

Aus der
Universitätsklinik für Allgemeine,
Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen

**Simulation eines unterbrechungsfreien Wechsels
der Infusion von inotropen Medikamenten**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Hämmerle, Christoph Alexander**

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Schenk

2. Berichterstatter: Professor Dr. B. Drexler

Tag der Disputation: 28.11.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Ziel.....	12
2	Material und Methoden.....	13
2.1	Material.....	13
2.1.1	Das Venen-Modell.....	13
2.1.2	Simulation der Infusion.....	15
2.1.3	Analog-Digital-Wandler.....	18
2.1.4	Versuchsmaterialien.....	19
2.2	Methoden.....	21
2.2.1	Volumenstrom.....	21
2.2.2	Druck.....	27
2.2.3	Spektrometeranalyse.....	28
2.2.4	Versuchsprogrammierung.....	30
2.2.5	Stammlösung und Infusionsherstellung.....	34
2.2.6	Auflösung im Modell.....	34
2.2.7	Datenerfassung.....	40
2.2.8	Versuchsdurchführung.....	41
2.2.9	Versuchsauswertung.....	43
3	Ergebnisse.....	47
3.1	Übergang - rechteckig.....	49
3.2	Modulierter Übergang – Linear.....	61
3.3	Modulierter Übergang - Sinusförmig.....	69
3.4	Überschneidung der Pumpen & Anpassung der Abgaberate.....	74
3.5	Abschlussversuch.....	80
4	Diskussion.....	94
5	Zusammenfassung.....	103
6	Literaturverzeichnis.....	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Skizze des Venenmodells	14
Abbildung 2: Artefakte bei Luft in Spektrometerkammer;	16
Abbildung 3: Versuchsaufbau im Labor.....	17
Abbildung 4: Analog-Digitalwandler.....	18
Abbildung 5: Analog-Digitalwandler Einheit 8B41-02	18
Abbildung 6: Analog-Digitalwandler Einheit 8B41-01	18
Abbildung 7: Analog-Digitalwandler eingebaute Einheiten	18
Abbildung 8: Wasserhahn mit Eingebautem Durchflussbegrenzer.....	21
Abbildung 9: Waage mit Wassereimer	21
Abbildung 10: Messeinheit Druck.....	27
Abbildung 11: Anschlussstelle Spektrometer mit Peristaltikpumpe	28
Abbildung 12: Systematische Darstellung des Zeitlichen Ablaufes der Signalabgabe an die Spritzenpumpe –Gleichzeitig.....	31
Abbildung 13: Systematische Darstellung des Zeitlichen Ablaufes der Signalabgabe an die Spritzenpumpe – Versetzt	32
Abbildung 14: Programmierung der Pumpen	33
Abbildung 15: Spritzen zum Abmessen der Stammlösung.....	34
Abbildung 16: Infusionsspritze.....	34
Abbildung 17: Unterbrechung der Infusion von 1,5 Sekunden:	35
Abbildung 18: Unterbrechung der Infusion von 1 Sekunden:	36
Abbildung 19: Unterbrechung der Infusion von 0,4 Sekunden:	36
Abbildung 20: Unterbrechung der Infusion von 0,3 Sekunden:	37
Abbildung 21: Unterbrechung der Infusion von 0,5 Sekunden:	37
Abbildung 22: Unterbrechung der Infusion von 0,2 Sekunden:	38
Abbildung 23: Unterbrechung der Infusion von 0,1 Sekunden:	39
Abbildung 24: Kontinuierliche Abgabe eines 4er Ansatzes:	47
Abbildung 25: Kontinuierliche Abgabe eines 8er-Ansatzes:	48
Abbildung 26: Beispielhafte Darstellung eines rechteckigen Übergangs.....	49
Abbildung 27: Beispielhafte Darstellung eines linearen Übergangs	50
Abbildung 28: Beispielhafte Darstellung eines sinusförmigen Übergangs.....	50
Abbildung 29: Übergang zwischen zwei Pumpen mit unterschiedlichen Ansätzen:	51
Abbildung 30: Skizze zur Darstellung des Restvolumens des Katheters.	52
Abbildung 31: Übergang bei dem das Kathetervolumen mit der vorherigen Abgaberate verabreicht wird.	54
Abbildung 32: Übergängen mit Abgabe des Restvolumens mit der bisherigen Abgaberate.....	56
Abbildung 33: Übergängen mit Abgabe des Restvolumens mit der bisherigen Abgaberate.....	57
Abbildung 34: Rechteckiger Übergang unterschiedlicher Dauer.	58
Abbildung 35: Rechteckiger Übergang mit beibehalten der Abgaberate:	59

Abbildung 36: Schematische Darstellung eines Übergangs.....	60
Abbildung 37: Schematische Darstellung eines linearen Übergangs	61
Abbildung 38: Linearer Übergang unterschiedlicher Dauer.....	62
Abbildung 39: Linearer Übergang mit einer Dauer von 30 Sekunden.	62
Abbildung 40: Sinusförmige Übergänge unterschiedlicher Dauer.	63
Abbildung 41: Linearer Übergang unterschiedlicher Dauer:.....	64
Abbildung 42: Linearer Übergang unterschiedlicher Dauer:.....	65
Abbildung 43: Linearer Übergang.....	66
Abbildung 44: Linearer Übergang:.....	66
Abbildung 45: Linearer Übergang.....	67
Abbildung 46: Linearer Übergang:.....	68
Abbildung 47: Schematische Darstellung Sinusförmiger Übergängen	69
Abbildung 48: Vergleich sinusförmiger Übergänge mit unterschiedlicher Dauer:	69
Abbildung 49: Sinusförmiger Übergang an Pumpe 1:	70
Abbildung 50: Sinusförmiger Übergang an Pumpe 2:	71
Abbildung 51: Sinusförmiger Übergang:.....	72
Abbildung 52: Sinusförmiger Übergang:.....	72
Abbildung 53: Sinusförmiger Übergang:.....	73
Abbildung 54: Einbrüche am Wechsel zwischen Pumpe 1 und 2.....	74
Abbildung 55: Vergleich Überschneiden der Pumpe 1 und 2 währende des Wechsels.....	75
Abbildung 56: Überschneiden der Pumpe für 0,25 Sekunden:.....	76
Abbildung 57: Überschneiden der Pumpe für 0,5 Sekunden :.....	77
Abbildung 58: Überschneiden der Pumpe für 0,75 Sekunden.....	77
Abbildung 59: Darstellung Unterschiedlicher Asymptoten je nach Ansatz	78
Abbildung 60: Erhöhte Abgaberate Pumpe 2	79
Abbildung 61: Vergleich mehrerer Übergänge mit gleicher Haltezeit und unterschiedlicher Übergangsdauer im Vergleich.....	82
Abbildung 62: Variante 20:	83
Abbildung 63: Variante 15:	83
Abbildung 64: Variante 9:	84
Abbildung 65: Variante 9 Gesamter Versuchsintervalls von Sekunden 100- 1300.	85
Abbildung 66: Spannweite:.....	85
Abbildung 67: Standardabweichung der Verschiedenen Versuche.....	86
Abbildung 68: Vergleich Variante 23 mit der Dauerabgabe eines 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden.....	88
Abbildung 69: Vergleich Variante 9 mit der Dauerabgabe eines 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden.	88
Abbildung 70: Vergleich Variante 20 mit der Dauerabgabe eines 8er Ansatzes für 1300 Sekunden.....	89
Abbildung 71: Vergleich Variante 15 mit der Dauerabgabe eines 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden.....	90
Abbildung 72: Vergleich unterschiedlicher Entwicklungsschritte.	90

Abbildung 73: Standardabweichung unterschiedlicher Entwicklungsschritte im Vergleich.....	91
Abbildung 74: Darstellung der Diffusionszone im Katheter zwischen einem 4er und 8er-Ansatz.....	95
Abbildung 75: Grafische Darstellung der Übergangsstrategie.....	97

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Versuchsmaterialien	19
Tabelle 2: Messreihe Durchflussbegrenzer Blau mit Leitungswasser	23
Tabelle 3: Messreihe Durchflussbegrenzer Gelb mit Leitungswasser	24
Tabelle 4: Messreihe Durchflussbegrenzer Lila mit Leitungswasser	24
Tabelle 5: Messreihe Durchflussbegrenzer Lila mit destilliertem Wasser	25
Tabelle 6: Messreihe Durchflussbegrenzer Blau mit destilliertem Wasser	25
Tabelle 7: Messreihe Durchflussbegrenzer Gelb mit destilliertem Wasser	26
Tabelle 8: Messreihe 2 Durchflussbegrenzer Gelb mit destilliertem Wasser	26
Tabelle 9: Druck einer Wassersäule auf 0 und 1m	27
Tabelle 10: Übersicht Versuchsvarianten	81
Tabelle 11: Übersicht über die Kennwerte der Versuchsvarianten	92

Abkürzungsverzeichnis

AU	Absorbance Units
MAD	Mittlerer arterieller Druck

1 Einleitung

Patienten und Familienangehörige vertrauen darauf, dass sie oder ihnen nahestehende Personen im Krankenhaus versorgt und behandelt werden, um dieses dann gesund wieder verlassen zu können. Im Jahr 2021 verzeichnete das Statistische Bundesamt (Destatis) 1.556.906 Fälle, die auf Intensivstationen in Deutschland behandelt wurden (Statistisches Bundesamt, 2022). Dies sind zum Beispiel Patienten, die aufgrund eines septischen Schocks behandelt werden. Hierbei handelt es sich um einen Zusammenbruch des Herz-Kreislaufsystems ausgelöst durch eine Infektionsreaktion.

Um das Herz-Kreislaufsystem aufrecht zu erhalten, wird während der Behandlung meist auf Noradrenalin zurückgegriffen, da es sich um einen Alpha1- und Beta 1- Antagonisten handelt. Noradrenalin führt durch seine Wirkung zu einer Erhöhung des Gefäßwandtonus und der Kontraktilität. Die Medikation mit Noradrenalin wird dabei genutzt, um einen mittleren arteriellen Druck (MAD) von > 65 mmHg zu erreichen. Bereits kleine Änderungen der Dosis können beträchtliche Auswirkungen haben (Hernández et al., 2019).

Katecholamine, wie Noradrenalin, besitzen eine extrem kurze Halbwertszeit, weswegen eine kontinuierliche Verabreichung erforderlich ist. Nur durch eine konstante Dosis kann der Blutdruck auf einem gleichbleibenden Niveau gehalten werden (Greau et al., 2015). Die Entwicklung von Perfusoren ermöglichte die kontinuierliche Verabreichung von Medikamenten über eine Infusion. Heute sind sie aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Sie werden eingesetzt, um gerade bei vulnerablen Patienten den Kreislauf durch eine Infusion in die Blutbahn zu stabilisieren. Seit der Einführung der Perfusoren hat sich einiges getan: Die Einstellmöglichkeiten wurden feiner und auch die Digitalisierung hat Einzug gehalten. Doch trotz der Neuerungen und Verbesserungen werden durch das klinische Personal immer wieder hämodynamischen Instabilitäten beobachtet, auch bei Patienten die zuvor stabil waren (Lönnqvist, 2000).

Die hämodynamischen Instabilitäten werden dabei durch Schwankungen der Infusionsrate der verabreichten Katecholamin-Infusion ausgelöst.

Verschiedene Veröffentlichungen zeigen dabei, dass bereits profane Veränderungen wie die Position des Perfusors, die Abgaberate beeinflussen können. Eine vertikale Veränderung kann dabei zu einem Bolus oder einem verminderten Ausfluss der Infusion und so zu hämodynamischen Instabilitäten führen (Igarashi et al., 2005, Lönnqvist and Löfqvist, 1997, Elli et al., 2020, Genay et al., 2015a). Jedoch auch technische Faktoren wie das Design der Spritzenkolben, die in den Perfusoren Verwendung finden, beeinflussen die Schwankungen (Weiss et al., 2000). Des Weiteren beeinflusst der Druck gegen den ein Perfusor arbeitet die effektive Abgaberate (Frawley et al., 2017). Auch sehr geringe Infusionsraten verursachen deutlich höhere Schwankungen der Blutkonzentration, als hohe Infusionsraten (Lönnqvist, 2000).

Neben technischen Faktoren können auch funktionelle Abläufe zu Unterbrechungen der Infusion führen. Dies ist der Fall, wenn die zumeist 50 mL-Spritzen der Perfusoren leer sind und gewechselt werden müssen. Während dieser Zeit kommt es zu einer Unterbrechung der Infusion und es entsteht die sogenannte Katecholamin-Lücke. Diese Unterbrechung kann zu lebensbedrohlichen Instabilitäten des Patienten führen (Poiroux et al., 2020, Russotto et al., 2020, Elli et al., 2020).

Ein solcher Spritzenwechsel wird auch Changeover genannt. Martin Cour und Kollegen (Cour et al., 2016) untersuchten Risikofaktoren für das Entstehen einer hämodynamischen Instabilität während eines Changeovers. Einziger nennenswerter Faktor war dabei die Katecholamin-Lücke.

Eine Reduktion des Risikos geht daher mit der Minimierung der Katecholamin-Lücke einher. Hierzu sind geschultes und qualitativ hochwertiges Personal sowie klare Richtlinien von großer Bedeutung (Argaud et al., 2007).

Auf dieser Erkenntnis entstanden im Laufe der Zeit verschiedene Konzepte. Hierzu gehört die Gabe eines Bolus vor der Unterbrechung, Quick-Changover oder die double Pump Methode. Neben diesen konventionellen Methoden

kamen mit zunehmender Automation auch automatisierte Verfahren hinzu. Ein Umstieg vom händischen zum automatisierten Wechsel kann das Risiko einer Changeover induzierten hämodynamischen Instabilität um 49 % reduzieren (Cour et al., 2013).

Doch auch bei einem automatisierten Changeover können technische Faktoren eine Instabilität verursachen. So kann eine Anlaufverzögerung der Perfusoren zu einer anfangs verringerten Abgaberate führen (Neff et al., 2001). Ebenfalls muss bei der Verwendung eines T-Hahns zur Einleitung der Infusion der Totraum des Zentralvenenkatheters beachtet werden (Genay et al., 2015b, Bartels et al., 2009).

Mit zunehmender Automation wird der automatisierte Changeover immer mehr zum Alltag in den Krankenhäusern. Die ersten automatisierten Changeover Konzepte arbeiten dabei mit zwei Perfusoren, welche parallel geschaltet sind und mit derselben Infusionskonzentration arbeiten. Hierbei wird ein Perfusor linear in der Abgaberate reduziert, während die Abgaberate des anderen Perfusors linear hierzu gesteigert wird.

Es existieren jedoch noch keine Untersuchungen zu einem automatisierten Changeover unter Verwendung unterschiedlicher Infusionskonzentrationen. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit der Automation bei Verwendung unterschiedlicher Katecholaminkonzentrationen.

1.1 Ziel

Ausgehend von dem skizzierten Wissensstand ist das Ziel dieser Dissertation, die Hypothese zu prüfen, ob es auch bei Verwendung unterschiedlicher Infusionskonzentrationen in den Perfusoren möglich ist, eine konstante Blutkonzentration der inotropen Medikamente während eines Changeovers zu halten. Eine entsprechende Strategie soll aus den Ergebnissen erarbeitet werden.

Basis ist die Automation des Wechsels. Dabei werden zwei Perfusoren parallel verwendet. Ist eine Infusionslösung verbraucht, startet die Abgabe durch den zweiten Perfusor.

Gezeigt werden soll, dass auch bei Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen in den Perfusoren, durch Modulation der Abgaberate die Blutkonzentration konstant bleibt und keine Katecholamin-Lücken entstehen.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Das Venen-Modell

Ausgang jeder experimentellen Arbeit sind Versuche, welche in einer klar definierten Umgebung durchgeführt werden und jederzeit wiederholt werden können.

Um experimentelle Daten zur Durchführung eines lückenlosen Changeovers durchführen zu können, wird ein Labormodell benötigt. Dieses hat sich an der darzustellenden klinischen Situation zu orientieren, in der sich die Fragestellung bewegt.

Klinische Ausgangslage sind intensivmedizinische Behandlungen, während derer Patienten zur Blutdruckregulierung dauerhaft inotrope Medikamente mittels Perfusoren verabreicht bekommen. Die Infusion erfolgt dabei mittels Zentralvenenkatheter. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der inotropen Medikamente ist eine kontinuierliche Verabreichung erforderlich. Die Größe der Infusionsspritzen richtet sich nach der Größe der Perfusoren, wobei es sich in der Regel um 50mL-Spritzen handelt.

Ausgehend von dieser Situation galt es ein Modell zu entwickeln, welches die klinischen Bedingungen einer Zentralvene am Zentralvenenkatheter simuliert (siehe Abbildung 1).

Das Modell musste als Ausgangsbasis sowohl die Maße einer Zentralvene sachgerecht nachahmen als auch das Legen eines Zentralvenenkatheters ermöglichen. Die Ausgangsstruktur wurde durch einen Silikonschlauch mit einem Durchmesser von 2 cm und einer Länge von 105 cm simuliert.

Neben den körperlichen Eigenschaften waren auch die physikalischen Eigenschaften nachzubilden. Dazu gehört sowohl der intravenöse Druck, welcher im Versuch auf 10 mmHg festgelegt wurde, als auch ein Blutstrom, welcher bei ca. 5 L/min liegen sollte.

Entsprechend der Festlegung, dass innerhalb der künstlichen Vene ein kontinuierlicher Druck von ca. 10mmHg herrschen sollte, musste ein Weg

gefunden werden diesen Druck zu schaffen. Dies erfolgte mit Hilfe der Eigenschaften einer Wassersäule, denn die Höhe der Wassersäule bestimmt den Druck innerhalb des Volumens.

Um innerhalb des Versuchsaufbaus einen Druck zu erzeugen, wurde im Modell ein Höhenunterschied zwischen Anfang und Ende generiert. Die daraus resultierende Wassersäule ermöglicht die Regulierung des gewünschten Druckes innerhalb des Modells.

Die Simulation des Blutstroms (=Volumenstroms) ist mittels des Wasseranschlusses des Labors erfolgt. Durch Anschluss des Modells an die Trinkwasserleitung wurde durch das ausströmende Wasser ein kontinuierlicher Volumenstrom innerhalb des Silikonschlauches generiert. Der Übergang vom Wasseranschluss zum Silikonschlauch wurde durch ein Glas-Verbindungsstück hergestellt, welches den Durchmesser der Wasserleitung auf den des Silikonschlauches erweiterte. Um den Volumenstrom auf ein für das Modell angestrebtes Maß zu begrenzen, wurde in den Wasserhahn des Anschlusses ein Durchflussbegrenzer eingebaut. Das durchströmende Wasser wurde aus dem Modell in ein Abflussbecken abgeführt.

Ausgehend von der klinischen Situation wurde am Anfang des Venenmodells ein Zentralvenenkatheter vom Typ ZDV 8,5 FR x 20 cm gelegt.

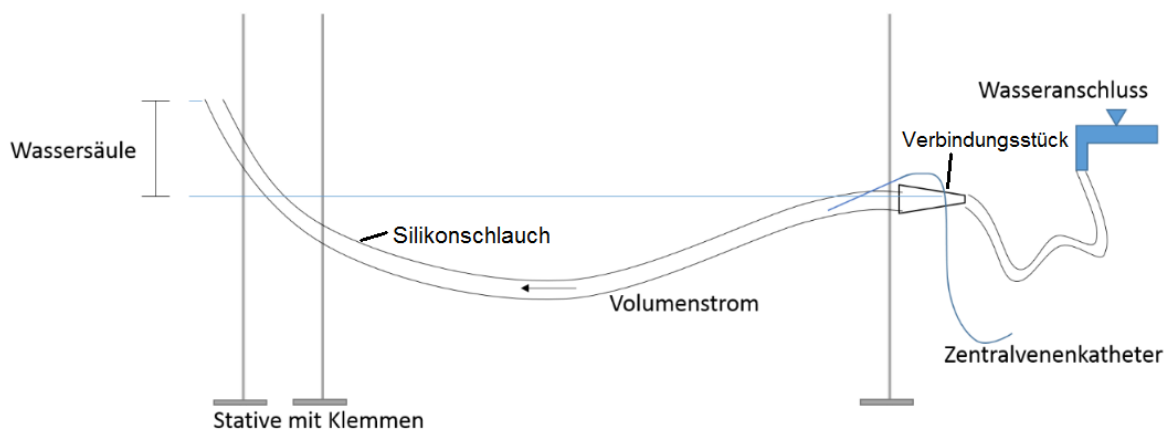


Abbildung 1: Skizze des Venenmodells

2.1.2 Simulation der Infusion

Um einen Infusionswechsel zu simulieren, war das Venenmodell um eine kontinuierliche Infusion und eine Datenerfassungsmöglichkeit zu erweitern.

Hierzu wurden an den distalen Anschluss des Zentralvenenkatheters über einen 3-Wege-Hahn zwei Spritzenpumpen LA-100 Spritzenpumpen von Landgraf Laborsysteme parallel angeschlossen.

Entsprechend dem klinischen Alltag befanden sich zwischen den beiden LA-100 und dem 3-Wege-Hahn jeweils zwei Meter Infusionsleitungen bis zur jeweiligen Spritzenpumpe.

Durch die Verwendung der LA-100 war es möglich die Abgaberate der Pumpen über die Software-Anwendung DasyLab zu steuern, welche auf einem Lenovo Thinkpad X220 lief. Diese digitale Steuerung erlaubt die Abgaberate während des Wechsels zwischen den beiden LA-100 vorzugeben.

Der Anschluss der beiden LA-100 erfolgte über einen USB-Hub sowie einen RS-232-USB Adapter, da das Thinkpad keine RS232 Schnittstellen besitzt.

Die Erfassung der Infusionskonzentration erfolgte mittels eines Spektrometers vom Typ Lamda 1010, welches eine kontinuierliche Erfassung der Absorptionswerte ermöglicht. Dazu wurden am Ende des Venenmodells, ca. 60 cm nach dem Katheter, kontinuierlich Proben entnommen und mittels einer Peristaltikpumpe IPN 4 durch die Kammer des Lamda 1010 gepumpt. Die Entnahme erfolgte über einen Hartkunststoffschlauch, welcher durch den Silikonschlauch in das Modell gelegt wurde.

Die Peristaltikpumpe IPN 4 wurde vor der Kammer des Lamda 1010 positioniert, da sie ansonsten Unterdruck in der Messkammer erzeugt hätte und dadurch Luftblasen entstanden wären.

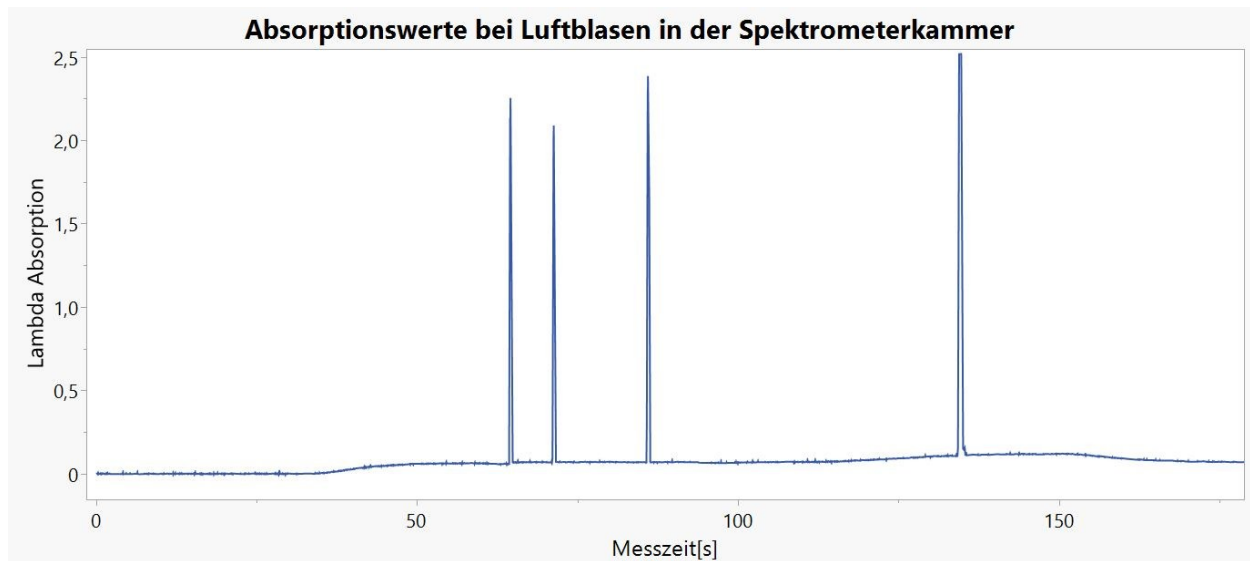


Abbildung 2: Artefakte bei Luft in Spektrometerkammer; Dargestellt ist die gemessene Absorption in Absorbance units (AU) und die Messzeit in Sekunden.

Die Luftblasen würden, wie im Diagramm (Abbildung 2) erkennbar ist, stark ausschlagende Messwerte erzeugen, die eine kontinuierliche Erfassung der Infusions-Konzentration nicht zugelassen hätten. Die Luftblasen traten bei der Simulation dabei teilweise in einer deutlich höheren Frequenz auf, als im Diagramm dargestellt.

Die 35 cm Peristaltikschlauch, 10 cm Hartkunststoff zum Spektrometer IN und 3 cm Hartkunststoffschlauch zur Entnahme aus dem Venenmodell ergaben eine Gesamtstrecke von ca. 48 cm.

Um den Druck innerhalb des Modells zu erfassen wurde an den proximalen Anschluss des Zentralvenenkatheters ein Codan-Druckmesser über eine Xtrans Adapterplatte angeschlossen. Dieser ermöglicht die kontinuierliche Erfassung des Druckes innerhalb des Versuchsmodells über den gesamten Versuchszeitraum hinweg.

Durch die Verwendung eines Analog-Digital-Wandlers, konnten die Daten des Lambda 1010 sowie die Druckmessungen des Modelles direkt mit der Software-Anwendung DasyLab erfasst werden. Das Datensignal des Lambda 1010 konnte dabei ohne Verstärkung erfasst werden, während das Signal der

Druckmessung von einem Signalbereich $\pm 10\text{mV}$ auf einen Ausgangsbereich von $\pm 5\text{V}$ zu verstärken war. Durch die Verwendung der Software-Anwendung DasyLab konnten sowohl die vorprogrammierten Abgaberraten der Spritzenpumpen als auch die Messwerte von Druck und Absorption in einer CSV-Datei festgehalten werden. Die Messergebnisse zu Druck und Absorption wurden dabei mit einer Frequenz von 50Hz erfasst.

Die inotropen Medikamente wurden mit Toluidinblau simuliert, da dieses wasserlöslich und durch seine Blaufärbung im Versuchsaufbau gut zu erkennen ist und damit mit dem Lambda 1010 erfasst werden kann.

Abbildung 3 zeigt den Versuchsaufbau im Labor.

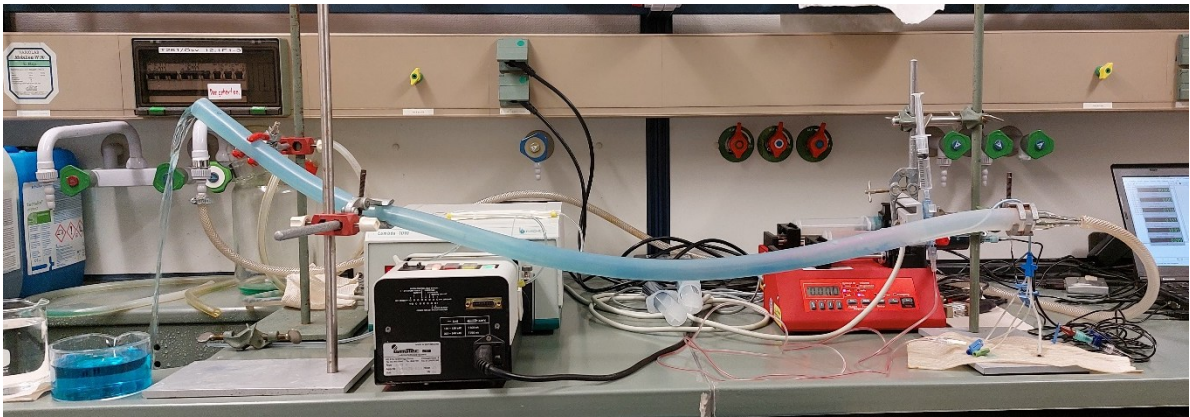


Abbildung 3: Versuchsaufbau im Labor

Zu erkennen ist das Venenmodell mit einer Flussrichtung von rechts nach links

2.1.3 Analog-Digital-Wandler

Zur Erfassung von Druck und Absorption mittels Software wurde ein Analog-Digitalwandler (Abbildung 4) verwendet. Die Eingänge des Analog-Digitalwandlers verwenden dabei jeweils unterschiedliche Verstärkereinheiten.



Abbildung 4: Analog-Digitalwandler

Da der Lambda 1010 bereist standardmäßig eine Spannung von +/- 5V ausgibt, musste an diesem Signal keine Verstärkung erfolgen. In den Analog-Digitalwandler wurde daher eine Einheit verbaut, die keine Verstärkung vornimmt. Diese Einheit wird mit 8B40-02 (Abbildung 5) bezeichnet.

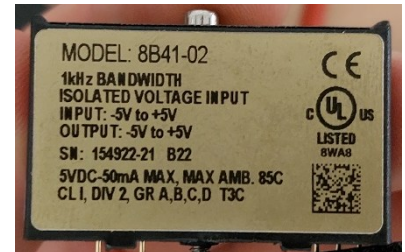


Abbildung 5: Analog-Digitalwandler Einheit 8B41-02

Dagegen gibt das Xtranssystem zur Druckmessung eine sehr geringe Spannung aus. Diese wurde zur Erfassung daher am verwendeten Eingang mit der Verstärkungs-Einheit 8B40-01 (Abbildung 6) verstärkt.



Abbildung 6: Analog-Digitalwandler Einheit 8B40-01

Abbildung 7 zeigt die verbauten Einheiten im Analog-Digitalwandler.



Abbildung 7: Analog-Digitalwandler eingebaute Einheiten

2.1.4 Versuchsmaterialien

Die folgende Tabelle 1 zeigt eine Übersicht aller im Versuch verwendeten Materialien.

Tabelle 1: Übersicht der Versuchsmaterialien

Material	Hersteller	Informationen
Spritzenpumpe LA-100	Landgraf Laborsysteme	
Spektrometer Lambda 1010	Bischoff Chromatography	Halogen- und Deuteriumlampe Kammerschlauch: Länge 10cm
Silikonschlauch		Länge:105cm Innendurchmesser: 2cm Wandstärke 3mm
Kunststoffschlauch		Länge 3cm zur Entnahme aus dem Modell
Zentralvenen- katheter	Arrow 8,5 FR x 20cm	
Glasadapter		
Durchfluss- begrenzer	Youloup	Set aus mehreren Durchflussbegrenzern -> Gelb wurde verwendet
Peristaltikpumpe IPN 4	Ismatec sa Laboratoriums- technik	
Peristaltik- schlauch		0,056S Länge: 35cm
Analog- Digitalwandler 8B40	SensorLex 8B40 Dataforth	8B40-01 für Druckmessung 8B40-02 für Spektrometer
Xtranssignal- platte	Contakboard 4F Smiths	
Druckmessung	Codan pvb	

Infusions- schläuche	Injectomat Line PVC 200cm Fresenius Kabi	
3-Wege Hahn	Discofix C 3SC Braun	
50 mL Perfusorspritze	Braun	
Injekt Spritze 5mL & 10mL	Braun	
Toluidinblau O	Roth	C.I. 52040 Menge 25g
Waage HF-400	A&D Instruments Ltd.	
Vortex Zx ³	Unimag ZX Vortexmixer Vetter	
Eimer		Fassungsvolumen 10L
Stative und Klemmen		Metall
Computer und Software		
Lenovo Thinkpad X220	Lenovo	Windows 10
Dell Inspiron 15R	Dell	Windows 8
Software- Anwendung DasyLab 2022	National Instruments Ireland Rescources Limited	Release 16.0.0
JMP 16.2.0	SAS Institute Inc.	
USB-Hub	vivanco	
USB-Adapter RS- 232		

2.2 Methoden

2.2.1 Volumenstrom

Im Venenmodell galt es einen kontinuierlichen Volumenstrom zu generieren, der dem Volumenstrom im menschlichen Blutkreislauf auf der Intensivstation und nicht bei der Ausübung von Hochleistungssport entspricht. Wie in Ruhephasen galt es daher einen Volumenstrom von ca. 4 – 5 L/min als Referenz zu simulieren.

Um an jedem Versuchstag denselben Volumenstrom zu erreichen, wurde dieser durch die Verwendung von Durchflussbegrenzern gesteuert. Um die Angaben der Volumenbegrenzer zu verifizieren, wurden Messreihen durchgeführt. Die Messreihen lieferten einen Mittelwert für den Volumenstrom, den die Durchflussbegrenzer bei dem im Labor herrschenden Wasserdruck erreichten.

Die Messreihen bestanden aus jeweils 15 bzw. 10 Messungen mit demselben Durchflussbegrenzer, dieser wurde wie in Abbildung 8 erkennbar auf den Wasserhahn aufgeschraubt.

Für jede Messung wurde das Wasser, das innerhalb von 30 Sekunden bei voll geöffnetem Hahn fließt, in einem Eimer gesammelt (Abbildung 9). Anschließend wurde mit einer Waage das Gewicht erfasst. Nach jeder Messung wurde der Eimer geleert und die Waage wieder auf 0 g gestellt.

Um bei jeder Messung die Position des Schlauches konstant zu halten, wurde dieser mit einem Stativ befestigt.

Das mittlere Volumen in 30 Sekunden wurde ermittelt, indem die Werte aller Messungen addiert und durch die Anzahl der Messungen dividiert wurden. Durch das Dividieren mit 0,5 Minuten erhält man den Volumenstrom in Liter pro Minute.



Abbildung 8: Wasserhahn mit Eingebautem Durchflussbegrenzer

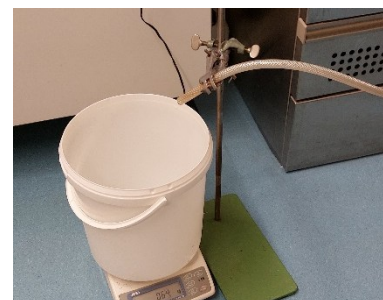


Abbildung 9: Waage mit Wassereimer

Die Umrechnung von Gramm bzw. Kilogramm in Liter erfolgt unter Berücksichtigung der Dichte von Wasser, d.h. ein Kilogramm entspricht einem Liter.

Für die Volumenströme ergaben sich folgende Werte: Der Durchflussbegrenzer „Lila“ hat einen Volumenstrom von 4,08 L/min (Tabelle 4), der Durchflussbegrenzer „Blau“ ergab 6,46 L/min (Tabelle 2) und der Durchflussbegrenzer „Gelb“ brachte es auf 5,93 L/min (Tabelle 3).

Da der Durchflussbegrenzer „Lila“ am besten zum geplanten Volumenstrom passt, wurde zunächst dieser verwendet. Bei der Verwendung von Leitungswasser war bei den Versuchen jedoch eine Drift der Spektrometerwerte zu beobachten.

Bei Verwendung destillierten Wassers (Aqua dest) wurde eine solche Drift nicht beobachtet. Die Messreihen wurden daher mit Aqua dest wiederholt.

Dabei zeigte sich, dass mit Aqua dest in der Zuleitung ein anderer Druck herrschte und daher mit den Durchlaufbegrenzern nicht dieselben Volumenströme erreicht werden konnten.

Für die Volumenströme ergaben sich nun folgende Werte, der Durchflussbegrenzer „Lila“ ergab 2,533 L/min (Tabelle 5), Durchflussbegrenzer „Blau“ brachte es auf 5,821 L/min (Tabelle 6) und der Durchflussbegrenzer „Gelb“ lag mit 5,75 L/min (Tabelle 7) nur knapp dahinter.

Da sich die Werte für Gelb und Blau kaum unterschieden, erfolgte eine erneute Messung an einem anderen Tag. An diesem Tag ergab sich für den gelben Durchflussbegrenzer ein Volumenstrom von 4,614 L/min.

Für alle Versuche wurde in der Folge der gelbe Volumenstrombegrenzer verwendet. Da sich am vorherigen Versuchstag ein anderer Wert ergeben hatte, wurde daher zu Beginn jeden Versuches 30 Sekunden lang das Wasser gesammelt und das Gewicht notiert, um bei jedem Versuch einen Volumenstrom von um 4,5 L/min zu gewährleisten.

Messungen mit Leitungswasser

Tabelle 2: Messreihe Durchflussbegrenzer Blau mit Leitungswasser

Durchflussbegrenzer 5L/min BLAU			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Liter
1	30	3196,8	3,1968
2	30	3283,07	3,28307
3	30	3314,22	3,31422
4	30	3328,72	3,32872
5	30	3260,83	3,26083
6	30	3303,28	3,30328
7	30	3083,27	3,08327
8	30	3251,79	3,25179
9	30	3143,9	3,1439
10	30	3057,97	3,05797
11	30	3158,19	3,15819
12	30	3236,58	3,23658
13	30	3243,96	3,24396
14	30	3284,87	3,28487
15	30	3280,21	3,28021
Auswertung			Einheit
Durchschnitt	Summe/Anzahl	3,23	Liter
Flussrate	Volumen/Zeit(0,5min)	6,46	L/min

Tabelle 3: Messreihe Durchflussbegrenzer Gelb mit Leitungswasser

Durchflussbegrenzer 6L/min GELB			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Litern
1	30	2977,76	2,97776
2	30	3013,55	3,01355
3	30	2989,75	2,98975
4	30	2929,18	2,92918
5	30	2946,51	2,94651
6	30	2976,86	2,97686
7	30	2941,07	2,94107
8	30	2970,42	2,97042
9	30	2921,36	2,92136
10	30	2991,14	2,99114
Auswertung			
			Einheit
Durchschnitt	Summe/Anzahl(10)	2,97	Liter
Durchfluss	Volumen/Zeit(0,5min)	5,93	L/min

Tabelle 4: Messreihe Durchflussbegrenzer Lila mit Leitungswasser

Durchflussbegrenzer 4L/min Lila			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Litern
1	30	2049,53	2,04953
2	30	2040,11	2,04011
3	30	2056,88	2,05688
4	30	2062,15	2,06215
5	30	2013,67	2,01367
6	30	2010,92	2,01092
7	30	2032,19	2,03219
8	30	2037,21	2,03721
9	30	2052,29	2,05229
10	30	2000,15	2,00015
11	30	2044,15	2,04415
12	30	2053,88	2,05388
13	30	2064,92	2,06492
14	30	2001,12	2,00112
15	30	2052,32	2,05232
Auswertung			Einheit
Durchschnitt	Summe/Anzahl(15)	2,04	Liter
Durchfluss	Volumen/Zeit(0,5min)	4,08	L/min

Messungen mit Aqua dest.

Tabelle 5: Messreihe Durchflussbegrenzer Lila mit destilliertem Wasser

Lila			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Litern
1	30	1395,55	1,3955
2	30	1334,94	1,334
3	30	1341,53	1,334
4	30	1221,58	1,221
5	30	1195,38	1,195
6	30	1230,92	1,230
7	30	1204,69	1,204
Volumenstrom(Summe/Anzahl/0,5 min): 2,533 L/min			

Tabelle 6: Messreihe Durchflussbegrenzer Blau mit destilliertem Wasser

Blau			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Litern
1	30	2951,56	2,951
2	30	2892,57	2,892
3	30	2885,53	2,885
4	30	2860,33	2,860
5	30	2962,95	2,962
Volumenstrom(Summe/Anzahl/0,5 min): 5,821 L/min			

Tabelle 7: Messreihe Durchflussbegrenzer Gelb mit destilliertem Wasser

Gelb			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Litern
1	30	2856,93	2,856
2	30	2880,94	2,880
3	30	2872,73	2,872
4	30	2922,71	2,922
5	30	2844,95	2,844
Volumenstrom(Summe/Anzahl/0,5 min): 5,75 L/min			

Tabelle 8: Messreihe 2 Durchflussbegrenzer Gelb mit destilliertem Wasser

Gelb erneuter Versuch an separatem Tag			
Durchführung	Zeit in Sekunden	Gewicht in Gramm	Volumen in Litern
1	30	2316,35	2,316
2	30	2309,32	2,309
3	30	2299,62	2,299
4	30	2307,69	2,307
5	30	2303,67	2,303
Volumenstrom(Summe/Anzahl/0,5 min): 4,614 L/min			

2.2.2 Druck

Der Druck im menschlichen Blutkreislauf wurde im angewendeten Venenmodell mittels einer Wassersäule erzeugt.

Dieser wird während des gesamten Versuches kontinuierlich über eine Druckeinheit des Herstellersystemes Codan pvb mittels Xtransadapterplatte (Abbildung 10) erfasst und an den Analog-Digitalwandler übermittelt. Die Messung erfolgt über den proximalen Eingang des Katheters, welcher mit Aqua dest gefüllt war.



Abbildung 10:
Messeinheit Druck

Zur Kalibrierung des Systems auf die ausgegebene Spannung wurde die Formel $F(x) = m \cdot x + b$ definiert.

Der Druck einer Wassersäule ist von deren Höhe abhängig. Sind zwei definierte Punkte der oben genannten Formel vorhanden, so kann die Funktion bestimmt werden.

Beim Druck wurden die Punkte 0 Meter und 1 Meter verwendet. Die Werte die eine Wassersäule auf der jeweiligen Höhe erzeugt sind bekannt und wurden mit der in Tabelle 9 genannten Werten zur Berechnung verwendet.

Tabelle 9: Druck einer Wassersäule auf 0 und 1m

Höhe in Metern	Druck in mmHg
0 m	0 mmHg
1 m	73,55 mmHg

Indem die Spannungswerte an den beiden Punkten gemessen wurden, konnte eine Funktion aus den obigen Druckwerten und den gemessenen Werten gebildet werden. Damit konnten die Messwerte, welche als Spannung erfasst werden, nach mmHg umgerechnet werden.

2.2.3 Spektrometeranalyse

Um die Konzentration der simulierten Infusion erfassen zu können, wurde dem Modell nach 60 cm eine Probe (Abbildung 11) entnommen. Dies erfolgt mittels eines Hartkunststoffschlauches mit einer Länge von 3 cm, an dem sich wiederum ein Peristaltikschlauch 0,056S mit einer Länge von 35 cm befindet. Dieser liegt in einer Peristaltikpumpe IPN 4. Im Anschluss führt ein gleicher Hartkunststoffschlauch mit einer Länge von 10 cm in die Messkammer des Spektrometers Lambda 1010.

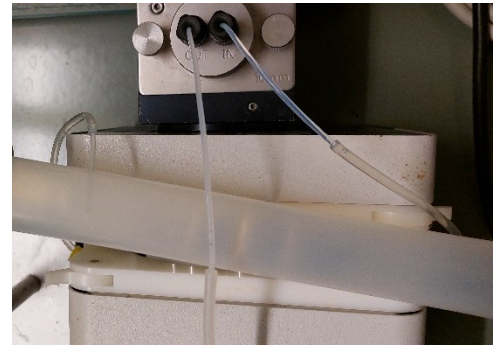


Abbildung 11: Anschlussstelle Spektrometer mit Peristaltikpumpe

Die Infusionskonzentration im Modell wird durch ein Spektrometer gemessen. Dieses bestimmt die Konzentration anhand der gemessenen Absorption. Hierzu wird ein Lichtstrahl mit definierter Wellenlänge durch das Medium geschickt und gemessen wie stark die Intensität abgenommen hat. Die Absorption beschreibt dabei die Eigenschaft des Stoffes, die Intensität der Strahlung einer Wellenlänge je nach Konzentration zu minimieren. Die Absorption stellt damit ein Maß für die Konzentration dar.

Jedes Medium weist dabei ein Absorptionsspektrum auf, welches die Absorptionseigenschaften für verschiedene Wellenlängen darstellt. Dabei sind sowohl Minima als auch Maxima vorhanden.

Zur Bestimmung einer Konzentration erfolgt die Messung der Absorption immer an einem Maximum, da dann auch niedrige Konzentrationsänderungen wahrgenommen werden können.

Die Basis des Versuches ist daher, dass Konzentrationsänderungen der Modellinfusionslösung durch Absorptionsänderungen gemessen werden. Steigt also die Konzentration, so nimmt die Absorption zu und sinkt sie, so ist es umgekehrt.

Da die Absorption kontinuierlich gemessen wird, kann der Konzentrationsverlauf abhängig von der Zeit beschrieben werden.

Bei den vorgenommenen Versuchen wurden die unterschiedlichen Konzentrationsniveaus durch die unterschiedliche Absorptionsstärke erfasst.

Für die Versuche wurde Toluidinblau O zur Simulation der Infusion verwendet (vgl. Nr. 2.1.2). Toluidinblau O ist ein gut wasserlöslicher, nicht giftiger Stoff und kann daher unbedenklich als Modellinfusion eingesetzt werden. Toluidinblau O weist sein Absorptionsmaximum bei 630 nm auf, dieses befindet sich im visuellen Spektrum des Lichtes.

Das Lambda 1010-Spektrometer war anfangs nur mit einer Deuteriumlampe ausgestattet, welche nur Messungen bei 180-400 nm ermöglichte. Die ersten Tests des Modells und der Programmierung erfolgten daher noch bei 290 nm. Im Verlauf der Versuche konnte die Deuteriumlampe durch eine Halogenlampe ersetzt werden. Ab diesem Zeitpunkt erfolgten die Messungen bei einer Wellenlänge von 630 nm.

Das Spektrometer gab die Werte über eine Spannung zwischen +/- 5V aus. Diese wurden dann über den Analog-Digital-Wandler an den Computer weitergegeben.

Da die ausgegebene Spannung des Analog-Digitalwandlers nicht genau den Absorptionswerten entspricht, erfolgte an jedem Versuchstag die Bestimmung einer Umrechnungsfunktion der Form $F(x) = mx + b$.

Dazu wurden jeweils die Absorptionen bei reinem Aqua dest und einer Lösung Toluidinblau erfasst. Aus den erhaltenen Punkten wurde nach den Variablen b und m aufgelöst, so dass man eine Funktion erhielt, die die Umrechnung der Messwerte in Absorptionseinheiten erlaubte.

Damit sich das Toluidinblau in der Spektrometerkammer nicht auskristallisiert, wurde diese nach jedem Versuchstag mit Aqua dest gespült. Zu Beginn jedes neuen Versuchstags wurde die Kammer zudem mit 2-prozentigem Enzymreiniger gereinigt.

2.2.4 Versuchsprogrammierung

Bei jedem Versuch muss Start, Stopp und die Abgaberate der Spritzenpumpe LA-100 exakt eingestellt werden. Die Abgaberate musste dabei je nach Zeitpunkt des Versuches auch variieren.

Die Einstellungen über mehrere Versuche hinweg hinreichend präzise und konstant zu halten, ist händisch nicht möglich. Für die Steuerung sowie die Datenaufzeichnung wurde daher die Software-Anwendung DasyLab verwendet (vgl. Nr. 2.1.2). DasyLab ermöglicht die Ansteuerung der Spritzenpumpen LA-100 für Start und Stopp sowie die Einstellung der Abgaberate. Hierfür wurde in der Spritzenpumpe ein Durchmesser von 27,75 mm entsprechend der 50 mL-Spritze von Braun hinterlegt.

DasyLab sendet die Daten über den RS232-Anschluss an die Spritzenpumpen und arbeitet dabei mit der eingestellten Frequenz von 50Hz. Da das Spektrometer Lambda 1010 Messwerte nur mit einer Frequenz von 50Hz erfasst, war eine höhere Auflösung nicht möglich.

DasyLab ermöglicht dabei die Programmierung von linearen Steigungen, Sinuskurven und vertikalen Sprüngen der Absorptionsrate mit Variationen in der Dauer.

Vor Beginn der Versuchsreihen erfolgten jeweils Testläufe der Spritzenpumpen und deren Programmierung, um das Zusammenspiel der einzelnen Komponenten und die Software-Anwendung DasyLab zu testen. Damit konnten Probleme bereits vor der eigentlichen Programmierung der Versuche erkannt und Erfahrungen gesammelt werden, wie die jeweiligen Abläufe programmiert werden können.

So zeigte sich z. B. während der Testläufe, dass die Pumpen nicht immer starteten, wenn diese das Signal für den Start und die Abgaberate bekamen.

Bei Betrachtung des zeitlichen Ablaufs der Programmierung (Abbildung 12) zeigte sich, wie in der nachfolgenden systematischen Grafik dargestellt, dass sowohl das Startsignal als auch das Signal der Abgaberate gleichzeitig an die Spritzenpumpe gesendet wurden.

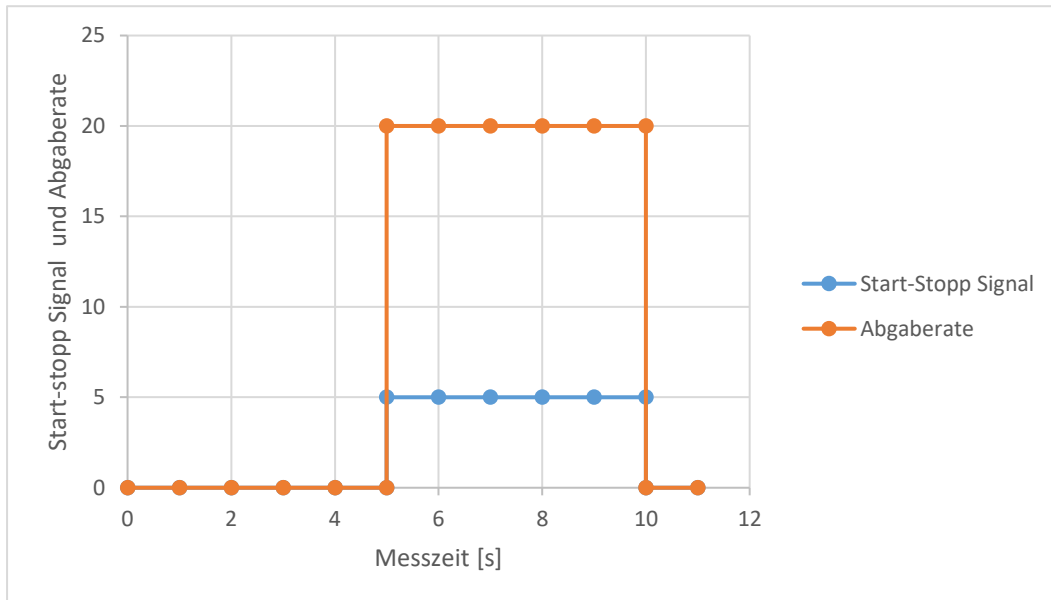


Abbildung 12: Systematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der Signalabgabe an die Spritzenpumpe – Gleichzeitig

Die parallele Verarbeitung beider Signale führte dazu, dass die Spritzenpumpen nicht immer starteten, obwohl das Startsignal an die jeweilige Spritzenpumpe ging.

Der Fehlfunktion wurde programmtechnisch begegnet, indem die Abgaberraten, welche an der Startposition der Pumpe vorliegen, bereits einige Sekunden vor dem Startsignal an die Spritzenpumpe gesendet wurden (Abbildung 13).

Der geänderte Ablauf ist systematisch in der nachfolgenden Grafik dargestellt. Mit der programmtechnischen Änderung wurden die Abläufe der Pumpen stets eingehalten. Es erfolgten keine Aussetzer mehr.

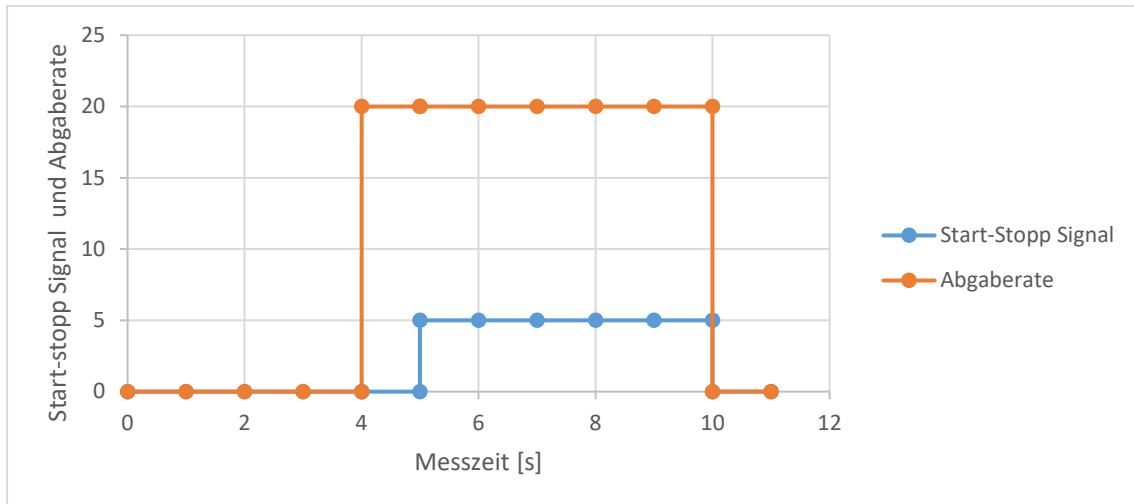


Abbildung 13: Systematische Darstellung des Zeitlichen Ablaufes der Signalabgabe an die Spritzenpumpe – Versetzt

Die Erfahrungen aus den Probeläufen flossen in ein Schema ein, das im Folgenden die Grundlage aller Versuchsprogrammierungen bildete.

Jedem Versuch lag eine Programmierung aus Abgaberate und Start-Stopp-Signalen für jede der zwei Spritzenpumpen LA-100 zugrunde.

Die Programmierung wurde dabei immer in Zeiträume aufgeteilt, in denen das Signal Stopp oder das Signal Start an die Spritzenpumpe gesendet wurde. 5 Sekunden vor dem Start wurde zudem die erste Höhe der Abgaberaten gesendet, um die Problematik des gleichzeitigen Eintreffens beider Signale zu umgehen, siehe Abbildung 13.

Nach jedem Übergangs-Zyklus zwischen Spritzenpumpe 1 und Spritzenpumpe 2 erfolgte eine Wiederholung des Ablaufes, um in jedem Versuch mehrere Wiederholungen des Übergangs zu simulieren. Dies erfolgte, indem wieder an den Startpunkt des Ablaufes gesprungen wurde, an dem die erste Spritzenpumpe startet. Dieses Vorgehen ermöglichte es, sowohl den Übergang von einer niedrigen zu einer hohen Konzentration als auch umgekehrt zu simulieren und zu beurteilen. Zumeist handelte es sich um 3 Durchgänge pro Versuch.

Dabei wurde Pumpe 1 für 190 Sekunden und Pumpe 2 für 180 Sekunden eingeschaltet, anschließend erfolgte jeweils der Wechsel.

In der folgenden Abbildung 14 ist beispielhaft eine Programmierung dargestellt. Sowohl die Start-Stopp-Signale als auch die Abgaberrate sind jeweils separat aufgeschlüsselt.

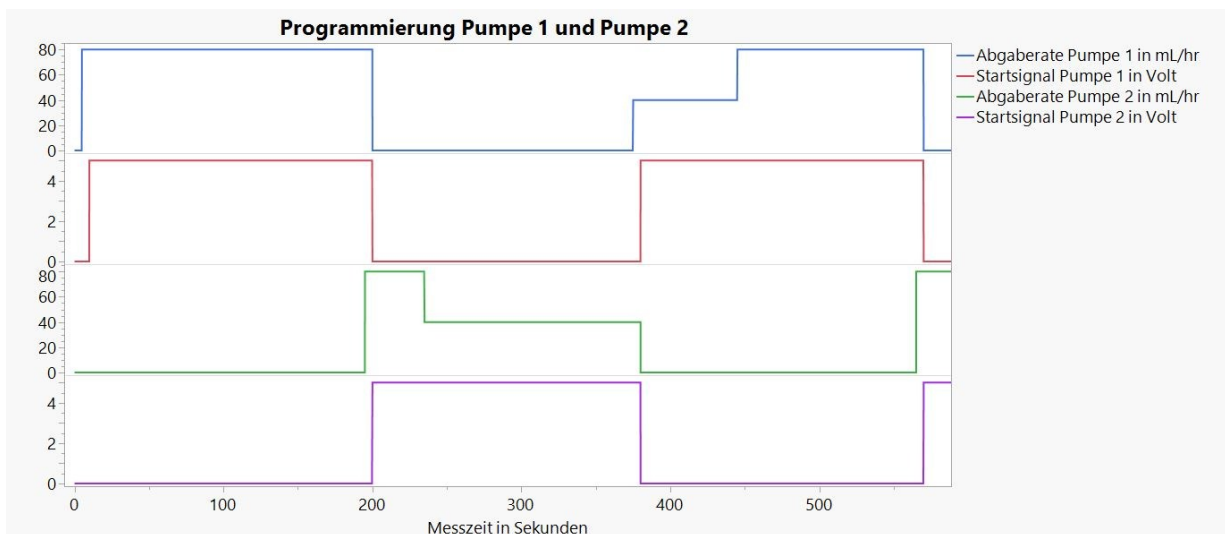


Abbildung 14: Programmierung der Pumpen
Das Diagramm zeigt die Programmierung der Pumpen 1&2 aufgeschlüsselt nach Abgaberrate in mL/hr und Start-Stopp-Signal in Volt bei einem rechteckigen Übergang.

2.2.5 Stammlösung und Infusionsherstellung

Im Venenmodell soll der Konzentrationsverlauf einer Infusion simuliert werden. Diese Infusion wird mittels einer Lösung aus Toluidinblau O simuliert. Basis der verwendeten Lösung ist dabei eine **gesättigte Stammlösung** Toluidinblau O.

Diese Stammlösung wird hergestellt indem 3 g Toluidinblau C.I. 52040 von Roth in 100 mL Aqua dest gelöst werden. Um eine gleichmäßige Verteilung zu erreichen, wird die Stammlösung anschließend ca. 10 min auf einem Magnetrührer vermischt.

Auf der Intensivstation werden aus den inotropen Medikamenten unterschiedliche Ansätze hergestellt und in die Perfusoren eingesetzt.

Um dies zu simulieren werden aus der Stammlösung 4er- und 8er-Ansätze aus 4 mL bzw. 8 mL Toluidinstammlösung gewonnen.

Die 4 mL bzw. 8 mL Toluidinstammlösung werden dazu in eine Braun-Spritze 50 mL gegeben und auf 50 mL mit Aqua dest aufgefüllt. Die Abmessung des Volumens erfolgt dabei anhand der auf den Spritzen befindlichen Skalen. Dabei wurden zur Abmessung der 4 mL eine 5 mL Spritze und für 8 mL eine 10 mL Spritze von Braun verwendet (Abbildung 15).



Abbildung 15: Spritzen zum Abmessen der Stammlösung

Nach dem die 50 mL Spritze (Abbildung 16) befüllt war, wurde diese mit einem 3-Wege-Hahn verschlossen und 20 s auf

einem Vortex-Gerät durchmischt um eine homogene Lösung zu erhalten. Im Anschluss wurden diese in die Spritzenpumpen eingesetzt.

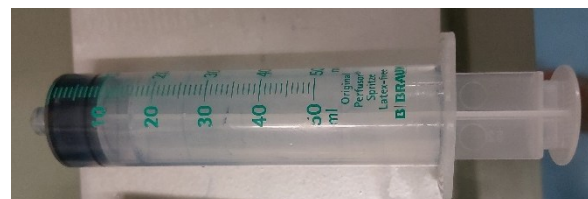


Abbildung 16: Infusionsspritze

2.2.6 Auflösung im Modell

Nach dem Aufbau des Venenmodells, der Platzierung der technischen Geräte (Lambda 1010-Spektrometer, Peristaltikpumpe, Durchflussbegrenzer und LA-100-Pumpe), Abschluss der Start/Stopp Programmierung der LA-100-Pumpe musste eine Prüfung der Funktion erfolgen.

Geprüft wurde dabei, welche Konzentrationsunterschiede durch das Spektrometer noch erfasst werden können.

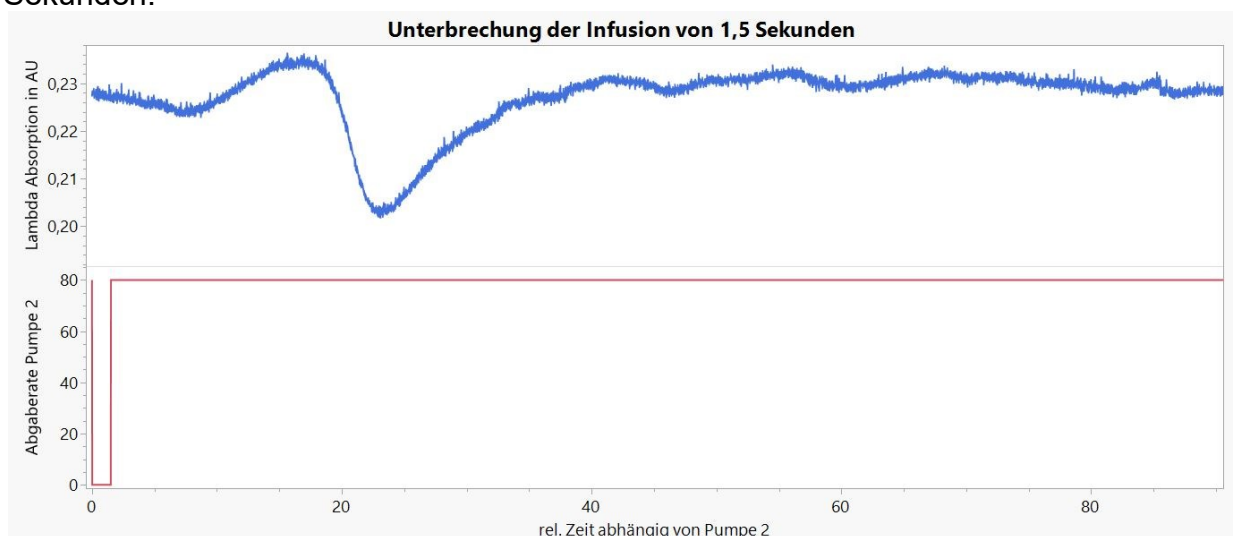
Hierzu wurde eine Versuchsreihe durchgeführt, bei der eine kontinuierliche Abgabe durch die LA-100-Pumpe erfolgte. Eine komplette Unterbrechung der Infusion wurde durch Abschalten der LA-100-Pumpe simuliert.

Der Zeitraum der Unterbrechung wurde in den Versuchen variiert, um den kleinsten Zeitraum, bei dem eine Unterbrechung zu erkennen ist, zu finden.

Die Versuche erfolgten mit einer Rate von 80 mL/hr und unter Verwendung eines 8er-Ansatzes. Bei jedem Versuch erfolgten vier Unterbrechungen des gleichen Zeitraumes. Die Unterbrechungszeiträume betragen 0,1 s, 0,2 s, 0,3 s, 0,4 s, 0,5 s, 1 s und 1,5 s.

Zur Auswertung wurden die jeweils vier wiederholten Unterbrechungen von 0,1 s, 0,2 s, 0,3 s, 0,4 s, 0,5 s, 1 s bzw. 1,5 s übereinander gelegt und der Mittelwert der übereinanderliegenden Punkte berechnet. Mit diesem Vorgehen wurde der Einfluss von Messschwankungen verringert. Gleichzeitig konnte die Schärfe für Ausschläge erhöht werden.

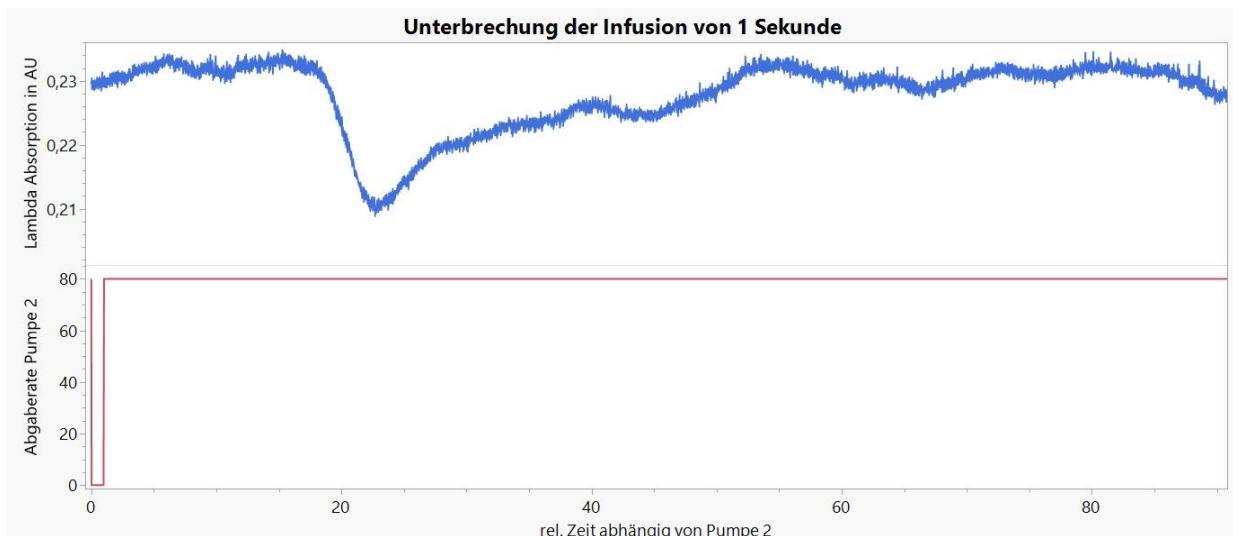
Diese erste Grafik (Abbildung 17) zeigt eine Unterbrechung von 1,5 Sekunden. Deutlich zu sehen ist ein Einbruch der Konzentration nach ungefähr 20 Sekunden.



*Abbildung 17: Unterbrechung der Infusion von 1,5 Sekunden:
Dargestellt sind die gemessene Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2*

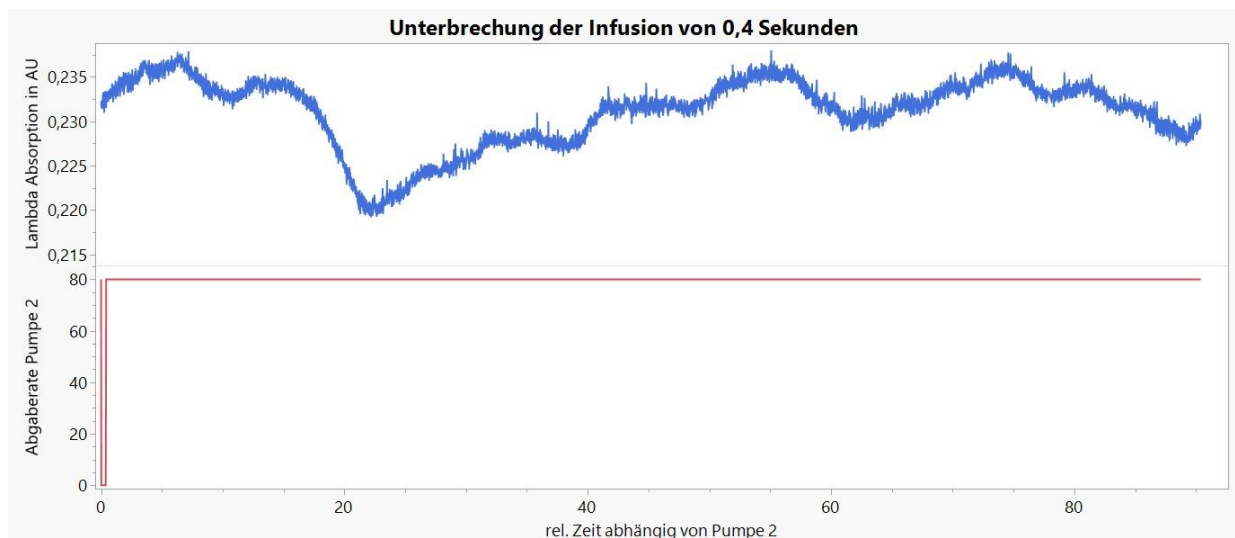
Die Verzögerung zwischen Unterbrechung und Erfassung der Konzentrationsänderung von 20 Sekunden ist auf die Strecke zwischen Entnahme und Messkammer zurück zu führen. Dies ist daran zu erkennen, dass alle Versuche dieselbe Verzögerung ausweisen.

Die Verzögerung zeigt sich bereits beim ersten Start der Pumpe. Dies zeigt, dass es sich um eine durch den Versuchsaufbau bedingte Verzögerung handelt und nicht mit dem Versuchsablauf zusammenhängt.



*Abbildung 18: Unterbrechung der Infusion von 1 Sekunden:
Dargestellt sind die gemessenen Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2*

Auch bei einer 1-sekündigen Unterbrechung (Abbildung 18) ist ein Einbruch gefolgt von einem langsamen Anstieg zu beobachten.



*Abbildung 19: Unterbrechung der Infusion von 0,4 Sekunden:
Dargestellt sind die gemessenen Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2*

Wie das Diagramm in Abbildung 19 zeigt, ist bei einer Unterbrechung von 0,4 Sekunden ein steiler Einbruch zu verzeichnen, der jedoch mit abnehmender Unterbrechungsdauer immer kleiner wird.

Die nächste Grafik zeigt jedoch, dass bei kürzerer Unterbrechung wie 0,3 Sekunden (Abbildung 21) der Einbruch kaum noch von den vorkommenden Schwankungen zu unterscheiden ist. Einziges Indiz stellt nur noch dieselbe Steigung des Einbruchs dar.



Abbildung 21: Unterbrechung der Infusion von 0,3 Sekunden: Dargestellt sind die gemessenen Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2

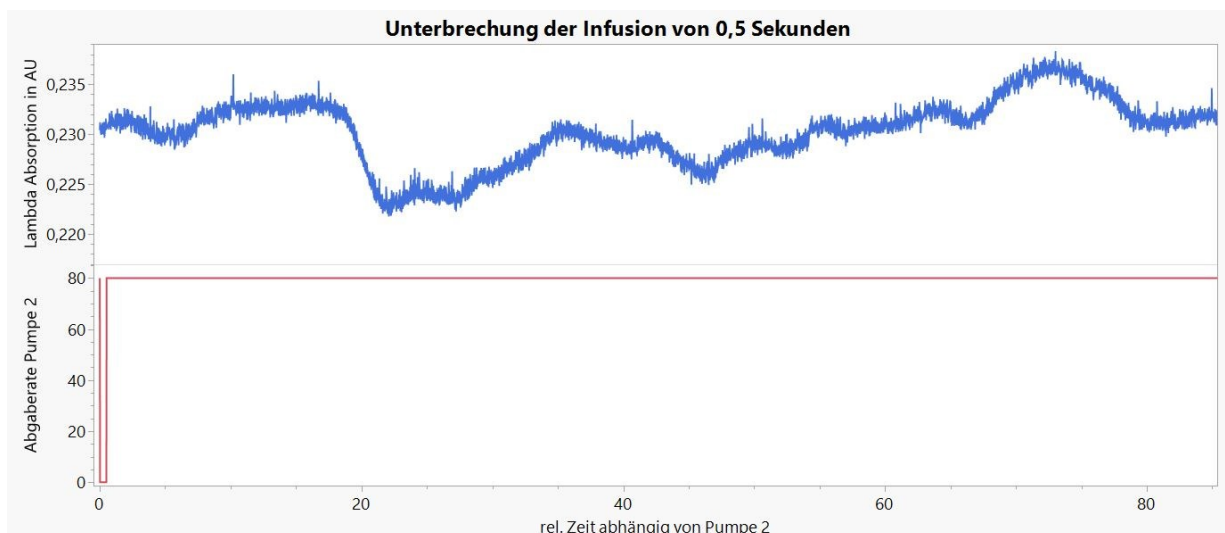
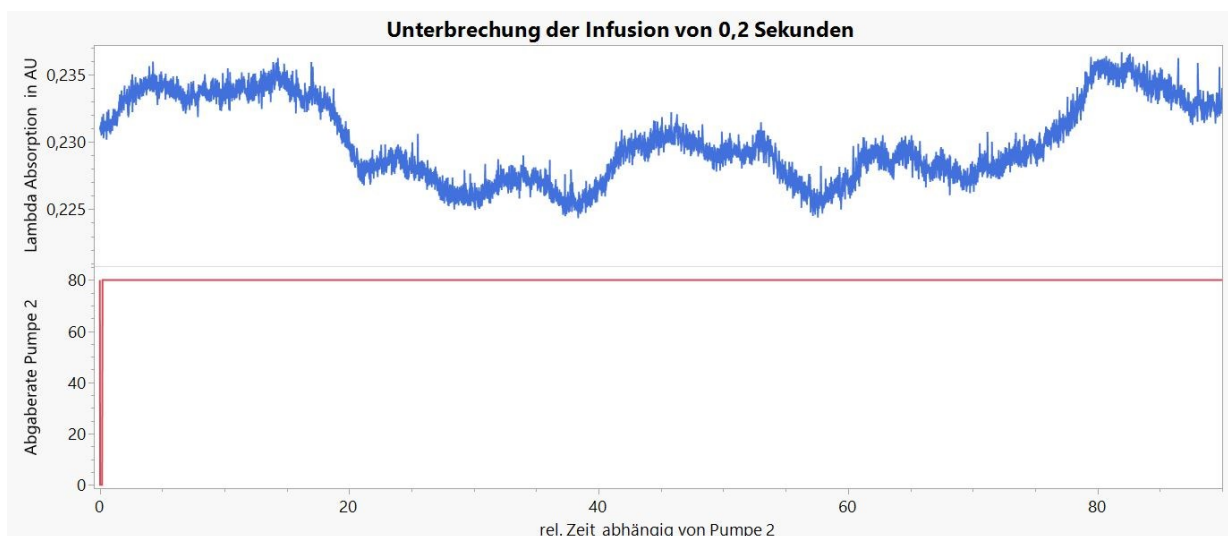


Abbildung 20: Unterbrechung der Infusion von 0,5 Sekunden: Dargestellt sind die gemessenen Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2

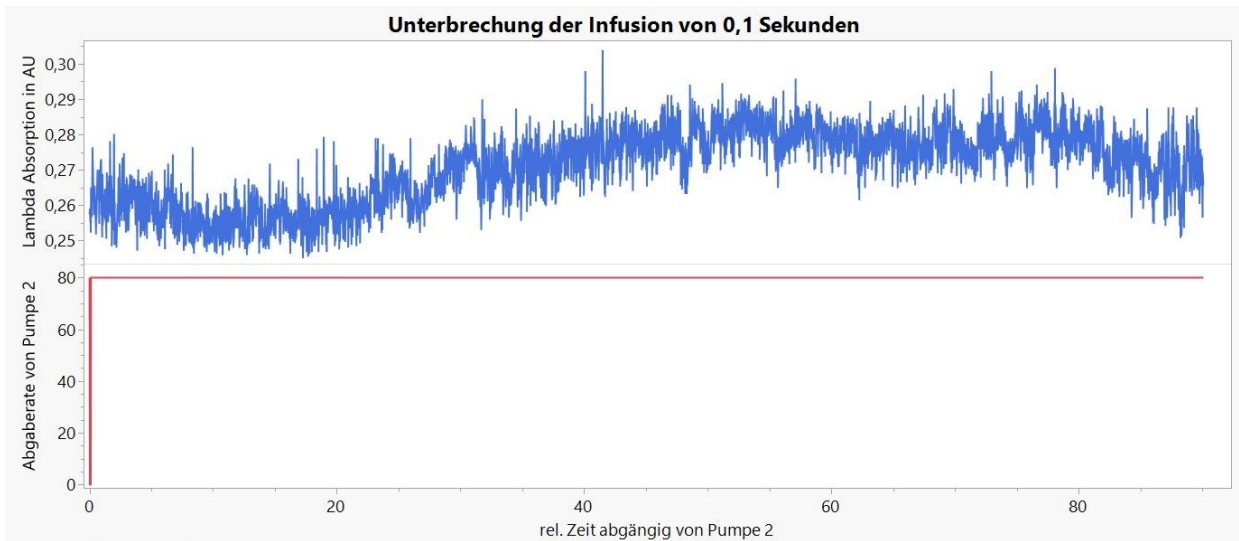
Die beiden nachfolgenden Grafiken zeigen, dass die Einbrüche nicht mehr klar zu erkennen sind. Bei 0,2 Sekunden (Abbildung 22) kann man den Einbruch nur noch erahnen, wenn bekannt ist, dass an dieser Stelle eine Unterbrechung erfolgt. Bei 0,1 Sekunden (Abbildung 23) ist kein Unterschied mehr zu erkennen.

Die ersten Grafiken veranschaulichen damit, dass die Absorption nach Unterbrechungen einbricht. Jedoch zeigt sich auch, dass mit abnehmender Unterbrechungsdauer die Effekte sich stetig verringern, bis diese nicht mehr wahrgenommen werden.

Konkret, dass Unterbrechungen von 0,4 s und 0,5 s (Abbildung 20) noch gut zu erkennen sind. In diesen Fällen ist ein Einbruch der Konzentrationskurve noch eindeutig zu Detektieren, vor allem nach Überlagerung mehrerer Wiederholungen. Wird die Zeitspanne kleiner als 0,4 s, so kann kein deutlicher Einbruch mehr erkannt werden.



*Abbildung 22: Unterbrechung der Infusion von 0,2 Sekunden:
Dargestellt sind die gemessenen Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2*



*Abbildung 23: Unterbrechung der Infusion von 0,1 Sekunden:
Dargestellt sind die gemessenen Absorption in AU und die Abgaberate der Pumpe 2*

Fazit: Dies bedeutet die Auflösung des Modells bei 0,4 bis 0,5 Sekunden liegt und ausreichend geeignet ist um Versuche zu Automatisierten Übergängen bei Perfusoren zulässt.

2.2.7 Datenerfassung

Die Datenerfassung und -verarbeitung läuft komplett über die Software-Anwendung DasyLab. Diese ermöglicht sowohl die an die Pumpen gesendeten Daten als auch die durch den Druckmesser und das Spektrometer Lambda 1010 erfassten Messwerte auf Basis eines gemeinsamen Zeitintervalls aufzuzeichnen und zu vergleichen. Die Daten für jeden Versuch werden im CSV-Format gespeichert.

Der gewählte Titel der Datei beinhaltet dabei das Versuchsdatum, die Versuchsnummer am Versuchstag, die Variantenummer, den Typ der Übergangs und ggf. Anmerkungen zum Versuch.

In der Datei selbst sind folgende Werte abgelegt. Die Messzeit des Versuches in Sekunden sowie die von DasyLab übermittelte Abgaberate für Pumpe 1 und Pumpe 2 in Volt.

Als Messwerte liegen die analogen Absorptionswerte des Lambda 1010-Spektrometers in Volt vor. Dabei handelt es sich um die direkt vom Analog-Digitalwandler erfassten Messwerte. In einer separaten Spalte sind die Absorptionswerte des Lambda 1010-Spektrometers in AU enthalten. Hierbei handelt es sich um die durch die Kalibrierungsfunktion bereinigten Absorptionswerte.

Das selbe Vorgehen wird in Bezug auf die Messwerte des Druckes angewendet. Es werden sowohl die analogen Druckwerte in Volt, welche direkt den vom Analog-Digitalwandler erfassten Werte entsprechen und die Druckwerte in mmHg, welche durch eine Kalibrierungsfunktion aus den analogen Werten berechnet wurden, erfasst.

Abschließend sind die Startsignale für Pumpe 1 und Pumpe 2 in Volt abgelegt.

Die analogen Werte, welche durch den Analog-Digital-Wandler als Spannung übermittelt wurde mussten durch eine Kalibrierungsgerade umgerechnet werden. Dies betraf den Druck und die Absorption, dies ist darauf

zurückzuführen, dass der Nullpunkt teilweise nicht immer bei den gemessenen 0,00 V befand als auch die Steigung nicht bei eins lag.

Bei beiden Messwerten handelt es sich um Werte mit einer konstanten Steigung. Daher konnte eine Kalibrierungsfunktion der Form $F(x) = m \cdot x + b$ zugrunde gelegt werden, die durch Verwendung zweier bekannter Punkte definiert werden kann.

2.2.8 Versuchsdurchführung

Jeder Versuchstag besteht aus mehreren durchgeführten Versuchsreihen.

Im ersten Tagesschritt erfolgt zunächst die Auswertung der Versuche am Vortag. Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse werden die nächsten Versuchsreihen konzipiert.

Basis einer jeden Versuchsreihe ist dabei ein geplanter Übergang von Spritzenpumpe 1 auf Spritzenpumpe 2 und umgekehrt. Dieser Übergang der Abgaberate kann rechteckig, linear oder sinusförmig gestaltet sein.

Jede Versuchsreihe besteht aus einem definierten Startpunkt des Übergangs und variiert in der Zeitdauer des Übergangs. Jeder Übergang wird dabei in mehreren Zeitintervallen verlängert. Zeigt die Auswertung eine positive Tendenz werden die Zeitintervalle durch eine neue Versuchsreihe mit kürzeren Abständen höher aufgelöst.

Sind neue Versuchsreihen geplant, werden diese zunächst programmiert und im Anschluss durchgeführt.

Jedem Versuchstag liegt ein gleichbleibendes Schema zugrunde. Dieses wird in einem Versuchsstart-Protokoll festgehalten. So wird vermieden, dass Einstellungen und Vorbereitungsschritte vergessen werden.

Dazu zählen folgende Schritte:

1. Alle Geräte einschalten.
2. Das Lambda 1010 einschalten, damit diese Betriebstemperatur erreicht und keine Drift der Messung entsteht.
3. Venenmodell mit destilliertem Wasser füllen und durchspülen.
4. Druckmessung mit Wasser befüllen und Kalibrierungsfunktion erstellen.
5. Ansätze aus der Stammlösung in die 50 mL Spritzen abfüllen.
6. DasyLab öffnen und Einstellungen kontrollieren.
7. Kalibrierungsfunktion für das Lambda 1010 erstellen.

Die Konzentrationslösungen zur Simulation der inotropen Medikation werden für jeden Versuchstag aus einer gesättigten Stammlösung Toluidinblau mit einem 4er- und einem 8er-Ansatz neu hergestellt. Vgl. dazu 2.2.5. Danach werden die Spritzen in die Spritzenpumpen LA-100 eingesetzt und die Infusionsschläuche komplett gefüllt.

In der Regel befindet sich in der als Pumpe 1 bezeichneten Spritzenpumpe der 4er-Ansatz und in Pumpe 2 der 8er-Ansatz.

Nach dem alle Vorbereitungen abgeschlossen sind, wird mit der Versuchsreihe begonnen. Zu jedem Versuchstag wird ein Versuchsprotokoll erstellt. In diesem werden die eingestellten Werte und Anmerkungen zu den durchgeführten Versuchen notiert.

Im Versuchsprotokoll werden folgende Daten tabellarisch festgehalten.

Die Versuchsnummer an diesem Tag mit dem verwendeten Volumenstrom, welcher vorgegeben durch den eingebauten Durchflussbegrenzer ist. Des Weiteren wird die eingestellte Geschwindigkeit der Peristaltikpumpe, was bei

allen Versuchen 80 war, notiert. Ebenso wird die Wellenlänge in nm notiert bei der die Absorptionsmessung stattfindet.

Es wird der eingestellte Druck, welcher immer 10 mmHg beträgt notiert und in welcher Pumpe sich welcher Ansatz befindet.

Abschließend finden die verwendeten Abgaberrate von Pumpe 1 und Pumpe 2 und eventuelle Bemerkungen zum Versuch auf dem Protokoll ihren Platz.

Die Versuchsabläufe wurden grafisch im Research Notebook mit Zeitangaben für Start-Stoppsignal und Abgaberraten festgehalten.

Jedem Versuch wurde eine fortlaufende Variantenummerierung zugeteilt, welche auf dem Versuchsprotokoll in der Spalte für die Abgaberraten notiert wurde.

Zur kontinuierlichen Überwachung des Volumenstromes wurde zu Beginn jedes Versuches 30 Sekunden lang das Volumen in einem Eimer gesammelt und gewogen. Das erfasste Volumen wurde unter dem Punkt Bemerkungen notiert. Auch sonstige Anmerkungen zum Versuch wurden in diesem Feld festgehalten.

2.2.9 Versuchsauswertung

Die Versuchsauswertung erfolgt mit der Software JMP 16. Dazu wird die Datei im CSV Format von DasyLab in die Software-Anwendung geladen.

Zur weiteren Auswertung werden die gespeicherten Messwerte um drei Spalten mit der aktuellen Abgaberrate von Pumpe 1 und Pumpe 2 in mL/hr und eine relative Zeit Pumpe 1 in Sekunden ergänzt.

Daraus resultieren Auswertungstabellen, welche mit Versuchsdatum, Versuchsnummer, Typ des Übergangs und Nummer der Variante gespeichert werden.

Die Spalte „Abgaberrate Pumpe 1 bzw. 2“ dient dazu, die Abgaberrate der Pumpen richtig darzustellen, da diese aus Programmiergründen immer 5 Sekunden vor dem Startsignal gesendet wird. Dies erfolgt mittels hinterlegter

Wenn-Dann-Funktion. Die programmierte Abgaberate wird in diese Spalte erst eingetragen, wenn das Startsignal an die Pumpe gesendet wird, ansonsten wird ein Wert von 0 mL/hr eingetragen.

Die letzte Spalte „Relative Zeit“ teilt jedem Messwert eine relative Zeit nach einem Ereignis zu. Als auslösendes Ereignis ist dabei der Zeitpunkt 20 Sekunden bevor die Pumpe 1 ihr Startsignal bekommt definiert. Also jeweils 20 Sekunden bevor Pumpe 1 ihr Startsignal bekommt, startet die relative Zeitzählung bei 0. Da in jedem Versuch mehrere Wiederholungen erfolgen, liegen mehrere dieser Ereignisse vor, wodurch es jeden Zeitpunkt mehrfach gibt. An jedem dieser relativen Zeitpunkte liegen die gleichen Versuchseigenschaften vor. Daher ist es möglich, die drei Versuchsdurchgänge zu überlagern (vgl. 2.2.4).

Durch die Bildung von Mittelwerten aus den Werten der Wiederholungen ist es möglich, die Ausschläge klarer darzustellen sowie das Rauschen durch leichte Messtoleranzen bei jedem Durchgang zu verringern.

Da sich durch den Aufbau des Modells eine zeitliche Verschiebung um ungefähr 20 Sekunden zwischen Konzentrationsgabe und Messung ergibt, liegt vor jedem Übergang ein Intervall von 40 Sekunden bei dem noch eine kontinuierliche Gabe ohne Veränderungen der Abgaberraten vorliegt.

Wie ausgeführt wird grundsätzlich Pumpe 1 und nur in seltenen Fällen Pumpe 2 als Basis verwendet.

Die gemessene Absorption ist abhängig von der im Modell vorherrschenden Konzentration der Infusionslösung. Sie nimmt bei höherer Konzentration zu und bei abnehmender ab. Die Absorption ist daher ein Indikator für die Konzentration. Aussagen zur exakt vorherrschenden Konzentration sind jedoch nicht möglich, sondern nur zu ihrem Verlauf.

Da keine Konzentrationsmengen beurteilt werden sollen, sondern die Kontinuität der Konzentration im Modell, reicht die Absorption aus. Durch die Absorptionsänderungen können Rückschlüsse auf das Verhalten der

Konzentration gezogen werden. Nachfolgend wird daher von der Konzentration und nicht von Absorption gesprochen.

Zur Auswertung werden Diagramme des Versuchsablaufes über den gesamten Messzeitraum mit Absorption, Abgaberate und Druck erstellt sowie Überlagerungen der Versuchswiederholungen mit der relativen Zeit als Basis.

In den Diagrammen sind die Veränderungen der Konzentration durch Ausschläge der Messwerte nach oben oder unten zu erkennen und können dem Zeitpunkt des Versuches zugeordnet werden.

Diese Art der Auswertung lässt jedoch noch keinen Vergleich zwischen den verschiedenen Versuchen zu. Dazu muss ein Maßstab gefunden werden, der Aussagen zur Breite der Konzentrationsschwankungen in einem Intervall ermöglicht, bei dem man eine gleichbleibende Konzentration erwartet.

Vergleichsbasis für eine gleichbleibende Konzentration ist der **Mittelwert**. Also der Wert, welcher sich aus der Summe aller gemessenen Werte eines Intervalls dividiert durch die Anzahl der Messungen ergibt. Er stellt in jedem Versuch, bei dem eine kontinuierliche Konzentration angestrebt wird, die im Durchschnitt bei den meisten Messungen vorliegende Konzentration dar. Was in diesem Fall mit der angestrebten kontinuierlichen Konzentration übereinstimmt.

Ausgehend vom Mittelwert kann die absolute Breite der Konzentrationsschwankungen durch die Angabe von **Maximum** und **Minimum** der gemessenen Konzentrationswerte verglichen werden. Diese ermöglichen Aussagen dazu, wie stark die Konzentration vom Mittelwert abweicht. Umso höher die Abweichung ist, desto schlechter ist der vorliegende Übergang, da eine möglichst gleichbleibende Konzentration angestrebt wird.

Um nun die Breite der Schwankungen ausgehend vom Mittelwert vergleichen zu können, wird die **Standardabweichung** berechnet. Die Standardabweichung beschreibt, wie groß ein Intervall ist in dem eine bestimmte Anzahl der Messwerte liegen.

Die Standardabweichung wird meist in den Einheiten eine Standardabweichung und zwei Standardabweichungen angegeben. Dabei beschreibt +/- eine Standardabweichung, dass in diesem Intervall 68,27 % der gemessenen Werte liegen.

Das Intervall +/- zwei Standardabweichungen beschreibt dabei 95,45 % der gemessenen Werte.

Die Standardabweichung ist dabei ein Maß für die Breite der Absorptionsschwankungen und somit auch für die Konzentration. Je kleiner die Standardabweichung ist, desto geringer die Schwankungen.

Zur Beurteilung der Übergänge wird die Standardabweichung des Versuches mit der Standardabweichung eines Versuches, bei dem über den gesamten Versuchszeitraum dieselbe Abgaberate vorlag, verglichen. Dies ist eine Abgaberate von 80 mL/hr oder 40mL/hr über einen Zeitraum von ungefähr 25 Minuten.

Um Verzerrungen durch die Anfangswerte des Absorptionsanstieges oder Absorptionsabfall beim Abschalten zu vermeiden, werden nur die Werte von Sekunde 100 bis Sekunde 1300 in die Auswertung einbezogen.

Vergleiche, bei denen die Versuchswiederholungen übereinandergelegt werden, starten erst mit Sekunde 180, da die zugrundeliegende fiktive relative Zeit immer 20 Sekunden vor dem Übergang bei 0 beginnt.

Zur Auswertung werden die Absorptionswerte der einzelnen Versuche in einer Tabelle erfasst. Anhand der Tabelle werden die zuvor erwähnten Werte Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung durch die Software JMP 16 berechnet und separat in einer Tabelle dargestellt. Ausgehend von dieser Tabelle können die Standardabweichungen grafisch aufbereitet und verglichen werden.

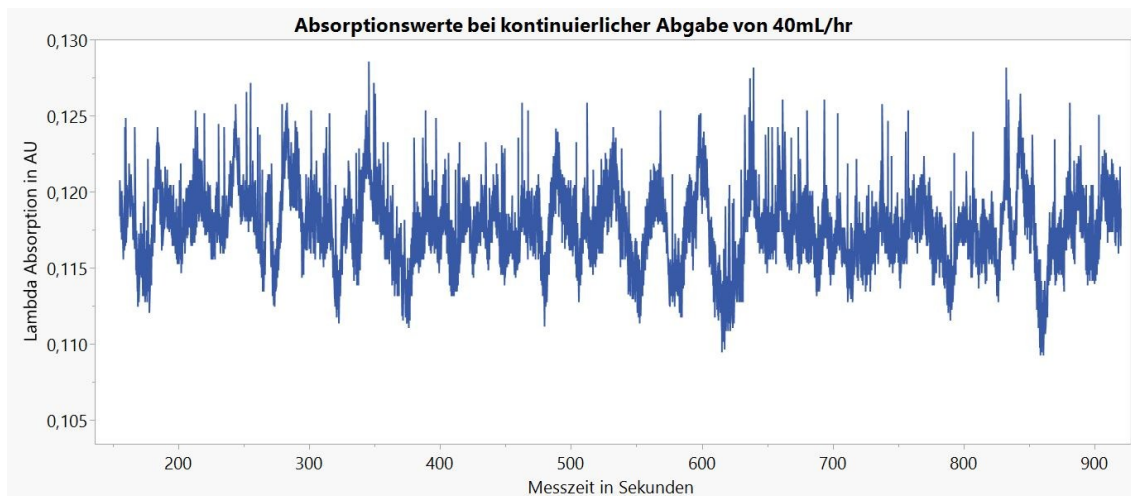
3 Ergebnisse

Ausgangspunkt für die Beurteilung der Übergänge war ein Versuch, bei dem ein Konzentrationsverlauf über einen Zeitraum von ca. 25 Minuten erfasst wurde. Während dieses Zeitraumes erfolgte kein Übergang und keine Änderung der Abgaberate. Dieser Versuch zeigt den Konzentrationsverlauf während einer standardisierten Infusion auf der Intensivstation.

Die ermittelte Standardabweichung beschreibt dabei die durch Messtoleranzen und physikalische Gegebenheiten erzeugten Konzentrationsschwankungen, welche durch die Absorptionsmessung erfasst werden.

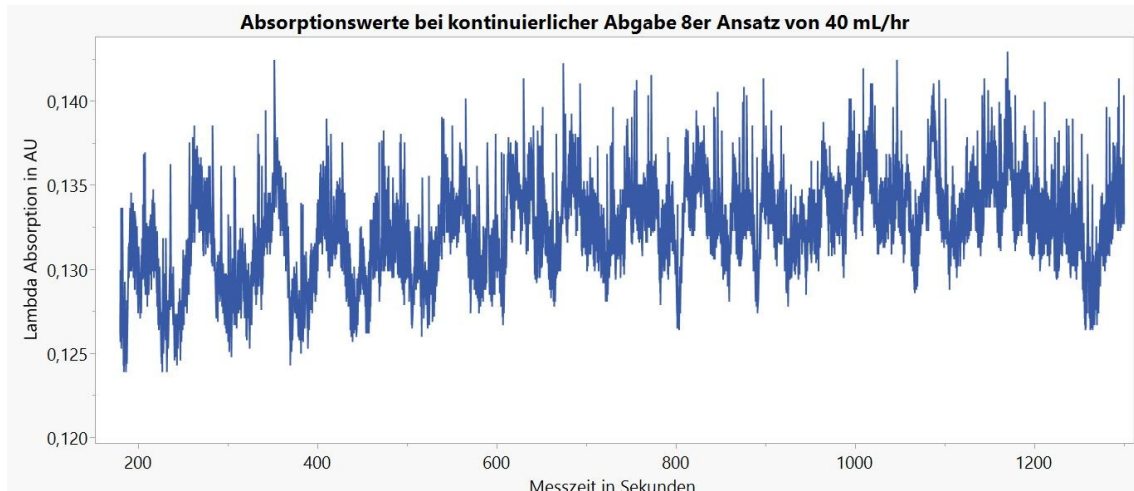
Der Versuch erfolgte sowohl mit einem 4er- (Abbildung 24) als auch mit einem 8er-Ansatz (Abbildung 25). Die Abgaberate lag bei 40 mL/hr bzw. 80mL/hr.

Siehe hierzu nachfolgende Diagramme.



*Abbildung 24: Kontinuierliche Abgabe eines 4er Ansatzes:
Das Diagramm zeigt die Abgabe eines 4er Ansatzes bei 80 ml/hr über einen Zeitraum von Sekunde 155-920. Die Messung erfolgte bei einem Druck von 10 mmHg und 630 nm.*

Das Diagramm in Abbildung 24 zeigt einen 4er Ansatz mit einem Minimum von 0,1094 AU und einem Maximum von 0,1284 AU. Die Standardabweichung und der Mittelwert liegen bei 0,0023 AU und 0,1175 AU.



*Abbildung 25: Kontinuierliche Abgabe eines 8er-Ansatzes:
Das Diagramm zeigt die Abgabe eines 8er-Ansatzes bei 40 ml/hr über einen Zeitraum von Sekunde 180-1300. Die Messung erfolgte bei einem Druck von 10 mmHg und 630 nm.*

Bei einem 8er-Ansatz werden Absorptionswerte zwischen einem Minimum von 0,124 AU und einem Maximum von 0,1428 AU erreicht. Der ermittelte Mittelwert liegt bei 0,1322 AU.

Zum Vergleich der unterschiedlichen Übergänge wird als Hauptmaß die Standardabweichung herangezogen.

Dieser Versuch erfolgt einmal über einen Zeitraum von 900 Sekunden und einmal über 1300 Sekunden. Dabei ergaben sich Standardabweichungen von 0,0036 AU und 0,0026 AU.

Es ist ersichtlich, dass auch bei kontinuierlicher Abgabe kleine Schwankungen zu verzeichnen sind. Im Idealfall sollte der Übergang zwischen den beiden Pumpen innerhalb dieser Schwankungen liegen.

Die Diagramme zeigen des Weiteren, dass die Absorptionsschwankungen, also auch der Konzentrationsverlauf, bei einem 8er-Ansatz höher sind als bei einem 4er-Ansatz. Dem liegt zugrunde, dass trotz einer geringeren Abgaberate immer noch der intravenöse Druck von 10mmHg überschritten werden muss, um die Infusionslösung in die Vene abgeben zu können. Bei einer höheren Abgaberate lässt sich dieser besser überschreiten und auch eine bessere Durchmischung erzielen, da sich mehr Volumen verteilt.

Fazit:

Unterschiedliche Ansätze und Abgaberraten erzeugen unterschiedlich breite Schwankungen. Um die verschiedenen Übergänge zu vergleichen, wird daher immer der 8er-Ansatz mit der höchsten Standardabweichung von 0,0036 AU als Referenzstandardabweichung festgelegt.

3.1 Übergang - rechteckig

Der Übergang zwischen den beiden Pumpen kann in unterschiedlichen Formen erfolgen. Die Formen „rechteckig“, „linear“ und „sinusförmig“ beschreiben dabei das Verhalten der Abgaberrate der Pumpen beim Wechsel.

Rechteckig (Abbildung 26) beschreibt einen Übergang, bei dem Pumpe 1 abrupt stoppt und Pumpe 2 im selben Moment startet. Vergleiche hierzu die nachfolgende Abbildung.

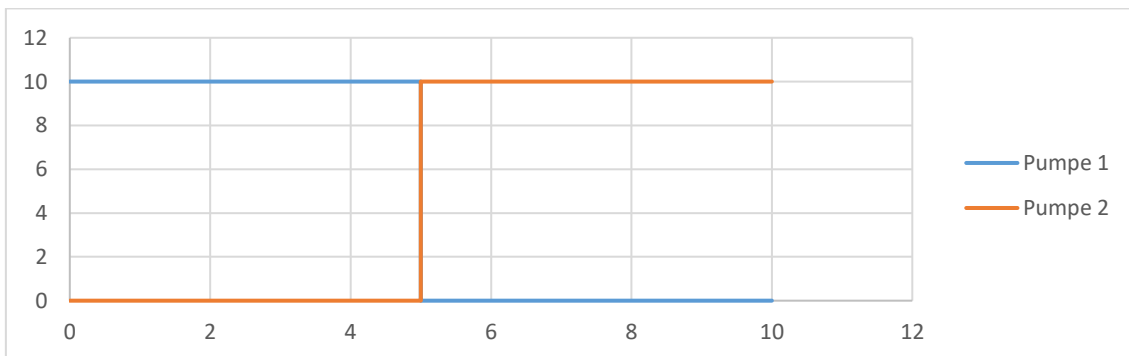


Abbildung 26: Beispielhafte Darstellung eines rechteckigen Übergangs

Bei einem linearen Übergang (Abbildung 27) erfolgt bei der einen Pumpe ein gleichmäßiger Anstieg der Abgaberrate, während die Abgaberrate der anderen Pumpe korrespondierend abfällt. Vergleiche beispielhaft folgende Abbildung.

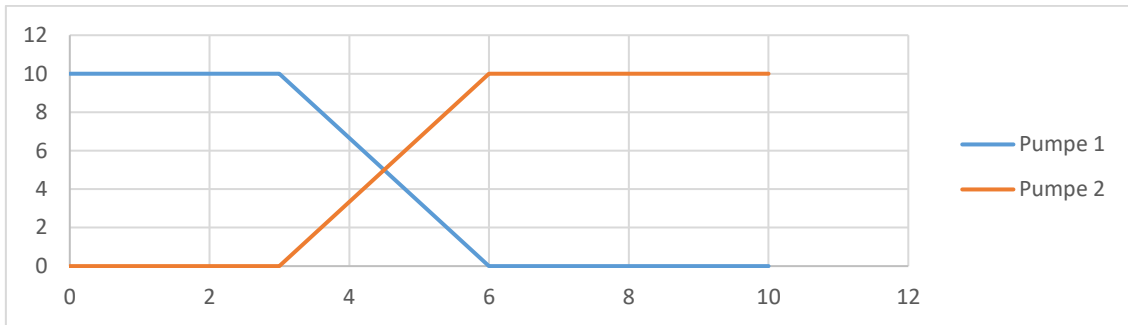


Abbildung 27: Beispielhafte Darstellung eines linearen Übergangs

Bei einem sinusförmigen Übergang (Abbildung 28) verläuft die Abgaberate entlang einer Sinuskurve, wie in der folgenden Grafik zu erkennen ist.

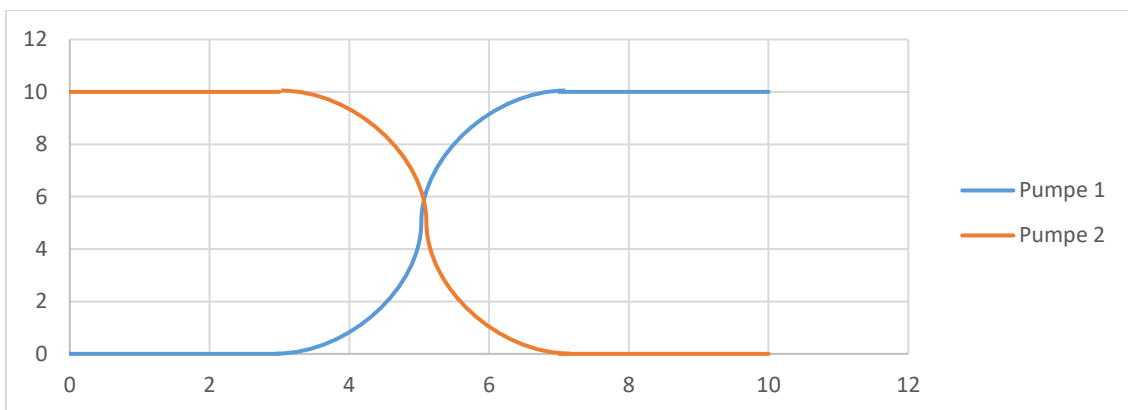
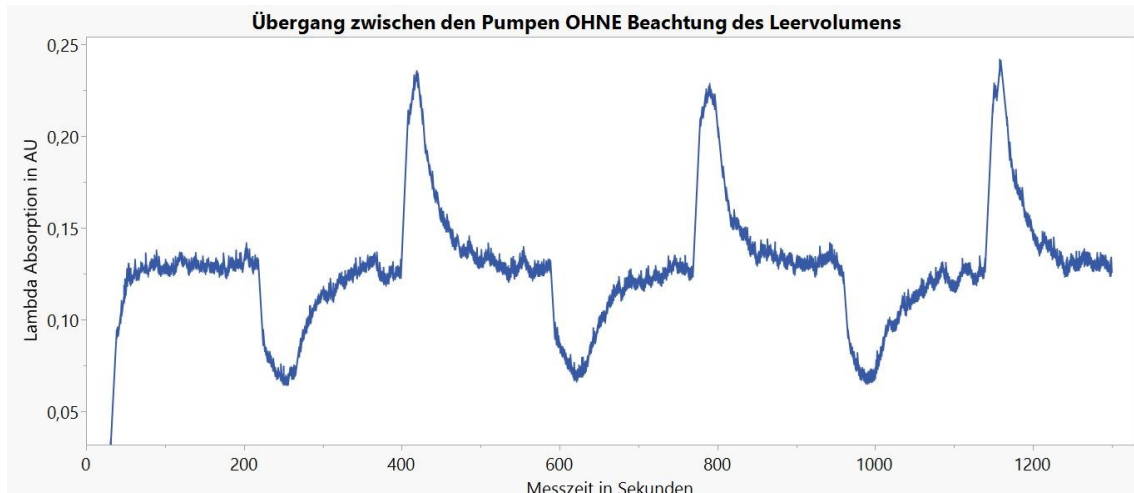


Abbildung 28: Beispielhafte Darstellung eines sinusförmigen Übergangs

Durch die Verwendung unterschiedlicher Infusionslösungen in den Spritzenpumpen werden unterschiedliche Abgaberraten benötigt, um dieselbe intravenöse Konzentration zu erreichen. Wird beim Wechsel zwischen den beiden Pumpen direkt die Abgaberrate passend zum jeweiligen in der Spritzenpumpe befindlichen Ansatz gewählt, erhält man folgende Ergebnisse.



*Abbildung 29: Übergang zwischen zwei Pumpen mit unterschiedlichen Ansätzen:
Ohne Beachtung des Restvolumens im Katheter. Dargestellt sind Sekunde 30-1300 bei 630 nm und einem Druck von 10 mmHg.*

Das Diagramm (Abbildung 29) zeigt deutliche Schwankungen der Absorption, respektive der Konzentration, während des Wechsels der Spritzenpumpen. Am Übergang Pumpe 1 zu Pumpe 2 ist ein Einbruch und am Übergang Pumpe 2 zu Pumpe 1 ist ein Anstieg zu verzeichnen.

Die Absorptionsschwankungen werden durch das Restvolumen, der vor dem Wechsel verabreichten Infusionslösung im Katheter ausgelöst (Abbildung 30). Konkret liegt dies daran, dass sich zwischen dem T-Hahn, an dem Pumpe 1 und Pumpe 2 angeschlossen sind, und dem Austritt aus dem Katheter in die Vene ein Infusions-Restvolumen befindet, welches durch die startende Pumpe zunächst in die Vene abgegeben wird. Vergleiche hierzu auch die Untersuchung von Genay und Kollegen (Genay et al., 2013).

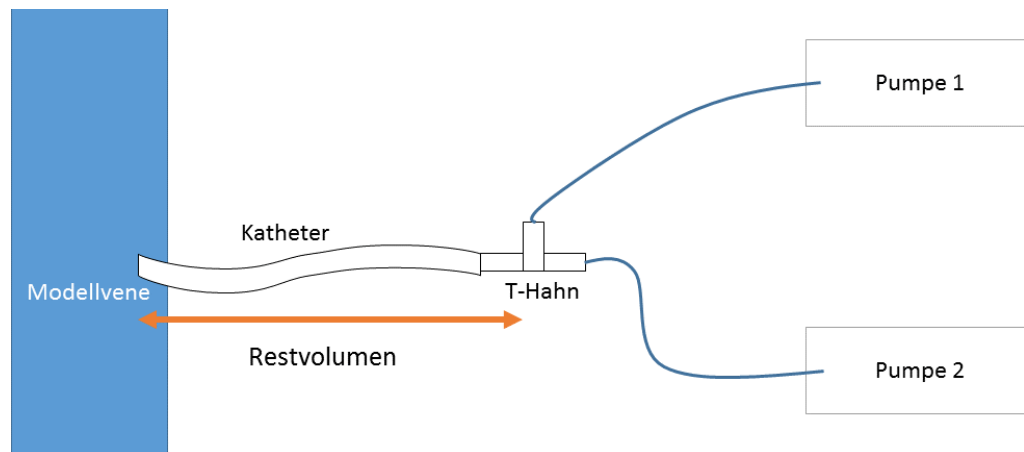


Abbildung 30: Skizze zur Darstellung des Restvolumens des Katheters.

Abhängig von der Konzentration des Restvolumens kann es dazu kommen, dass durch eine zu hohe oder zu niedrige Abgaberate die intravenöse Konzentration steigt oder fällt.

Bei einem Übergang sollte daher nicht sofort mit der Abgaberate der „aktuellen“ Pumpe gestartet werden, sondern noch einige Zeit die vorherige Abgaberate beibehalten werden. Zur Berechnung der hierfür benötigten Zeit, ist ein exakt bekanntes Volumen erforderlich.

Die Verwendung eines rechteckigen Übergangs verhindert den parallelen Betrieb beider Spritzenpumpen und damit die Entstehung einer Infusion mit unbekannter Konzentration innerhalb des Restvolumens.

Nur mit rechteckigem Übergang ist zum Zeitpunkt des Wechsels exakt bekannt, welches Restvolumen noch vorhanden ist. Der Grundgedanke ist daher, zunächst das Restvolumen mit der bisherigen Abgaberate aus dem Katheter vollständig abzugeben, bevor die Abgaberate angepasst wird. Daraus ergibt sich, dass die Pumpe 1 und Pumpe 2 nie gleichzeitig laufen dürfen.

Das Restvolumen wird durch das Leervolumen des Katheters bestimmt. Dieses beträgt laut Hersteller für das distale Lumen 0,63 mL.

Daraus lässt sich die Zeit berechnen, welche die Abgaberate gehalten werden muss, um das Restvolumen zu applizieren. Diese wird im Weiteren als Haltezeit der Abgaberate bezeichnet.

Hierzu wird berechnet wie lange es dauert das Restvolumen mit der bisherigen Abgaberate in das Venenmodell zu pumpen. Wenn der Zeitpunkt der vollständigen Abgabe des Restvolumens erreicht ist, erfolgt die Anpassung der Abgaberate an die Konzentration der neu zu verabreichenden Infusionslösung.

Die Berechnung erfolgt dabei folgendermaßen:

$$\text{Zeit} = \frac{\text{Restvolumen}}{\text{Abgaberate}}$$

Berechnung der **Zeit für 40 mL/hr** bei einem Volumen von 0,63 mL:

Um das Ergebnis in Sekunden zu bekommen, ist vor der Berechnung die Abgaberate von mL/hr in mL/s umzurechnen.

$$40 \frac{\text{mL}}{\text{hr}} = 40 \frac{\text{mL}}{60 \text{ min}} = 40 \frac{\text{mL}}{60 * 60 \text{ s}} = 0,01111 \frac{\text{mL}}{\text{s}}$$

$$\text{Zeit} = \frac{0,63 \text{ mL}}{0,01111 \frac{\text{mL}}{\text{s}}} = \underline{56,71 \text{ s}}$$

Berechnung der **Zeit für 80 mL/hr** bei einem Volumen von 0,63 mL:

$$80 \frac{\text{mL}}{\text{hr}} = 80 \frac{\text{mL}}{60 \text{ min}} = 80 \frac{\text{mL}}{60 * 60 \text{ s}} = 0,02222 \frac{\text{mL}}{\text{s}}$$

$$\text{Zeit} = \frac{0,63 \text{ mL}}{0,02222 \frac{\text{mL}}{\text{s}}} = \underline{28,35 \text{ s}}$$

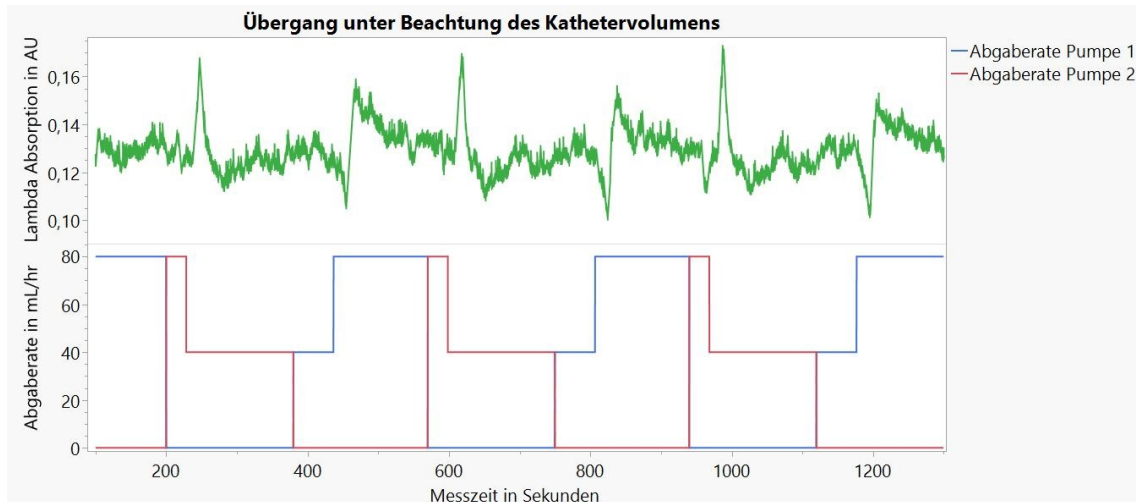


Abbildung 31: Übergang bei dem das Kathetervolumen mit der vorherigen Abgaberrate verabreicht wird. Dargestellt ist Sekunde 100-1300 bei 63 nm und einem Druck von 10mmHg. Die Abgaberrate wird von Pumpe 1 für 56,71 s und von Pumpe 2 für 28,35 s beibehalten.

Das Diagramm in Abbildung 31 zeigt, dass trotz der Abgabe des Leervolumens des Katheters mit der bisherigen Abgaberrate noch Absorptionsschläge vorhanden sind. Diese sind jedoch bereits schmaler und kleiner als im vorherigen Versuch. Es stellt sich damit die Frage, ob das Restvolumen, das zur Berechnung der Haltezeit herangezogen wurde, korrekt ermittelt ist.

Bei genauerer Betrachtung des Aufbaus fällt auf, dass das Leervolumen des Katheters nur einen Teil des Restvolumens darstellt und sich im verwendeten Drei-Wege Hahn ein weiteres Restvolumen befindet, welches in der bisherigen Berechnung noch keine Berücksichtigung fand.

Um das **Restvolumen** exakter zu berechnen, ist auch das Volumen des Drei-Wege Hahnes zu definieren.

$$\text{Restvolumen} = \text{Leervolumen Katheter} + \text{Volumen Drei - Wege Hahn}$$

Die Messwerte zur Berechnung des Volumens wurden mit einem Messschieber erfasst. Dabei ergaben sich ein Innendurchmesser von 1,95 mm und eine

Strecke zwischen Abzweigung und Auslass von 26,15mm, welche als Höhe des Zylinders definiert wurde. Zur Berechnung dient die Volumenformel für Zylinder.

$$\text{Volumen Drei – Wege Hahn} = \pi * r^2 * h$$

$$\text{Volumen Drei – Wege Hahn} = \pi * (0,975 \text{ mm})^2 * 26,15 \text{ mm}$$

$$\text{Volumen Dreiwege Hahn} = \underline{0,078 \text{ mL}}$$

Die Umrechnung in mL erfolgte durch Anwendung von 1 L == 0,001 m³.

$$\text{Restvolumen} = 0,63 \text{ mL} + 0,078 \text{ mL}$$

$$\text{Restvolumen} = \underline{0,708 \text{ mL}}$$

Berechnung der **Zeit für 40 mL/hr** bei einem Volumen von 0,708 mL:

$$40 \frac{\text{mL}}{\text{hr}} = 40 \frac{\text{mL}}{60 \text{ min}} = 40 \frac{\text{mL}}{60 * 60 \text{ s}} = 0,01111 \frac{\text{mL}}{\text{s}}$$

$$\text{Zeit} = \frac{0,708 \text{ mL}}{0,01111 \frac{\text{mL}}{\text{s}}} = \underline{63,73 \text{ s}}$$

Berechnung der **Zeit für 80 mL/hr** bei einem Volumen von 0,708 mL:

$$80 \frac{\text{mL}}{\text{hr}} = 80 \frac{\text{mL}}{60 \text{ min}} = 80 \frac{\text{mL}}{60 * 60 \text{ s}} = 0,02222 \frac{\text{mL}}{\text{s}}$$

$$\text{Zeit} = \frac{0,708 \text{ mL}}{0,02222 \frac{\text{mL}}{\text{s}}} = \underline{31,86 \text{ s}}$$

Nach Ergänzung der Berechnung des Restvolumens wurden die Versuche erneut durchgeführt.

Im nachfolgenden Diagramm wurden die Ergebnisse für das neue Restvolumen dargestellt. Entgegen der Erwartungen sind auch mit dem neu berechneten Restvolumen Ausschläge vorhanden.

Der Vergleich der Diagramme in Abbildung 32 und Abbildung 31 zeigt, dass am Übergang von Pumpe 1 auf 2 kaum eine Veränderung zu erkennen ist. Jedoch zeigt sich am Übergang von Pumpe 2 auf 1, dass Abbildung 32 einen Einbruch ausweist, dem ein leichter Anstieg folgt, während Abbildung 31 für diesen Übergang einen deutlich höheren Anstieg ausweist.

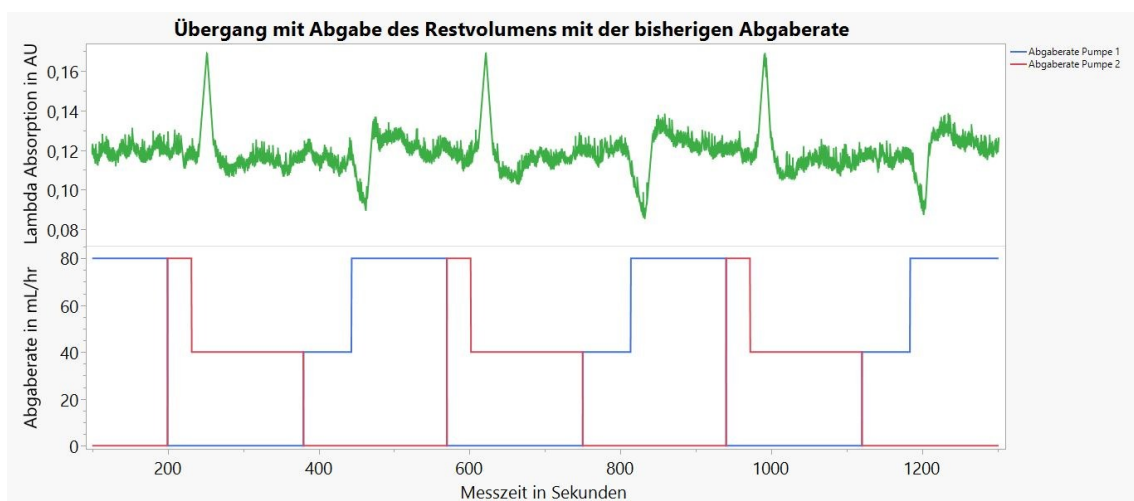


Abbildung 32: Übergängen mit Abgabe des Restvolumens mit der bisherigen Abgaberate.

Dargestellt sind Sekunde 100-1300 bei 630 nm und einem Druck von 10 mmHg. Die Abgaberate wird von Pumpe 1 für 63,73 s und von Pumpe 2 für 31,86 s beibehalten.

Den idealen Übergang durch Berechnung zu ermitteln, war damit nicht zielführend. Die Ergebnisse zeigen, dass trotz exakter Berechnung des Übergangs der beiden Konzentrationen eine starke Absorptionsschwankung vorliegt.

Zur Übergangsoptimierung wurde daher nun ein Versuch durchgeführt, bei welchem die Abgaberraten deutlich kürzer gehalten wurden. An Pumpe 1 nur 45 Sekunden und an Pumpe 2 nur 15 Sekunden.

Dieser Versuch ist in Abbildung 33 dargestellt und zeigt einen deutlichen Unterschied zu den vorherigen Versuchen: Die Ausschläge haben die Richtung gewechselt.

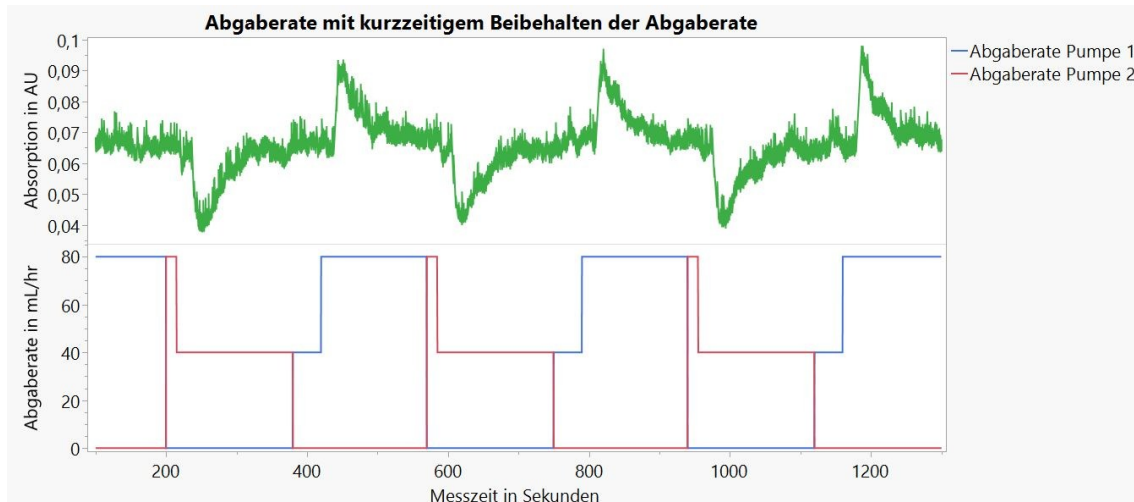


Abbildung 33: Übergängen mit Abgabe des Restvolumens mit der bisherigen Abgaberate.

Dargestellt sind Sekunde 100-1300 bei 290 nm und einem Druck von 10 mmHg. Die Abgaberate wird von Pumpe 1 für 45 s und von Pumpe 2 für 15 s beibehalten.

Es kommt also zwischen den beiden verwendeten Haltezeiten der Abgaberate, zur Umkehr der Konzentrationsausschläge. Dies lässt die Vermutung zu, dass zwischen den beiden verwendeten Haltezeiten ein Zeitpunkt existiert, an welchem die Ausschläge nicht vorhanden sind.

Um diese Haltezeit zu ermitteln, erfolgte eine Versuchsreihe bei der der Zeitraum, in dem die Abgaberate beibehalten wird, schrittweise um eine Sekunde gesteigert wird. Die Versuche starteten mit einem Zeitraum von 50 Sekunden an Pumpe 1 und 20 Sekunden an Pumpe 2. Die Zeiträume wurden dabei in zehn Schritten um jeweils eine Sekunde erhöht. Im folgenden Diagramm (Abbildung 34) sind die Versuche dargestellt.

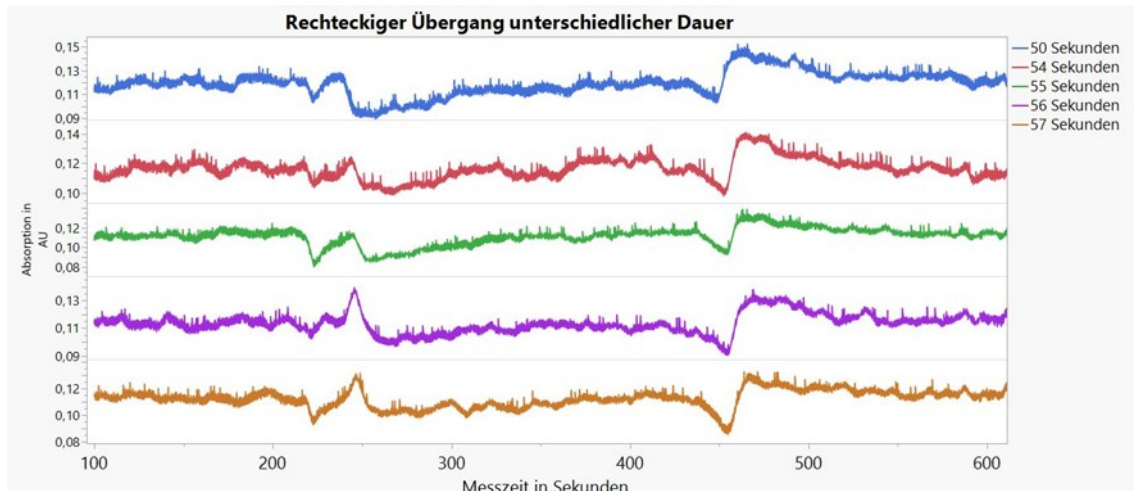


Abbildung 34: Rechteckiger Übergang unterschiedlicher Dauer. Dargestellt sind Sekunde 100-600 bei 630 nm und einem Druck von 10 mmHg. Graph 1: Pumpe 1 50 Sekunden, Pumpe 2 20 Sekunden; Graph 2: Pumpe 1 54 Sekunden, Pumpe 2 24 Sekunden; Graph 3: Pumpe 1 55 Sekunden, Pumpe 2 25 Sekunden; Graph 4: Pumpe 1 56 Sekunden, Pumpe 2 26 Sekunden; Graph 5: Pumpe 1 57 Sekunden, Pumpe 2 27 Sekunden

Zu erkennen ist dabei, dass es zu einem Wechsel der Richtung des Ausschlages kommt, wenn die Abgabezeit verlängert wird. Während des Richtungswechsels zeigt sich am Übergang, dass jeweils Ausschläge sowohl nach oben als auch nach unten vorliegen.

Dies weist darauf hin, dass man am Übergang der Infusionskonzentrationen nicht von klar getrennten Flüssigkeiten ausgehen kann. Sondern, dass sich aufgrund der Teilchenverteilung eine Diffusionszone bildet zwischen dem 4er und 8er-Ansatz.

Daher existiert kein definierter Übergang der Ansätze, welcher durch einen rechteckigen Übergang ausgeglichen werden kann.

Im Diagramm (Abbildung 35) zeigt sich die Diffusion dadurch, dass sich beispielhaft an Pumpe 1 mit einem Zeitraum von 54 Sekunden sowohl ein Ausschlag nach oben als auch nach unten ähnlicher Ausprägung zeigt. Es kommt also zu einer Veränderung der Infusionskonzentration, welche sich durch ein Ansteigen und ein Abfallen der Absorption zeigt.

In der nachfolgenden Abbildung ist der Versuch noch einmal separat mit 54 Sekunden dargestellt.

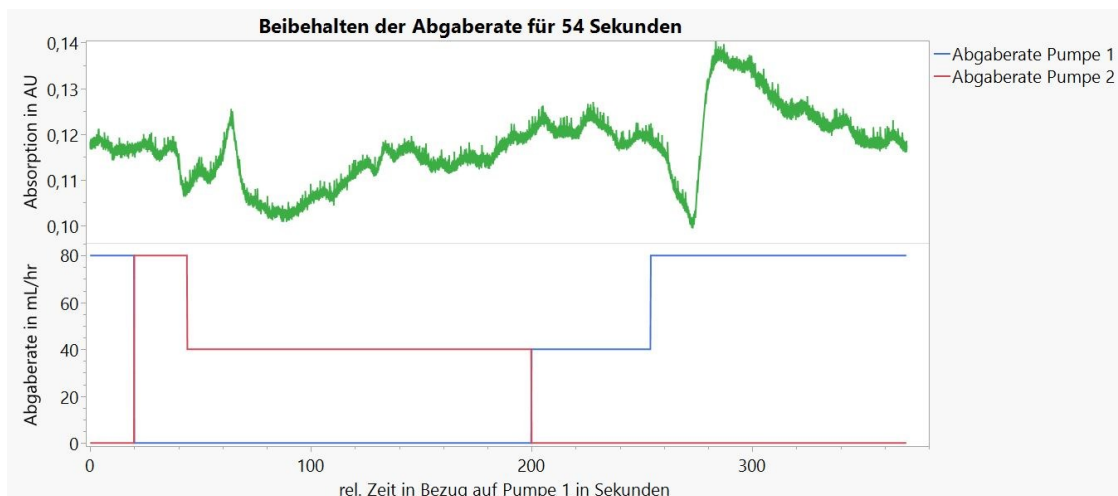


Abbildung 35: Rechteckiger Übergang mit beibehalten der Abgaberrate: An Pumpe 1 für 54 Sekunden und Pumpe 2 für 24 Sekunden. Dargestellt ist dabei die Überlagerung von 3 Wiederholungen bei 630 nm und einem Druck von 10 mmHg.

Aufgrund der Diffusionserkenntnisse bei rechteckigem Übergang, ergibt sich, dass ein reiner rechteckiger Übergang Schwankungen nicht vollständig verhindert.

Vielmehr muss eine Kombination aus rechteckigem Übergang bzw. Start/Stop der Spritzenpumpen und einer modulierten Abgaberrate am Ende der Haltezeit erfolgen, um die Diffusionszone auszugleichen.

Damit gemeint ist, dass der Übergang zwischen den Pumpen rechteckig verläuft, also immer nur eine Spritzenpumpe läuft. Startet eine Pumpe behält diese die bisherige Abgaberrate für die Haltezeit bei. Am Ende der Haltezeit folgt ein modulierter Übergang der Abgaberraten in linearer oder sinusförmiger Gestaltung. Der Ablauf wurde im nachfolgenden Schema (Abbildung 36) dargestellt.

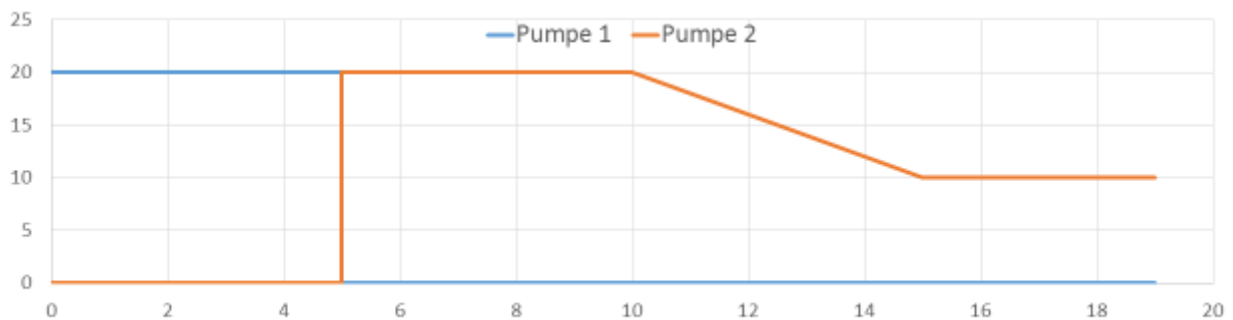
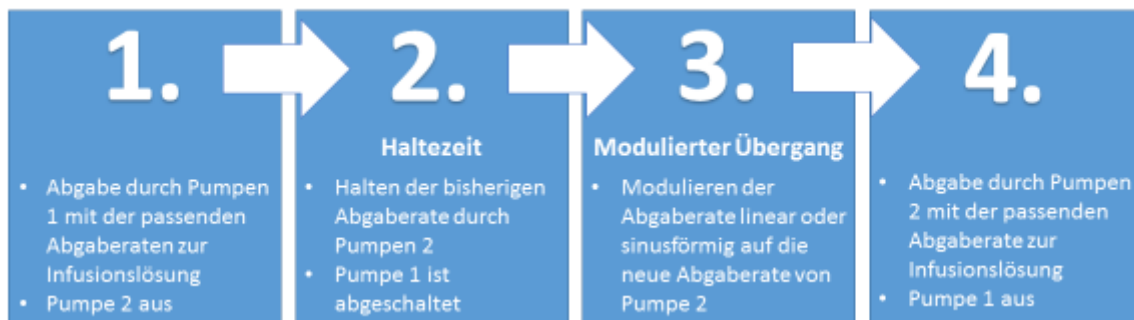


Abbildung 36: Schematische Darstellung eines Übergangs.
 Beispielhaft am Übergang von Pumpe 1 auf Pumpe 2 in linearer Form

Dieses Schema wurde in den weiteren Versuchen umgesetzt. Dabei werden die Haltezeit der Abgaberrate und der modulierte Übergang in Form und Dauer variiert.

3.2 Modulierter Übergang – Linear

Ausgehend von den zuvor durchgeführten Versuchen wurden Versuche mit linearen Übergängen gestartet. Dabei erfolgte der Wechsel zwischen Pumpe 1 und Pumpe 2 durch einen klaren Schnitt. In dem Moment in dem die laufende Pumpe abschält, startet die andere Pumpe. Dabei wird die bisherige Abgaberate für die Haltezeit beibehalten. Anschließend folgt ein linearer Anstieg der Abgaberate auf die Abgaberate passend zur verwendeten Infusionslösung in der laufenden Spritzenpumpe. Ziel ist es durch den linearen Verlauf die Diffusion auszugleichen.

Das folgende Diagramm (Abbildung 37) zeigt dabei den Verlauf der Abgaberraten schematisch.

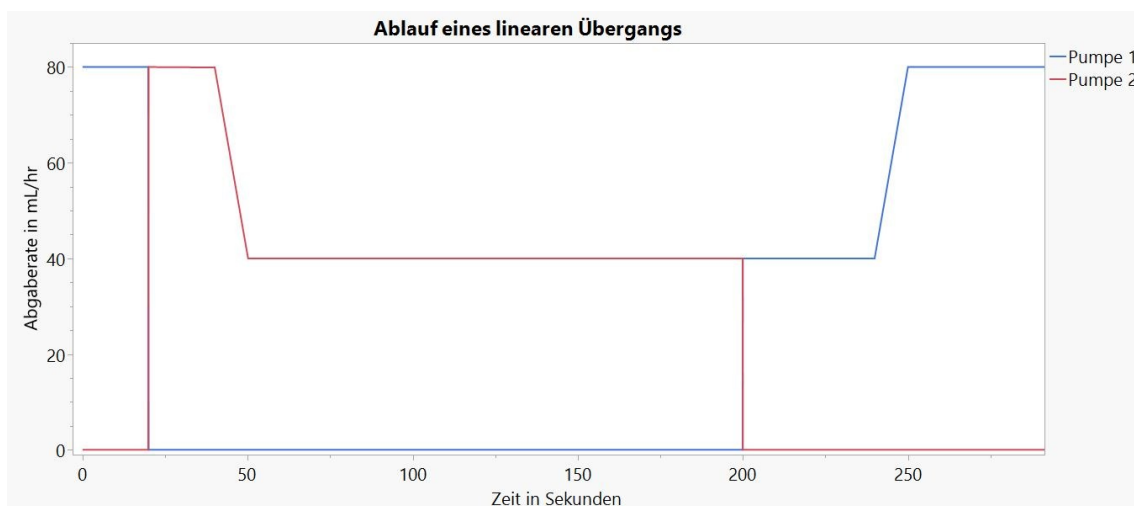


Abbildung 37: Schematische Darstellung eines linearen Übergangs

Die Mitte des Übergangs wurde so platziert, dass sie am Ende des Restvolumens erreicht wird. Die Versuchsreihen variierten dabei jeweils in der Dauer des Übergangs, wobei dieser jeweils für Pumpe 1 und 2 gleich war. Die Haltezeit ergab sich aus der Differenz zwischen Restvolumenzeit und der Hälfte der Übergangsdauer.

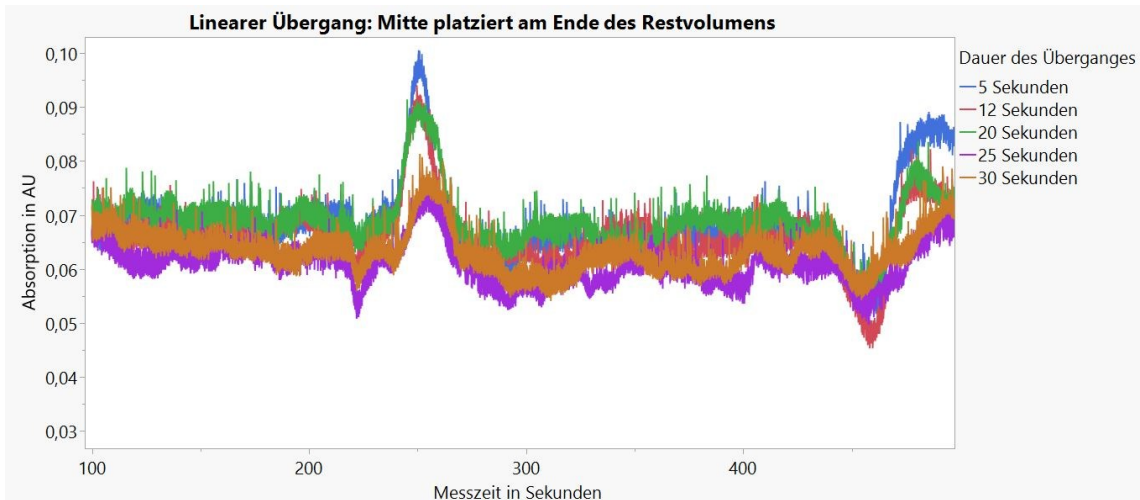


Abbildung 38: Linearer Übergang unterschiedlicher Dauer. Dargestellt sind Sekunde 100-500 bei 290 nm und einem Druck von 10 mmHg

Zu erkennen ist dabei im Diagramm (Abbildung 38), dass der Ausschlag mit zunehmender Dauer des Übergangs abnimmt. Jedoch zeigt sich beispielhaft am ersten Übergang, dass mit Abnahme des Ausschlages davor ein Einbruch manifestiert. Im nachfolgenden Diagramm (Abbildung 39) ist dies besser zu erkennen, da nur der Übergang mit 30 Sekunden dargestellt ist. Beide Übergänge weisen dabei die Eigenschaft auf, dass sie mit zunehmender Abflachung, einen Ausschlag in die entgegengesetzte Richtung entwickeln.

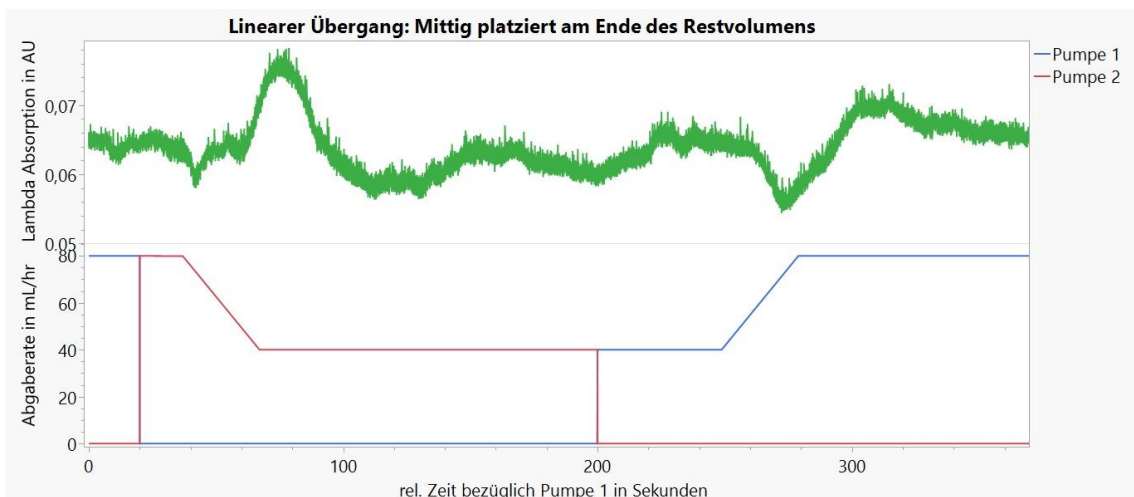


Abbildung 39: Linearer Übergang mit einer Dauer von 30 Sekunden. Dargestellt ist die Überlagerung von drei Wiederholungen bei 630 nm und einem Druck von 10 mmHg

Dieses Phänomen zeigt sich auch bei sinusförmigen Übergängen ab, die ebenfalls so platziert sind, dass die Mitte des Übergangs mit dem Ende des Restvolumens übereinstimmt, siehe Abbildung 40.

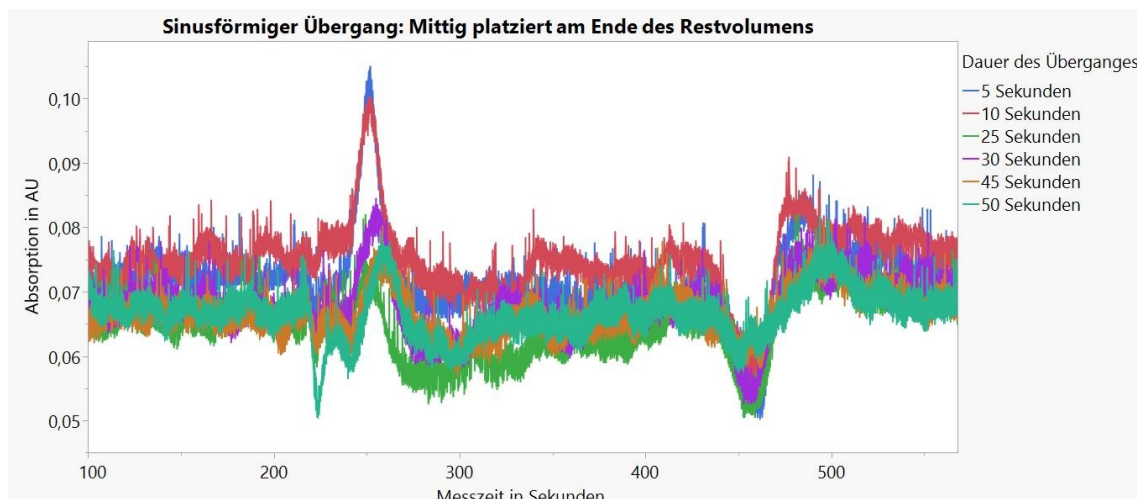


Abbildung 40: Sinusförmige Übergänge unterschiedlicher Dauer. Dargestellt sind Sekunde 100-600 bei 290 nm und einem Druck von 10 mmHg

Die Versuche zeigen, dass durch lineare oder sinusförmige Übergänge die Diffusionszone simuliert werden kann und eine Verringerung der Konzentrationsschwankungen erreicht wird. Jedoch befindet sich der Übergang weiterhin nicht an der idealen Position.

Für die weiteren Versuchsreihen mit linearen und sinusförmigen Übergängen unterschiedlicher Dauer und Position musste deshalb die Positionierungshilfe „Restvolumen“ aufgegeben werden.

Die weiteren Versuche mit linear moduliertem Übergang variieren dabei nun in zwei Punkten: der **Dauer des linearen Übergangs** und nach welcher **Haltezeit** der Abgaberate der lineare Übergang nach dem Wechsel der Pumpen beginnt.

Da es nun keinen Anhaltspunkt für den Beginn des modulierten Übergangs gibt, wurden Versuchsreihen durchgeführt, bei denen die Haltezeit bzw. der Startzeitpunkt des linearen Übergangs festgelegt wurden. Dabei wurde die Dauer des modulierten Übergangs in Schritten von z.B. 10 Sekunden

verlängert. Dies ermöglicht es zu untersuchen Welchen Einfluss die Haltezeit und die Dauer des modulierten Übergangs haben.

Zeichneten sich in den Versuchsreihen zwei Zeitintervalle ab, bei denen es zu einem Wechsel der Ausschlagsrichtung kam. Dann erfolgte im weiteren eine neue Versuchsreihe, in der die Dauer des Übergangs in kleineren Schritten feiner untersucht wurde, um einen eventuellen Übergang ohne Schwankung zu finden.

Die folgende Abbildung 41 zeigt dabei eine erste Versuchsreihe, in der der lineare Übergang schrittweise verlängert wurde.

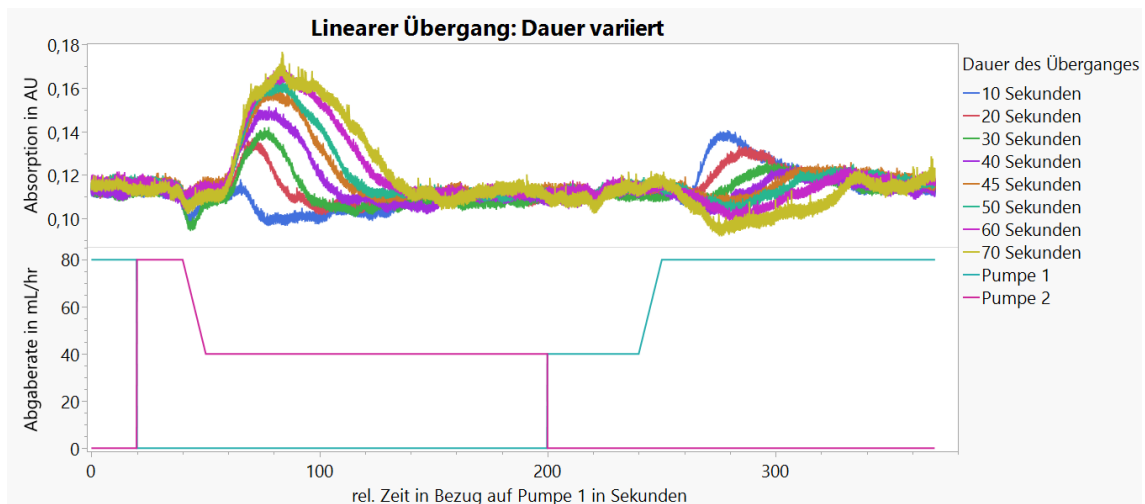


Abbildung 41: Linearer Übergang unterschiedlicher Dauer: Dargestellt ist der Übergang für Pumpe 1 mit einem Start nach 40 Sekunden, Pumpe 2 startet nach 20 Sekunden. Dabei variiert die Dauer des Übergangs an den Pumpen. Der Versuch erfolgte bei 630nm und 10mmHg und stellt die Überlagerung von 3 Durchgängen mit rel. Zeit dar.

Dabei ist zu erkennen, dass sich die Dauer des Übergangs von Pumpe 1 auf Pumpe 2 nicht auf den umgekehrten Übergang übertragen lässt.

Für jede Pumpe muss damit die ideale Kombination aus Haltezeit und Dauer des Übergangs separat bestimmt werden.

Zu erkennen ist, dass es sowohl an Pumpe 1 als auch an Pumpe 2 zu einem Richtungswechsel des Ausschages kommt. An Pumpe 2 ist dies zu beobachten zwischen einer Übergangsdauer von 10 und 20 Sekunden und an Pumpe 2 zwischen 30 und 40 Sekunden.

Um die Dauer des Übergangs besser zu justieren und die Ausschläge weiter zu minimieren, folgte eine Versuchsreihe bei der die Dauer in Sekundenschritten gesteigert wurde.

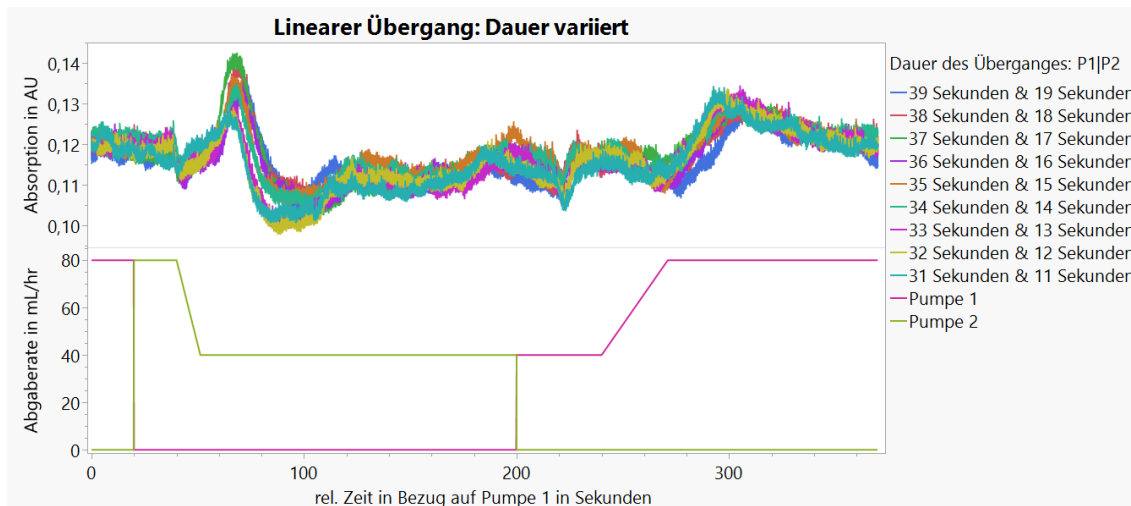


Abbildung 42: Linearer Übergang unterschiedlicher Dauer: Startzeitpunkt Pumpe 1 nach 40 Sekunden und Pumpe 2 nach 20 Sekunden. Die Dauer variiert dabei in Sekundenschritten. Dargestellt ist die Überlagerung von 3 Wiederholungen bei 630nm und 10mmHg.

Aus der Abbildung 42 ist ersichtlich, dass eine minimale Abflachung der Ausschläge erfolgt, diese jedoch weiterhin vorhanden sind.

Eine genauere Betrachtung der Kurven zeigt, dass die Haltezeit nicht so gewählt wurde, dass der lineare Übergang seine volle Wirkung entfalten kann. Die Ausschläge ändern entweder ihre Richtung oder es ist kaum ein Effekt zu erkennen.

Die Abgaberate muss also zu einem früheren bzw. späteren Zeitpunkt moduliert werden. Insbesondere an Pumpe 2 sind noch deutliche Unterschiede zwischen den Absorptionswerten zu erkennen, während an Pumpe 1 sich die Verläufe bereits sehr ähnlich sind.

Es erfolgten daher weitere Versuche, bei denen die Haltezeit der linearen Übergänge verändert wurde. Die Dauer der Übergänge von Pumpe 1 auf Pumpe 2 und umgekehrt variierten dabei.

Die beiden folgenden Diagramme (Abbildung 43, Abbildung 44) zeigen zwei Versuche bei denen der Startzeitpunkt variiert wurde. Zu erkennen ist, dass v.a. im Bereich der Pumpe 1 der Übergang immer gleichmäßiger wird. Pumpe 2 hingegen weist weiterhin starke Schwankungen auf.

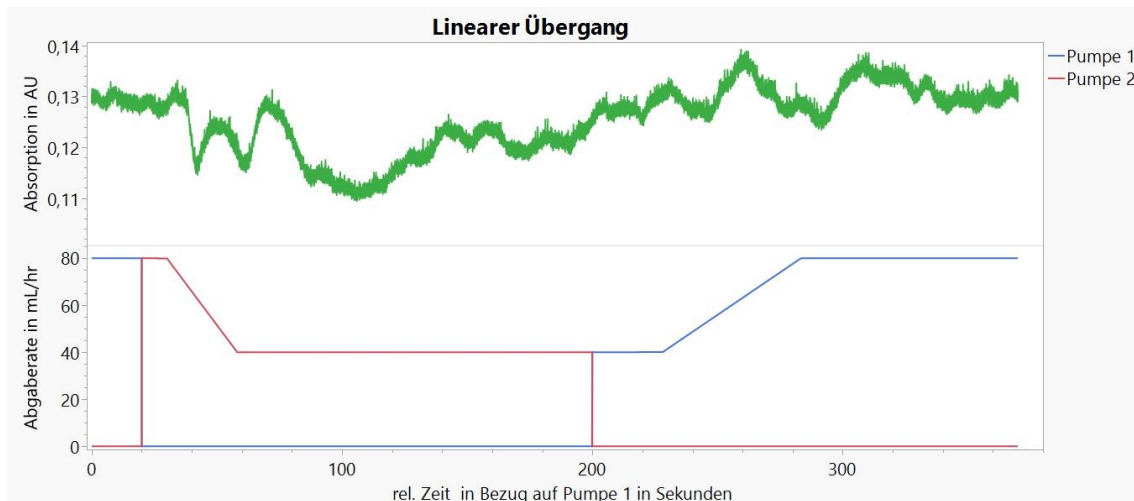


Abbildung 43: Linearer Übergang. Dargestellt ist Haltezeit des Übergangs von Pumpe 1 bei 28 Sekunden und einer Dauer von 55 Sekunden. Pumpe 2 weist eine Haltezeit von 10 Sekunden und eine Dauer von 28 Sekunden auf. Der Versuch erfolgte bei 630nm und 10mmHg und zeigt die Überlagerung von drei Wiederholungen.

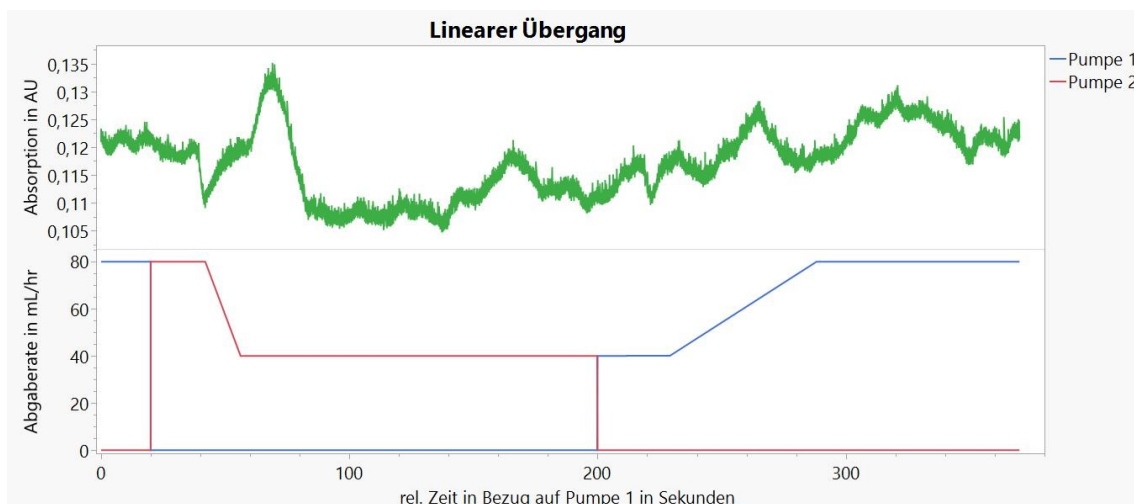


Abbildung 44: Linearer Übergang: Dargestellt ist eine Haltezeit des Übergangs von Pumpe 1 von 29 Sekunden und einer Dauer von 59 Sekunden. Pumpe 2 wird 22 Sekunden gehalten und hat eine Dauer von 14 Sekunden. Der Versuch erfolgte bei 630nm und 10mmHg

Durch die Feinjustierung des Startzeitpunkts und der Dauer des Übergangs in weiteren Versuchen, wurden die Ausschläge immer niedriger.

Jedoch zeigt sich dadurch immer deutlicher, dass sich an einem Übergang ein Ausschlag und ein Einbruch mit dem gleichen Betrag abwechseln.

Die beiden folgenden Diagramme in Abbildung 45 und Abbildung 46 zeigen die beiden besten linearen Übergänge.

Die linearen Übergänge zeigen damit, dass ein linearer Verlauf der Abgaberate die Diffusion nur unzureichend abbildet. Trotz immer geringerer Schwankungen zeigen sich bei jedem Übergang ein An- und Abstieg des gleichen Betrages.

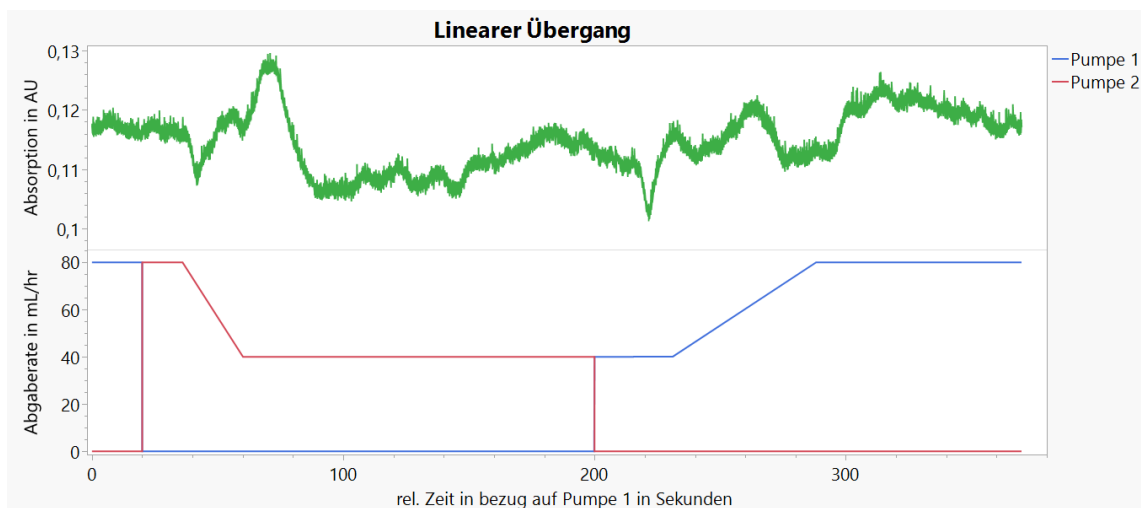


Abbildung 45: Linearer Übergang.

Dargestellt ist der Start des Übergangs von Pumpe 1 nach 31 Sekunden und einer Dauer von 57 Sekunden. Pumpe 2 startet nach 16 Sekunden und hat eine Dauer von 24 Sekunden. Der Versuch erfolgte bei 630nm und 10mmHg.

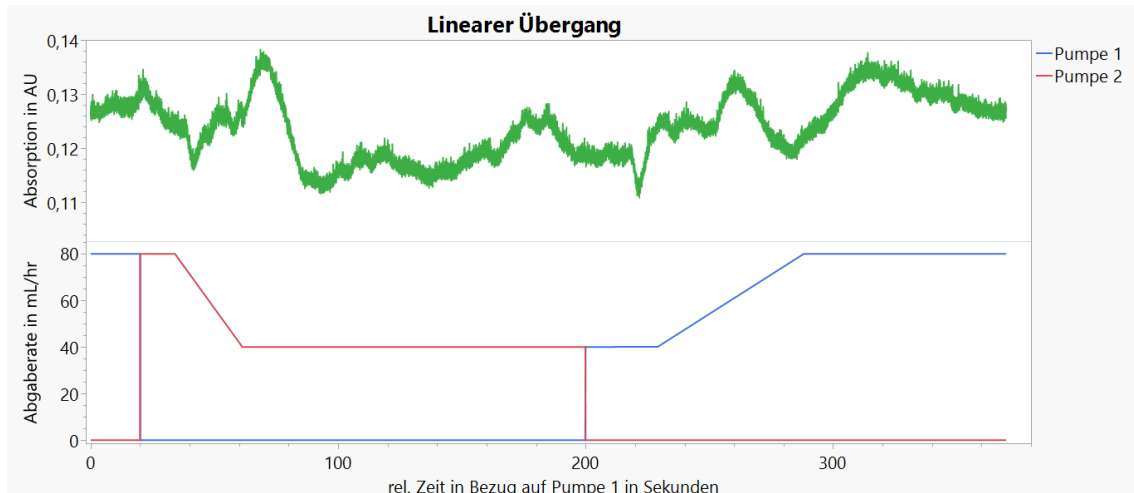


Abbildung 46: Linearer Übergang:
 Dargestellt ist der Start des Übergangs von Pumpe 1 bei 29 Sekunden und einer Dauer von 59 Sekunden. Pumpe 2 startet nach 14 Sekunden und hat eine Dauer von 27 Sekunden. Der Versuch erfolgte bei 630nm und 10mmHg.

Auch der lineare Übergang ist damit kein probates Mittel, um einen Übergang ohne Schwankungen zu generieren, also wirkt ein linearer Verlauf der Abgaberate der Diffusion nicht ausreichend entgegen.

Der vorliegende An- und Abstieg der Absorption an einem Übergang lässt die Vermutung zu, dass eine gleichbleibende Steigung des linearen Übergangs nicht ausreicht, um die Diffusion auszugleichen. Die Steigung des Übergangs muss daher ebenfalls variieren. Dies ist bei einem sinusförmigen Verlauf der Fall.

Im nächsten Abschnitt erfolgt daher der Übergang sinusförmig.

3.3 Modulierter Übergang - Sinusförmig

Das folgende Diagramm (Abbildung 47) stellt den schematischen Ablauf eines sinusförmigen Übergangs dar.

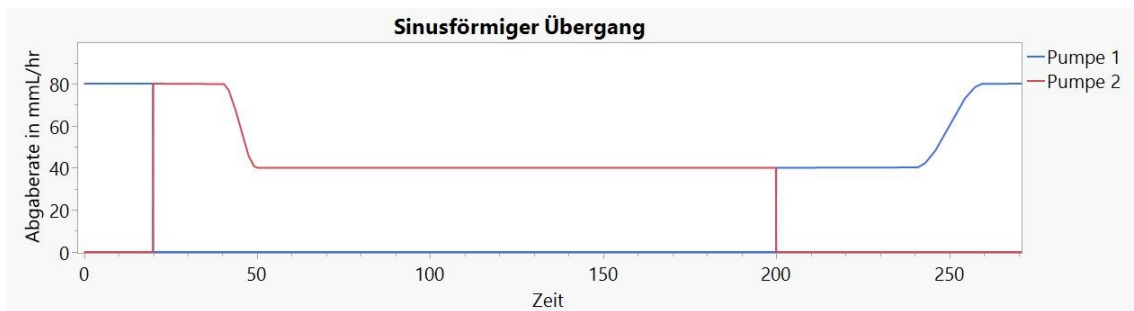


Abbildung 47: Schematische Darstellung Sinusförmiger Übergängen

Zu Beginn erfolgten auch hier Versuche, bei denen die Übergangsintervalle in 10 Sekundenschritten erhöht wurden.

Mit zunehmender Dauer der Übergänge konnte entweder der An- oder der Abstieg der Absorption (Abbildung 48) verringert werden, jedoch wurde dadurch der jeweilige andere Ausschlag verstärkt. Es galt also wie bei den linearen Versuchen, die Haltezeit des Übergangs anzupassen. Dies ist im nachfolgenden Diagramm erkennbar.

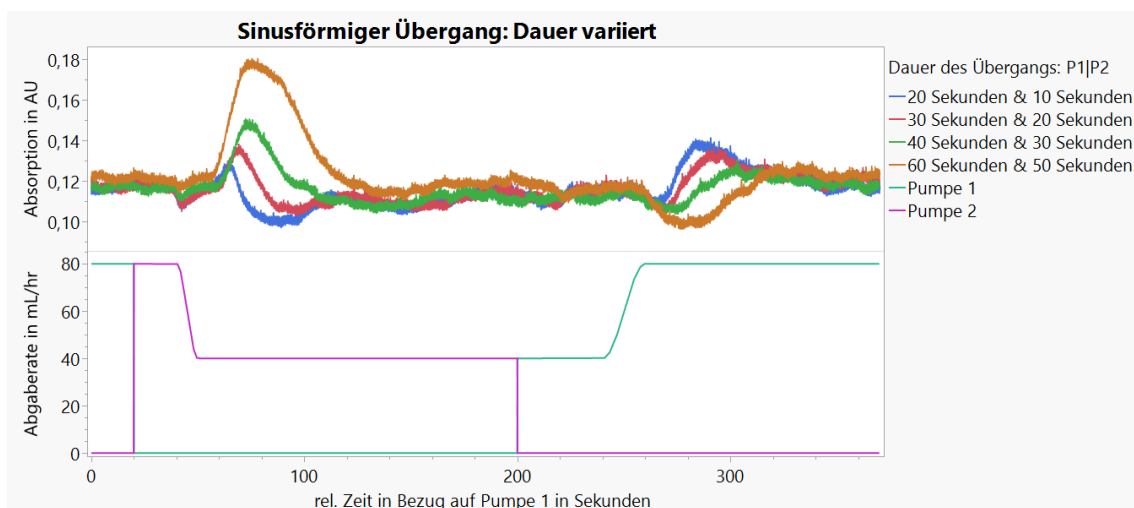
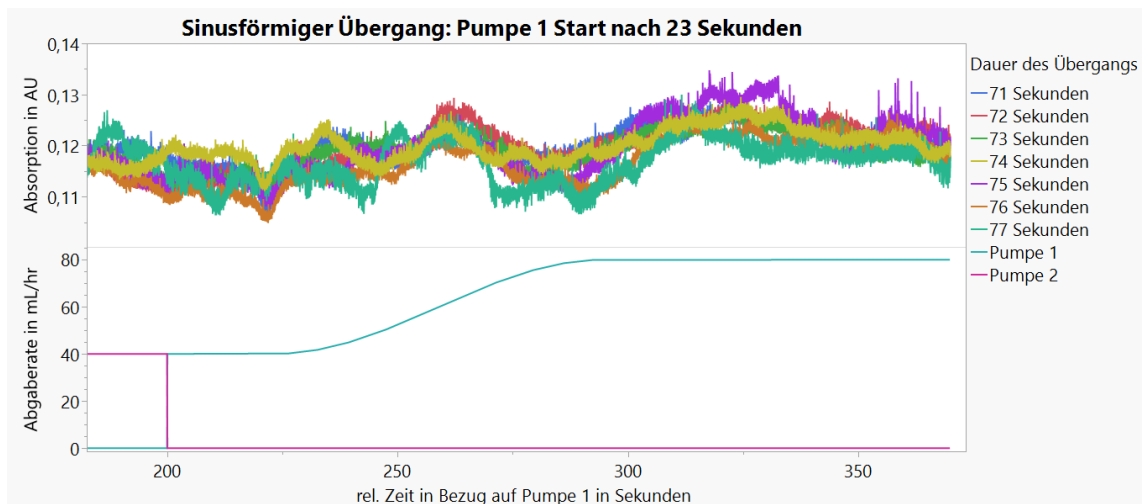


Abbildung 48: Vergleich sinusförmiger Übergänge mit unterschiedlicher Dauer: Der Übergang an Pumpe 1 mit einer Haltezeit von 40 Sekunden und Pumpe 2 von 20 Sekunde. Die Versuche erfolgten bei 630nm und 10mmHg.

Hierzu wurden die Haltezeit und die Zeitdauer des Übergangs jeder Pumpe separat variiert. Die Ausschläge konnte dadurch deutlich reduziert werden.

Das folgende Diagramm zeigt den Übergang von Pumpe 2 zu Pumpe 1. Die Haltezeit des Übergangs liegt bei 23 Sekunden nach dem Wechsel der Pumpen. Die Dauer des Übergangs variiert dabei zwischen 71 und 77 Sekunden.

Im Vergleich mit den vorherigen Diagrammen zeigt sich eine deutlich flacherer Verlauf der Absorptionskurve (Abbildung 49). Zu erkennen ist, dass je nach Dauer des Übergangs sich die Ausschläge nach oben oder unten verändern.



*Abbildung 49: Sinusförmiger Übergang an Pumpe 1:
Dargestellt ist nur der Übergang von Pumpe 2 mit einem Start nach 23 Sekunden und variierender Dauer. Dargestellt ist eine Überlagerung mehrerer Wiederholungen bei 630nm und 10mmHg.*

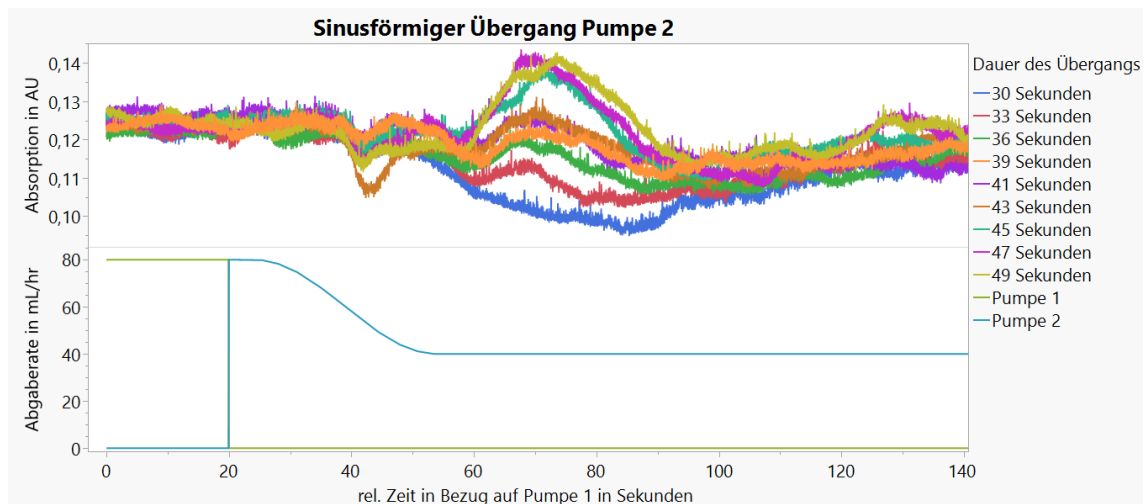
Der beste Übergang in dieser Versuchsreihe wurde mit einer Haltezeit des sinusförmigen Übergangs von 23 Sekunden und einer Übergangsdauer von 74 Sekunden erzielt.

Nachdem für Pumpe 1 in der Versuchsreihe eine Übergangsmodifikation gefunden wurde, die sich als sehr zielführend erwies, musste für Pumpe 2 eine Modifikation gefunden werden, in der die Ausschläge ebenfalls auf ein kaum wahrnehmbares Maß reduziert wurden.

Die nachfolgende Grafik zeigt Pumpe 2, bei einer Haltezeit von vier Sekunden.

Es zeigt sich, dass es an Pumpe 2 deutlich schwieriger ist einen geeigneten Übergang zu finden. Bereits kleine Änderungen der Dauer der sinusförmigen Abgaberate führen zu starken Änderungen in der Absorption.

Die im folgenden Diagramm (Abbildung 50) dargestellten Versuche zeigen, dass der kontinuierlichste Verlauf bei einer Haltezeit von vier Sekunden und einem modulierten Übergang von 39 Sekunden vorliegt. Die Konzentrationskurve beinhaltet jedoch noch einen verringerten als auch erhöhten Abschnitt.



*Abbildung 50: Sinusförmiger Übergang an Pumpe 2:
Der Übergang von Pumpe 2 mit Haltezeit von 4 Sekunden und variiert in der Dauer. Dargestellt ist die Überlagerung von 2 Wiederholungen bei 630 nm und 10 mmHg.*

Im weiteren werden nun die beiden Übergänge von Pumpe 1 und 2, die sich in den vorherigen Versuchen als am flachsten darstellten, gemeinsam betrachtet.

Dies ist in den drei nachfolgenden Diagramme (Abbildung 51, Abbildung 52, Abbildung 53) zu sehen, wobei Pumpe 1 mit einer Haltezeit von 23 Sekunden startet und der Übergang 74 Sekunden dauert, während Pumpe 2 nach vier Sekunden Haltezeit mit einer Übergangsdauer zwischen 39 und 41 Sekunden variiert.

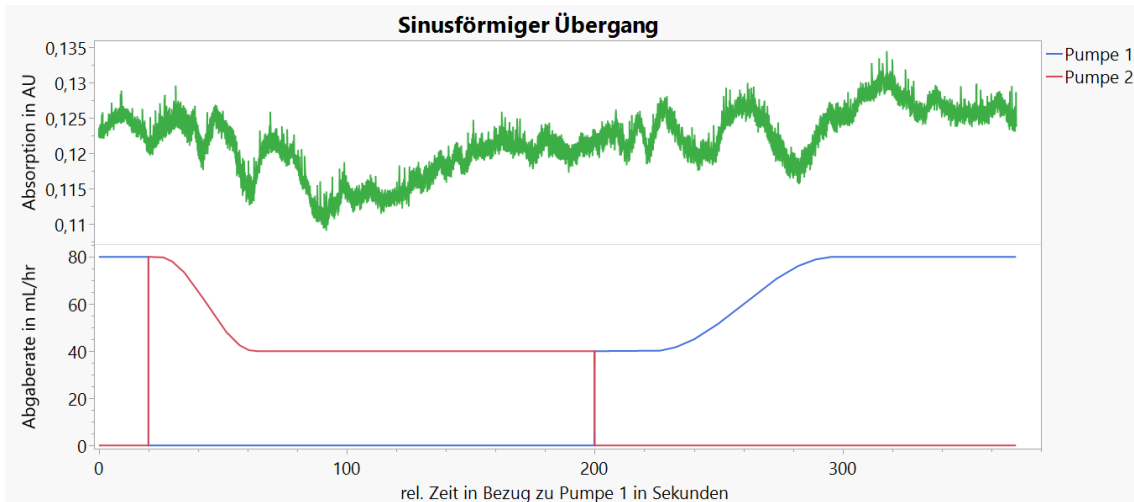


Abbildung 51: Sinusförmiger Übergang: Pumpe 1 Haltezeit 23 Sekunden und Pumpe 2 4 Sekunden. Der Übergang von Pumpe 1 dauert 74 Sekunden und Pumpe 2 39 Sekunden. Dargestellt ist die Überlagerung von drei Wiederholungen bei 630 nm und 10 mmHg.

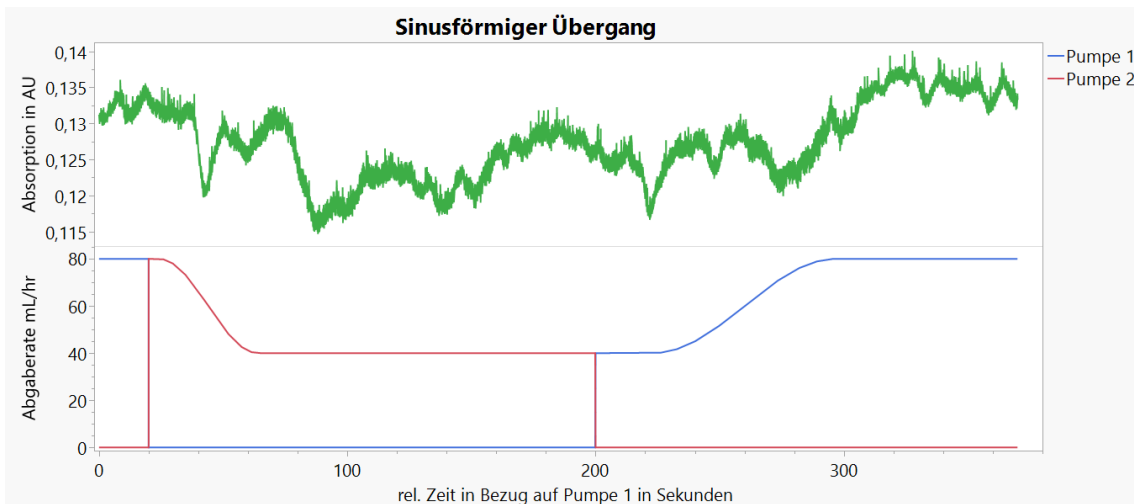


Abbildung 52: Sinusförmiger Übergang: Pumpe 1 Haltezeit 23 Sekunden und Pumpe 2 von 4 Sekunden. Der Übergang von Pumpe 1 dauert 74 Sekunden und Pumpe 2 40 Sekunden. Dargestellt ist die Überlagerung von 3 Wiederholungen bei 630 nm und 10 mmHg.

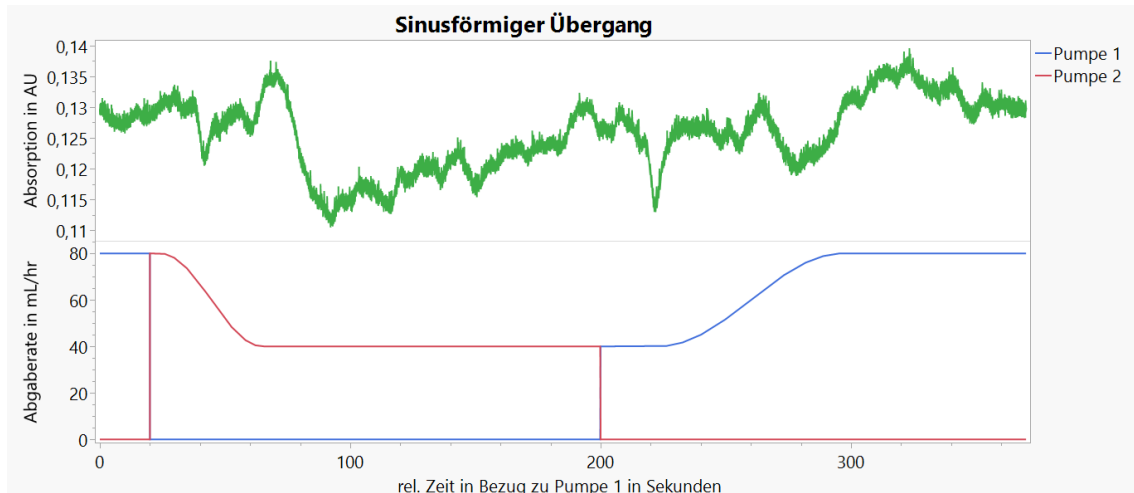


Abbildung 53: Sinusförmiger Übergang: Haltezeit Pumpe 1 23 Sekunden und bei Pumpe 2 nach 4 Sekunden. Der Übergang dauerte 74 Sekunden bei Pumpe 1 und 41 Sekunden bei Pumpe 2. Dargestellt wird die Überlagerung von drei Wiederholungen bei 630 nm und 10mmHg.

Der in Abbildung 51 dargestellte Versuch kombiniert dabei die beiden besten sinusförmigen Übergänge für Pumpe 1 und Pumpe 2. Im Vergleich zu den linearen Übergängen zeigt sich ein deutlich verbesserter Übergang. Eine sinusförmige Ausgestaltung des Übergangs gleicht die Diffusion damit deutlich besser aus. Der Übergang muss jedoch früher beginnen und länger dauern als bei den besten linearen Übergängen.

Für jede Übergangsform - linear oder sinusförmig - werden damit andere Ausgangsparameter für den Übergang benötigt. Allein die Übergangsform zu ändern, dabei jedoch die Parameter für Haltezeit und Dauer des Übergangs beizubehalten, führt nicht unmittelbar zu einem besseren Ergebnis.

Für jede Übergangsform sind die Parameter neu zu definieren, um den Übergang mit der geringsten Schwankung zu finden.

Betrachtet man die Diagramme genau sind zusätzlich kurzzeitige Einbrüche nach dem Wechsel der Pumpen auffällig, die mit zunehmend besserem Übergang immer deutlicher zu erkennen sind. Wie diese Einbrüche reduziert werden können wird im nächsten Abschnitt erläutert.

3.4 Überschneidung der Pumpen & Anpassung der Abgaberate

Umso kleiner die Ausschläge am Übergang wurden, desto deutlicher kristallisierten sich kurze Einbrüche ca. 20 Sekunden nach dem Pumpenwechsel heraus (Abbildung 54). Da es sich hierbei um genau den Zeitraum handelt, den es benötigt um eine Veränderung der Absorption respektive der Konzentration zu messen, sind diese Einbrüche im Wechsel der beiden Pumpen begründet. Die Einbrüche sind in der folgenden Grafik dargestellt.

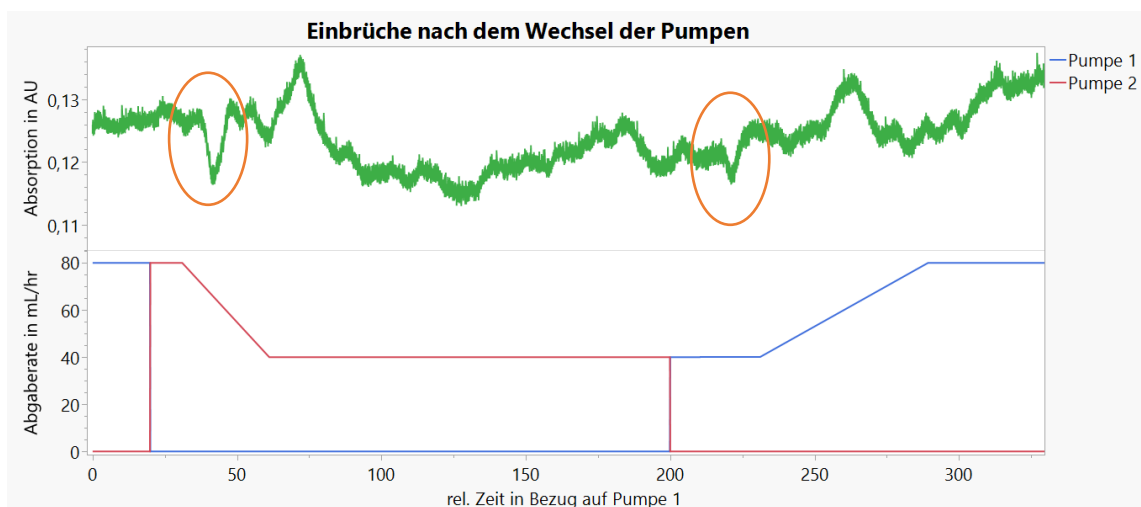


Abbildung 54: Einbrüche am Wechsel zwischen Pumpe 1 und 2. Dargestellt ist ein Versuch eines linearen Übergangs mit Haltezeit Pumpe 1 von 31 Sekunden und Dauer 58 Sekunden, Pumpe 2 von 11 Sekunden und mit einer Dauer von 30 Sekunden. Zu sehen ist eine Überlagerung der Durchgänge aufgenommen bei 630nm und 10mmHg.

Die Einbrüche sind auf eine Anlaufverzögerung der Pumpen zurückzuführen. Damit ist gemeint, dass die Pumpen nachdem sie das Startsignal bekommen haben einen kurzen Moment benötigen, um anzulaufen. In diesem Moment wird die Infusion gestoppt bzw. verringert, wodurch es zum Absorptionseinbruch kommt.

Um einem solchen Einbruch entgegen zu wirken, muss die startende Spritzenpumpe ihr Startsignal geringfügig früher erhalten. Der Betrieb der

Spritzenpumpen überschneidet sich dadurch minimal. Zur Ermittlung der optimalen Überschneidungszeit erfolgten drei Versuche mit einer Überschneidungszeit von 0,25 Sekunden, 0,5 Sekunden und 0,75 Sekunden.

Die Ergebnisse aus den drei Versuchen mit verschiedenen Überschneidungszeiten ergeben sich aus folgendem Diagramm (Abbildung 55). Die Versuchsdarstellungen sind im Diagramm ergänzt um einen sinusförmigen und einen linearen Übergang ohne Überschneidung.

Deutlich zu erkennen ist, dass bei ca. Sekunde 40 an Pumpe 2 der Einbruch verhindert werden kann und dass bei längerer Überschneidung des Pumpenbetriebs die Konzentration ansteigt. Erkennbar ist auch, dass die Ausschläge an Pumpe 1 geringer sind.

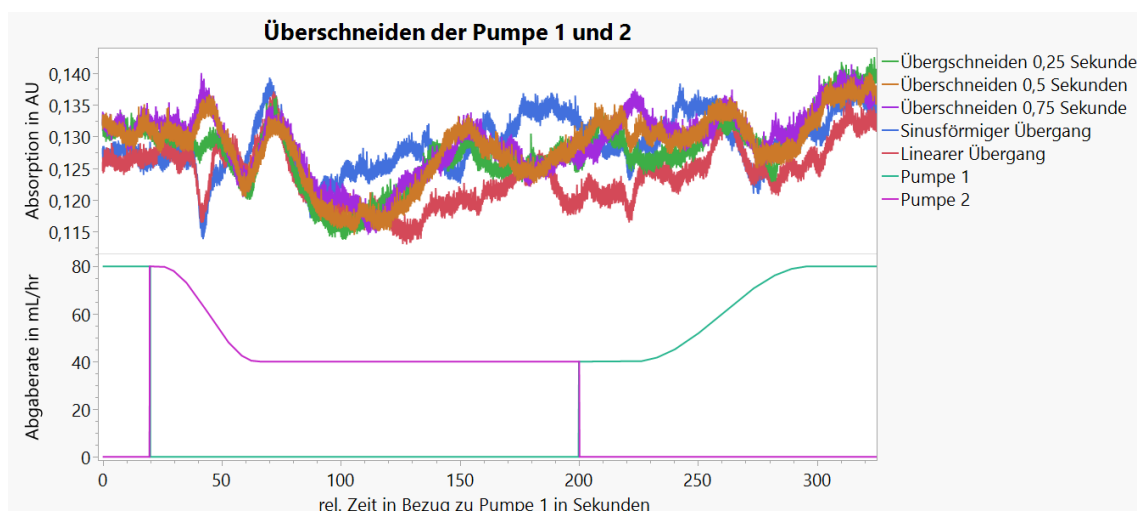


Abbildung 55: Vergleich Überschneiden der Pumpe 1 und 2 während des Wechsels. Die Dauer des Überschneidens wird dabei variiert um 0,25s; 0,5s; 0,75s. Zum Vergleich ist ein sinusförmiger und ein linearer Übergang ebenfalls dargestellt, bei 630 nm.

Nachfolgende Grafiken zeigen die Versuche verschiedener Überschneidungsdauer einzeln, damit die Unterschiede besser zu erkennen sind. Deutlich wird, dass es bei einer Überschneidung von 0,75 Sekunden (Abbildung 58) zu einem Anstieg der Absorptionswerte kommt, demgegenüber

entstehen bei 0,25 Sekunden (Abbildung 56) noch kleine Einbrüche. Diese sind v.a. bei Pumpe 2 zu erkennen.

Bei einer Überschneidung des Pumpenbetriebs um 0,5 Sekunden (Abbildung 57), ist an Pumpe 2 ein Anstieg und an Pumpe 1 ein minimaler Einbruch zu erkennen.

Die Versuche zeigen damit sehr deutlich, dass durch ein Überschneiden der Pumpen die kurzzeitigen Infusionsunterbrechungen verhindert werden können.

Für die Weiteren Versuche wurde sich für eine Überschneidung von 0,5 Sekunden entschieden. Dies begründet sich darin, dass mit dieser Überschneidung die Abweichungen am geringsten ausgefallen sind und die mit dem Versuchsaufbau minimal Messbaren Veränderungen nur bis 0,5 Sekunden wahrgenommen werden können.

Überschneiden von 0,25S

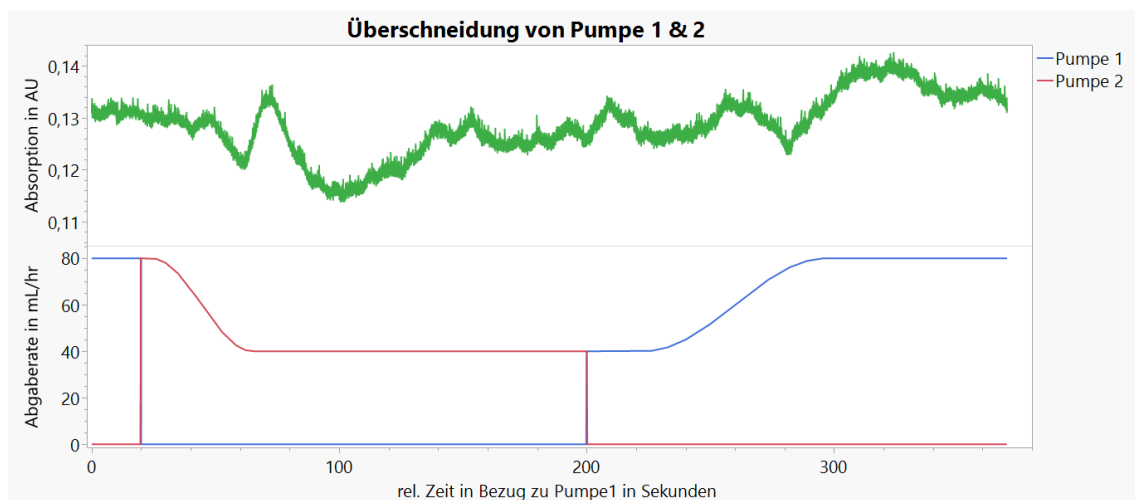


Abbildung 56: Überschneiden der Pumpe für 0,25 Sekunden: Die Grafik zeigt die Überlagerungen von drei Wiederholungen eines sinusförmigen Übergangs. Dargestellt ist der Start des Übergangs an Pumpe 1 nach 23 Sekunden und einer Dauer von 74 Sekunden und bei Pumpe 2 nach 4 Sekunden und einer Dauer von 41 Sekunden aufgenommen bei 630 nm.

Überschneiden 0,5 Sekunden

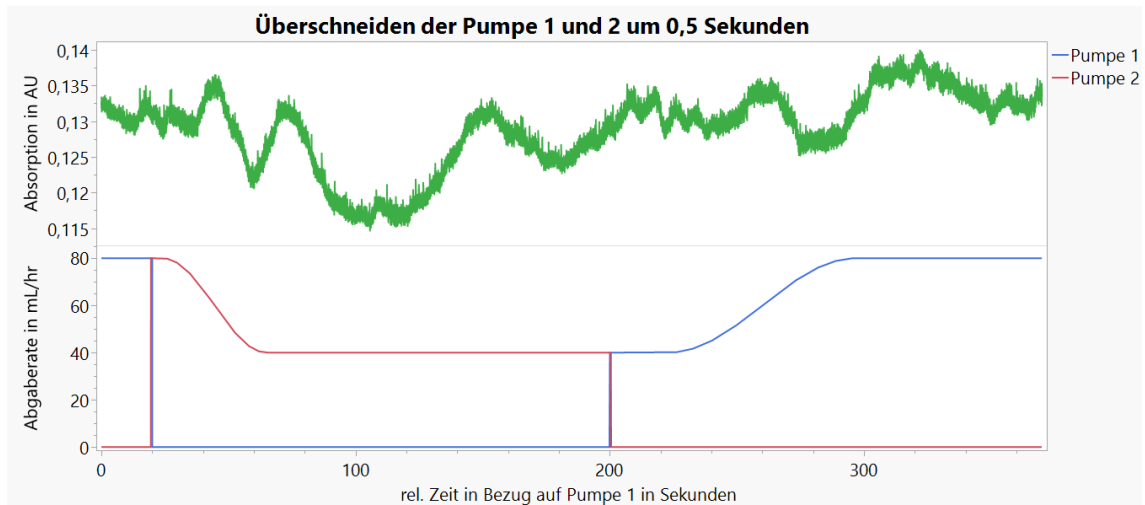


Abbildung 57: Überschneiden der Pumpe für 0,5 Sekunden :
Die Grafik zeigt die Überlagerungen von drei Wiederholungen eines sinusförmigen Übergangs mit einer Überschneidungszeit von 0,5 Sekunden. Dargestellt ist der Start des Übergangs an Pumpe 1 nach 23 Sekunden und einer Dauer von 74 Sekunden und bei Pumpe 2 nach 4 Sekunden und einer Dauer von 41 Sekunden aufgenommen bei 630 nm.

Überschneiden 0,75 Sekunden

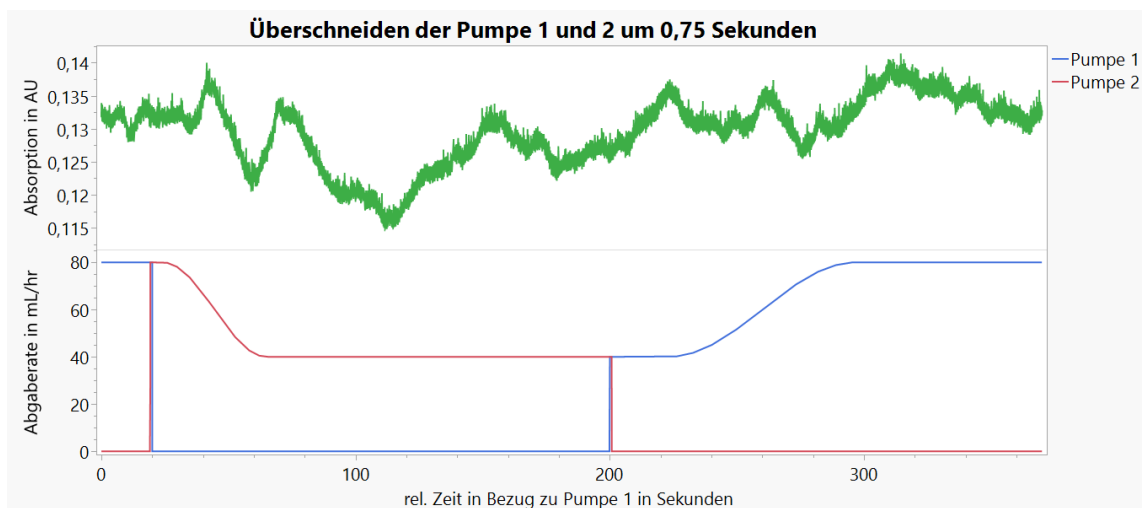


Abbildung 58: Überschneiden der Pumpe für 0,75 Sekunden
Die Grafik zeigt die Überlagerungen von drei Wiederholungen eines sinusförmigen Übergangs mit einer Überschneidungszeit von 0,75 Sekunden. Dargestellt ist der Start des Übergangs an Pumpe 1 nach 23 Sekunden und einer Dauer von 74 Sekunden und bei Pumpe 2 nach 4 Sekunden und einer Dauer von 41 Sekunden aufgenommen bei 630 nm.

Neben den Einbrüchen der Absorption zeigt sich bei Betrachtung der beiden Spritzenpumpen, dass die Asymptoten an die sich bei konstanter Abgaberate die Absorption annähert, nicht auf dem gleichen Niveau liegen.

Die Asymptote von Pumpe 1 liegt dabei höher als bei Pumpe 2 und zwar um knapp 0,01 AU. Dies ist im nachfolgenden Diagramm (Abbildung 59) mit Hilfe der beiden horizontalen Linien dargestellt.



Abbildung 59: Darstellung Unterschiedlicher Asymptoten je nach Ansatz. Hierbei handelt es sich um den selben Versuch wie in Abbildung 54. Es handelt sich um einen linearen Übergang mit Start Pumpe 1 nach 31 Sekunden und Dauer 58 Sekunden, Pumpe 2 startet nach 11 Sekunden und mit einer Dauer von 30 Sekunden. Zu sehen ist eine Überlagerung der drei Durchgänge aufgenommen bei 630nm und 10mmHg.

Der Unterschied zwischen Pumpe 1 und Pumpe 2 liegt dabei in der Abgaberate. Während er bei Pumpe 1 bei 80 mL/hr liegt, sind es bei Pumpe 2 nur 40 mL/hr. Aufgrund des Gegendruckes im Venenmodell von 10 mmHg muss zur Abgabe der Infusion dieser Gegendruck überschritten werden. Bei einer höheren Abgaberate kommt es durch den Gegendruck zu einem minimal höheren Auswurf an Infusionslösung, dadurch lässt sich auch der Unterschied der Absorptionswerte erklären.

Um die beiden Asymptoten sich annähern zu lassen, ist es notwendig die Abgaberate von Pumpe 2 zu korrigieren. Sie ist also in ihrer Höhe nach oben zu korrigieren.

Es erfolgten daher drei Versuche mit unterschiedlichen Abgaberraten für Pumpe 2: Erhöhung auf 41,5 ml/hr, 42 ml/hr und 44 mL/hr.

In der nachfolgenden Abbildung 60 ist die Überlagerung aller drei Versuche zu erkennen. Es zeigt sich, dass sich die Asymptote von Pumpe 2 durch die Erhöhung der Abgaberrate anhebt.

Die Anhebung der Abgaberrate auf 42 mL/hr führt dabei zur Anpassung auf ein ideales Niveau, um die Asymptoten auf einem Niveau zu halten. Die Erhöhung auf 44 ml/hr erweist sich bereits als zu deutliche Erhöhung.

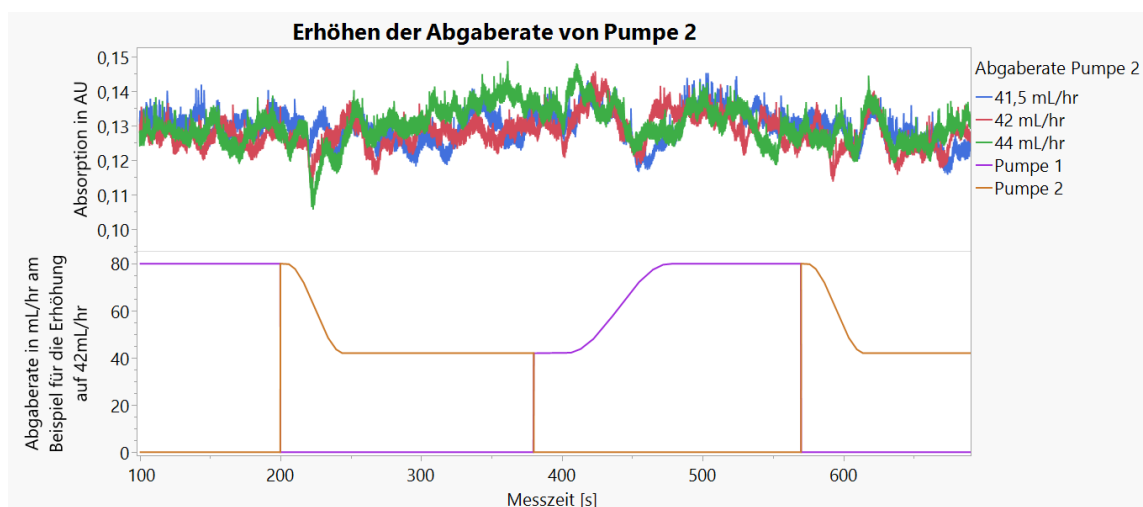


Abbildung 60: Erhöhte Abgaberrate Pumpe 2

Das Diagramm zeigt die Überlagerung von Versuchen mit Unterschiedlicher Abgaberrate für Pumpe 2. Es handelt sich dabei um einen sinusförmigen Übergängen mit einer Haltezeit des Übergangs an Pumpe 1 von 23 Sekunden und einer Dauer von 74 Sekunden und an Pumpe 2 von 4 Sekunden und einer Dauer von 41 Sekunden. Bei der abgaberrate von 41,5 mL/hr sind die Zeiten des Übergangs von Pumpe 1 Haltezeit 23 Sekunden und Dauer 74 Sekunden und bei Pumpe 2 von 4 Sekunden und Dauer von 40 Sekunden.

Wie in dem vorherigen Diagramm deutlich zu erkennen ist, lässt sich durch Anpassung der Abgaberrate die Asymptoten der beiden Pumpen auf ein Niveau bringen.

Für die weiteren Versuche wurde daher die Abgaberrate von Pumpe 2 auf 42 mL/hr angehoben.

3.5 Abschlussversuch

Basierend auf den Erkenntnissen aus den vorrausgegangenen Versuchen, galt es für einen idealen Übergang von zwei Infusionen unterschiedlicher Konzentration in den Abschlussversuchen folgende drei Eigenschaften zu berücksichtigen:

- Um die Diffusion zwischen den beiden Infusionen auszugleichen, ist der Übergang der Abgaberraten sinusförmig auszugestalten
- Das Startsignal der startenden Spritzenpumpe ist 0,5 Sekunden früher zu senden, um die Anlaufverzögerung der Spritzenpumpe auszugleichen.
- Die Abgaberrate von Pumpe 2 ist auf 42 mL/hr anzupassen, damit das Niveau der Asymptoten beider Infusionsraten auf möglichst demselben Niveau liegt.

Mit diesen drei Eigenschaften wurden weitere Versuchsreihen durchgeführt. Sie variierten in der Ausführung der Übergänge, denn durch die Anpassung der Abgaberrate und des früheren Startes veränderten sich die Zeiten für den idealen sinusförmigen Übergang. Diese Parameter wurden nun wieder neu ermittelt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die im weiteren Verlauf gegenübergestellten Varianten. In der Tabelle 10 sind die Haltezeit und die Dauer des Übergangs notiert. Zudem wird ein Vergleich zu den vorherigen Versuchen mit rein linearen oder sinusförmigen Versuchen gezogen. Diese werden mit einer eindeutigen Variantenummer definiert.

Tabelle 10: Übersicht Versuchsvarianten

Abschlussversuche				
Variante Nr.:	Pumpe 1		Pumpe 2	
	Haltezeit:	Dauer des Übergangs:	Haltezeit:	Dauer des Übergangs:
1	23	55	7	37
2	23	60	7	33
3	23	65	7	34
4	23	66	7	35
5	23	67	7	36
6	23	70	7	39
7	25	59	4	44
8	23	62	4	44,5
9	23	62	4	42
10	23	60	12	24,5
11	23	60	12	25
12	27	67	10	25
13	23	62	4	43
14	23	70	12	23
15	23	74	6	36
16	23	74	6	37
17	23	74	4	40
18	23	68	12	22
19	25	59	12	24
20	23	74	2	42
21	23	62	4	44
22	25	59	7	33
23	25	59	7	32
24	23	62	4	41
25	23	62	6	35
Reine Lineare Übergänge				
Variante Nr.:	Pumpe 1		Pumpe 2	
	Haltezeit:	Dauer des Übergangs:	Haltezeit:	Dauer des Übergangs:
26	31	57	16	24
27	29	59	14	27
Reine Sinusförmige Übergänge				
Variante Nr.:	Pumpe 1		Pumpe 2	
	Haltezeit:	Dauer des Übergangs:	Haltezeit:	Dauer des Übergangs:
28	23	74	4	39
29	23	74	4	41
30	23	74	4	40

Nachstehendes Diagramm (Abbildung 61) stellt mehrere Versuche mit unterschiedlichen Übergangsdauern dar. Deutlich zu erkennen ist der Einfluss der Übergangsdauer abhängig vom verwendeten Ansatz. So zeigen sich am Übergang des 8er-Ansatzes (ca. Sekunde 80) deutlich stärkere Schwankungen als am Übergang mit einem 4er Ansatz (ca. Sekunde 260).

Insbesondere am Übergang von Spritzenpumpe 1 zu Spritzenpumpe 2 mit dem 8er-Ansatz ist zu erkennen, dass geringfügige Verlängerungen der Dauer zu größeren Schwankungen führen können.

Von den dargestellten Versuchen zeigt sich gerade die Variante 5 als eine der flachsten Verlaufskurven.

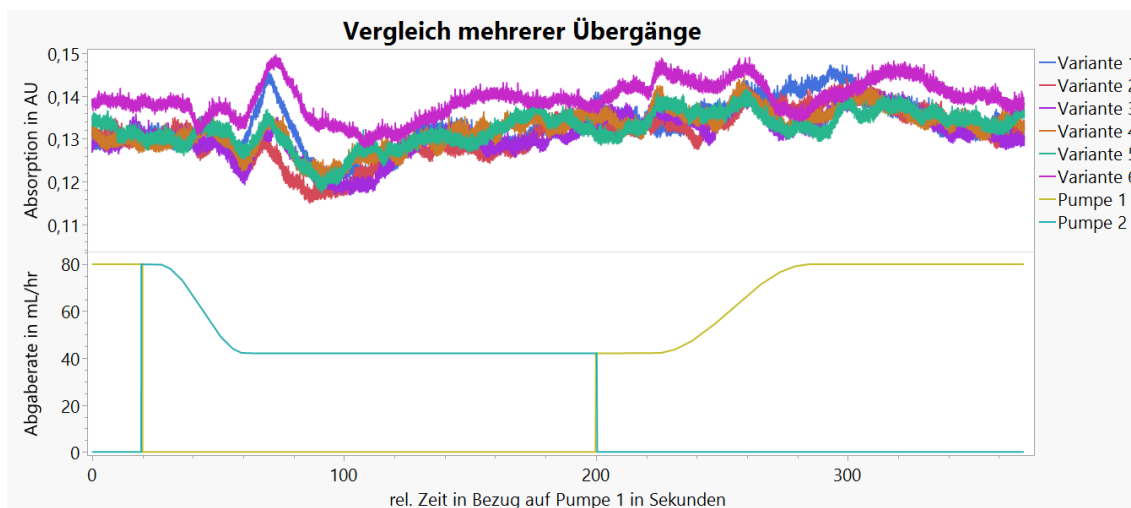
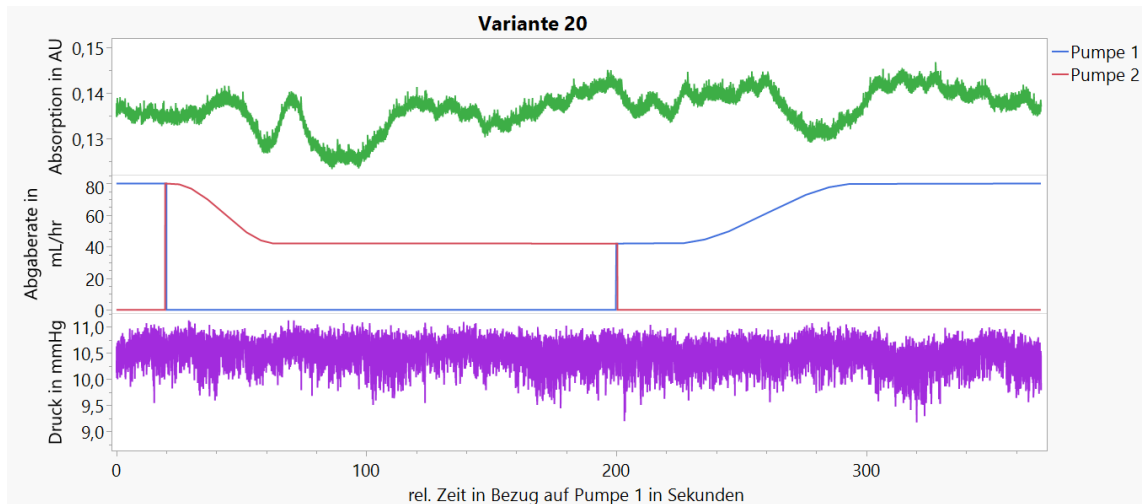


Abbildung 61: Vergleich mehrerer Übergänge mit gleicher Haltezeit und unterschiedlicher Übergangsdauer im Vergleich. Dargestellt ist eine Überlagerung von drei Durchgängen in relativer Zeit nach Erreichen der Asymptote aufgenommen bei 630 nm und bei einem Druck von 10mmHg.

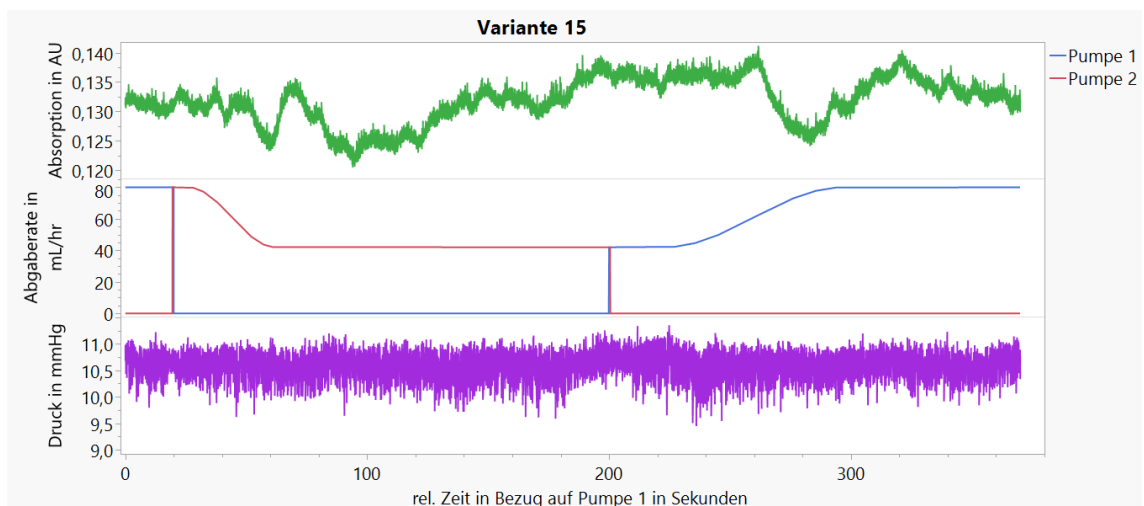
Neben den dargestellten Versuchen erfolgten weitere Versuche mit unterschiedlichen Startzeitpunkten und unterschiedlicher Übergangsdauer, um einen Übergang mit einer geringeren Schwankung zu generieren.

Die besten Ergebnisse kristallisierten sich dabei bei den drei nachfolgenden Versuchen heraus. Bei genauer Betrachtung zeigen sich jedoch auch unter diesen Versuchen deutliche Unterschiede.

So zeigen die Varianten 20 (Abbildung 62) und 15 (Abbildung 63) steile Einbrüche an den Übergängen, verlaufen jedoch während der kontinuierlichen Abgabe deutlich ruhiger.

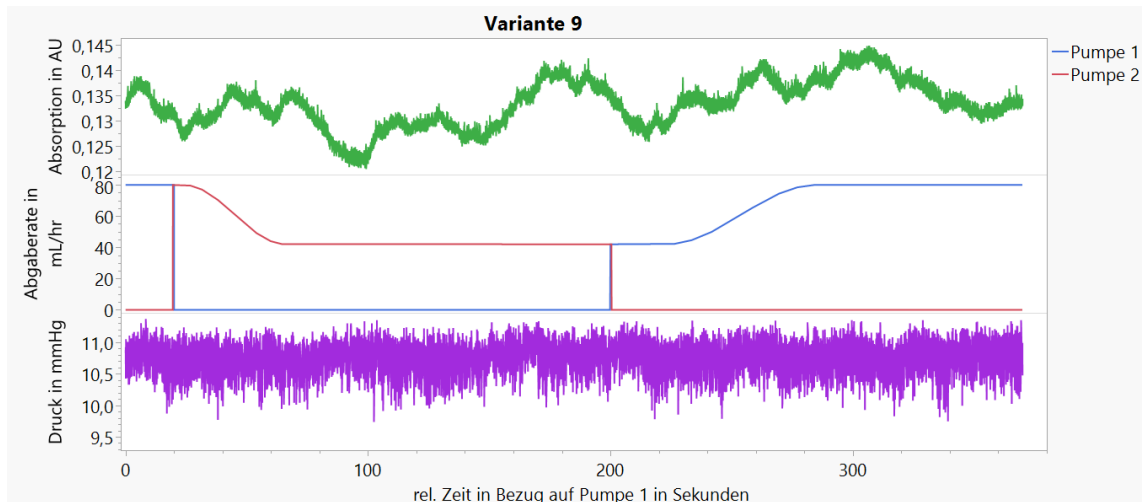


*Abbildung 62: Variante 20:
Dargestellt ist die Überlagerung mehrerer Durchgänge bei 630 nm mit dem Druckverlauf*



*Abbildung 63: Variante 15:
Dargestellt ist die Überlagerung mehrerer Durchgänge bei 630 nm mit dem Druckverlauf*

Im Gegensatz dazu weist Variante 9 (Abbildung 64), welche über den gesamten Zeitraum ein gleichmäßiges Pendeln nach oben und unten aufweist, keine steil abfallenden Absorptionswerte auf.



*Abbildung 64: Variante 9:
Dargestellt ist die Überlagerung mehrerer Durchgänge bei 630 nm mit dem Druckverlauf.*

Die nachfolgende Abbildung 65 zeigt nun den gesamten Versuchsablauf mit drei Übergängen, während bisher eine Überlagerung dargestellt wurde. Zu erkennen ist, dass über den gesamten Versuchszeitraum ein konstanter Druck vorhanden ist und dass die Absorption über den gesamten Versuchszeitraum gleichmäßig um eine Asymptote pendelt.

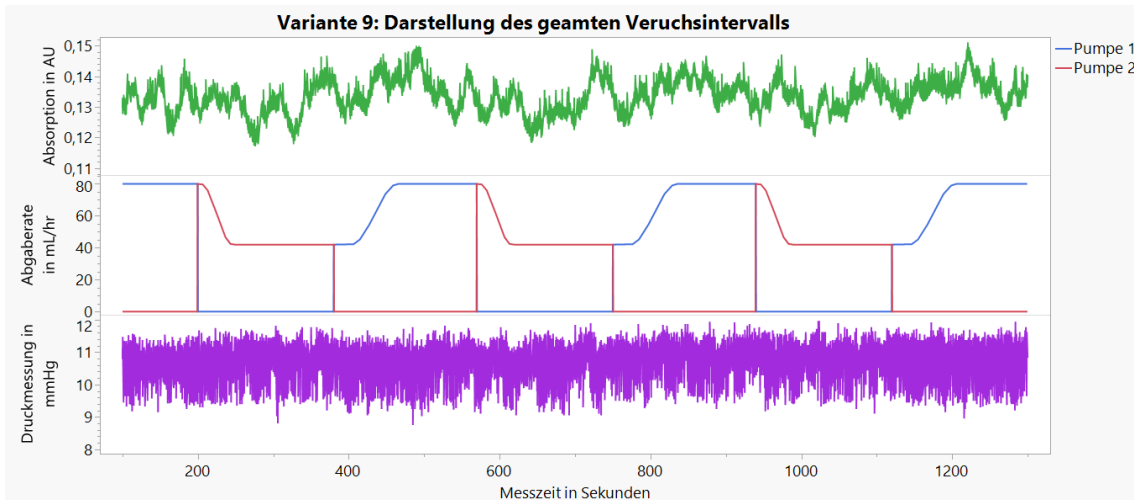


Abbildung 65: Variante 9 Gesamter Versuchsintervalls von Sekunden 100-1300. Dargestellt sind die Absorption gemessen bei 630nm, die Abgaberate und der Druck.

Vergleicht man Merkmale wie Spannweite (Abbildung 66) und Standardabweichung (Abbildung 67), so zeigen sich die in den nachfolgenden Übersichtsdigrammen erkennbaren Werte. In der Tabelle 11 sind alle Merkmale für die vorgestellten Varianten aufgelistet.

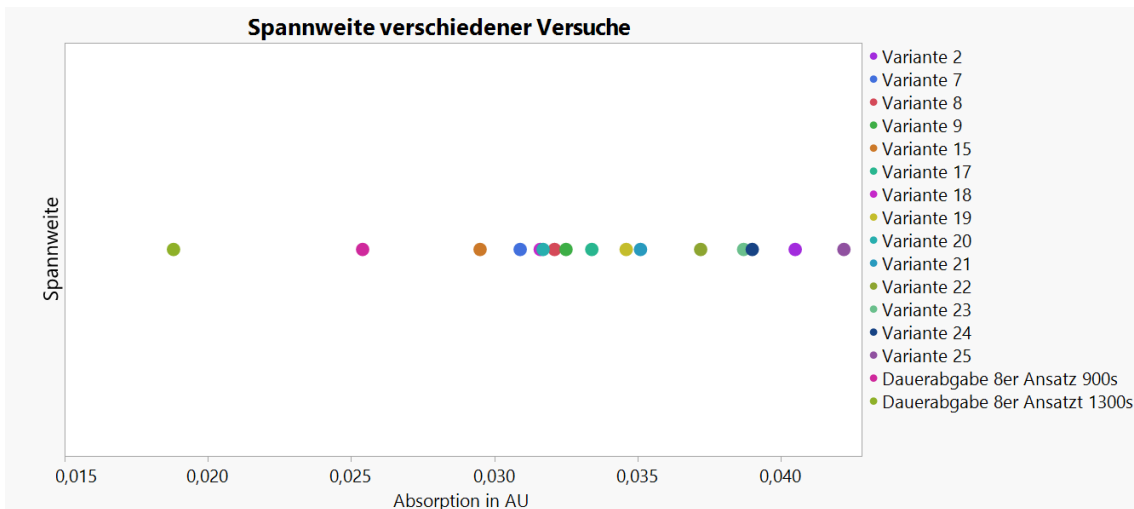


Abbildung 66: Spannweite: Dargestellt sind die verschiedenen Werte der Versuche, ergänzt durch zwei Versuche bei denen der 8er-Ansatz kontinuierlich ohne Unterbrechung für 900 s bzw. 1300 s abgegeben wurde.

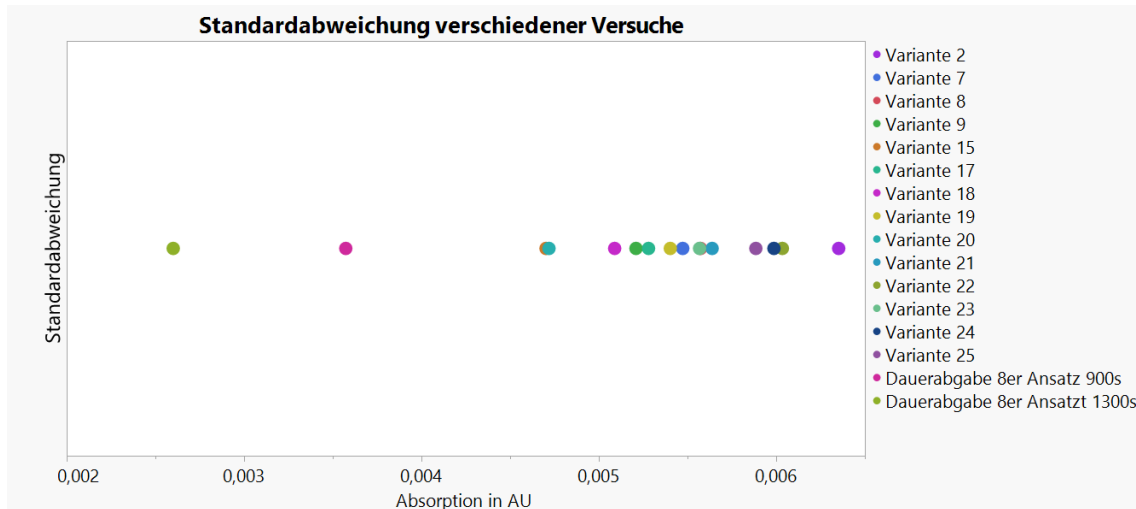


Abbildung 67: Standardabweichung der Verschiedenen Versuche. Ergänzt durch die Standardabweichung einer kontinuierlichen Abgabe des 8er-Ansatzes für 900 s bzw. 1300 s.

Die Werte weisen dabei eine starke Streuung auf. Betrachtet man zuerst die Werte für eine kontinuierliche Abgabe, so ist ein deutlicher Unterschied sowohl bei Standardabweichung als auch Spannweite zu erkennen. So liegt die Standardabweichung bei dem Versuch mit 900 Sekunden bei 0,0036 AU, während sie bei dem Versuch über einen Zeitraum von 1300 Sekunden nur bei 0,0026 AU liegt. Die Standardabweichungen liegen dabei bei einer Dauerabgabe eines 4er-Ansatzes mit 0,0023 AU und der eines 8er-Ansatzes über 1300 Sekunden nur minimal mit 11,54 % auseinander.

Der Unterschied zwischen den beiden Versuchen liegt in der Kontinuität der Kurven. Bei der höheren Standardabweichung sind größere Schwankungen über den gesamten Versuchsverlauf zu erkennen.

Für die weiteren Vergleiche wird die Standardabweichung des 8er-Ansatzes mit einer Abgaberate von 40 mL/hr für 900 Sekunden herangezogen, da die Versuche mit einer kontinuierlichen Abgabe zeigen, dass auch diese Schwankungen unterliegen. Der schlechtere Wert wird daher als Referenz zu den Übergängen verwendet.

Deutlich zu erkennen ist dabei, dass die Übergänge nicht an die Standardabweichung oder die Spannweite einer kontinuierlichen Abgabe heranreichen oder sogar eine geringere Schwankung aufweisen.

Im Vergleich aus Spannweite und Standardabweichung stellt sich Variante 15, gefolgt von Variante 20, als beste Variante dar.

Variante 15 weist mit einer Standardabweichung von 0,0047 AU und einer Spannweite von 0,03 AU die geringsten Werte der Standardabweichung zu den anderen Versuchen auf. Auch Variante 20 weist ebenfalls eine Standardabweichung von 0,0047 AU auf, kann aber mit einer Spannweite von 0,032 AU knapp nicht mithalten.

Vergleicht man die Kurven mit Variante 9 so fällt auf, dass an den Übergängen deutlichere Einbrüche zu erkennen sind, während bei Variante 9 der Verlauf sich sehr homogen und gleichmäßig ist. Deutlich schlechter schneidet diese Variante jedoch in Bezug auf die Standardabweichung mit 0,0052 AU und die Spannweite mit 0,033 AU ab, da durch die kontinuierlichen Schwankungen die Standardabweichung verschlechtert wird.

Die geringste prozentuale Abweichung bezogen auf die Standardabweichung weisen Variante 15 mit 31,6 %, Variante 20 mit 32,1 % und Variante 28 mit 33,8 % auf.

Nachfolgend werden die Versuche mit einer Dauerabgabe des 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden gegenübergestellt. Mit diesen kann eine Betrachtung über den gesamten Versuchszeitraum erfolgen.

Dabei ist zu erkennen, dass an den Übergängen kaum Einbrüche oder Ausschläge zu erkennen sind. Es zeigt sich jedoch, was die Standardabweichung und Spannweite bereits dargelegt haben. Die Breite des Konzentrationsverlaufes ist vergrößert, was durch die Messwerte ober- und unterhalb der Kurve der Dauerabgabe zu beobachten ist.

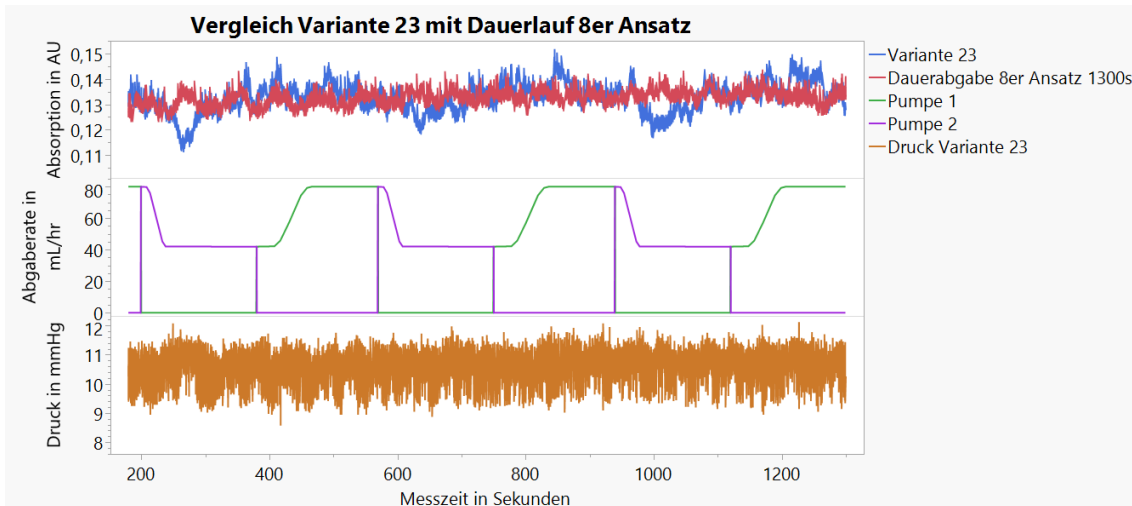


Abbildung 68: Vergleich Variante 23 mit der Dauerabgabe eines 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden.
 Dargestellt ist der Zeitraum 180-1300 Sekunden, gemessen bei 630 nm.

Bei Variante 23 (Abbildung 68) zeigen sich am Übergang von Pumpe 2 teilweise deutliche Einbrüche. Bereits im nachfolgenden Diagramm zur Variante 9 sind diese nicht mehr so deutlich zu erkennen.

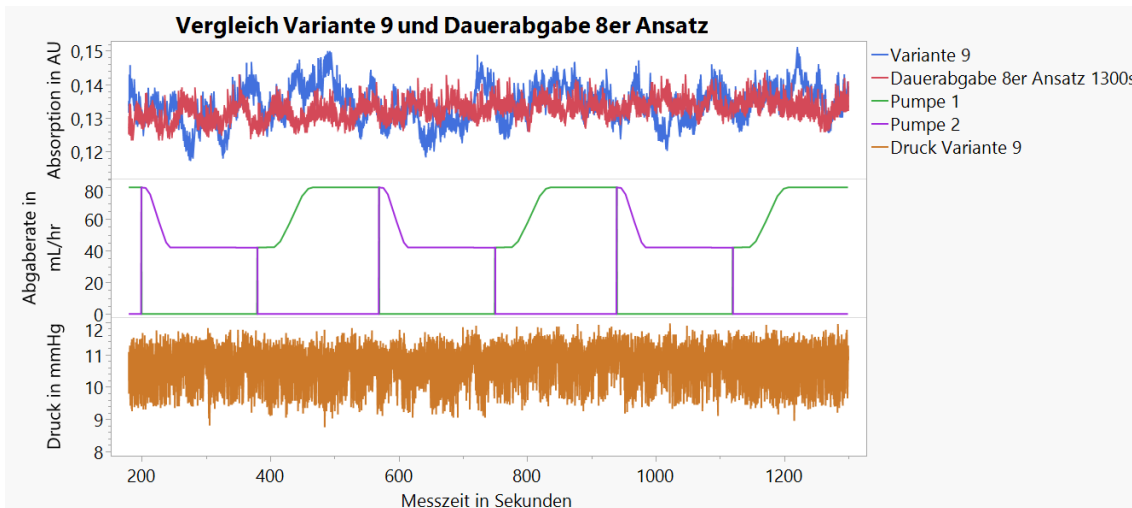


Abbildung 69: Vergleich Variante 9 mit der Dauerabgabe eines 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden.
 Dargestellt ist der Zeitraum 180-1300 Sekunden, gemessen bei 630 nm.

Die Variante 9 (Abbildung 69) zeigt einen sehr homogenen Konzentrationsverlauf über den gesamten Versuchszeitraum. Jedoch zeigt sich im Vergleich zur Dauerabgabe des 8er-Ansatzes eine deutlich breitere

Streuung der Konzentrationswerte, da diese insgesamt stärker um die Asymptote pendeln. Dies spiegelt sich auch in der Standardabweichung von 0,0052 AU und der Spannweite von 0,033AU wieder.

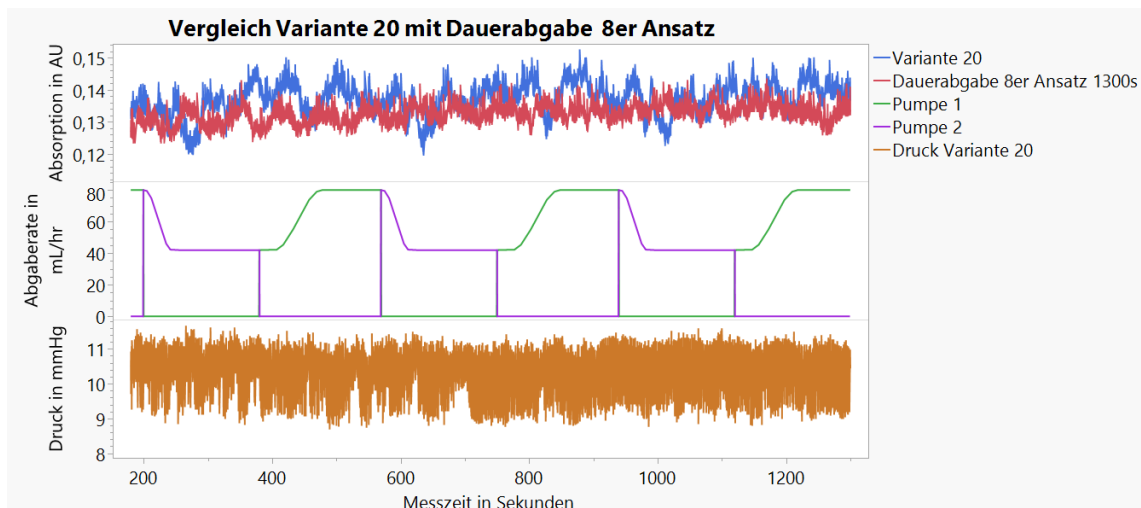


Abbildung 70: Vergleich Variante 20 mit der Dauerabgabe eines 8er Ansatzes für 1300 Sekunden.
Dargestellt ist der Zeitraum 180-1300 Sekunden, gemessen bei 630 nm.

Bei Variante 20 (Abbildung 70) erkennt man, dass die Kurven nicht exakt aufeinander liegen. Die Asymptoten sind minimal versetzt, trotzdem ist eine Annäherung an die Kurve der Dauerabgabe erkennbar.

Vergleicht man in dem nachfolgenden Diagramm die beiden Kurven, so erkennt man, dass Variante 15 (Abbildung 71) in weiten Abschnitten mit der Dauerabgabe des 8er-Ansatzes übereinstimmt. Die Spannweite und die Standardabweichung sind im Vergleich noch vergrößert, jedoch mit einer Abweichung von 31,6 % der Standardabweichung stellt sie die beste Versuchsvariante dar.

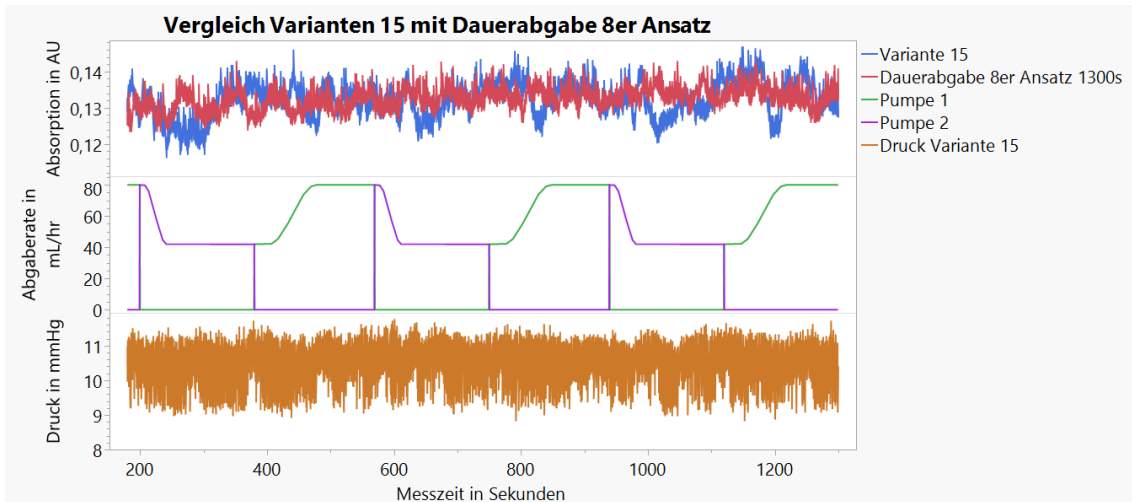


Abbildung 71: Vergleich Variante 15 mit der Dauerabgabe eines 8er-Ansatzes für 1300 Sekunden. Dargestellt ist der Zeitraum 180-1300 Sekunden, gemessen bei 630 nm.

Im Folgenden möchten wir einen Blick darauf werfen, mit welchen Ausgangswerten gestartet wurde und wie durch Anwendung der zuvor vorgestellten Eigenschaften die Übergänge so eingestellt werden können, dass keine Unterbrechung vorliegt und trotz unterschiedlicher Infusionslösungen die Blutkonzentration konstant gehalten wird.

Die folgende Abbildung 72 zeigt hierfür die Entwicklung vom rechteckigen Übergang zu Variante 15 dar.

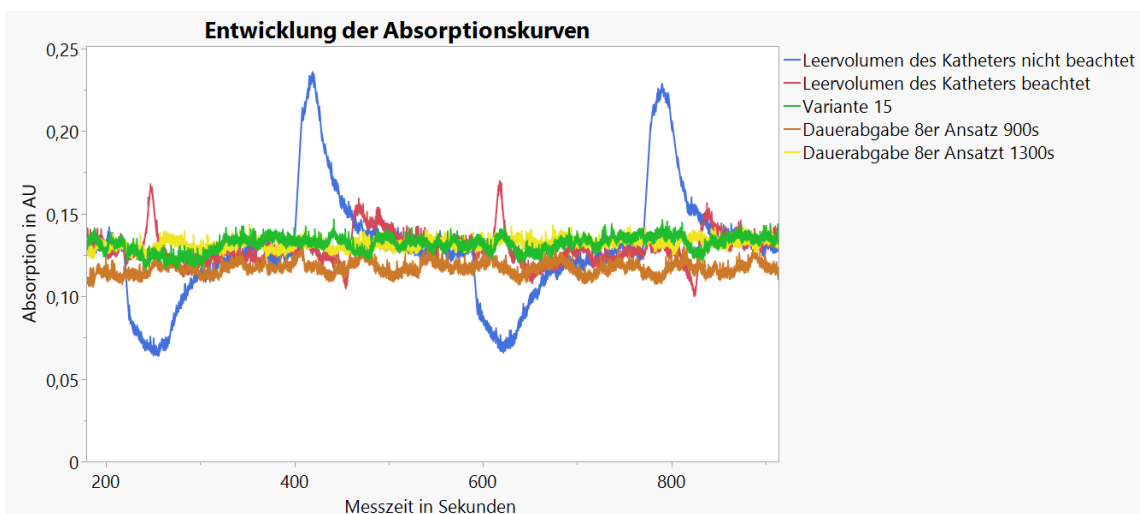


Abbildung 72: Vergleich unterschiedlicher Entwicklungsschritte. Dargestellt ist Sekunde 200-850, gemessen bei 630 nm.

Deutlich zu erkennen ist der Unterschied zwischen den Ausschlägen bei rechteckigen Übergängen im Vergleich zur abschließenden Variante 15, bei der keine Ausschläge beim Übergang mehr zu erkennen und auch die Schwankungen der Absorptionswerte über einen längeren Zeitraum kaum merklich sind.

Zu erkennen ist auch die deutlich stärkere Schwankung des 8er-Ansatzes innerhalb der Dauerabgabe für 900 Sekunden im Vergleich zu der Abgabe für 1300 Sekunden. Diese verstärkten Schwankungen stellen sich in den stark auseinanderliegenden Standardabweichungen und der vergrößerten Spannweite dar.

Abschließend ein Blick auf die Standardabweichung (Abbildung 73): Diese konnte um 64,4 % von 0,0132 AU bei Variante 27 auf 0,0047 AU bei Variante 15 verringert werden. Durch eine Anpassung des Übergangs können Ausschläge und Schwankungen zwischen unterschiedlichen Infusionskonzentrationen also signifikant angenähert werden.

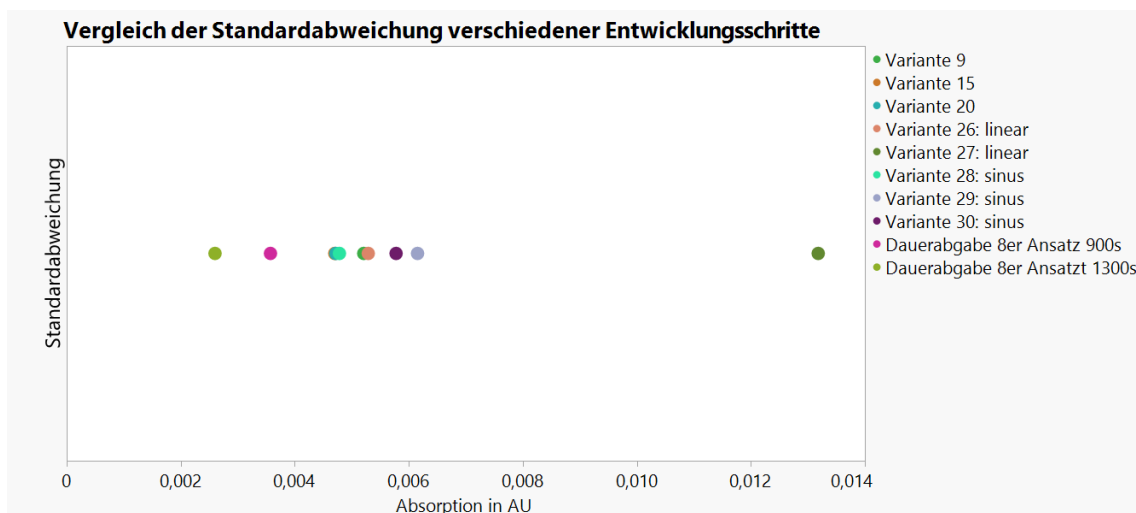


Abbildung 73: Standardabweichung unterschiedlicher Entwicklungsschritte im Vergleich.

Tabelle 11: Übersicht über die Kennwerte der Versuchsvarianten

Versuchs-variante	Minimum in Au	Mittelwert in AU	Maximum in AU	Standardabweichung in AU	Spannweite in AU	Prozentuale Abweichung der Standardabweichung zur Standardabweichung des 8er-Ansatzes 900s in Prozent	Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert
Variante 7	0,122	0,137	0,153	0,0055	0,031	53,2	3,991
Variante 8	0,122	0,136	0,154	0,0056	0,032	56,0	4,088
Variante 9	0,118	0,133	0,150	0,0052	0,033	45,8	3,905
Variante 10	0,114	0,132	0,149	0,0053	0,035	47,7	4,006
Variante 11	0,109	0,129	0,147	0,0054	0,038	52,5	4,227
Variante 2	0,108	0,131	0,149	0,0064	0,041	77,8	4,851
Variante 12	0,113	0,131	0,151	0,0054	0,038	50,9	4,109
Variante 13	0,124	0,139	0,156	0,0052	0,032	45,2	3,731
Variante 14	0,110	0,128	0,144	0,0056	0,034	57,6	4,394
Variante 15	0,117	0,132	0,146	0,0047	0,030	31,6	3,567
Variante 16	0,116	0,131	0,150	0,0051	0,034	42,9	3,904
Variante 17	0,119	0,136	0,153	0,0053	0,033	47,8	3,887
Variante 18	0,116	0,132	0,147	0,0051	0,032	42,4	3,851
Variante 19	0,118	0,135	0,152	0,0054	0,035	51,2	4,012
Variante 20	0,120	0,136	0,152	0,0047	0,032	32,1	3,459
Leervolumen des Katheters beachtet: rechteckig	0,101	0,129	0,172	0,0093	0,071		7,203
Leervolumen des Katheters nicht beachtet: rechteckig	0,065	0,128	0,241	0,0337	0,176		26,252
Dauerabgabe 4er Ansatz	0,109	0,118	0,128	0,0023	0,019		1,921

Dauerabgabe 8er-Ansatz 900s	0,107	0,117	0,132	0,0036	0,025		3,061
Dauerabgabe 8er-Ansatz 1300s	0,124	0,132	0,143	0,0026	0,019		1,967
Variante 26	0,100	0,115	0,136	0,0053	0,036	48,0	4,611
Variante 27	0,060	0,121	0,145	0,0132	0,085	268,9	10,883
Variante 28	0,106	0,122	0,138	0,0048	0,032	33,8	3,926
Variante 29	0,107	0,126	0,146	0,0062	0,039	72,2	4,893
Variante 30	0,112	0,127	0,145	0,0058	0,033	61,7	4,535
Variante 21	0,117	0,135	0,152	0,0056	0,035	57,8	4,187
Variante 22	0,116	0,133	0,153	0,0060	0,037	68,9	4,530
Variante 23	0,112	0,132	0,151	0,0056	0,039	55,8	4,208
Variante 24	0,113	0,132	0,152	0,0060	0,039	67,6	4,549
Variante 25	0,114	0,131	0,156	0,0059	0,042	64,7	4,492

Variante 1 und 3 - 6 wurde nicht aufgeführt, da sie Teil einer Versuchsreihe zur Eingrenzung der Übergänge waren und starke Ausschläge enthielten.

Berechnungserläuterung:

Spalte 7

$$\text{Prozentuale Abweichung der Standardabweichung zur Standardabweichung des 8er – Ansatzes 900s in Prozent} = \frac{(a - b)}{b} * 100$$

$$a = \text{Standardabweichung der Variante}$$

$$b = \text{Standardabweichung Dauerabgabe 8er – Ansatz 900s}$$

Spalte 8:

$$\text{Standardabweichung in Prozent vom Mittelwert} = \frac{\text{Standard Abweichung der Variante}}{\text{Mittelwert der Variante}} * 100$$

4 Diskussion

Es stellt sich nun die Frage, ob es möglich ist, einen unterbrechungsfreien Übergang zwischen zwei Perfusoren durch Modulation der Infusionsrate zu erreichen.

Die besondere Herausforderung besteht darin, dass zusätzlich unterschiedlich konzentrierte Infusionslösungen in den Perfusionen verwendet werden.

Abbildung 29 zeigt dazu beispielhaft und eindrücklich, wie stark die Blutkonzentration während eines automatisierten Changeovers zwischen zwei Spritzenpumpen mit unterschiedlicher Infusionskonzentration schwankt. Unterbrechungen bei manuellem Changeover führen zu ähnlichen Einbrüchen. Diese Schwankungen können bei vulnerablen Patienten auf der Intensivstation zu lebensbedrohlichen hämodynamischen Instabilitäten führen (Russotto et al., 2020, Poiroux et al., 2020).

Mit einem automatisierten Übergang zwischen mehreren Perfusoren kann dagegen eine standardisierte gleichbleibende Qualität des Übergangs ohne Unterbrechung, unabhängig von der Erfahrung der durchführenden Fachkraft, gewährleistet und den Klinikalltag planbarer machen.

Die bessere Planbarkeit des Klinikalltags bei automatisiertem Übergang beruht auf dem späteren Zeitpunkt des Infusionsspritzenwechsels der Perfusoren und damit auch auf den Gestaltungsmöglichkeiten hinsichtlich des Zeitpunktes, der besser in die Abläufe des Fachpersonals integriert werden kann und dieses entlastet. Der Wechselintervall kann bei Bedarf durch Verwendung einer höheren Infusionskonzentration verlängert werden.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass die Qualität des Übergangs sowohl von der Modulation des Übergangs als auch dem verwendeten Material abhängt. Bereits die Wahl des Katheters beeinflusst das Gelingen des Übergangs. Je nach Größe des Katheters ergibt sich ein anderes Restvolumen, welches zum Zeitpunkt des Perfusorenwechsels noch mit der bisherigen Abgaberate verabreicht werden muss. Dies ist zu beachten, damit es nicht zu

Schwankungen innerhalb der Blutkonzentration kommt und keine zu hohe oder zu geringe Dosis der inotropen Medikamente verabreicht wird.

Die Art der Modulation der Abgaberate beeinflusst dabei die Blutkonzentration signifikant. Sowohl bei einem harten rechteckigen Übergang als auch bei einer linearen Modulation der Abgaberate kommt es zu deutlichen Schwankungen innerhalb der Blutkonzentration.

Die Versuche zeigen zudem, dass es in der Berührungszone der beiden Infusionskonzentrationen zu einer Diffusion kommt (Abbildung 74). Dies geschieht aufgrund der chemischen und physikalischen Eigenschaften von zwei unterschiedlichen Konzentrationen, da diese eine ausgeglichene Konzentration anstreben. Die Diffusionszone weist dabei andere Konzentrationen auf, als die verwendeten Infusionslösungen. Die Breite der Diffusionszone hängt dabei vom Zeitraum ab, den die Infusion zum Durchlaufen des Restvolumens benötigt.

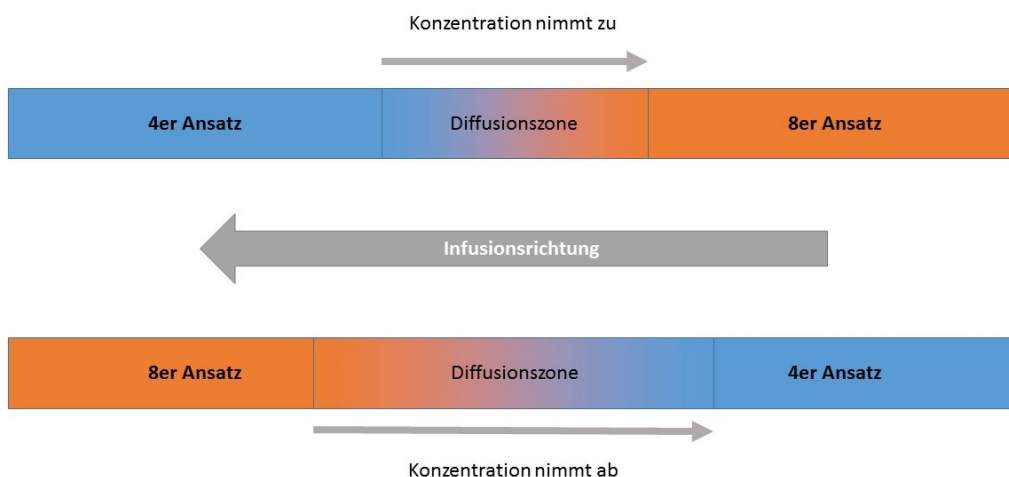


Abbildung 74: Darstellung der Diffusionszone im Katheter zwischen einem 4er und 8er-Ansatz

Um einer Konzentrationsschwankung entgegen zu wirken, muss die Abgaberate moduliert werden. Die Verwendung einer sinusförmigen Modulation der Abgaberate zeigt dabei, dass die Konzentrationsschwankungen ausgeglichen werden können. Die Dauer der Modulation hängt dabei davon ab, ob von einer hohen zu einer niedrigen Konzentration oder umgekehrt gewechselt wird. Je nachdem ist die Diffusionszone breiter oder schmaler, da

das Restvolumen je nach vorheriger Infusionskonzentration mit unterschiedlichen Abgaberraten appliziert wird.

Technisch hängt die Qualität des Übergangs auch von den verwendeten Perfusoren ab. Deren Spezifikationen und Eigenschaften beeinflussen den Übergang, so muss die Anlaufzeit der Perfusoren berücksichtigt werden. Während der Versuche zeigte es sich, dass ein simultanes Start- und Stoppsignal für den jeweiligen Perfusor zu kurzzeitigen Einbrüchen der Konzentration führt, da der Perfusor ein kurzes Zeitintervall zwischen Startsignal und dem Erreichen der Abgaberrate benötigt. Das Startsignal musste in den Versuchen daher 0,5 s vor dem Stoppsignal abgegeben werden, um einen solchen Einbruch zu vermeiden.

Neben diesen beiden Eigenschaften zeigte es sich, dass der Ausstoß der Infusionslösung in den Blutkreislauf abhängig von der Abgaberrate ist. Bei einer höheren Rate wurde eine Absorptionskurve mit weniger Schwankungen, wie auch höhere Absorption gemessen. Im Gegensatz dazu weist eine geringere Abgaberrate mit höherer Infusionskonzentration einen niedrigeren mittleren Absorptionwert auf. Dieses Verhalten impliziert, dass die höher dosierte Infusion eine höhere Abgaberrate benötigt als rechnerisch ermittelt.

Denn bei einer geringeren Abgabe der Infusionslösung war zu beobachten, dass mehr Energie zum Überwinden des Gegendruckes im Blutsystem erforderlich war. Umso kleiner die Abgaberrate ist, desto stärker fällt dieser Effekt ins Gewicht.

Konsequenz: Auch bei mathematisch passender Abgaberrate stimmt die Blutkonzentration der inotropen Medikamente nicht mit der Konzentration der höheren Abgaberrate überein. Daher muss die niedrige Abgaberrate angehoben werden, um den systemischen Druck innerhalb des Blutkreislaufes auszugleichen.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen um Konzentrationseinbrüche oder –anstiege zu vermeiden:

Der Wechsel zwischen den Perfusoren erfolgt mit einem klaren Schnitt. Perfusor 1 wird gestoppt, wenn Perfusor 2 startet, wobei das Startsignal 0,5 Sekunden vor dem Stoppsignal gesendet wird.

Der Perfusor 2 behält für die Haltezeit die bisherige Abgaberate bei, um das Restvolumen zu leeren.

Daraufhin erfolgt die Modulation der Abgaberate sinusförmig zur Abgaberate der neuen Infusionskonzentration.

Die Abgaberate der höheren Infusionskonzentration ist höher anzusetzen wie berechnet, um den Gegendruck auszugleichen.

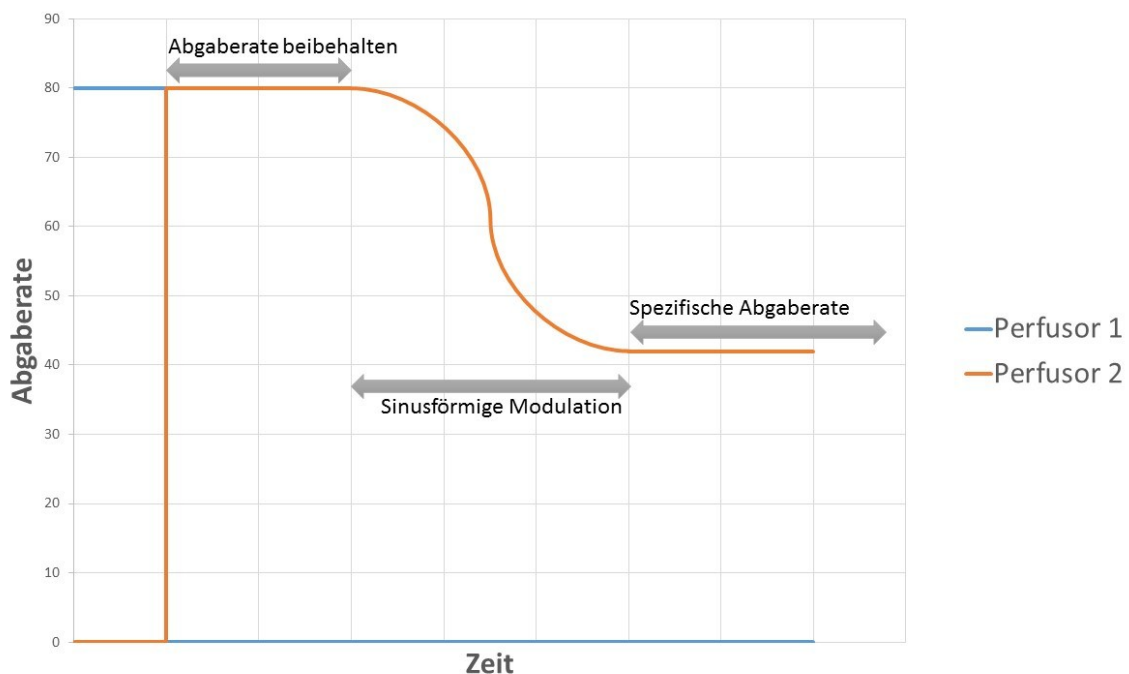


Abbildung 75: Grafische Darstellung der Übergangsstrategie

Beachtet man diese Strategie (Abbildung 75), so kann ein Übergang entsprechend Variante 15 erreicht werden, bei dem keine Ausschläge der Blutkonzentration nach oben oder unten mehr vorhanden sind.

Im Verlauf schwanken die Werte um einen konstanten Konzentrationswert. Diese Schwankung ist auch bei einer kontinuierlichen Abgabe aus einem Perfusor zu beobachten. Sie ist zum einen in einer nicht vollständigen Durchmischung des simulierten Blutstromes, zum anderen in einer Streuung der Messung begründet. Die Standardabweichung dient dazu, die

Konzentrationsschwankungen zu erfassen und die Versuche miteinander zu vergleichen.

In Bezug auf das verwendete Venenmodell ist zu beachten, dass es aufgrund der Strecke von 48 cm zwischen Entnahme der Probe und Messung im Lambda 1010 zu einer erheblichen Zeitverzögerung kommt. Diese Strecke kann die Messwerte der Probe zusätzlich beeinflussen und durch minimal Diffusion auch glätten.

Die erreichte Modellauflösung zeigt jedoch, dass eine Darstellung von Schwankungen im Bereich von ca. 0,5s möglich ist. Bei weiteren Forschungen sollte diese Strecke verkürzt werden oder idealerweise direkt im Venenmodell gemessen werden, um eine Diffusion und Vermischung zu vermeiden.

Der Vergleich der Standardabweichung und der Spannweite der Versuche zeigt, dass auch mit den besten Versuchsabläufen, die Werte einer kontinuierlichen Abgabe ohne einen Wechsel nicht erreicht werden. Die geringste Vergrößerung der Standardabweichung weisen Variante 15 mit 31,6 % und Variante 20 mit 32,1 % gegenüber der Standardabweichung einer kontinuierlichen Abgabe auf. Diese Werte zeigen, dass es zu einer breiteren Streuung der Blutkonzentrationswerte kommt als bei einer kontinuierlichen Abgabe aus einem Perfusor. Dies ist auch an der Spannweite der Konzentration zu erkennen, das Minimum und Maximum während der Übergänge ist im Vergleich zu einer Abgabe durch nur einen Perfusor vergrößert. Dies bedeutet höhere Schwankungen der Blutkonzentration und damit höhere Risiken.

Jedoch zeigen die Versuche bei kontinuierlicher Abgabe eines 8er-Ansatzes auch untereinander starke Schwankungen so liegt die Standardabweichung einmal bei 0,0036 AU oder auch bei 0,0026 AU. Dies zeigt, dass auch hier starke Unterschiede möglich sind und insgesamt ein Vergleich dadurch erschwert wird.

Die Standardabweichung unter Berücksichtigung der dargestellten Vorgehenskautele ist mit nur 3,57 % (Variante 15) des Gesamtausschlages sehr gering. Variante 20 weist mit 3,46 % sogar eine noch geringere Standardabweichung auf. Vergleicht man dies mit einem Anteil von 26,25 % der Standardabweichung vom Gesamtausschlag, wenn ein Übergang ohne Modulation und Berücksichtigung des Katheterleervolumens durchgeführt wird, so zeigt sich, dass durch die dargestellten Vorgehenskautele ein Übergang zwischen unterschiedlichen Infusionskonzentrationen mit einer sehr geringen Schwankungsbreite erreicht werden kann.

Betrachtet man die Standardabweichung, so weisen die meisten durchgeführten Varianten Werte zwischen 3,46 % und 5 % bezogen auf die Gesamtabsorption aus.

Bereits die Berücksichtigung des Katheterleervolumens ermöglicht die Reduktion der Standardabweichung von 26,25 % auf 7,2 % ohne weitere Modulation der Abgaberate.

Die Standardabweichungen der kontinuierlichen Abgabe des 4er- oder 8er-Ansatzes liegen mit ihren besten Ergebnissen bereits bei knapp unter 2 %.

Dies zeigt, dass ein Übergang auch zwischen unterschiedlichen Infusionskonzentrationen ohne Unterbrechung der Infusion während des Wechsels möglich ist.

Eine allgemein gültige Vorgehensweise zur Bestimmung der Parameter eines Wechsels, unabhängig von den verwendeten Infusionskonzentrationen, konnte durch die Untersuchung jedoch nicht aufgezeigt werden. Um Richtlinien und Parameter zur Bestimmung der Abgaberate während des Übergangs abhängig von der Konzentration erstellen zu können, sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich.

Bei weiteren Untersuchungen sollte das Venenmodell optimiert werden. Wie bereits angerissen, sollte die Distanz bis zur Messung der Absorption verkürzt oder idealerweise sogar direkt im Modell gemessen werden, um eine Beeinflussung der Messdaten durch Zeitverzögerungen zu verhindern.

Für eine praktische Anwendung ist neben den genannten Parametern noch zu klären, wie die Infusionsspritzen getauscht werden, ohne den im Infusionsschlauch herrschenden Druck zu beeinflussen und einen Einbruch der Infusionsrate durch einen Rückfluss der Infusion zu verursachen. Dies zeigt auch die Untersuchung von Elli und seinen Kollegen, die beschreiben, dass beim Abkoppeln der Infusionen ein Rückfluss entstehen kann. Dieser beeinflusst die verabreichte Infusionsmenge (Elli et al., 2020).

Denkbar wäre die Verwendung eines weiteren 3-Wege-Hahns vor der Infusionsspritze, der einen Rückfluss verhindert, wenn durch Abtrennen der Spritze der Leitungsdruck sinkt.

Eine weitere Schwierigkeit stellt das Füllen der Infusionsleitung dar, da eine Unterbrechung der Infusion durch enthaltene Luftblasen in der Leitung oder des 3-Wege-Hahns bei erstmaliger Aktivierung des Perfusors zu verhindern ist.

Hier sollte auch über alternative Formen eines Hahns oder der Katheter nachgedacht werden. Beispielsweise über Katheter, die über zwei identische Zugänge verfügen, welche durch selbstschließende Lippen das Austreten der Infusionslösung beim Stopp der Infusion verhindern. Diese Lippen sollten so gestaltet sein, dass sie durch den intravaskulären Druck geschlossen werden, wenn der Perfusor stoppt. Russotto und seine Kollegen beschreiben hierfür auch die Möglichkeit, nadellose Konnektoren oder Stoppschunts zu verwenden (Russotto et al., 2020).

Auf der technischen Seite gibt es einige Hürden, die für eine praktische Umsetzung überwunden werden müssen. In jedem Fall ist Personal notwendig, das im Umgang mit den Geräten geschult und vertraut ist. Dann ist ein reibungsloser und risikoarmer Changeover möglich. Er ermöglicht dem eingesetzten Personal eine bessere zeitliche Einteilung der Prozesse und planbarere Abläufe im Alltag. Ein unterbrechungsfreier Changeover ermöglicht es, dass der mittlere arterielle Druck (MAD) konstant bleibt und nicht durch den Changeover beeinflusst wird. Denn Schwankungen der Katecholamine

beeinflussen den MAD. So führt ein Anstieg der Katecholamine zu einer erhöhten Kontraktilität und einem höheren Muskeltonus der Gefäße, was einen Anstieg des Blutdruckes zur Folge hat. Hingegen führt eine verringerte Konzentration an Katecholaminen zu einem Einbruch des MAD, was mit einem tödlichen Kreislaufversagen enden kann. Um solchen negativen Folgen im Rahmen einer Behandlung mit inotropen Medikamenten vorzubeugen, erfolgt die Medikation in sehr engen Grenzen. Variationen und Schwankungen der Infusion sind daher kontraindiziert und müssen vermieden werden.

Durch einen automatisierten Changeover mit unterschiedlichen Infusionskonzentrationen kann die Infusionsrate konstant gehalten werden. Selbst wenn die Medikation verändert wird, um zu geringe Infusionsraten mit höheren Schwankungen, wie sie Lönnqvist im Jahr 2000 in seiner Arbeit beschreibt, zu verhindern (Lönnqvist, 2000). Dies ermöglicht auf die aktuelle Situation des Patienten einzugehen und den Kreislauf zu stabilisieren bis die Grunderkrankung kuriert wurde.

Die Ergebnisse zeigen, dass ein automatisierter Übergang die Katecholaminkonzentration im Blut des Patienten selbst bei zwei unterschiedlichen Infusionskonzentrationen mit einer Standardabweichung von nur 3,57 % bei Variante 15 stabil hält. Dies sind nur wenige Prozentpunkte über der Standardabweichung einer kontinuierlichen Abgabe ohne Changeover, was bedeutet, dass es zu keiner signifikanten Schwankung der inotropen Medikation während des Changeovers kommt. Die Wirkung beispielsweise auf die Gefäße mit Konstriktion bleibt daher erhalten und verändert sich während des Changeovers nicht.

Cour und seine Kollegen zeigten 2016 in ihrer Arbeit auf, dass es bei 15 % der Changeover, bei denen unterschiedliche Infusionskonzentrationen verwendet wurden, zu Schwankungen des mittleren arteriellen Druckes von > 25 % kommt (Cour et al., 2016). Durch einen modulierten Übergang kann die Konzentration stabil gehalten werden und das Risiko für die betroffenen Patienten verringert werden.

Wenn nur ein Viertel der 1.556.906 Patienten im Jahr 2021 (Statistisches Bundesamt, 2022) auf Intensivstationen mit Katecholaminen behandelt wurden, so wären bei 15 % immer noch 58.384 Patienten von lebensbedrohlichen hämodynamischen Instabilitäten betroffen gewesen.

Die Verwendung automatisierter Changeover reduziert das Risiko bei 15 %, respektive 58.384, der behandelten Patienten 2021 auf der Intensivstation.

Das Ziel der Untersuchung war es zu prüfen, ob ein Wechsel zwischen unterschiedlichen Infusionskonzentrationen automatisiert ohne die Entstehung einer Katecholamin-Lücke möglich ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Blutkonzentration während des Changeover auf gleichem Niveau gehalten werden kann. Damit kann eine hämodynamische Instabilität des Blutkreislaufes verhindert werden und ein letaler Zusammenbruch verhindert werden.

Diese Erkenntnisse können helfen, bei einer signifikanten Patientenzahl das Risiko für eine hämodynamische Instabilität während der Behandlung mit Katecholaminen zu reduzieren. Für die praktische Anwendung gilt es noch einige offene Fragen in weiteren Untersuchungen zu klären. Jedoch lassen die Ergebnisse auf eine baldige Anwendung hoffen.

5 Zusammenfassung

Perfusoren sind aus dem Klinikalltag nicht wegzudenken. Sie begegnen uns an vielen Stellen. Die Perfusoren dienen dazu, Infusionen kontrolliert in die Blutbahn abzugeben. Bei vulnerablen Patienten dienen Infusionen mit Katecholaminen, wie Noradrenalin, der Stabilisierung des Blutkreislaufes. Sie werden meist bei Patienten eingesetzt, deren Kreislauf aufgrund eines septischen Krankheitsbildes zusammen bricht und der MAD unter 65 mmHg fällt. Die Katecholamine dienen dabei der Aufrechterhaltung des Kreislaufes und Verhinderung eines Multiorganversagens mit tödlichem Ausgang. Jedoch besitzen diese sehr kurze Halbwertszeiten, weswegen sie kontinuierlich zu verabreichen sind (Greau et al., 2015). Schwankungen oder Unterbrechungen der Kontinuität stellen eine Katecholamin-Lücke dar. Sie treten beispielweise beim Wechsel von Infusionsspritzen auf und können je nach Höhe zur Gesamtdosis zu lebensbedrohlichen hämodynamischen Instabilitäten führen (Russotto et al., 2020, Poiroux et al., 2020).

Der Spritzenwechsel, auch Changeover genannt, ist daher mit einem hohen Aufwand und Risiko verbunden. Diese Arbeit beschäftigt sich damit, diese Lücke mithilfe eines automatisierten Übergangs zweier parallel geschalteter Perfusoren zu schließen. Dabei soll der Übergang zwischen zwei unterschiedlich hoch konzentrierten Infusionen erfolgen.

Ziel ist es zu zeigen, dass ein Übergang zwischen zwei unterschiedlichen Infusionskonzentrationen auch ohne Katecholamin-Lücke möglich ist.

Ausgangsbasis der Untersuchung ist ein Venenmodell in dem ein Volumenstrom von 4,6 L/min und ein intravaskulärer Druck von 10 mmHg simuliert werden. Über einen Katheter (ZDV 8,5 FRx 20cm) erfolgt die Applikation einer Modellinfusionslösung aus Toluidinblau O. Aus dem Modell wird kontinuierliche eine Probe mit einer Peristaltikpumpe IPN 4 entnommen. Die Absorption der Probe wird daraufhin im Lambda 1010 ermittelt.

Zwei Infusoren (LA-100) sind über einen 3-Wege-Hahn am distalen Ende des Katheters angeschlossen. Sie applizieren die Modellinfusion, welche durch einen 4er- und 8er-Ansatz simuliert wird. Die Steuerung der Perfusoren sowie die Erfassung von Absorptions- und Druckdaten erfolgt über die Software DasyLab. Simuliert werden Wechsel mit rechteckiger, linearer oder sinusförmiger Gestaltung der Abgaberaten.

Die Auswertung der Versuche erfolgte anhand der Absorptionsschwankungen, die durch Mittelwert, Minimum, Maximum, Standardabweichung und Spannweite verglichen werden.

Verglichen wurden rechteckige, lineare und sinusförmig modulierte Übergänge zwischen den Infusionskonzentrationen. Es zeigte sich, dass aufgrund des Leervolumens des Katheters die Abgaberate beibehalten werden muss, bevor sie sinusförmig an die neue Konzentration angepasst wird. Ein sinusförmiger Übergang ist erforderlich, da sich zwischen den beiden Infusionskonzentrationen eine Diffusionszone bildet, wodurch Infusionsflüssigkeit mit undefinierter Konzentration entsteht. Dieser Anteil muss durch eine individuell modulierte Abgaberate so verabreicht werden, dass die Blutkonzentration konstant bleibt.

Die Abgaberate für den höher dosierten Ansatz muss zudem nach oben korrigiert werden, da die Auswurfleistung aufgrund des systemischen Gegendrucks bei der niedrigeren Abgaberate geringer ausfällt, als bei der höheren Abgaberate.

Wird der Übergang mit diesen Eigenschaften gestaltet, zeigt die Untersuchung, dass ein Übergang ohne Unterbrechungen möglich ist. Im besten Versuch vergrößerte sich die Standardabweichung um 31,6 % im Vergleich zu einer kontinuierlichen Abgabe ohne Wechsel. Dies weist darauf hin, dass die Breite der Konzentrationsschwankungen sich vergrößert, jedoch nur auf 3,57 % der Gesamtkonzentration, während sie bei einer kontinuierlichen Abgabe bei knapp 2 % liegt.

Dies zeigt, dass ein Wechsel bei einem automatisierten Übergang ohne Einbrüche und geringen Schwankungen, auch zwischen unterschiedlichen Infusionskonzentrationen, möglich ist.

Im Nachgang zu dieser Arbeit sind für die praktische Umsetzung der Untersuchungsergebnisse Richtlinien für die Festlegung der Übergangparameter, abhängig von der verwendeten Konzentration erforderlich. Hierzu sind im Anschluss an die Arbeit weitere Untersuchungen durchzuführen.

6 Literaturverzeichnis

- ARGAUD, L., COUR, M., MARTIN, O., SAINT-DENIS, M., FERRY, T., GOYATTON, A. & ROBERT, D. 2007. Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. *Critical Care*, 11, R133.
- BARTELS, K., MOSS, D. R. & PETERFREUND, R. A. 2009. An Analysis of Drug Delivery Dynamics via a Pediatric Central Venous Infusion System: Quantification of Delays in Achieving Intended Doses. *Anesthesia & Analgesia*, 109, 1156-1161.
- COUR, M., BÉNET, T., HERNU, R., SIMON, M., BAUDRY, T., VANHEMS, P. & ARGAUD, L. 2016. Predictors of haemodynamic instability during the changeover of norepinephrine infusion pumps. *Annals of Intensive Care*, 6, 38.
- COUR, M., HERNU, R., BÉNET, T., ROBERT, J. M., REGAD, D., CHABERT, B., MALATRAY, A., CONROZIER, S., SERRA, P., LASSAIGNE, M., VANHEMS, P. & ARGAUD, L. 2013. Benefits of smart pumps for automated changeovers of vasoactive drug infusion pumps: a quasi-experimental study. *British Journal of Anaesthesia*, 111, 818-824.
- ELLI, S., MATTIUSSI, E., BAMBI, S., TUPPUTI, S., FRATELLO, S. S., NUNZIO, A. D., D'AURIA, S., RONA, R., FUMAGALLI, R. & LUCCHINI, A. 2020. Changing the syringe pump: A challenging procedure in critically ill patients. *The Journal of Vascular Access*, 21, 868-874.
- FRAWLEY, L., DEVANEY, B., TSOURAS, T. & FRAWLEY, G. 2017. Performance of the BBraun Perfusor Space syringe driver under hyperbaric conditions. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 47, 38-43.
- GENAY, S., DÉCAUDIN, B., ETHGEN, S., SCOCCIA, S., PINTURAUD, M., BARTHÉLÉMY, C., LEBUFFE, G. & ODOU, P. 2013. Improving noradrenaline infusion technique. *Anaesthesia*, 68, 647-648.
- GENAY, S., DÉCAUDIN, B., LÉDÉ, S., FEUTRY, F., BARTHÉLÉMY, C., LEBUFFE, G. & ODOU, P. 2015a. In vitro comparison of two changeover methods for vasoactive drug infusion pumps: quick-change versus automated relay. *Biomed Tech (Berl)*, 60, 377-380.
- GENAY, S., DÉCAUDIN, B., SCOCCIA, S., BARTHÉLÉMY, C., DEBAENE, B., LEBUFFE, G. & ODOU, P. 2015b. An in vitro evaluation of infusion methods using a syringe pump to improve noradrenaline administration. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 59, 197-204.
- GREAU, E., LASCARROU, J. B., THUAUT, A. L., MAQUIGNEAU, N., ALCOURT, Y., COUTOLLEAU, A., ROUSSEAU, C., ERRAGNE, V. & REIGNIER, J. 2015. Automatic versus manual changeovers of norepinephrine infusion pumps in critically ill adults: a prospective controlled study. *Annals of Intensive Care*, 5, 40.
- HERNÁNDEZ, G., TEBOUL, J.-L. & BAKKER, J. 2019. Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 45, 687-689.
- IGARASHI, H., OBATA, Y., NAKAJIMA, Y., KATOH, T., MORITA, K. & SATO, S. 2005. Syringe pump displacement alters line internal pressure and flow. *Canadian Journal of Anesthesia*, 52, 685-691.

- LÖNNQVIST, P. A. 2000. How continuous are continuous drug infusions? *Intensive Care Med*, 26, 660-661.
- LÖNNQVIST, P. A. & LÖFQVIST, B. 1997. Design flaw can convert commercially available continuous syringe pumps to intermittent bolus injectors. *Intensive Care Med*, 23, 998-1001.
- NEFF, T., FISCHER, J., FEHR, S., BAENZIGER, O. & WEISS, M. 2001. Start-up delay of infusion syringe pumps. *Paediatric Anaesthesia*, 11, 561-565.
- POIROUX, L., LE ROY, C., RAMELET, A.-S., LE BRAZIC, M., MESSENGER, L., GRESSENT, A., ALCOURT, Y., HAUBERTIN, C., HAMEL, J.-F., PIQUILLOUD, L. & MERCAT, A. 2020. Minimising haemodynamic lability during changeover of syringes infusing norepinephrine in adult critical care patients: a multicentre randomised controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 125, 622-628.
- RUSSOTTO, V., ELLI, S., RONA, R. & LUCCHINI, A. 2020. Effect of central venous pressure on back-flow and bolus events during vasopressor syringe changeover. Comment on Br J Anaesth. *British Journal of Anaesthesia*, 125, 463-464.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2022. Grunddaten der Krankenhäuser 2021. *Fachserie 12, Reihe 6.1.1*, 83.
- WEISS, M., FISCHER, J., NEFF, T. & BAENZIGER, O. 2000. The effect of syringe plunger design on drug delivery during vertical displacement of syringe pumps. *Anaesthesia*, 55, 1094-1098.