosetiefe von 1 MAC₅₀ gewünscht, so definiert dies eine alveoläre Gaskonzentration, bei der 50 % der Patienten den Hautschnitt ohne Abwehrreaktionen tolerieren. Zum Erreichen eines MAC-Wertes von 1 sind also unterschiedliche Gaskonzentrationen in der Alveolarluft im Steady State erforderlich: z. B. für Isofluran 1,2 Vol %, für Sevofluran 2,0 Vol % oder für Desfluran 6 Vol % (Werte für Erwachsene zwischen 31-65 Jahren, Meiser et al. 2010).

Für die Sedierung von beatmeten Patienten sind in der Regel deutlich geringere Gaskonzentrationen erforderlich, da die Patienten nicht tief narkotisiert sein sollen, sondern in aller Regel ansprechbar bei erhaltener Spontanatmung. Hierfür wird die sog. MAC_{awake} definiert: sie entspricht mit 0,4 MAC der alveolären Konzentration, bei der 50 % der Patienten **nicht** auf Ansprache reagieren. Dies entspricht einem BIS-Wert zwischen 60 und 85. Die entsprechenden Gaskonzentrationen liegen bei 0,3-0,5 Vol % Isofluran, 0,6-0,8 Vol % Sevofluran und 2,4 - 2,8 Vol % Desfluran.

Eine weitere Problematik im Gebrauch des AnaConDa®-System zeigt sich bei Überschreiten einer Kapazität von 10 ml Anästhesiegasvolumen pro Atemzug. Hier kommt es zu einem *spill over* des darüberhinausgehenden Anästhesiegasvolumens als Indikator einer verschlechterten Leistungsfähigkeit. Es wurde zwar darauf hingewiesen, dass dieser Effekt auch als gewisser Schutz vor Überdosierung dienen kann (Meiser et al. 2009), mindert jedoch nicht das theoretische Gefährdungspotential.

Die Reflexionsrate soll bei einer kontinuierlichen Narkosegaskonzentration in der Atemluft von 0,3 Vol. % Isofluran bis zu 90 % betragen (A Meiser et al. 2010). Eine hohe Reflexionsrate ist nicht nur aus Kostengründen vorteilhaft, sondern vor allem auch hinsichtlich der resultierenden Umgebungsbelastung. Im vorliegenden Fall würde sie nur 0,03 Vol. % Isofluran betragen, entsprechend einer Gaskonzentration von 300 ppm (Parts per Million). Bei einer angenommenen Luftwechselrate auf der Intensivstation > 10 / h, wie sie auf modernen Intensivstationen üblich ist, errechnen Sackey et al. (2005) Konzentrationen < 1 ppm in der Umgebungsluft, die in der Tat

auch gemessen wurden (Meiser et al. 2009). Romagnoli et al. (2017) berichteten ebenfalls von einer geringen Umgebungsbelastung während der Kurzzeit-Sedierung von beatmeten post-operativen Intensivpatienten mit Sevofluran. Die Sevofluranwerte in der Umgebungsluft lagen mit < 5 ppm weit unter dem empfohlenen Grenzwert ($10 \text{ ppm} = 0,001 \text{ Vol } \%$).

Die Effektivität des MIRUS®-Systems hinsichtlich der Reflexionsrate und damit des Narkosemittelverbrauchs ist im Vergleich zur AnaConDa® geringer. So betrug die mittlere Reflexionsrate z. B. für Isofluran bei volumenkontrollierter Beatmung mit Tidalvolumina von 500 ml unter Laborbedingungen knapp 65 % (bei einer eingestellten Ziel-MAC von 0,5). Eine Erhöhung der Tidalvolumina auf 800 ml führte zu keiner wesentlichen Veränderung der Reflexionsrate, ebenso wenig wie die Erhöhung der MAC auf 1 (Abbildung 3). Hohe Tidalvolumina und hohe MAC-Einstellungen führten dagegen zu einer drastischen Verschlechterung der Reflexionsrate und damit einem deutlich höheren Narkosemittelverbrauch. Wie aufgrund der physikalischen Eigenschaften zu erwarten, war die Reflexionsrate für Sevofluran deutlich niedriger. Denn wie oben bereits erwähnt, sind zum Erreichen von Narkosemittelkonzentrationen von MAC 1 erheblich größere Gaskonzentrationen erforderlich, die die Reflexionskapazität des Carbonmaterials stärker beanspruchen. Dies galt zumindest bei höheren Tidalvolumina und/oder höheren MAC-Einstellungen. Zudem ist die Metabolisierungsrate von Sevofluran mit 3-5 % deutlich höher als die von Isofluran (ca. 0,2 %), was höhere Narkosemittelkonzentrationen in der Inspirationsluft erfordert.

Als Folge der physikochemischen Unterschiede zeigte sich somit insgesamt ein deutlich geringerer Verbrauch sowie ein stabileres Reflexionsverhalten bei der Anwendung von Isofluran. Es erwies sich als weniger anfällig auf Veränderungen der Beatmungseinstellungen und der Gasdosierung. Zwar lag die Reflexionsrate von Sevofluran bei Tidalvolumina von 500 ml mit 67 % in vergleichbaren Größenordnungen wie mit Isofluran, fiel jedoch schon bei einer MAC-Einstellung von 1 auf 37 % ab. Bei einer Beatmung mit 800 ml Tidalvolumen und einer MAC-Einstellung von 1 war die Reflexionsrate von Sevofluran mit 23 % nur noch minimal und muss als Zeichen der begrenzten Reflexionskapazität des Carbonmaterials gesehen werden. In der Tat stellte sich nach Entfernen desselben heraus, dass sich das Reflexionsverhalten geringfügiger als erwartet veränderte. So nahm der Isofluranverbrauch nach Entfernen des Vliesmaterials bei einer MAC-Einstellung von 0,5 lediglich um 10 % zu. Stärker waren die Auswirkungen bei höheren MAC-Werten: Bei MAC 1 stieg der Narkosemittelverbrauch um 34 % an.

Die Konfrontation des Herstellers mit dieser Datenlage führte unter anderem zu einem Rückruf aller Reflektoren und deren Ersatz, wobei die Effektivität des Carbonmaterials verbessert wurde. Tatsächlich verbesserte sich die Effektivität der Reflektoren um bis zu 77 %.

Eine unterschiedliche Affinität der Gasmoleküle zum Kohlenstoffvlies scheint im Übrigen als Ursache der schlechteren Affinität des Sevoflurans an die Carbonfasern eher unwahrscheinlich. In beiden Fällen handelt es sich um Flurane, also halogenierte Kohlenwasserstoffe mit einer funktionellen Ether-Brücke. Isofluran besitzt eine molare Masse von $184,49 \text{ g mol}^{-1}$ und eine Dichte von $1,45 \text{ g cm}^{-3}$, Sevofluran eine molare Masse von $200,1 \text{ g mol}^{-1}$ und eine Dichte von $1,52 \text{ g cm}^{-3}$ (Loscar et al. 2012, Sun et al. 1999).

Unabhängig von der Güte des Carbonvlieses hängt die Reflexionsrate offenbar auch von den Beatmungsparametern ab. So führten Erhöhungen von Tidalvolumina, Atemfrequenz und Atemminutenvolumina zu Steigerungen sowohl des Isofluran- als auch des Sevofluranverbrauchs. Wider Erwarten zeigten sich jedoch keine reproduzierbaren Unterschiede hinsichtlich des Verbrauchs bei spontanatmenden und beatmeten Patienten. Da die Applikation des gasförmigen Narkosemittels jeweils in der Hochflowphase zu Beginn der Inspiration erfolgt, war postuliert worden, dass höhere Atemfrequenzen, wie sie bei spontanatmenden Patienten die Regel sind, zu Unregelmäßigkeiten bei der Applikation und damit zu höheren Verbräuchen führen würden. Berton et al. (2007) und Meiser et al. (2009) hatten derartige Effekte bei der Verwendung des AnaConDa®-Systems nachweisen können. So kam es zu gravierenden Abfällen der endexpiratorischen Konzentration von Sevofluran bei höheren Atemfrequenzen trotz gleichbleibender Atemminutenvolumina, ebenso wie bei Steigerung der Tidalvolumina unter konstanter Atemfrequenz. Interpretiert wurde dies als Ausdruck der technisch bedingten fehlenden Anpassung des Systems an die sich ändernden ventilatorischen Verhältnisse.

Als Nebeneffekt konnten wir eine Abhängigkeit des VA-Verbrauchs vom Body Mass Index der behandelten Patienten nachweisen. Vermutlich sind Verteilungsphänomene der fettlöslichen Anästhetika eine Ursache, die längere Einschwingvorgänge bis zum Erreichen eines Steady States nach sich ziehen und damit zu höheren Verlusten führen. Durch die Einstellung des Körpergewichts am MIRUS®-Controller wird der tatsächlich applizierte MAC-Wert jedoch auch geringfügig herunterreguliert, um das Risiko von Überdosierungen bei stark übergewichtigen Patienten zu reduzieren. Der genaue Algorithmus wird vom Hersteller jedoch nicht angegeben.

Beim Einsatz des MIRUS®-Systems muss – wie auch beim AnaConDa®-System - in jedem Fall beachtet werden, dass der Anästhesiegasreflektor zu einer Vergrößerung des Totraums um ca. 100 ml führt. Damit liegt der Totraum in der Größenordnung von handelsüblichen HME, wie sie zur Befeuchtung der Atemluft bei beatmeten Intensivpatienten eingesetzt werden. Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass die Erhöhung des Totraums zu einem Anstieg des paCO_2 im Blut führt. Dieser kann allerdings bei beatmeten Patienten durch eine entsprechende Mehrventilation problemlos kompensiert werden (Hinkson et al. 2006). Problematisch kann die zusätzliche Totraumventilation dagegen bei kritisch kranken Patienten mit stark eingeschränkter funktioneller Residualkapazität werden, wie man sie zum Beispiel bei Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS = *acute respiratory distress syndrome*) findet. Diese Patienten erfordern lungenprotektive Beatmungsverfahren mit sehr geringen Tidalvolumina von 4 ml/kg KG (ideales KG). Zusätzliche Totraumvolumina können nicht mehr durch Mehrventilation kompensiert werden und führen zur konsekutiven CO_2 -Retention im Blut. In solchen Extremfällen sollte das MIRUS®-System allein aufgrund seines zusätzlichen Totraums nicht eingesetzt werden. Möglicherweise kommt es zusätzlich auch noch zu einer reversiblen CO_2 -Retention im Carbonmaterial, wodurch der virtuelle Totraum weiter erhöht würde. Stuesson et al. (2012) stellten in einem experimentellen Versuchsaufbau mit der AnaConDa® jedenfalls fest, dass der CO_2 -Retentionseffekt höher war, als allein durch den Totraum erklärbar und führten dies auf die reversible Adsorption von CO_2 zurück. Da auch der MIRUS®-Reflektor mit Carbonfasern bestückt ist, kann ein ähnlicher – wenn auch aufgrund der schlechteren Reflexionskapazität möglicherweise geringerer - Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Ökonomische Betrachtungsweisen sind in der Medizin immer schwierig, da sehr schnell auch ethische Fragestellungen ins Spiel gebracht werden. Dennoch muss es erlaubt sein, in Zeiten begrenzter finanzieller Ressourcen auch Kostenaspekte zu betrachten. Denn eine Sedierung mit volatilen Anästhetika wird sich auf Dauer in der Intensivmedizin nur dann etablieren können, wenn sie erstens Vorteile gegenüber den bislang gängigen Verfahren bietet und zweitens die Kosten in einem vertretbaren Rahmen liegen. Klarheit kann hier durch eine exemplarische Kostenkalkulation für einen beatmeten Patienten gewonnen werden:

Kosten Sedierung mit volatilen Anästhetika:

- **Isofluran:** durchschnittlicher Verbrauch 1,45 ml/h bei MAC 0,5
- 100 ml 62,81 € (Baxter Deutschland GmbH, Stand 06/2016)

- Kosten ca. 0,91 €/h
- **Sevofluran:** durchschnittlicher Verbrauch 5,83 ml/h
- 100 ml 86,58 € (Baxter Deutschland GmbH, Stand 06/2016)
- Kosten ca. 5,05 €/h

Kosten intravenöse Sedierung mit Propofol:

- durchschnittlich 15 ml/h
- 100 ml Propofol MCT 2% 68,12 € (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Stand 06/2016)
- Kosten ca. 10,22 €/h

Daraus folgt, dass zumindest die Sedierung mit Isofluran - allein was die Medikamentenkosten betrifft - deutlich kostengünstiger ist als die Sedierung mit Propofol. Dagegen ist die Sedierung mit Sevofluran aufgrund seines Preises sowie seiner ungünstigeren physikalischen Eigenschaften deutlich teurer. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Röhm et al. (2008) in vergleichenden Untersuchungen.

Nicht einberechnet in diesen Vergleich sind die Anschaffungs- und Betriebskosten für die Gerätschaften, die notwendig für den Einsatz beider Verfahren sind. So liegen die Investitionskosten für den MIRUS®-Controller mit ca. 17000 € netto sehr hoch. Die Reflektoren kosten ca. 35 €, müssen allerdings auch erst nach sieben Tagen ersetzt werden.

Für die intravenöse Sedierung sind die Investitionskosten deutlich geringer. Eine Motorspritzenpumpe, wie z. B. die Perfusor Compact Spritzenpumpe von Braun/ Melsungen, kostet lediglich 1844,50 € netto. Beide Systeme (Anaconda® und MIRUS®) erfordern ein Absaugmodul, z. B. der Fa. TIM GmbH, Kosten ca. 1500 € netto.

Nicht berücksichtigt ist die indirekte Kostenersparnis durch kürzere Aufwachphase, wie sie für die inhalative Sedierung beschrieben werden (L'Her et al. 2008) und die kürzere Zeitspanne bis zur Extubation (Soukup et al. 2012). Ebenso wenig berücksichtigt sind die positiven Effekte einer kürzeren Beatmungsdauer wie das damit einhergehende geringere Infektionsrisiko (Mesnil et al. 2011, Misra et al. 2012) sowie eine kürzere Liegedauer auf der Intensivstation.

Aus der klinischen Praxis ist bekannt, dass der Propofolbedarf zur Aufrechterhaltung definierter Sedierungsgrade von Patient zu Patient erheblich variiert. Dieser Effekt lässt sich nicht durch die Eliminationskinetik von Propofol erklären. Die Elimination erfolgt hauptsächlich hepatisch durch Glukoronidierung. Die hierbei entstehenden, pharmakologisch inaktiven Metaboliten werden

renal eliminiert und durch Störungen der Nieren- und Leberfunktion nicht beeinträchtigt. Vielmehr wird als Ursache eine unterschiedliche Ansprechbarkeit der im Gehirn befindlichen GABA_A-Rezeptoren angesehen, wobei Propofol die Wirkung des Transmitters GABA verstärkt. Zudem kommt es nach längerem Einsatz von Propofol zu erheblicher Toleranzentwicklung, die immer höhere Dosierungen zur Aufrechterhaltung des Sedierungslevels erfordert.

Für Narkosegase dagegen ist das Auftreten von Toleranzphänomenen nicht beschrieben, auch nicht im Verlauf langer Anwendungsdauer (Sackey et al. 2005). Auch Störungen der Nieren- und Leberfunktion führen zu keiner wesentlichen Veränderung des Bedarfs an Anästhetikum (Meiser et al. 2010). Dagegen ist der Narkosemittelbedarf – anders als bei der intravenösen Sedierung – ganz erheblich von den eingestellten ventilatorischen Parametern sowie dem Spontanatmungsanteil des Patienten abhängig. Dieses Phänomen hängt mit mehreren Faktoren zusammen. Die begrenzte, reversible Speicherkapazität des Carbonmaterials dürfte die wesentlichste Ursache hierfür sein. Sie führt dazu, dass ein Teil der Narkosegase nicht dem Patienten mit der nächsten Inspiration wieder zugeführt werden, sondern das Beatmungssystem über den Respiratorauslass in die Umgebungsatmosphäre verlassen bzw. über die Vakuumanlage des Krankenhauses abgeleitet werden. Unsere labortechnischen Versuche zeigten im Übrigen, dass unterschiedliche Reflektoren bei gleichem Testaufbau unterschiedliche Reflexionsraten aufwiesen, erkennbar an den hohen Standardabweichungen. Zwischen unbenutzten und bereits gebrauchten Reflektoren in den Tests gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied. Nach Konfrontation der Ergebnisse wurden von der Fa. Pall zu hohe Fertigungstoleranzen eingestanden, die noch vor Abschluss unserer Untersuchungen zu einem Rückruf des Einmalproduktes und letztlich des MIRUS®-Systems vom Markt mit Erlöschen der Betriebserlaubnis führten.

Als potentieller Grund für die beobachteten inkonstanten Narkosemittelverbräuche wurde auch die gerätebedingte Einspeisung der Gase ins System diskutiert. Nach Angaben der Herstellerfirma, der TIM-GmbH, werden die Narkosegasportionen nicht kontinuierlich während der gesamten Inspirationsphase in die Inspirationsluft abgegeben, sondern nur für einen kurzen, im Millisekundenbereich liegenden Zeitraum zu Beginn der Inspirationsphase. Damit soll sichergestellt werden, dass das gesamte applizierte Narkosegas die Lungen des Patienten erreicht, da in dieser Phase der Inspirationsflow am höchsten ist. Diese pulsatile Abgabe des Narkosegases zu Beginn der inspiratorischen Hochflussphase soll nach Angaben des Herstellers zwar sehr

effizient sein und wird unter dem Stichwort „diffusionsoptimierte Gasapplikation = DOGA®“ beworben, zeigte im klinischen Einsatz allerdings technische Unzulänglichkeiten. So führten insbesondere hohe Atemfrequenzen offenbar zu schnellen Anstiegen der endexpiratorischen Narkosemittelkonzentrationen. Diese wurden zwar mit einer verminderten Abgabe von Narkosegasportionen im nächsten Atemzug beantwortet, aber aufgrund der Trägheit des Systems führten sie auch zu höheren Verlusten in die Abluft. Dies ist auch als Folge der begrenzten reversiblen Speicherkapazität des Carbonmaterials zu betrachten. Dieses Phänomen wurde ausführlich mit der Herstellerfirma diskutiert und soll durch eine technische Anpassung nach der Wiedereinführung des MIRUS®-Systems auf dem Markt nun nicht mehr auftreten.

Abgesehen von diesen technischen Defiziten nahm der Narkosegasverbrauch unabhängig von der Beatmungsform, volumen- oder druckkontrolliert, mit steigenden Tidalvolumina deutlich zu. Auch dieser Sachverhalt kann durch die Unzulänglichkeit des Carbonmaterials erklärt werden. Die in den Laborversuchen gemachte Beobachtung, dass die Benutzung eines Reflektors bei gleichen Testbedingungen zu unterschiedlichen Gasverlusten führte, ließ sich dagegen nur als Folge fehlerhafter Narkosegasapplikationen erklären. Als Ursache wurden wiederum zu hohe Fertigungstoleranzen bei den Reflektoren ermittelt, die zu Leckagen in den Messschläuchen und damit zu Fehlfunktionen des MIRUS®-Controllers führten. Dies hatte zwar keine direkten Auswirkungen auf die Patientensicherheit, führte aber zu höheren Gasverlusten als Folge inkonstanter Narkosegaseinspritzungen.

Die Modifikation der ersten Reflektorgeneration durch den Hersteller erbrachte bereits eine erhebliche Leistungssteigerung: Bis zu 77 % des Narkosegasverbrauchs konnten eingespart werden, wobei der Effekt vor allem bei niedrigen MAC-Werten zum Tragen kam. Offenbar gibt es aber weiteres Verbesserungspotential. Denn Bomberg et al. (2014) untersuchten die Leistungsfähigkeit des MIRUS®-Reflektors, nachdem sie das Vliesinlay mit einem AnaConDa®-Inlay ausgetauscht hatten. Dieser Umbau führte zu einer signifikanten Effektivitätssteigerung. Da von beiden Herstellern angeblich das gleiche Carbonmaterial benutzt wird, führten sie das bessere Reflexionsverhalten auf eine spezielle Anordnung der Kohlefasern im AnaConDa®-System zurück. So ist das Inlay der AnaConDa® mit weißen Fasern verwoben, die die HME-Eigenschaften des Systems verbessern sollen. Ausschlaggebend für die Abhängigkeit der Ladekapazität vom Reflektor ist jedoch – bei Materialgleichheit - die Dichtigkeit des Kohlenstoff-

gewebes. Ein sehr dichtes Gewebe kann mehr Narkosegas reversibel binden, verursacht aber größere Beatmungswiderstände, die bei spontanatmenden Patienten zu einer höheren Atemarbeit führen. Weiterhin könnten auch die unterschiedliche Form und Position im respiratorischen Fluss eine Rolle spielen, wobei diese Effekte vermutlich von vergleichsweise geringerer Bedeutung sind.

Ein zukünftiger Ansatz zur weiteren Verbrauchs- und Kostenreduktion könnte also in einer erneuten Überarbeitung des Kohlenstoffvlieses bestehen, in der ein Kompromiss zwischen dem jetzigen MIRUS®-Vlies-Aufbau und dem AnaConDa®-mesh gefunden wird.

Derzeit entfaltet das MIRUS®-System seine größten Vorzüge gegenüber der intravenösen Sedierung vor allem bei beatmeten Patienten ohne wesentlichen Spontanatmungsanteil, bei denen eine tiefe Sedierung erforderlich ist. Das geplante Ruhen der Betriebserlaubnis für das MIRUS®-System bis Ende 2016 soll nach Angaben des Herstellers genutzt werden, um fertigungs- und gerätetechnische Überarbeitungen sowohl von MIRUS®-Controller als auch Reflektor durchzuführen. Damit soll die Reflexionsrate sowie die Applikationstechnik soweit optimiert werden, dass das System über eine konstante Reflexionskapazität für volatile Anästhetika verfügt und durch gerätetechnische Anpassungen auch für spontanatmende Patienten kostengünstig eingesetzt werden kann.

Hinsichtlich der zukünftigen Bedeutung der Sedierung mit volatilen Anästhetika gehen Misra et al. (2012) in ihrer Bewertung der aktuellen Studienlage bereits so weit, dass sie vorschlagen, diese neue Sedierungsmethode fest zu etablieren. Die zügige Titration, die kürzere Dauer bis zum Aufwachen, die schnellere Zeit bis zur Extubation und damit die kürzere Beatmungsdauer, das damit einhergehende, geringere Infektionsrisiko sowie das minimale Nebenwirkungsprofil bei exzellenter Pharmakokinetik seien überzeugende Argumente. Auch Bellgardt et al. (2016) befürworten den forcierten Einsatz von volatilen Anästhetika zur Sedierung von Intensivpatienten. Sie verweisen auf die Daten ihrer Studie, in der die In-Krankenhaus- und 365-Tage-Mortalitätsraten von Intensivpatienten nach Sedierung mit Isofluran oder Propofol / Midazolam verglichen wurden. Im Vergleich waren die Mortalitätsraten der Patienten, die mit Isofluran sediert wurden, signifikant niedriger (40 % nach Isofluran vs. 63 % nach Propofol und 50 % nach Isofluran vs. 70 % nach Midazolam).

5. Zusammenfassung

Die inhalative Sedierung von beatmeten Patienten auf der Intensivstation hat ihre Anerkennung als alternatives Sedierungskonzept zur i.v. - Sedierung in den im August 2015 veröffentlichten S3-Leitlinien „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ gefunden. Maßgeblich beigetragen haben die über einen Zeitraum von 25 Jahren veröffentlichten klinischen Studien und Fallberichte. Sie belegen zahlreiche Vorteile der volatilen Anästhetika wie exzellente Steuerbarkeit, fehlende Toleranzentwicklung und Kumulation, kürzere Aufwachzeiten, kürzere Beatmungszeiten und daraus folgend kürzere Liegedauern auf der Intensivstation. Diesen unbestrittenen Vorzügen stand bislang die komplizierte Applikation mit herkömmlichen Narkosegeräten oder alternativ mit technisch unzureichenden Applikationssystemen gegenüber.

Ein hohes Maß an technischer Ausgereiftheit und Patientensicherheit versprach der 2013 auf den Markt gebrachte Miniaturgasverdampfer MIRUS®, unter anderem auch durch die Möglichkeit der Einstellung der angestrebten Sedierungstiefe mittels Vorwahl der MAC-Konzentration, wobei die applizierte Narkosegasmenge im Sinne eines Feedback-Regelmechanismus Atemzug für Atemzug nachgeregelt wird.

Ziel dieser Arbeit war die Erfassung der Verbrauchsdaten des MIRUS®-Systems bei unterschiedlichen Beatmungsmodi und -parametern unter Verwendung von Isofluran sowie Sevofluran im labortechnischen Modell im Vergleich zu retrospektiv erhobenen Daten von beatmeten und mit volatilen Anästhetika sedierten Patienten.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass das MIRUS®-Applikations- und Kontrollsystem aufgrund der elektronischen Regelung der Narkosegaszufuhr ein Höchstmaß an Sicherheit für die Patienten bietet, und zwar sowohl bei druck- und volumenkontrollierten Beatmungsformen mit unterschiedlich hohen Tidalvolumina als auch bei spontanatmenden Patienten. Die Materialeigenschaften der MIRUS®-Exchanger, die als Einmalprodukte zusätzlich benötigt werden, waren jedoch mangelhaft. So war das Reflexionsverhalten des verwendeten Kohlematerials nicht nur insgesamt zu niedrig, es zeigten sich auch erhebliche Abweichungen zwischen den einzelnen Exchangern, was auf erhebliche fertigungstechnische Probleme hinweist.

Trotz der produktionsbedingten Probleme, die zu hohen Gasverlusten führten, lässt sich unter optimierten Bedingungen die Sedierung mit volatilen Anästhetika auch unter ökonomischen Gesichtspunkten darstellen. Optimierungen des Systems lassen sogar erwarten, dass die Tageskosten im Vergleich zur intravenösen Sedierung zumindest gleich, wenn nicht gar geringer sein werden.

Das MIRUS®-System wurde im Verlauf der Untersuchungen aufgrund der von uns festgestellten Probleme vom Markt genommen, wodurch auch die Betriebserlaubnis erlosch. Weiterführende vergleichende Untersuchungen an Patienten konnten somit nicht mehr durchgeführt werden. Eine Wiedereinführung erfolgte Ende 2016, nachdem den Herstellern zufolge fertigungs- und zum Teil auch gerätetechnische Probleme gelöst wurden.

Es bleibt zu hoffen, dass damit in der Zukunft ein System zur Verfügung steht, das neben einer guten Bedienbarkeit auch eine hohe Patientensicherheit aufweist und damit als echte Alternative zur intravenösen Sedierung seinen Platz in der Intensivmedizin findet.

6. Anhang

6.1 Auswertung der Eventlogdaten, Methode

Die gespeicherten Aufzeichnungen der Eventlogs der MIRUS®-Controller wurden mithilfe von Notepad ++ geöffnet. Die einzelnen Patienten wurden durch die Suche („strg F“) nach „*user patient*“ herausgefiltert. Beginn und Ende der Sedierung wurden durch die Suche nach „*dosage started*“ und „*dosage stopped*“ festgelegt. Die selektierten und abgespeicherten Logdateien der jeweiligen Patienten wurden mit Excel geöffnet und nach den gewünschten Kriterien (*dosage*, VALVL, RMON, GMON, *user*, *MAC set*) gefiltert. Nachfolgend werden die Abkürzungen aus der *logging description* erläutert: Jeder *logging*-Begriff steht für eine Messwerterfassung, die verschiedene Werte beinhalten kann. „*dosage*“ steht für die Gasdosierung, beinhaltet Informationen zur MAC-Einstellung, VA-Konzentration, VA-Fluss und auch Patientenalter. „VALVL“ kürzt das VA-Level ab, gibt also Angaben über den Füllstand des volatilen Anästhetikums. „RMON“ steht für *respiration monitoring* und zeichnet Werte zur Atemfrequenz, Verhältnis von Inspiration zur Expiration, in- und expiratorisches Tidalvolumen, PEEP etc. auf. „GMON“ ist die Abkürzung für *gas monitoring* und enthält Angaben zur endtidalen VA-Konzentration, endtidalen CO₂-Konzentration sowie zum endtidalen CO₂-Partialdruck. „*user*“ gibt Informationen über Patientenalter, -größe und -gewicht.

Ein genaues Rekonstruieren des VA-Verbrauchs ist anhand der „VALVL“-Differenz über die Zeit möglich. Zusätzlich lässt sich über die Betrachtung des „RMON“ eine Aussage treffen, ob der Patient beatmet wurde oder spontan geatmet hat. „MAC set“ gibt dabei die jeweilige Dosierung während der Anwendung an. Es folgt eine grafische Anleitung einzelner Schritte:

Zunächst öffnet man Excel und wählt einen logfile aus. Z. B. „t091.log“ als aktuelles logfile wie in Abbildung 11 an erster Stelle zu sehen.

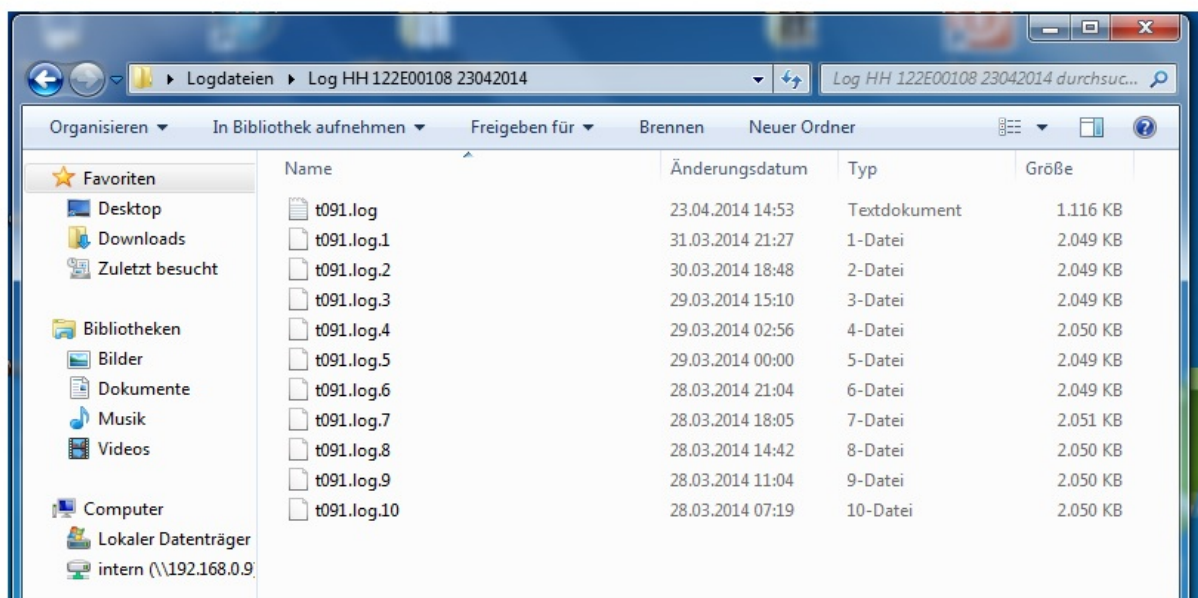


Abbildung 11: logfile.

Nun erscheint der Textkonvertierungsassistent. Hier gilt es drei Schritte abzuarbeiten. Im ersten Schritt muss darauf geachtet werden, dass der Begriff „Getrennt“ markiert ist wie in Abbildung 12 ersichtlich. Ist dies der Fall, kann auf „Weiter“ geklickt werden. Hierbei geht es lediglich darum, die richtige Konvertierung der Daten aus dem *logfile* in eine bearbeitungsfähige Form der Excel Tabelle zu bewirken.

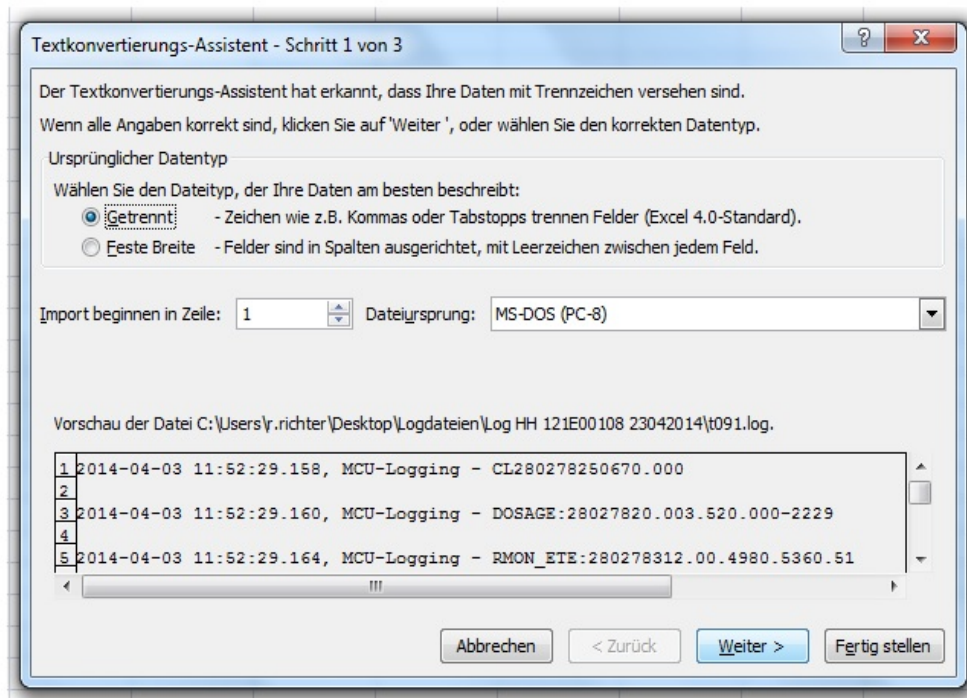


Abbildung 12: Textkonvertierungsassistent, Schritt 1.

Schritt 2 im Textkonvertierungsassistent erfordert das Setzen von Häkchen bei „Semikolon, Komma und Leerzeichen“ wie in Abbildung 13 nachzuvollziehen. Auch hier geht es weiterhin um die richtige „Übersetzung“ der Daten aus dem *logfile* in die gewünschte Excel Tabelle. Sind alle Häkchen gesetzt, kann auch hier auf „Weiter“ geklickt und somit der Befehl bestätigt werden.

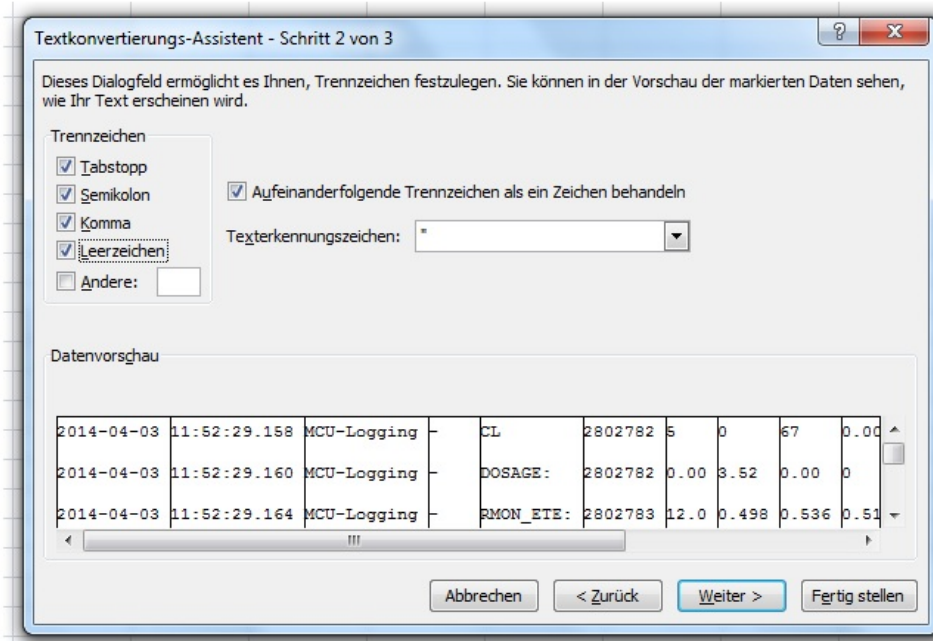


Abbildung 13: Textkonvertierungsassistent, Schritt 2.

Im dritten und letzten Schritt des Textkonvertierungsassistenten wird mit der Markierung „Standard“ wie in Abbildung 14 zu sehen sichergestellt, dass die Datums- und Zahlenwerte aus dem *logfile* nicht in eine Textform konvertiert werden, sondern weiterhin in ihrer Form bestehen bleiben. Ist die Auswahl getroffen, kann schlussendlich der Klick auf „Fertig stellen“ wie in Abbildung 14 unten rechts erkennbar erfolgen. Alle wichtigen Voraussetzungen für eine korrekte Umwandlung des Inhalts des *logfile*s in die Excel Tabelle sind somit getroffen worden.

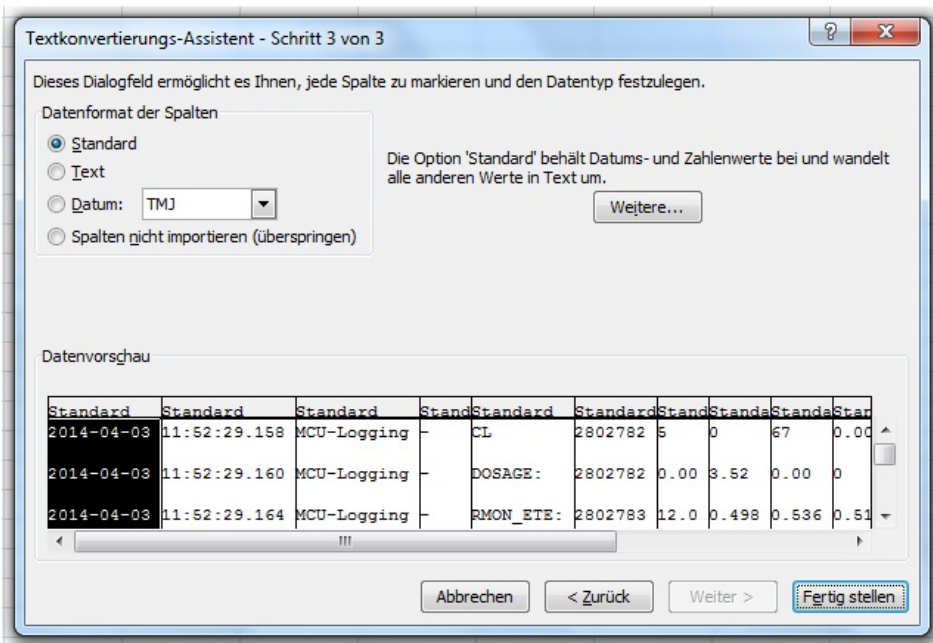


Abbildung 14: Textkonvertierungsassistent, Schritt 3.

Man erhält nun die Daten eines *logfile*s geöffnet in einer Excel Tabelle wie in Abbildung 15 zu betrachten.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1	03.04.2014	11:52:29.158	MCU-Logging-		CL	2802782	5	0	67	0.000						
2																
3	03.04.2014	11:52:29.160	MCU-Logging-		DOSAGE:	2802782	0.00		Mrz 52	0.00	0	-22	297	0.00	1.00	SKIPPED
4																
5	03.04.2014	11:52:29.164	MCU-Logging-		RMON_ETE:	2802783	12.0	0.498	0.536	0.519	6.697	19.120	0.909			
6																
7	03.04.2014	11:52:31.050	MCU-Logging-		RMON_ETI:	2804422	12.0	0.498	0.535	0.519	6.692	19.120	0.909			
8																
9	03.04.2014	11:52:31.053	MCU-Logging-		GMON_ETE:	2804423	67	435	314	48						
10																
11	03.04.2014	11:52:31.054	MCU-Logging-		FI/FE:	2804423	1.000	0.593	0.593	0.670						
12																
13	03.04.2014	11:52:32.333	MCU-Logging-		AION	STS	000c	0	148	3						
14																
15	03.04.2014	11:52:32.603	MCU-Logging-		Temp:	70	+63.4	595	36	1	1					
16																
17	03.04.2014	11:52:33.973	MCU-Logging-		UPS:	2807600	0	1	0	1	2	1	0	5	13359	
18																
19	03.04.2014	11:52:34.167	MCU-Logging-		CL	2807792	5	0	66	0.000						
20																
21	03.04.2014	11:52:34.169	MCU-Logging-		DOSAGE:	2807792	0.00		Mrz 52	0.00	0	-22	316	0.00	1.00	SKIPPED
22																
23	03.04.2014	11:52:34.173	MCU-Logging-		RMON_ETE:	2807793	12.0	0.498	0.535	0.518	6.692	18.940	0.941			
24																
25	03.04.2014	11:52:35.800	MCU-Logging-		RMON_ETI:	2809422	12.0	0.498	0.535	0.518	6.691	18.940	0.941			

Abbildung 15: Geöffnetes logfile.

Um die Daten besser interpretieren zu können, muss diese Excel Tabelle als nächstes bearbeitet werden. Durch Klick auf die rechte Maustaste in Zeile eins wird eine zusätzliche Zeile eingefügt (siehe Abbildung 16).

	A	B	C	D	E
1	03.04.2014	11:52:29.158	MCU-Logging-		CL
2					
3	03.04.2014	11:52:29.160	MCU-Logging-		DOSAG
4					
5	03.04.2014	11:52:29.164	MCU-Logging-		RMON_
6					
7	03.04.2014	11:52:31.050	MCU-Logging-		RMON_
8					
9	03.04.2014	11:52:31.053	MCU-Logging-		GMON_
10					
11	03.04.2014	11:52:31.054	MCU-Logging-		FI/FE:
12					
13	03.04.2014	11:52:32.333	MCU-Logging-		AION
14					
15	03.04.2014	11:52:32.603	MCU-Logging-		Temp:
16					
17	03.04.2014	11:52:33.973	MCU-Logging-		UPS:
18					

Abbildung 16: Logfile in Bearbeitung, „Zellen einfügen“.

Anschließend wird die gesamte Tabelle markiert. Dies geschieht durch Anklicken des kleinen Dreiecks in der Excel Tabelle links oben wie es in Abbildung 17 rot markiert ist.

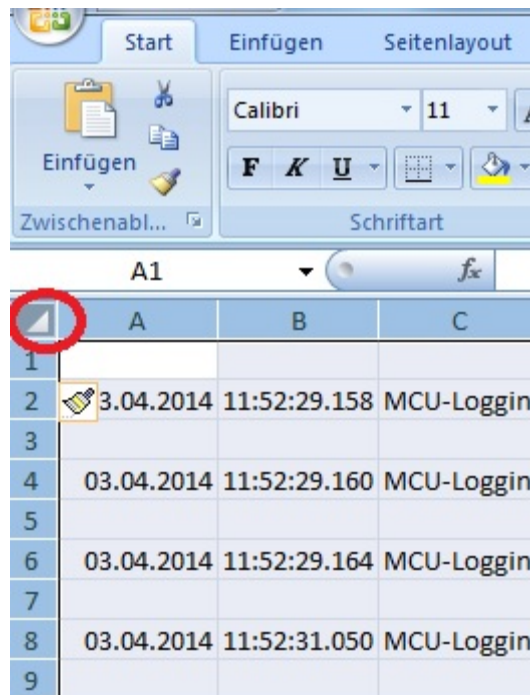


Abbildung 17: Logfile in Bearbeitung, „Markierung“.

Damit hat man sich die Möglichkeit geschaffen, die Daten der Excel Tabelle nach unterschiedlichen Auswahlkriterien zu „Filtern“. Abbildung 18 zeigt die richtige Auswahl innerhalb der Tableiste.

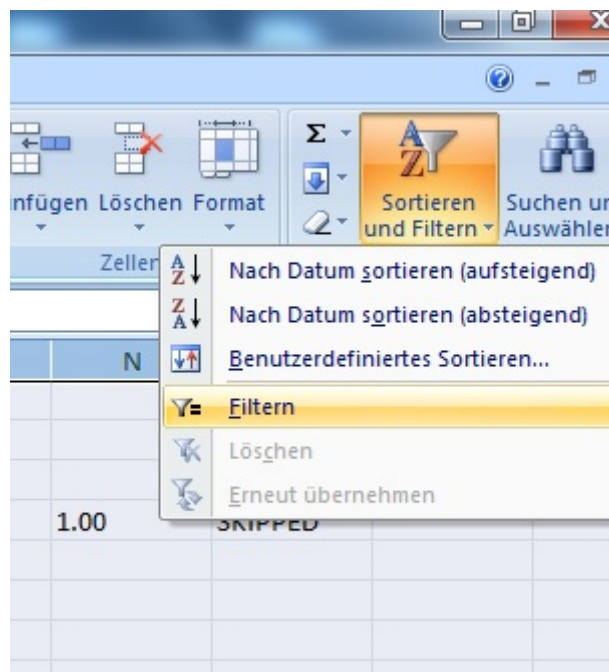


Abbildung 18: Logfile in Bearbeitung, "Filtern".

Durch Bestätigung des Befehls „Filtern“ sind nun in der ersten Zeile Drop-down-Menüs entstanden. In Abbildung 19 sind diese als nach unten weisende Dreiecke in der ersten Zeile der Excel Tabelle zu sehen.

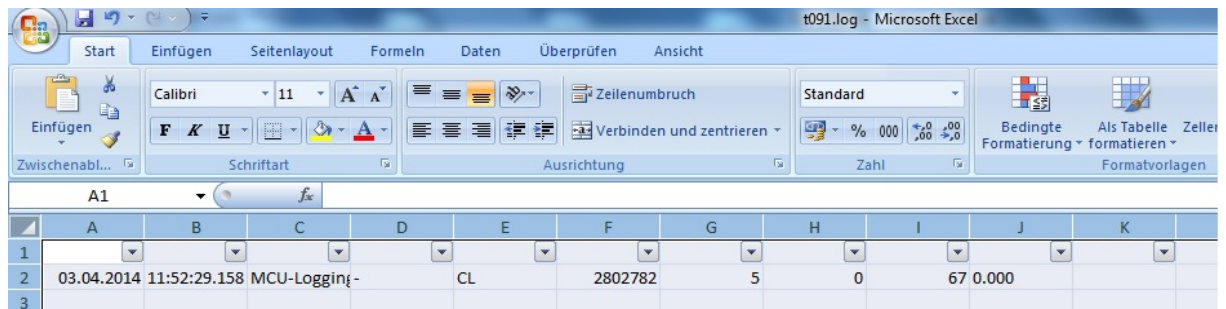


Abbildung 19: Drop-down-Menüs.

Je nachdem nach wie vielen Kriterien man die Excel Tabelle „Filtern“ möchte, sollte eine entsprechende Anzahl an Kopien der Excel Tabelle hergestellt werden. Hiermit erreicht man am Ende eine bessere Übersicht. Das Kopieren der Arbeitsmappe erfolgt durch rechten Mausklick auf den Reiter der aktuellen Arbeitsmappe, wie in Abbildung 20 unten links zu sehen als „t091“. Es erscheinen unterschiedliche Bearbeitungsmöglichkeiten. Mit der Auswahl „Verschieben/kopieren“ wie in Abbildung 20 gelb markiert, fertigt man eine Kopie der Arbeitsmappe an.

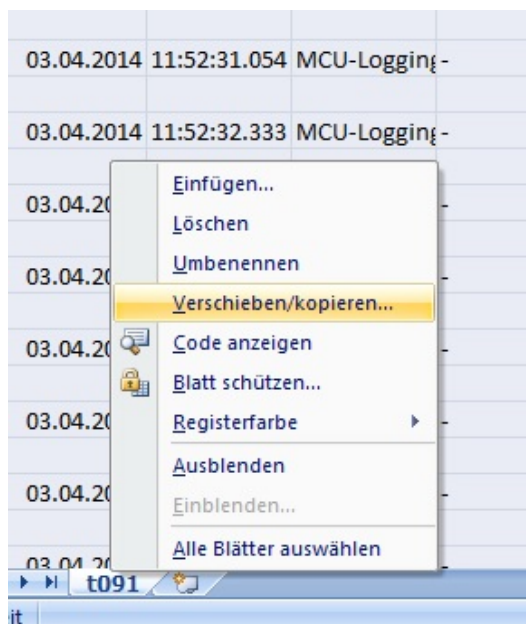


Abbildung 20: Kopieren der Arbeitsmappe.

Für eine übersichtlichere Anordnung stellt man die Kopie ans Ende wie in Abbildung 21 umgesetzt. Das bedeutet, dass die neu erstellte Kopie in der Reihenfolge der Reiter in der unteren Leiste rechts vom Original erscheint.

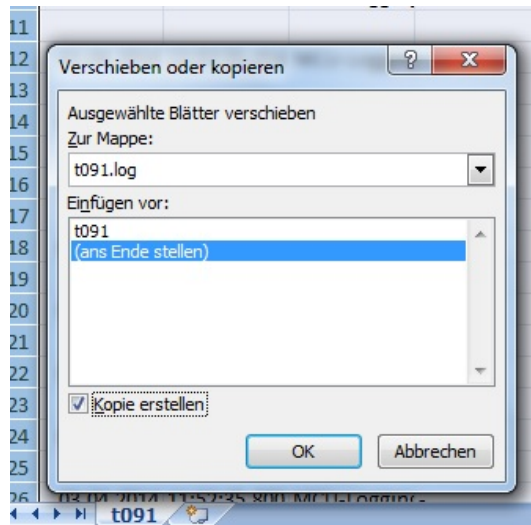


Abbildung 21: Einsortieren der Kopie.

Es bietet sich an, die Kopie nach dem gefilterten bzw. zu untersuchenden Parameter zu benennen. Mittels Klick per rechter Maustaste wird die Kopie umbenannt. Hier im Beispiel soll die Arbeitsmappe nach den Angaben zur Temperatur gefiltert werden und wird demzufolge als „TEMP“ bezeichnet wie in Abbildung 22 zu erkennen.

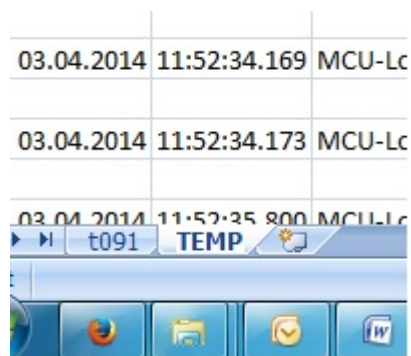


Abbildung 22: Umbenennen der Kopie.

Nun das Drop-down-Menü in Spalte E auswählen, das Häkchen bei „(Alles auswählen)“ entfernen und stattdessen bei dem gewünschten Parameter z. B. „Temperatur“ (Abbildung 23).

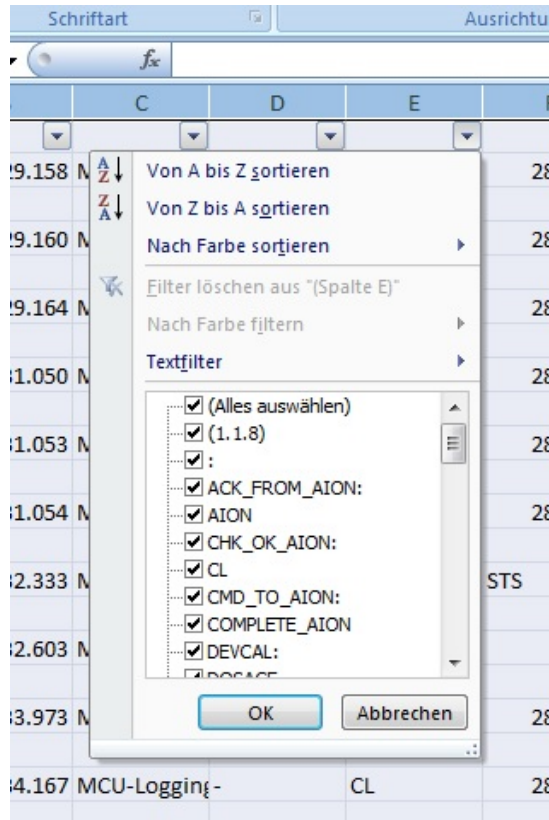


Abbildung 23: Auswahl der gewünschten Parameter.

Damit hat man eine Arbeitsmappe erstellt, die nur noch die Daten zum gewünschten Parameter enthält. Anhand dieses Filterns kann man zum Beispiel gezielte Informationen über den Füllstand des volatilen Anästhetikums zu definierten Zeitpunkten extrahieren und somit Aussagen zum Verbrauch unter verschiedenen Beatmungseinstellungen treffen.

6.2 Tabellen

Tabelle 6: Labortechnische Versuchsreihe I: Isofluranverbrauch bei volumen- bzw. druckkontrollierter Beatmung sowie unter unterschiedlichen Tidalvolumina.

Beatmungsmodus/ MIRUS-Reflektor	VA	Vt (ml) oder P-Insp (mbar)	Af (1/min)	MAC	Reflexionsrate (%)	Verbrauch (ml/h)
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	0,5	74	3,05
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	0,5	66	4,84
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	0,5	64	4,57
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	1,0	61	8,87
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	1,0	58	8,82
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	1,0	74	5,96
VCV / CB#01	Isofluran	500	12	0,5	69	2,4
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	0,5	58	5,59
VCV / CB#04	Isofluran	500	12	0,5	58	5,26
VCV / GC#36	Isofluran	500	12	1,0	64	8,00
VCV / GC#36	Isofluran	500	12	1,0	55	9,72
VCV / GC#36	Isofluran	500	12	1,0	66	8,24
VCV / GC#36	Isofluran	800	12	0,5	60	6,79
VCV / GC#36	Isofluran	800	12	0,5	66	5,81
VCV / GC#36	Isofluran	800	12	0,5	62	6,27
VCV / GC#36	Isofluran	800	12	1,0	42	19,11
VCV / GC#36	Isofluran	800	12	1,0	46	16,68
VCV / GC#36	Isofluran	800	12	1,0	55	12,47
PCV / GC#36	Isofluran	500,12mbar	12	0,5	63	3,47
PCV / GC#36	Isofluran	500,12mbar	12	0,5	74	1,95
PCV / GC#36	Isofluran	500,12mbar	12	0,5	75	1,63
PCV / GC#36	Isofluran	500,12mbar	12	1,0	68	4,61
PCV / GC#36	Isofluran	500,12mbar	12	1,0	65	4,43
PCV / GC#36	Isofluran	500,12mbar	12	1,0	75	4,38

Tabelle 7: Abkürzungen der Beatmungsparameter.

Abkürzung	
VCV	volumenkontrollierte Ventilation
VA	volatiles Anästhetikum
Vt	Tidalvolumen
Af	Atemfrequenz
MAC	minimale alveoläre Konzentration
min	Minute

Tabelle 8: Labortechnische Versuchsreihe I: Sevofluranverbrauch unter volumenkontrollierter Beatmung (VCV) und unterschiedlichen Tidalvolumina.

Beatmungsmodus / MIRUS-Reflektor	VA	Vt (ml)	Af (1/min)	MAC	Reflexions- rate (%)	Verbrauch (ml/h)
VCV /GC#53	Sevofluran	500	12	0,5	65	6,98
VCV /GC#53	Sevofluran	500	12	0,5	66	5,79
VCV /GC#53	Sevofluran	500	12	0,5	73	5,30
VCV /GC#19	Sevofluran	500	12	0,5	71	5,64
VCV /GC#19	Sevofluran	500	12	0,5	68	6,06
VCV /GC#19	Sevofluran	500	12	0,5	59	7,60
VCV /GC#53	Sevofluran	500	12	0,5	63	7,01
VCV /GC#53	Sevofluran	500	12	0,5	67	6,29
VCV /S#20	Sevofluran	500	12	1,0	-54	22,31
VCV /GC#18	Sevofluran	500	12	1,0	32	22,00
VCV /S#20	Sevofluran	500	12	1,0	34	22,49
VCV /S#20	Sevofluran	500	12	1,0	33	22,50
VCV /S#20	Sevofluran	500	12	1,0	34	21,74
VCV /GC#51	Sevofluran	800	12	0,5	43	17,00
VCV /GC#51	Sevofluran	800	12	0,5	48	15,86
VCV /GC#51	Sevofluran	800	12	0,5	50	15,37
VCV /GC#28	Sevofluran	800	12	0,5	36	18,05
VCV /GC#28	Sevofluran	800	12	0,5	36	17,75
VCV /GC#28	Sevofluran	800	12	0,5	42	16,48
VCV /GC#32	Sevofluran	800	12	0,5	43	21,14
VCV /GC#32	Sevofluran	800	12	0,5	49	20,63
VCV /GC#32	Sevofluran	800	12	0,5	48	21,12
VCV /GC#53	Sevofluran	800	12	1,0	-10	44,98
VCV /GC#04	Sevofluran	800	12	1,0	33	22,42
VCV /GC#04	Sevofluran	800	12	1,0	-27	28,32

Tabelle 9: Labortechnische Versuchsreihe I: Sevofluranverbrauch unter druckkontrollierter Beatmung (PCV) und unterschiedlichen Tidalvolumina. Der inspiratorische Druck (11 bzw. 15 mbar) ist so gewählt, dass er einem Tidalvolumen von 500 bzw. 800 ml bei volumenkontrollierter Beatmung entspricht.

Beatmungsmodus / MIRUS-Reflektor	VA	P-Insp (mbar)	Af (1/min)	MAC	Reflexions- rate (%)	Verbrauch (ml/h)
PCV /GC#08	Sevofluran	15	12	0,5	44	12,41
PCV /GC#08	Sevofluran	15	12	0,5	46	12,75
PCV /GC#08	Sevofluran	15	12	0,5	42	13,86
PCV /GC#23	Sevofluran	15	12	0,5	44	13,30
PCV /GC#23	Sevofluran	15	12	0,5	44	12,22
PCV /GC#23	Sevofluran	15	12	0,5	47	11,84
PCV /GC#35	Sevofluran	15	12	0,5	70	7,42
PCV /GC#35	Sevofluran	15	12	0,5	73	6,82
PCV /GC#35	Sevofluran	15	12	0,5	74	6,61
PCV /GC#53	Sevofluran	11	12	0,5	64	8,01
PCV /GC#53	Sevofluran	11	12	0,5	76	4,22
PCV /GC#53	Sevofluran	11	12	0,5	77	4,07
PCV /GC#53	Sevofluran	11	12	0,5	81	3,29
PCV /GC#04	Sevofluran	11	12	0,5	78	3,67
PCV /GC#18	Sevofluran	11	12	0,5	68	9,77
PCV /GC#18	Sevofluran	11	12	0,5	44	8,75
PCV /GC#53	Sevofluran	11	12	0,5	48	8,41
PCV /S#34	Sevofluran	15	12	1,0	33	32,62
PCV /S#34	Sevofluran	15	12	1,0	36	29,89
PCV /S#34	Sevofluran	15	12	1,0	38	28,09
PCV /C#60	Sevofluran	15	12	1,0	33	28,93
PCV /C#60	Sevofluran	15	12	1,0	39	29,07
PCV /C#60	Sevofluran	15	12	1,0	44	26,28
PCV /GC#31	Sevofluran	15	12	1,0	24	35,31
PCV /GC#31	Sevofluran	15	12	1,0	28	33,11
PCV /GC#31	Sevofluran	15	12	1,0	27	33,58
PCV /S#02	Sevofluran	11	12	1,0	39	3,63
PCV /S#02	Sevofluran	11	12	1,0	45	15,45
PCV /S#02	Sevofluran	15	12	1,0	29	33,79

7. Literaturverzeichnis

Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M (2008): Anesthesia awareness and the bispectral index. *New Engl J Med* 358 (11), 1097-1108

Bellgardt M, Weber T, Frommer M, Meiser A (2013): Inhalative Anästhetika in der Intensivmedizin. *Intensivmedizin* up2date 9 DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-13444438> (Zugriff am 23.7.2013)

Bellgardt M, Bomberg H, Herzog-Niescery J, Dasch B, Vogelsang H, Weber TP, Steinfort C, Uhl W, Wagenpfeil S, Volk T (2016): Survival after long-term isoflurane sedation as opposed to intravenous sedation in critically ill surgical patients: Retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol* 33 (1), 6-13

Berton J, Sargentini C, Nguyen JL, Belii A, Beydon L (2007): AnaConDa reflection filter: bench and patient evaluation of safety and volatile anesthetic conservation. *Anesth Analg* 104, 130-134

Bierman MI, Brown M, Muren O, Keenan RL, Glauser FL (1986): Prolonged isoflurane anesthesia in status asthmaticus. *Crit Care Med* 14, 832-833

Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, Meiser A (2014): A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane – the Mirus™. *Anaesthesia* 69 (11), 1241-1250

Bösel J, Purrucker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Perez EB, Poli S, Brunn B, Hacke W, Steiner T (2012): Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa: effects on cerebral oxygenation, circulation and pressure. *Intensive Care Med* 38, 1955-1964

Bracco D, Donatelli F (2011): Volatile agents for ICU sedation? *Intensive Care Med* 37, 895-897

DAS-Leitlinie 2015 S3-Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf URL : (Stand: 16.01.2017, 11:15 Uhr).

Eger EI 2nd, Saidman LJ, Brandstater B (1965): Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26 (6), 756-63

Eifinger F, Hünseler C, Roth B, Vierzig A, Oberthuer A, Mehler K, Kribs A, Menzel C, Trieschmann U (2013): Observations on the Effects of Inhaled Isoflurane in Long-term-Sedation of Critically Ill Children Using a Modified AnaConDa-System. *Klin Padiatr* 225 (4), 206-211

Enlund M, Wiklund L, Lambert H (2001): A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia* 56 (5), 429-432

Enlund M, Lambert H, Wiklund L (2002): The sevoflurane saving capacity of a new anaesthetic agent conserving device compared with a low flow circle system. *Acta Anaesthesiol Scand* 46 (5), 506-511

Fugate JE, Burns JD, Wijidicks EF, Warner DO, Jankowski CJ, Rabinstein AA (2010): Prolonged High-Dose Isoflurane for Refractory Status Epilepticus: Is It Safe? *Anesth Analg* 111 (6), 1520-1524

Glück AC: Inhalative Sedierung mit Isofluran im Vergleich zu Propofol bei beatmeten, postoperativen Intensivpatienten. Med. Diss. Lübeck 2009

Hanafy MA (2005): Clinical evaluation of inhalational sedation following coronary artery bypass grafting. *Eg J Anaesth* 21, 237-242

Haynes WM: Handbook of chemistry and physics. 91. Auflage; CRC Press, Broca Raton 2010

Head BP, Patel P (2007): Anesthetics and brain protection. *Curr Opin Anaesthesiol* 20, 395-399

Hinkson CR, Benson MS, Stephens LM, Deem S (2006): The Effects of Apparatus Dead Space on PaCO₂ in Patients Receiving Lung-Protective Ventilation. *Respir Care* 51 (10), 1140-1144

Johnston RG, Noseworthy TW, Friesen EG, Yule HA, Shustack A (1990): Isoflurane therapy for status asthmaticus in children and adults. *Chest* 97, 698-701

Jung C, Granados M, Marsol P, Murat I, Gall O (2008): Use of sevoflurane sedation by the AnaConDa device as an adjunct to extubation in a pediatric burn patient. *Burns* 34 (1), 136-138

Kehl F, Smul T, Lange M, Redel A, Roewer N (2004): Organprotektion durch volatile Anästhetika. *Anästhesiol Intensivmed* 11, 491-507

Kofke WA, Snider MT, Young RS, Ramer JC (1985): Prolonged low flow isoflurane anesthesia for status epilepticus. *Anesthesiology* 62, 653-656

Kompardt J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Soukup J (2008): Sedierung mit volatilen Anästhetika auf der Intensivstation. *Anästhesist* 12, 1201-1209

Kreuer S, Bruhn J, Wilhelm W, Bouillon T (2007): Pharmacokinetic-pharmacodynamic models for inhaled anaesthetics. *Anaesthesist* 6, 538-556

Lee JJ, Li L, Jung HH, Zuo Z (2008): Postconditioning with isoflurane reduced ischemia-induced brain injury in rats. *Anesthesiology* 108, 1055–1062

Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin siehe DAS-Leitlinie 2015

L'Her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, Renault A, Boles JM (2008): Feasibility and Potential Cost/Benefit of Routine Isoflurane Sedation Using an Anesthetic-Conserving Device: a Prospective Observational Study. *Respir Care* 53 (10), 1295-1303

Loscar M, Anneck T, Conzen P: Inhalationsanästhetika. In: Rossaint R, Werner C, Zwissler B (Hrsg.): *Die Anästhesiologie. Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. 3. Auflage; Springer, Berlin 2012, 273–293

Martin J, Bäsell K, Bürkle H, Hommel J, Huth G, Kessler P, Kretz FJ, Putensen Ch, Quintel M, Tonner PH (2005): Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin- S2-Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesthesiol Intensivmed* 46(Suppl 1), 1-20

McAuliffe JJ, Joseph B, Vorhees CV (2007): Isoflurane-delayed preconditioning reduces immediate mortality and improves striatal function in adult mice after neonatal hypoxia-ischemia. *Anesth Analg* 104, 1066–1077

McMurtrey RJ, Zuo Z (2010): Isoflurane preconditioning and postconditioning in rat hippocampal neurons. *Brain Res* 1358, 184-190

Meiser A, Laubenthal H (2005): Inhalational anaesthetics in the ICU: Theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19, 523-38

Meiser A, Bellgardt M, Belda J, Röhm K, Laubenthal H, Sirtl C (2009): Technical performance of the Anaesthetic Conserving Device- A bench study with Isoflurane and Sevoflurane. *J Clin Monit Comput* 23, 11-19

Meiser A, Bellgardt M, Vogelsang H, Sirtl C, Weber T (2010) Funktionsweise des “Anaesthetic Conserving Device” Besonderheiten beim Einsatz zur inhalativen Sedierung. *Anaesthesist* 59, 1029-1040

Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, Roustan JP, Chanques G, Jaber S (2011): Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med* 37, 933-941

Michael K: Pharmakologisches Wissen – Inhalationsanästhetika. In: Kretz FJ, Teufel K (Hrsg.) *Anästhesie und Intensivmedizin*. Springer Medizin, Heidelberg 2006, 19–28

Millane TA, Bennett ED, Grounds RM (1992): Isoflurane and propofol for long-term sedation in the intensive care unit. A crossover study. *Anaesthesia* 47 (9), 768-774

- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB (2004): Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 61, 1254-1259
- Misra S, Koshy T (2012): A review of the practice of sedation with inhalational anaesthetics in the intensive care unit with the AnaConDa[®] device. *Indian J Anaesth* 56, 518-23
- Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD (1983): The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anaesthesiology* 59, 23-28
- Ori C, Dam M, Pizzolato G, Battistin L, Giron G (1986): Effects of isoflurane anaesthesia on local cerebral glucose utilization in the rat. *Anaesthesiology* 65, 152-156
- Osborne MA, Eddleston JM, Mcnicoll W (1996): Inorganic fluoride concentration after long-term sedation with isoflurane. *Intensive Care Med* 22, 677-682
- Perhag L, Reinstrup P, Thomasson R, Werner O (2000): The reflector: A new method for saving anaesthetic vapours. *Br J Anaesth* 85, 482-6
- Rathgeber J, Baum J, Neumann P, Schiffmann JH, Züchner K: Grundlagen der maschinellen Beatmung. 2. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York 2010
- Revell S, Greenhalgh D, Absalom SR, Soni N (1988): Isoflurane in the treatment of asthma. *Anaesthesia* 43, 477-479
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, Whitten P, Margolis BD, Byrne DW, Ely EW (2009): Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA* 301(5), 489-499
- Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN (2008): Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med* 34, 1683-9
- Romagnoli S, Chelazzi C, Villa G, Zagli G, Benvenuti F, Mancinelli P, Arcangeli G, Dugheri S, Bonari A, Tofani L (2017): The New MIRUS System for Short-Term Sedation in postsurgical ICU Patients. *Crit Care Med* 45, e925-e931

Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ (2004): Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the anesthetic conserving device. *Crit Care Med* 32, 2241-2246

Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ (2005): Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the anaesthetic conserving device. *Crit Care Med* 33, 585-590

Schaffrath E, Kuhlen R, Tonner PH (2004): Analgesie und Sedierung in der Intensivmedizin. *Anästhesist* 11, 1111-1132

Schlack W, Biermann E, Graf BM, Kaz Maier S, Obermayer A, Werner C, Zink W, Züchner K, Dietrich W, Schirmer U (2006): Volatile Anästhetika während extrakorporaler Zirkulation bei herzchirurgischen Eingriffen. *Anaesth Intensivmed* 47, 482-489

Servin FS, Billard V (2014): Surrogate measures, do they really describe anaesthetic state? *Br J Anaesth* 112 (5), 787-790

Soukup J, Schärff K, Kubosch K, Pohl C, Bomplitz M, Kompardt J (2009): State of the art: Sedation concepts with volatile anesthetics in critically ill patients. *J Crit Care* 24, 535-544

Soukup J, Selle A, Wienke A, Steighardt J, Wagner NM, Kellner P (2012): Efficiency and safety of inhalative sedation with sevoflurane in comparison to an intravenous sedation concept with propofol in intensive care unit patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trial* 13, 135

Sturesson LW, Malmkvist G, Bodelsson M, Niklason L, Jonson B (2012): Carbon dioxide rebreathing with the anaesthetic conserving device, AnaConDa. *Br J Anaesth* 109 (2), 279-283

Sun R, Watcha MF, White PF, Skrivanek GD, Griffin JD, Stool L, Murphy MT (1999): A cost comparison of methohexital and propofol for ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 89 (2), 311-316

Tempia A, Olivei MC, Calza E, Lambert H, Scotti L, Orlando E, Livigni S, Guglielmotti E (2003): The anesthetic conserving device compared with conventional circle system used under different flow conditions for inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 96 (4), 1056-61

Thompson K, Wisenberg G, Sykes J, Thompson RT (2002): Similar long-term cardiovascular effects of propofol or isoflurane anesthesia during ischemia/reperfusion in dogs. *Can J Anaesth* 49, 978-985

Wappler F (2006): Das Propofolinfusionssyndrom. *Dtsch Arztebl* 103(11), A 705–10

Zhao P, Peng L, Li L, Xu X, Zuo Z (2007): Isoflurane preconditioning improves long-term neurologic outcome after hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Anesthesiology* 107, 963–970

Zheng S, Zuo Z (2004): Isoflurane preconditioning induces neuroprotection against ischemia via activation of P38 mitogen-activated protein kinases. *Mol Pharmacol* 65, 1172–1180

Danksagung

Von ganzem Herzen danke ich Herrn Prof. Dr. J. Rathgeber, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Albertinen-Krankenhauses in Hamburg, für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung und die bedingungslose Unterstützung während meiner Arbeit trotz aller Hürden. Großer Dank gilt auch dem gesamten Team der Technologie Institut Medizin GmbH in Andernach, das mir während der labortechnischen Versuchsdurchführungen und Datenerhebung tatkräftig und geduldig geholfen hat.

Curriculum vitae

Am 15.03.1986 wurde ich, Alexandra Schröder, in Mainz geboren. Von 1992 bis 1996 besuchte ich zunächst die Grundschule und von 1996 bis 2005 das Rabanus - Maurus - Gymnasium in Mainz. Dort erlangte ich 2005 die allgemeine Hochschulreife mit der Abiturnote 1,7.

Mein Hochschulstudium der Humanmedizin begann ich 2005 an der Universität Hamburg. Im Jahr 2007 absolvierte ich mein erstes Staatsexamen (- gut -). Es folgten die klinischen Semester bis 2010.

Im Praktischen Jahr von 2010 bis 2011 sammelte ich u. a. Auslandserfahrungen im Terial für Innere Medizin am Tygerberg Hospital (Südafrika) sowie im Terial für Chirurgie am Kantonsspital Liestal (Schweiz). Das Terial Pädiatrie absolvierte ich am Altonaer Kinderkrankenhaus in Hamburg. Im November 2011 legte ich das zweite Staatsexamen (- sehr gut -) ab und erlangte somit meine Approbation als Ärztin.

Die Weiterbildung zur Fachärztin Anästhesiologie begann ich im Juni 2012 in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Albertinen-Krankenhaus in Hamburg (Chefarzt Prof. Dr. med. J. Rathgeber). Im Dezember 2015 wechselte ich aus privaten Gründen nach Berlin und setzte meine Facharztweiterbildung im Januar 2016 in der Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie im Vivantes Klinikum im Friedrichshain in Berlin (Prof. Dr. med. C. von Heymann) fort.

An berufsbegleitenden Fortbildungen besuchte ich u. a. den 80-Stunden-Kurs Intensivmedizin in Bad Bramstedt 2014 sowie den 80-Stunden-Kurs Notfallmedizin auf Rügen 2015 und den Simulationskurs Notfallmedizin NASIMBB am Ernst von Bergmann Klinikum in Potsdam 2016.