

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. med. Thiel)

Medikamentenvernebelung in der präklinischen Notfallversorgung:  
aktueller Standard und Verbesserungspotential

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Yannik Kropp

aus  
Kaiserslautern  
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referent(in): Priv.-Doz. Dr. med. Charalambos Tsagogiorgas

# INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	1
1 EINLEITUNG .....	3
1.1 Einführung und Problemstellung .....	3
1.2 Vernebelung von Medikamenten.....	4
1.2.1 Depositionsverhalten in den Atemwegen .....	4
1.2.2 Depositionsverhalten <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> .....	7
1.2.3 Verneblertypen .....	9
1.2.4 Einfluss des Vernebelungsmodus auf das Depositionsverhalten.....	13
1.2.5 Verwendete Medikamente.....	14
1.3 Präklinische Notfallversorgung.....	15
1.3.1 Anwendung von Vernebelung durch Rettungsfachpersonal .....	15
1.3.2 Berufsgruppen im Rettungsdienst .....	16
1.3.3 Struktur und Aufgaben des (süd)deutschen Rettungsdienstes .....	17
1.4 Ziele dieser Arbeit .....	18
1.5 Forschungsfragen .....	18
2 MATERIAL UND METHODEN .....	20
2.1 Teil 1: Umfrage zur Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst.....	20
2.1.1 Grundsätzliche methodische Überlegungen.....	20
2.1.2 Einschlusskriterien.....	20

2.1.3	Ausschlusskriterien.....	20
2.1.4	Fragestellungen.....	21
2.1.5	Erhebungszeitraum .....	22
2.1.6	Technische Umsetzung .....	22
2.1.7	Verteilung des Fragebogens .....	22
2.1.8	Akquise der Rettungswachen.....	23
2.1.9	Verlaufskontrolle und Rücklauf.....	23
2.1.10	Statistische Auswertung .....	24
2.2	Teil 2: Lungendeposition bei simulierten Notfallpatient:innen ( <i>in vitro</i> ) .....	25
2.2.1	Versuchsaufbau.....	25
2.2.2	Verwendete Verneblersysteme .....	26
2.2.3	Atemparameter.....	28
2.2.4	Versuchsdurchführung .....	29
2.2.5	Analyse von Salbutamol und Quantifizierung.....	30
2.2.6	Messung der Partikelgröße .....	32
2.2.7	Statistische Auswertung .....	33
3	ERGEBNISSE .....	34
3.1	Teil 1: Umfrage zur Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst.....	34
3.1.1	Anzahl Studienteilnehmer:innen und Rücklauf.....	34
3.1.2	Charakterisierung der Stichprobe.....	34
3.1.3	SOP, Handlungsempfehlungen und eigenständige Vernebelung ....	35
3.1.4	Notfallbilder und verwendete Medikamente .....	37
3.1.5	Präferierter Zugangsweg und Anwendungssicherheit.....	38
3.1.6	Verneblertypen und Depositionsrate .....	39

3.2	Teil 2: Lungendeposition bei simulierten Notfallpatient:innen ( <i>in vitro</i> ) .....	41
3.2.1	Vernebelungsleistung .....	41
3.2.2	Lungendeposition .....	42
3.2.3	Depositionsrage der emittierten Dosis.....	45
3.2.4	Einfluss des Atemmusters auf die Deposition .....	47
3.3	Tröpfchengröße .....	48
4	DISKUSSION.....	49
4.1	Teil 1: Umfrage zur Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst.....	49
4.1.1	Verteilung des Fragebogens .....	49
4.1.2	Stichprobe .....	49
4.1.3	Verneblertypen und Depositionsrage .....	50
4.1.4	Vernebelungsmodus.....	51
4.1.5	Eigenständige Anwendung von Vernebelung.....	51
4.1.6	Notfallbilder und verwendete Medikamente .....	53
4.1.7	Präferierter Zugangsweg und Anwendungssicherheit.....	56
4.2	Teil 2: Lungendeposition bei simulierten Notfallpatient:innen ( <i>in vitro</i> ) .....	57
4.2.1	Vernebelungsleistung .....	57
4.2.2	Salbutamoldeposition .....	58
4.2.3	Kombination von Vernebelungs- und Sauerstofftherapie .....	59
4.2.4	Atemmuster .....	60
4.2.5	Tröpfchengröße .....	61
4.3	Beurteilung der Vernebelungspraxis im Rettungsdienst .....	62
4.4	Maßnahmen zur Verbesserung der Vernebelungstherapie .....	64

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	66
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	68
7 ANHANG .....	79
8 LEBENSLAUF .....	83
9 DANKSAGUNG .....	84

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

- ÄLRD: Ärztliche:r Leiter:in Rettungsdienst
- ASB: Arbeiter-Samariter-Bund
- ASB: Assisted Spontaneous Breathing (assistierte Spontanatmung)
- BRK: Bayerisches Rotes Kreuz
- COPD: chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- CPAP: Continuous Positive Airway Pressure (kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
- CT: Computertomographie
- DBRD: Deutscher Berufsverband Rettungsdienst e. V.
- DRK: Deutsches Rotes Kreuz
- ERS: European Respiratory Society
- $F_iO_2$ : inspiratorische Sauerstofffraktion
- GG: Grundgesetz
- HE: Handlungsempfehlungen
- I:E: Verhältnis von Inspiration zu Expiration
- ITH: Intensivtransporthubschrauber
- ITW: Intensivtransportwagen
- JUH: Johanniter Unfallhilfe
- MHD: Malteser Hilfsdienst
- MAD: Mucosal Atomization Device
- MMAD: Mass median aerodynamic diameter (medianer massenbezogener aerodynamischer Durchmesser)
- MMD: Mass Median Diameter (massenbezogener medianer Durchmesser)
- MRT: Magnetresonanztomographie
- NAW: Notarztwagen
- NEF: Notarzteinsatzfahrzeug
- NIV: non-invasive ventilation (nicht-invasive Beatmung)
- NotSan: Notfallsanitäter:in
- NotSanG: Notfallsanitättergesetz
- RettAss: Rettungsassistent:in
- RettAssG: Rettungsassistentengesetz
- RettSan: Rettungssanitäter:in
- RTH: Rettungstransporthubschrauber
- SABA: short-acting  $\beta_2$ -Agonist (kurzwirksamer  $\beta_2$ -Agonist)
- SOP: Standard Operating Procedure (Standardarbeitsanweisung)
- StGB: Strafgesetzbuch
- $T_{insp}$ : Inspirationszeit
- TLD: totale Lungendeposition

- VCV: volume-controlled ventilation (volumenkontrollierte Beatmung)
- VMD: Volume Median Diameter (volumenbezogener medianer Durchmesser)



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Einführung und Problemstellung

Die Vernebelung von Medikamenten wird seit Jahrhunderten in der medizinischen Versorgung von Patient:innen angewendet<sup>1</sup>. Auch in der heutigen Notfallmedizin ist die Medikamentenvernebelung fester Therapiebestandteil und wird in der präklinischen Versorgung unter bestimmten Voraussetzungen auch für Rettungsfachpersonal empfohlen<sup>2, 3</sup>.

Im Rahmen der Vernebelung erfolgt die Medikamentengabe direkt in das Zielorgan. Diese Applikationsform ist bei einem geringen systemischen Nebenwirkungsprofil sehr effektiv. Weitere Vorteile liegen in der einfachen Handhabung sowie einem bereits vorhandenen Zugangsweg, was Vernebler für einen schnellen Einsatz bei Notfallpatient:innen attraktiv macht<sup>4</sup>. Die häufigsten Indikationen für die Anwendung von Medikamentenvernebelung stellen Erkrankungen der Atemwege dar<sup>5</sup>. Bronchodilatoren machen den größten Teil der verwendeten Wirkstoffe aus<sup>6</sup>.

Für die Vernebelung von Medikamenten stehen verschiedene Systeme zur Verfügung. Neben den seit vielen Jahren gebräuchlichen Jetverneblern erhielten in den letzten Jahren neuartige Meshvernebler Einzug in die Therapie und werden seitdem vor allem im intensivmedizinischen Bereich eingesetzt<sup>6</sup>.

Jetvernebler benötigen zum Betrieb eine Frischgaszufuhr und generieren Aerosol aus einer flüssigen Medikamentenlösung mit Hilfe des Bernoulli-Effektes. Bei Meshverneblern wird die zu vernebelnde Flüssigkeit durch kleine Poren einer Membran gepresst und dadurch Aerosol erzeugt<sup>7</sup>.

Die verschiedenen Systeme unterscheiden sich dabei stark in ihren Depositionseigenschaften und ihrer Effektivität<sup>8</sup>. Bei der klinischen Anwendung können Meshvernebler im Vergleich zu Jetverneblern unter anderem die Behandlungsdauer und Hospitalisierungsrate senken<sup>9</sup>. Die Effektivität ist neben dem gewählten Verneblertyp von vielen weiteren Faktoren abhängig. Pathologische Atemmuster – wie sie bei Notfallpatient:innen zum Beispiel im Rahmen einer akuten Atemnot beobachtet werden – beeinflussen die Depositionseigenschaften der Vernebler<sup>10</sup>.

Der Deutsche Berufsverband Rettungsdienst e. V. (DBRD) empfiehlt die inhalative Medikamentengabe durch Notfallsanitäter:innen (NotSan) unter anderem bei Bronchoobstruktion und Anaphylaxie, allerdings sind diese Empfehlungen nicht verbindlich. Außerdem wird kein spezifischer Verneblertyp empfohlen<sup>3</sup>. Zur Verbreitung verschiedener Verneblersysteme im Rettungsdienst und deren Anwendung existieren bislang keine Studien.

In dieser Dissertation sollen die Vernebelungspraxis im süddeutschen Rettungsdienst sowie die Depositionseigenschaften verschiedener Verneblersysteme bei Notfallpatient:innen im *in vitro* Modell untersucht werden mit dem Ziel, Verbesserungsmöglichkeiten für die prähospitalen Versorgung von Notfallpatient:innen zu finden.

## 1.2 Vernebelung von Medikamenten

### 1.2.1 Depositionsverhalten in den Atemwegen

Die Deposition eines einzelnen, bei der Vernebelung entstandenen Tröpfchens wird unter Spontanatmung hauptsächlich von der Partikelgröße und dem Atemmuster der Patient:innen beeinflusst. Weitere Faktoren sind unter anderem Alter und Zustand der Lunge sowie die physikalischen Eigenschaften des verwendeten Medikaments. Größere, bei der therapeutischen Vernebelung produzierte Aerosolpartikel verbleiben dabei zum größten Teil in Mundhöhle, Pharynx und Larynx (extrathorakale Deposition), während kleinere Partikel eher das Tracheobronchialsystem und die Alveolen erreichen (intrathorakale Deposition)<sup>11</sup>. Somit ist eine präzise Vorhersage zur Deposition eines einzelnen Tröpfchens nicht möglich, sondern aufgrund vieler verschiedener Einflussfaktoren nur mit Wahrscheinlichkeiten zu beschreiben<sup>12, 13</sup>.

Die Partikeldeposition basiert vor allem auf drei verschiedenen Mechanismen: Impaktion, Sedimentation und Diffusion (s. Abb. 1). Aerosolpartikel mit hoher Geschwindigkeit und einer stabilen eigenen Flugbahn kollidieren eher proximal mit der Rachen- oder Bronchialwand, da sie den Abweichungen des Luftstromes, wie sie beispielsweise durch Bifurkationen im Bronchialsystem entstehen, nicht folgen können.

Dieser auf dem physikalischen Prinzip der Trägheit basierender Vorgang wird *Impaktion* genannt und betrifft hauptsächlich Aerosolpartikel, deren aerodynamischer Durchmesser  $> 5 \mu\text{m}$  beträgt. Grundsätzlich steigt die Wahrscheinlichkeit einer frühen, extrathorakalen Deposition mit steigendem aerodynamischem Durchmesser und mit steigender Flussrate. Mit zunehmender Anzahl der zu passierenden Bifurkationen des Atemwegs und zunehmendem Winkel ebendieser steigt die Wahrscheinlichkeit, dass der Partikel dort verbleibt und die Lunge nicht erreicht<sup>14</sup>.

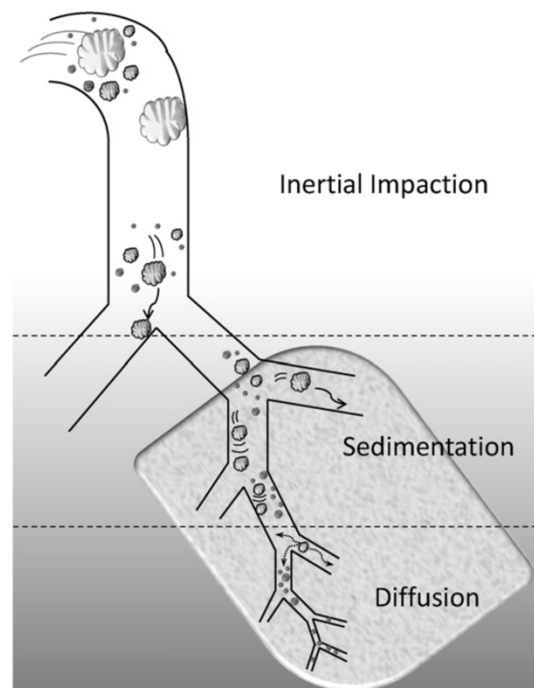


Abb. 1: schematische Darstellung der Tröpfchende-position in der Lunge (Carvalho, 2011\*)

*Sedimentation* beschreibt das Absinken des Aerosolpartikels nach den Gesetzen der Schwerkraft. Die Depositionswahrscheinlichkeit eines Partikels durch Sedimentierung steigt mit zunehmendem aerodynamischem Durchmesser und zunehmender Verweildauer in den Atemwegen.

Gemäß der Brownschen Molekularbewegung kann Aerosoldeposition grundsätzlich auch durch *Diffusion* erfolgen, wobei die Depositionswahrscheinlichkeit mit Abnehmen des Partikeldurchmessers steigt. Für therapeutische Zwecke produzierte Aerosolpartikel sind mit aerodynamischen Durchmessern von ca.  $1 - 10 \mu\text{m}$  allerdings meist zu groß für eine Deposition mittels Diffusion ( $< 0,5 \mu\text{m}$ ). Die Gesamtdeposition in der Lunge ist bei einem aerodynamischen Partikeldurchmesser von etwa  $0,5 \mu\text{m}$  minimal. Bei Partikeln  $> 0,5 \mu\text{m}$  steigt die Gesamtdeposition durch vermehrte Impaktion, bei Partikeln  $< 0,5 \mu\text{m}$  steigt sie durch vermehrte Sedimentation und Diffusion<sup>15</sup>.

Die Luftströmung unterscheidet sich regional und kann laminare oder turbulente Eigenschaften aufweisen. Aerosolpartikel werden innerhalb des Luftstroms transportiert, weshalb dessen Strömungseigenschaften die Deposition beeinflussen. Bei turbulenten Strömungen kommt es - im Gegensatz zu laminaren Strömungen - zu Verwirbelungen. Im Falle des Aerosoltransports führt dies zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, dass der Aerosolpartikel den Luftstrom verlässt und abgesetzt wird. Die

\* Abb. 1 mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Carvalho, TC, Peters, JI, Williams, RO: Influence of particle size on regional lung deposition--what evidence is there? *Int J Pharm*, 406: 1-10, 2011.

Flusseigenschaften lassen sich mit der dimensionslosen Reynolds-Zahl beschreiben, die proportional mit der Dichte des Gasgemischs, der medianen Flussgeschwindigkeit und dem Atemwegsdurchmesser sowie antiproportional mit der dynamischen Viskosität korreliert<sup>14, 16</sup>. Hieraus ergeben sich potentiell klinische Therapieoptionen, beispielsweise die Verwendung eines Helium-Sauerstoff-Gemischs (Heliox), das aufgrund der geringeren Dichte weniger turbulente Strömung erzeugt und dadurch eine bessere Aerosoldeposition in der Lunge ermöglicht. Diese Eigenschaft könnte die Medikamentendeposition vor allem bei Patient:innen mit obstruktiven Atemerkrankungen verbessern<sup>17, 18</sup>.

Das Atemmuster beeinflusst die Deposition ebenfalls, was vor allem in den bereits beschriebenen Vorgängen der Impaktion und Sedimentation begründet liegt. Bei schneller Atmung und hoher Flussrate haben die Aerosolpartikel eine hohe Geschwindigkeit und eine stabilere Flugbahn, was die extrathorakale Deposition mittels Impaktion von Partikeln mit einem aerodynamischen Durchmesser von  $\geq 3 \mu\text{m}$  begünstigt und die Lungendeposition damit vermindert. Im Gegensatz dazu kann die frühe Impaktion sogar von Partikeln mit Durchmessern bis ca.  $10 \mu\text{m}$  durch langsames und tiefes Atmen verhindert und die Lungendeposition dadurch verbessert werden<sup>19</sup>. Die Medikamentendeposition ist daher in Folge pathologischer Atemmuster bei verschiedenen akuten Atemwegserkrankungen verändert<sup>20</sup>.

Eine Erhöhung der inhalativen Medikamentendosis verstärkt vor allem die unerwünschten Nebenwirkungen, wobei die therapeutischen Effekte nur geringfügig verbessert werden. Zur Verbesserung der therapeutischen Effekte scheint deshalb im Gegensatz zur Dosiserhöhung eine Verbesserung der regionalen Deposition sinnvoller zu sein. Diese kann praktisch dadurch erzielt werden, indem Vernebler verwendet werden, die einen größeren Anteil an Aerosolpartikeln – je nach gewünschter Wirkung – für eher topische Wirksamkeit in den oberen und zentralen Atemwegen (ca.  $2 - 5 \mu\text{m}$ ) bzw. eher systemische Wirksamkeit in den peripheren Atemwegen und dem Alveolarsystem ( $< 2 \mu\text{m}$ ) produzieren<sup>21</sup>.

Zieht man darüber hinaus noch anatomische und physiologische Unterschiede, die das Verhalten der Aerosolpartikel im Luftstrom entscheidend beeinflussen, sowie die bereits beschriebenen Unterschiede der Verneblersysteme in Betracht, wird

offensichtlich, dass die tatsächliche Deposition einer großen interindividuellen Variabilität unterliegt und einer differenzierten Betrachtung bedarf<sup>19</sup>. Die oropharyngeale und laryngeale Deposition sind entscheidend von den anatomischen Gegebenheiten beeinflusst und erklären die Variabilität der Lungendeposition. Je weniger Aerosolpartikel im Mund-Rachen-Raum verbleiben, desto größer ist die totale Lungendeposition<sup>22</sup>. Eine höhere Lungendeposition eines inhalativ applizierten Medikaments ist mit einem stärkeren klinischen Effekt assoziiert<sup>23</sup>.

Die große Resorptionsfläche der Alveoli und die – bei entsprechender Deposition – damit verbundene hohe systemische Wirksamkeit bei gleichzeitig bereits vorhandenem Zugangsweg macht die pulmonale Applikation auch für Erkrankungen anderer Organe sowie Systemerkrankungen attraktiv<sup>24</sup>.

### 1.2.2 Depositionsverhalten *in vitro* und *in vivo*

Die Kenntnisse über Aerosoldeposition wurden zu einem großen Teil mittels verschiedener *in vitro*, später auch *in silico* Modelle entwickelt. Die natürliche Stärke dieser Modelle liegt einerseits in der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei mehrfacher Verwendung eines Modells, andererseits besteht die Möglichkeit der isolierten Untersuchung einzelner Parameter. Allen aus *in vitro* Versuchen gewonnenen Ergebnissen gemein ist die Frage, inwiefern die gewonnenen Erkenntnisse Rückschlüsse auf die tatsächliche Deposition *in vivo* zulassen und weiterhin, ob diese auch klinische Konsequenzen nach sich ziehen.

*In vivo* Untersuchungen sind aus ethischen Gründen problematisch, da hierfür radioaktiv markierte Substanzen (z.B. <sup>99m</sup>Tc) verwendet und damit gesunde Probanden einer Strahlenbelastung ausgesetzt werden müssen. Die Deposition nach Vernebelung wird mittels Gamma-Szintigraphie detektiert, um in einer planaren Darstellung die regionale Lungendeposition in den Atemwegen zu verfolgen. Die Schwäche dieses Verfahrens liegt in der fehlenden Information über die Tiefe der Deposition, die sich aus der zweidimensionalen Darstellung schlichtweg nicht erheben lässt<sup>25, 26</sup>. Eine dreidimensionale Detektion der radioaktiven Tracer ist mit Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) oder Positronen-Emissionstomographie (PET) möglich<sup>15, 27</sup>. Die Verteilung der verschiedenen Partikelgrößen kann mit einem Kaskadenimpaktor oder einem Laserdiffraktometer gemessen werden, was Rückschlüsse auf das Depositionsverhalten des entstandenen Aerosols erlaubt<sup>28, 29</sup>. Andere

Untersuchungsansätze beinhalten beispielsweise die Untersuchung der Pharmakokinetik über die Bestimmung von Plasmaspiegeln verwendeter Wirkstoffe<sup>30, 31</sup>.

Die realitätsgetreue Abbildung von Mundraum, Pharynx und Larynx ist in komplexeren *in vitro* Modellen vergleichsweise einfach zu modellieren<sup>32</sup>. Hochauflösende funktionelle Bildgebung gesunder Probanden mittels Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht eine hinreichend genaue Rekonstruktion der oberen Atemwege<sup>33</sup>. Die Darstellung der intrathorakalen Atemwege gestaltet sich weitaus schwieriger, da einerseits die Strahlenbelastung für eine präzise Darstellung des tiefen Bronchialbaums gesunder Probanden zu hoch wäre und andererseits die Modellierung nur bis etwa Generation 12 des Tracheobronchialsystems möglich ist<sup>32, 34</sup>. Die Depositionsvorgänge in den Alveolen (z.B. durch Sedimentation oder Diffusion) sind im Vergleich zur Impaktion bislang weniger gut verstanden<sup>15, 35</sup>. Dies liegt ferner darin begründet, dass viele *in vitro* Modelle durch Ermittlung der Partikelgrößenverteilung und des medianen massenbezogenen aerodynamischen Durchmessers (MMAD) nur die Vorgänge der Impaktion untersuchen, wobei andere Depositionsvorgänge – vor allem in den unteren Atemwegen und den Alveolen – unbeachtet bleiben<sup>26</sup>.

Wie wichtig die möglichst realistische Abbildung der Atemwege ist, hängt dabei von der Fragestellung ab. Aufgrund der hohen Relevanz der bereits beschriebenen Deposition durch Impaktion erscheint die Rekonstruktion des Oropharyngealraums für viele Fragestellungen grundsätzlich wichtig; gleichzeitig beschreiben Byron et al., dass die präzise Auswahl der Atemparameter gerade bei spontan atmenden Patient:innen mit Lungenerkrankungen wichtiger sei als ein modifiziertes Modell der oberen Atemwege<sup>32</sup>. Eine Modellierung des Tracheobronchialsystems und der Alveolarregion ist für die meisten Fragestellungen von geringerer Bedeutung, da die totale Lungendeposition für die Wirksamkeit topischer Medikamente (wie z.B. Bronchodilatoren) der entscheidende Faktor und deren Betrachtung für die meisten klinischen Fragestellungen ausreichend ist<sup>23, 36, 37</sup>. Eine Differenzierung der alveolären Deposition könnte bei Medikamenten mit beabsichtigter systemischer Wirksamkeit wichtig sein<sup>31, 38</sup>.

Mehrere Studien zeigen eine starke Korrelation zwischen totaler Lungendeposition und dem Anteil der Aerosolpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser  $\leq 5 \mu\text{m}$ :

Mit zunehmender Gesamtdosition nimmt auch der Anteil der kleineren Partikel (*fine particle fraction*) zu. Allerdings zeigt sich in *in vitro* Modellen eine systematische Überschätzung der totalen Lungendosition im Vergleich zur tatsächlichen Dosition *in vivo*<sup>26, 31, 32</sup>.

Inwiefern Rückschlüsse aus den *in vitro* erlangten Ergebnissen auf das tatsächliche Dositionsverhalten *in vivo* zulässig sind, ist stark vom Studiendesign abhängig, da die Komplexität der Dosition im experimentellen Modell nur unzureichend dargestellt werden kann. *In vitro* Modelle eignen sich beispielsweise besonders gut für vergleichende Studien zwischen verschiedenen Verneblermasken, Verneblertechniken oder einzelnen Atemparametern<sup>26, 32</sup>.

### 1.2.3 Verneblertypen

In erster Näherung lassen sich Geräte, die feines Aerosol erzeugen, in Vernebler und Dosieraerosole einteilen<sup>39</sup>. Vernebler lassen sich ferner in Jet-, Ultraschall- und Meshvernebler differenzieren<sup>40</sup>. Abbildungen von Jet- und Meshverneblern sind in Kapitel 2.2.2 im Rahmen des *in vitro* Modellversuchs zu finden.

Die Autoren der Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) zur Verwendung von Verneblern beschreiben einen Vernebler als Gerät, welches eine Flüssigkeit in Aerosoltröpfchen so umwandeln kann, dass es für die Inhalation geeignet ist. Sie grenzen Vernebler dabei klar von Dosieraerosolen ab, wobei als Unterscheidungsmerkmal hierbei die einzelne Befüllung des Geräts vor jeder Applikation herangezogen wird<sup>12</sup>. Während die Effektivität der Therapie mit Dosieraerosolen stark von der Mitarbeit der Patient:innen abhängig ist, sind Vernebler davon weitestgehend unabhängig und eignen sich daher besonders gut zur Anwendung in Notfallsituationen und bei Kindern. Außerdem können mit Verneblern im Vergleich zu Dosieraerosolen höhere Medikamentendosen appliziert werden<sup>7</sup>.

Die Dositionsrate unterscheidet sich je nach eingesetztem Device deutlich. In der Leitlinie der ERS werden Unterschiede in der individuell applizierten Dosis um mehr als das 10-fache beschrieben. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die Leitlinie seit 2001 nicht aktualisiert wurde und deshalb Meshvernebler noch nicht berücksichtigt wurden<sup>12</sup>.

### 1.2.3.1 Jetvernebler

Der Jetvernebler ist der am häufigsten verwendete Verneblertyp auf europäischen Intensivstationen<sup>6</sup>. Zur Vernebelung mittels Jetvernebler wird Druckluft mit einem Fluss von 2 – 10 l / min benötigt<sup>40</sup>. Der Jetvernebler kann direkt an eine Sauerstoffflasche (vor allem im Rettungsdienst und innerklinischen Transporten) oder eine stationäre Sauerstoffversorgung angeschlossen werden und benötigt daher in diesem Setting kein zusätzliches Gerät. Auch der Betrieb eines Jetverneblers durch einen eigenständigen Kompressor ist möglich, im (prä)klinischen Alltag in Deutschland aufgrund der breiten Verfügbarkeit von komprimiertem Sauerstoff allerdings obsolet.

Jetvernebler bestehen klassischerweise aus einer Kammer, die die zu vernebelnde Flüssigkeit enthält, und einem Mundstück oder einer Maske, durch die das produzierte Aerosol inhaliert wird. Des Weiteren stehen Adapterstücke für weitere Anwendungszwecke (wie z.B. invasive oder nicht-invasive Beatmung) zur Verfügung.

Beim Jetvernebler wird Sauerstoff oder Druckluft durch ein Schlauchsystem gepresst, welches mit einer Düse verbunden ist. Zur Düse hin verengt sich der Durchmesser, weshalb dort ein Bereich hoher Flussgeschwindigkeit entsteht (Venturi-Effekt). Durch die höhere Strömungsgeschwindigkeit der Luft nimmt der Druck ab, wodurch die zugegebene Flüssigkeit aus dem Reservoir angesogen wird und Tröpfchen entstehen (Bernoulli-Effekt). In aktuellen Jetverneblern sorgt eine über der Düse gelegene Barriere für eine Kollision zu großer Tröpfchen, wodurch diese zurück in Lösung gehen und erneut vernebelt werden<sup>40</sup>. Kleinere Tröpfchen hingegen umgehen die Barriere und bilden damit das Aerosol (Abb. 2)<sup>7</sup>.

Jetvernebler sind in verschiedenen Ausführungen erhältlich, unter anderem auch mit Reservoir oder Inspirationstrigger. Im Vergleich zu anderen Verneblersystemen sind Jetvernebler mit Abstand am günstigsten<sup>40</sup>.

Nachteilig hingegen ist unter anderem die vergleichsweise deutlich schlechtere Wirkstoffdeposition, die dazu führt, dass Jetvernebler in Effektivität und Effizienz Ultraschall- und Meshverneblern grundsätzlich unterlegen sind<sup>40, 41</sup>. Je nach gewähltem Modell beträgt der Wirkstoffanteil, der

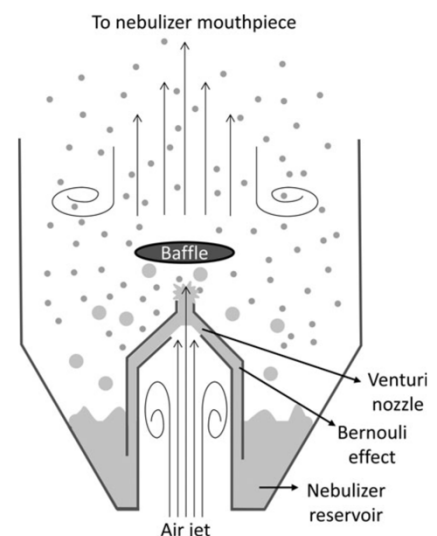


Abb. 2: Funktionsweise eines Jetverneblers (Carvalho, 2016\*)

\* Abb. 2 mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Carvalho, TC, McConville, JT: The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy. *J Pharm Pharmacol*, 68: 556-578, 2016.



die Lunge der Patient:innen tatsächlich erreicht, etwa 11 – 15% (nominale Lungendepositionsrates)<sup>42</sup>. Alvine et al. konnten zeigen, dass selbst innerhalb einer Modellreihe die Depositionsrates um 57 – 129% variieren kann<sup>43</sup>. Außerdem ist die Behandlungsdauer bei Medikamentenapplikation mittels Jetvernebler vergleichsweise länger<sup>44</sup>.

Die Vernebelung des Lösungsmittels ist abhängig von der Flussgeschwindigkeit des angeschlossenen Gases. Je höher die Flussgeschwindigkeit gewählt wird, desto mehr Lösungsmittel verdunstet, wodurch sich die Konzentration des Wirkstoffs in der Kammer erhöht. Die applizierte Wirkstoffdosis verändert sich daher im Verlauf der Anwendung. Die Verdunstung des Lösungsmittels führt zu einer Temperaturabnahme der Flüssigkeit in der Verneblerkammer<sup>45</sup>.

### 1.2.3.2 Ultraschallvernebler

Ultraschallvernebler enthalten einen mit ca. 1 – 3 MHz hochfrequent vibrierenden piezoelektrischen Kristall, der feines Aerosol durch die Umwandlung von elektrischen in oszillierende, mechanische Signale erzeugt<sup>40</sup>. Diese Ultraschallwellen durchlaufen die Flüssigkeit in der Verneblerkammer und generieren Aerosolpartikel an der Flüssigkeitsoberfläche<sup>39</sup>. Die durchschnittliche Partikelgröße des generierten Aerosols ist größer als die des Jetverneblers, wobei diese mit zunehmender Frequenz des Ultraschallverneblers abnimmt<sup>46</sup>.

Ultraschallvernebler sind effektiver als Jetvernebler. Allerdings führt der beschriebene Funktionsmechanismus zu einer Erwärmung der zu vernebelnden Flüssigkeit um 10 – 15 °C nach einer Vernebelungsdauer von unter 10 Minuten, wodurch hitzesensible Flüssigkeiten zersetzt werden können; weiterhin können mit Ultraschallverneblern keine viskösen Flüssigkeiten vernebelt werden<sup>45, 47</sup>. Daher sind sie nicht für die inhalative Applikation von Suspensionen (z.B. Budesonid) oder Proteinen geeignet. Dieser Umstand in Verbindung mit vergleichsweise hohen Kosten und großen Gerätegrößen führt dazu, dass Ultraschallvernebler zur inhalativen Therapie bei akut erkrankten Patient:innen weniger geeignet sind<sup>39, 48</sup>.

### 1.2.3.3 Meshvernebler

Bei Meshverneblern wird die zu vernebelnde Flüssigkeit durch kleine Öffnungen einer Membran gepresst, wodurch Aerosol entsteht. Die Membran mit ca. 3 – 20 µm großen Öffnungen kann dabei entweder passiv mit Hilfe einer Sonotrode oder aktiv durch ein Piezoelement in Schwingung versetzt werden<sup>7</sup>. Durch die Auf- und Abbewegung der Membran entstehen aus der durchgepressten Flüssigkeit Tröpfchen (Abb. 3)<sup>49</sup>.

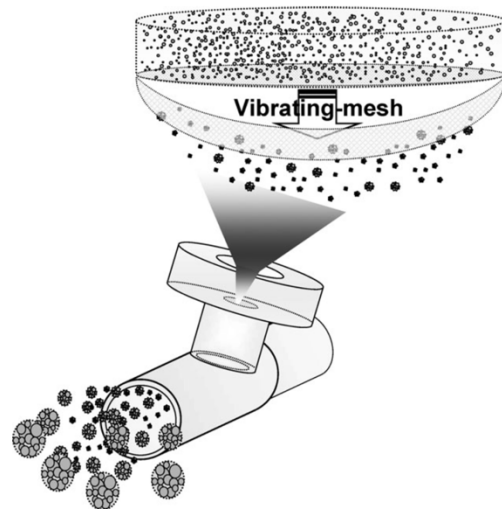


Abb. 3: Funktionsweise eines Meshverneblers (Carvalho, 2016\*)

Die nominale Lungendepositionsrates bei Spontanatmung liegt beim Meshvernebler etwa bei 35 – 45% und ist im Vergleich zu Jetverneblern zwei- bis viermal größer<sup>42, 50, 51</sup>. Das produzierte Aerosol weist eine geringere Streuung bei einem größeren Anteil besonders kleiner Partikel auf, die für eine tiefe Deposition notwendig sind<sup>7, 52, 53</sup>.

Meshvernebler sind in kleiner, portabler Ausführung erhältlich. Durch ihren kleinen Formfaktor, die Möglichkeit des Akkubetriebs sowie der Aerosolproduktion ohne notwendige Frischgaszufuhr sind sie für den mobilen Einsatz sehr gut geeignet<sup>40</sup>.

Die Flüssigkeit in der Verneblerkammer erwärmt sich bei Meshverneblern um etwa 3°C bei einer Vernebelungsdauer von fünf Minuten, wobei die Temperatur mit zunehmender Therapiedauer annähernd linear zunimmt<sup>45</sup>. Im Vergleich zu Jet- und Ultraschallverneblern ist die Temperaturänderung bei Meshverneblern am geringsten. Bei der Anwendung thermisch besonders instabiler Medikamente (z.B. Proteine) kann eine Kühlung der Verneblerkammer notwendig sein<sup>7</sup>. Die Medikamentenkonzentration in der Verneblerkammer ist im Verlauf der Vernebelung bei Meshverneblern im Gegensatz zu Jet- oder Ultraschallverneblern konstant. Die Veränderung physikalischer und chemischer Eigenschaften bei längerer Vernebelungsdauer ist bei Meshverneblern daher sehr gering<sup>54</sup>.

Nachteile von Meshverneblern sind der vergleichsweise hohe Preis sowie die Notwendigkeit der Dosisanpassung in einem Übergang vom Jet- zum Meshvernebler<sup>40</sup>.

\* Abb. 3 mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Carvalho, TC, McConville, JT: The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy. *J Pharm Pharmacol*, 68: 556-578, 2016.

#### 1.2.4 Einfluss des Vernebelungsmodus auf das Depositionsverhalten

Die inhalative Medikamentengabe kann bei Spontanatmung, nicht-invasiver (NIV) oder invasiver Beatmung erfolgen. Das Depositionsverhalten der Aerosolpartikel und die resultierende Depositionsrate unterscheiden sich dabei je nach gewähltem Modus.

Für Vernebler stehen grundsätzlich wahlweise Mundstücke, Masken oder Adapter zur Verfügung. Damit können Vernebler bei einer breiteren Patientenkohorte angewendet werden, weshalb diese bei akut dyspnoeischen oder lebensbedrohten Patient:innen in einem notfall- und intensivmedizinischen Setting häufig Anwendung finden<sup>4, 6, 7</sup>. Bei einer durchschnittlichen präklinischen Intubationsrate von 5,7 – 6,4% im Notarzteinsatz bilden die spontan oder unterstützt atmenden Patient:innen im präklinischen Setting den größten Anteil der Behandelten<sup>55, 56</sup>.

Das Depositionsverhalten und die Depositionsrate variieren in der Literatur, wobei die Ursache hierfür multifaktoriell ist. So wird die Aerosoldeposition unter anderem von der Wahl des Beatmungsgerätes und des Verneblers sowie von Atemparametern und gewähltem Beatmungsmodus beeinflusst<sup>57</sup>. Die Befeuchtung des Atemkreislaufs reduziert die Aerosoldeposition deutlich<sup>58, 59</sup>.

Bei der nicht-invasiven Beatmung können Vernebler mittels Adapterstücken in den Atemkreislauf eingebunden werden. Dabei stehen nasale und oronasale Masken zur NIV-Therapie zur Verfügung, wobei bei akut dyspnoeischen Patient:innen meist auf oronasale Masken zurückgegriffen wird<sup>60</sup>.

Die Beeinflussung der Medikamentendeposition *in vivo* bei nicht-invasiven Beatmungsformen ist komplex, da sich verschiedene Atemparameter unterschiedlich auswirken. Während ein kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP) die Depositionsrate im Vergleich zu Spontanatmung vermindert, verkleinert sich bei dessen Anwendung die Tröpfchengröße des produzierten Aerosols und verändert dadurch die regionale Verteilung<sup>61, 62</sup>. Galindo-Filho et al. untersuchten die Effektivität von Medikamentenvernebelung bei NIV bei Patient:innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und konnten zeigen, dass die Aerosoldeposition mittels Meshvernebler im Vergleich zum Jetvernebler um mehr als das Dreifache vergrößert war<sup>63</sup>.

Bei intubiert beatmeten Patient:innen verbleibt ein Teil des produzierten Aerosols im Beatmungssystem (z.B. Schläuche und Endotrachealtubus), wodurch die tatsächliche Deposition in der Lunge im Vergleich zu spontan atmenden Patient:innen reduziert ist<sup>57</sup>.

Durch einen Endotrachealtubus umgeht das Gasgemisch zwar den Nasopharyngealraum, allerdings werden dadurch auch die regionalen Verteilungseigenschaften im Tracheobronchialsystem verändert<sup>64</sup>.

### 1.2.5 Verwendete Medikamente

Der DBRD empfiehlt Adrenalin, Salbutamol und Ipratropiumbromid zur inhalativen Gabe im Rettungsdienst<sup>3</sup>. Bronchodilatatorische Medikamente werden dabei unter anderem bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder bei Asthma bronchiale eingesetzt<sup>4, 65</sup>.

Auf Intensivstationen gehören diese ebenfalls zu den am meisten verwendeten Medikamenten. Ehrmann et al. untersuchten in einer Umfrage unter ärztlichem Personal auf Intensivstationen die gängige Praxis der Medikamentenvernebelung bei invasiver Beatmung. Demnach werden Bronchodilatoren am häufigsten eingesetzt, gefolgt von Steroiden (v.a. Budesonid) und antimikrobiellen Substanzen (v.a. Colistin)<sup>6</sup>.

Die Gruppe der inhalativen Bronchodilatoren umfasst im Wesentlichen sympathomimetische und anticholinerge Medikamente.

In der Gruppe der Sympathomimetika wird hauptsächlich die  $\beta_2$ -bedingte Relaxation der glatten Muskulatur in den Atemwegen therapeutisch genutzt. Dabei stehen langwirksame (z.B. Formoterol) und kurzwirksame (z.B. Salbutamol) Medikamente zur Verfügung. Langwirksame Sympathomimetika werden unter anderem zur langfristigen Therapie der COPD zur Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität sowie zur Reduktion der Exazerbationsfrequenz angewendet, während kurzwirksame  $\beta_2$ -Agonisten in akuten Fällen wie einer Exazerbation oder einem akuten Asthma bronchiale eingesetzt werden<sup>66, 67</sup>.

Anticholinerge Substanzen bewirken eine Bronchodilatation über die Blockade muskarinerger Acetylcholinrezeptoren<sup>68</sup>. Für die Dauertherapie von COPD oder Asthma bronchiale wird bei entsprechender Indikation meist ein Anticholinergikum mit langer

Wirkdauer inhalativ eingesetzt (z.B. Tiotropium), während im Notfall eher auf das kürzer wirksame Ipratropium zurückgegriffen wird<sup>66, 67</sup>. Ein kombinierter Einsatz von  $\beta$ -Agonisten und Anticholinergika kann zur Verstärkung der bronchodilatatorischen Wirkung bei gleichbleibendem Auftreten unerwünschter Wirkungen sinnvoll sein<sup>69</sup>.

Vor allem bei Asthma bronchiale, aber auch bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung werden in der Dauertherapie außerdem inhalative Kortikosteroide (z.B. Budesonid) zur Reduktion der systemischen und pulmonalen Inflammation eingesetzt<sup>66, 67</sup>. Im akuten Asthmaanfall ist eine inhalative Steroidgabe weder nach der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma noch nach den Muster-Algorithmen des DBRD empfohlen<sup>3, 67</sup>.

### 1.3 Präklinische Notfallversorgung

#### 1.3.1 Anwendung von Vernebelung durch Rettungsfachpersonal

Die Anwendung von Medikamentenvernebelung durch nicht-ärztliches Rettungsfachpersonal ist als wesentlicher Bestandteil der präklinischen Versorgung von Notfallpatient:innen vorgesehen. Die Anwendung ist einfach und hat bei Verwendung von Verneblersystemen gegenüber Dosieraerosolen den Vorteil, dass eine gleichzeitige Sauerstoffgabe erfolgen kann. Außerdem ist die Anwendung von der Mitarbeit der Patient:innen weitgehend unabhängig<sup>2</sup>. Die häufigsten Indikationen zur inhalativen Medikamentenapplikation stellen Erkrankungen der Atemwege dar<sup>5</sup>.

Der DBRD veröffentlicht regelmäßig aktualisierte Muster-Algorithmen als Umsetzung des Pyramidenprozesses im Rahmen des Notfallsanitättergesetzes (NotSanG)<sup>3, 70</sup>. Darin sind invasive Maßnahmen und Medikamentengaben durch Notfallsanitäter:innen enthalten. In den Muster-Algorithmen wird die Anwendung von Medikamentenvernebelung bei Bronchoobstruktion, Asthma, Anaphylaxie und Pseudokrupp empfohlen. Bei Bronchoobstruktion und Asthma kann demnach Salbutamol und Ipratropium eingesetzt werden, bei Anaphylaxie und Pseudokrupp kommt Adrenalin zum Einsatz<sup>3</sup>. Die Empfehlungen sind allerdings nicht verbindlich.

Die Indikationen zur Vernebelung im rettungsdienstlichen Alltag umfassen häufig Patient:innen mit akuter Atemnot. Es ist davon auszugehen, dass sich die Deposition hier deutlich von der bei Ruheatmung unterscheidet und diese auch vom verwendeten Verneblertyp abhängig ist<sup>10</sup>. Vorgaben oder Empfehlungen zur Auswahl des

Verneblertypen existieren nicht. Sowohl Depositionsraten als auch klinische Effektivität unterscheiden sich zwischen verschiedenen Systemen deutlich<sup>8</sup>. Der Einfluss verschiedener Atemmuster von präklinischen Notfallpatient:innen auf die Deposition wurde unter Berücksichtigung verschiedener Verneblersysteme bislang nicht untersucht.

Aufgrund fehlender Leitlinien und Empfehlungen in Bezug auf den verwendeten Verneblertyp sind in der präklinischen Versorgung von Notfallpatient:innen daher substantielle Unterschiede bei der verabreichten Medikamentendosis und des Therapieerfolgs zu erwarten. Auch könnte wegen der fehlenden Vorgaben das Wissen um die Unterschiede zwischen den einzelnen Verneblertypen und der daraus resultierenden klinischen Relevanz fehlen.

### 1.3.2 Berufsgruppen im Rettungsdienst

Die Besatzung eines Rettungswagens besteht in allen Bundesländern aus mindestens zwei Personen. Davon besitzt mindestens eine Person die Qualifikation Notfallsanitäter:in (NotSan) oder Rettungsassistent:in (RettAss). Zusätzlich ist üblicherweise eine Person mit der Qualifikation Rettungssanitäter:in (RettSan) erforderlich, wobei in einigen Bundesländern stattdessen auch lediglich „geeignete Personen“ ohne rettungsdienstliche Ausbildung eingesetzt werden können. Dabei können NotSan bzw. RettAss als medizinische Verantwortliche eingestuft werden, auch wenn nicht alle Landesrettungsdienstgesetze die Aufgabenverteilung innerhalb des Rettungsteams festlegen. Die Person mit der niedrigeren Qualifikation ist meist für den Transport verantwortlich<sup>71</sup>.

Notfallsanitäter:innen durchlaufen eine dreijährige Berufsausbildung. Im Vergleich zur Ausbildung der Rettungsassistent:innen nach dem Rettungsassistentengesetz (RettAssG) wurde die Ausbildung um ein Jahr verlängert. Ziel war neben der Vorgabe einer einheitlichen, grundsätzlichen Qualität auch eine Aufwertung des Berufsbildes durch eine Angleichung der Ausbildungsdauer an die anderer Gesundheitsberufe<sup>72</sup>.

Bei besonders schweren und lebensbedrohlichen Notfällen wird zusätzlich zu einem Rettungswagen ein Notarzt / eine Notärztin alarmiert. In Deutschland erfolgt die Zuführung der Notärzt:innen überwiegend im sogenannten Rendez-vous-System. Dabei

werden Notärzt:innen mit einem eigenen Rettungsmittel zu den Notfallpatient:innen gebracht<sup>73</sup>. Die Entscheidung zur Disponierung eines notarztbesetzten Rettungsmittels wird von der Rettungsleitstelle anhand eines bundeseinheitlichen Notarztindikationskatalogs getroffen<sup>74</sup>.

### 1.3.3 Struktur und Aufgaben des (süd)deutschen Rettungsdienstes

Die Organisation des Rettungsdienstwesens liegt in Deutschland grundsätzlich bei den Ländern. Diesen obliegt nach Art. 30 und Art. 70 Abs. 1 GG die Gesetzgebungskompetenz für die Gefahrenabwehr, unter die auch der Rettungsdienst fällt. Der Bundesgesetzgeber regelt hingegen mit dem NotSanG die Ausbildungs- und Zulassungsvoraussetzungen. Die „Zulassung zu ärztlichen und anderen Heilberufen“ fällt nach Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG als konkurrierende Gesetzgebung in die Zuständigkeit des Bundes<sup>75</sup>. Das NotSanG löste 2013 das RettAssG ab, wobei Rettungsassistent:innen nach § 32 Abs. 2 NotSanG in einer Übergangszeit eine Ergänzungsprüfung zur Qualifizierung zu Notfallsanitäter:innen ablegen können.

Die Rahmenbedingungen der Länder sind durch Rettungsdienstgesetze sowie ergänzende Landesrettungsdienstpläne und / oder -verordnungen festgelegt. Die strukturellen Unterschiede in der Organisation des öffentlichen Regelrettungsdienstes sind daher durch die unterschiedlichen föderalistischen Regelungen bedingt<sup>71</sup>.

Die Hauptaufgabe des Rettungsdienstes ist die Notfallrettung, die sich in die medizinische Betreuung vor Ort und die Beförderung in eine geeignete Einrichtung gliedern lässt<sup>71</sup>. Notfallpatient:innen werden im Rettungsdienstgesetz von Rheinland-Pfalz beispielsweise als Verletzte oder Kranke definiert, die sich „in Lebensgefahr befinden oder bei denen schwere gesundheitliche Schäden zu befürchten sind, wenn sie nicht unverzüglich die erforderliche medizinische Versorgung erhalten“<sup>76</sup>. Die Definitionen von Notfallpatient:innen und -einsätzen unterscheiden sich zwischen den Bundesländern nur marginal<sup>71</sup>.

Als rettungsdienstliche Leistungserbringer sind in den meisten Bundesländern mit dem Arbeiter-Samariter-Bund (ASB), dem Deutschen bzw. Bayerischen Roten Kreuz (DRK bzw. BRK), dem Malteser Hilfsdienst (MHD) sowie der Johanniter Unfallhilfe (JUH) vorrangig die vier großen Hilfs- und Sanitätsorganisationen vorgesehen. Darüber hinaus kommen in vielen Bundesländern private bzw. dritte Anbieter in Betracht<sup>71</sup>.

## 1.4 Ziele dieser Arbeit

Diese Arbeit besteht aus zwei Teilen.

1. Der erste Teil der Dissertation hat zum Ziel, den aktuellen Stand, das Wissen und die Anwendung von Medikamentenvernebelung im süddeutschen Rettungsdienst über eine Umfrage zu erfassen und zu evaluieren.
2. Im zweiten Teil der Arbeit wird im *in vitro* Versuch die notfallmedizinische Versorgung und Therapie von Patient:innen mit Salbutamol unter Spontanatmung simuliert.

Dies hat zum Ziel,

- den Einfluss eines veränderten Atemmusters auf die totale Lungendeposition bei Notfallpatient:innen zu erheben,
- dabei Jet- und Meshvernebler vergleichend zu untersuchen sowie
- die Bedeutung des Verneblertyps für die präklinische Versorgung zu bewerten.

## 1.5 Forschungsfragen

### Teil 1

1. Welchen Stellenwert hat die inhalative Medikamentenapplikation in der rettungsdienstlichen Versorgung, vor allem im Hinblick auf andere Applikationswege und Anwendungssicherheit?
2. Wie ist der Einfluss von Standardarbeitsanweisungen und Handlungsempfehlungen auf die Anwendung von Medikamentenvernebelung zu bewerten?
3. Zeigen sich Unterschiede in der Anwendung von Medikamentenvernebelung im Rettungsdienst zwischen den Bundesländern und dem Ausbildungsstand?
4. Bei welchen Notfallbildern wird Vernebelung von Rettungsfachpersonal eingesetzt und welche Medikamente werden hierbei verwendet?



5. Welche Verneblertypen werden in der rettungsdienstlichen Versorgung eingesetzt und inwieweit sind hierzu fachliche Kenntnisse vorhanden?

## Teil 2

6. Inwiefern wird die Deposition von Medikamenten bei Spontanatmung durch unterschiedliche Verneblersysteme und Atemmuster beeinflusst und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für die Praxis?
7. Wie ist der Einfluss des Sauerstoff- / Luftflusses für die Vernebelung und Deposition von Notfallmedikamenten im Rettungsdienst zu bewerten?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Teil 1: Umfrage zur Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst

#### 2.1.1 Grundsätzliche methodische Überlegungen

Die rettungsdienstlichen Strukturen unterscheiden sich zwischen den Bundesländern teils erheblich. Zwischen den eingeschlossenen Bundesländern Baden-Württemberg, Bayern und Rheinland-Pfalz existieren strukturelle Differenzen sowohl auf Seiten der Behörden als auch auf Seiten der Leistungserbringer.

In Rheinland-Pfalz ist die Erfüllung der Aufgaben des öffentlichen Rettungsdienstes – mit Ausnahme der Stadt Trier, in der die Durchführung der Berufsfeuerwehr obliegt – primär den vier großen Sanitätsorganisationen (ASB, DRK, MHD, JUH) vorbehalten, während in Baden-Württemberg und in Bayern auch private Organisationen rettungsdienstliche Leistungen anbieten<sup>77-80</sup>.

Die Studie hatte als methodisches Ziel, allen Anbietern rettungsdienstlicher Leistungen eine Teilnahme anzubieten, sofern die Einschlusskriterien erfüllt wurden (s. 2.1.2). Hierfür wurden die regionalen Rettungsdienstleiter:innen der jeweiligen Hilfsorganisationen und in Baden-Württemberg und Bayern zusätzlich die der privaten Leistungserbringer als gemeinsame Ebene in diesen Bundesländern identifiziert.

#### 2.1.2 Einschlusskriterien

Teilnahmeberechtigt waren alle in Baden-Württemberg, Bayern und Rheinland-Pfalz tätigen NotSan und RettAss, die im bodengebundenen Regelrettungsdienst tätig sind und dabei eigenverantwortlich auf dem Rettungswagen eingesetzt werden können. Zwischen haupt-, neben- und ehrenamtlichen Mitarbeiter:innen wurde nicht unterschieden.

#### 2.1.3 Ausschlusskriterien

Nicht eingeschlossen wurden andere rettungsdienstliche Berufsgruppen (Rettungssanitäter:innen, Rettungshelfer:innen), Mitarbeiter:innen aus Werkrettungsdiensten oder

anderen rettungsdienstlichen Organisationen, die nicht vorrangig im öffentlichen Regelrettungsdienst tätig sind, sowie Mitarbeiter:innen aus anderen als den oben genannten Bundesländern. Mitarbeiter:innen an Standorten, die ausschließlich notarztbesetzte Rettungsmittel (NEF, NAW, ITW, RTH, ITH), Krankentransport oder First Responder anbieten, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

#### 2.1.4 Fragestellungen

Der Fragebogen (s. Anhang, S. 79) bestand aus 17 Fragen, welche in drei Kategorien unterteilt werden können: objektiv, subjektiv und fachlich-theoretisch.

Eine ähnliche Studie mit Ärzt:innen auf Intensivstationen haben Ehrmann et al. durchgeführt<sup>6</sup>. Der Fragebogen der vorliegenden Arbeit orientierte sich daran, um eine Anwendung auf Rettungsfachpersonal zu ermöglichen und einen Vergleich zwischen Ärzt:innen und Notfallsanitäter:innen / Rettungsassistent:innen durchzuführen.

##### 2.1.4.1 Objektive Fragestellungen

Erhoben wurden der Ausbildungsstand (NotSan oder RettAss), das Bundesland der aktuellen Beschäftigung und die Hilfsorganisation bzw. der private Anbieter im Regelrettungsdienst.

Außerdem bestand für Teilnehmer:innen die Möglichkeit der Angabe des Rettungsdienstbereiches, in dem sie tätig sind. Diese Frage stellte keine Pflichtfrage dar und diente lediglich als Anhaltspunkt für das Verlaufsmonitoring in der Verteilung des Fragebogens durch die jeweiligen Rettungsdienstleiter:innen oder Wachenleiter:innen. Sie war nicht Bestandteil der statistischen Auswertung.

Ebenfalls wurde das Vorhandensein von Standard Operating Procedures (SOP) oder Handlungsempfehlungen erfragt, die Medikamentenvernebelung unter vorgegebenen Indikationsstellungen für nicht-ärztliches Rettungsfachpersonal vorsehen.

##### 2.1.4.2 Subjektive Fragestellungen

Die Teilnehmer:innen wurden nach Anwendungshäufigkeit von Medikamentenvernebelung, Anwendungssicherheit und Einschätzung der Wichtigkeit befragt. Ebenfalls wurde der Stellenwert des inhalativen im Vergleich zu anderen Applikationswegen

(intravenös, intraossär) sowie die Indikationsstellung, verwendete Medikamente und Vernebler erhoben. Letztere wurden exemplarisch als Beispielbild dargestellt.

#### 2.1.4.3 Fachlich-theoretische Kenntnisse

Abschließend wurden die Studienteilnehmer:innen zur Depositionsrates von Jet- und Meshverneblern befragt. Wurden Meshvernebler eingesetzt, wurde für diese eine zusätzliche und ggf. abweichende Indikationsstellung erfragt.

#### 2.1.5 Erhebungszeitraum

Der Erhebungszeitraum erstreckte sich vom 15. September 2019 bis zum 31. März 2020.

#### 2.1.6 Technische Umsetzung

Die Umfrage wurde online-basiert mit der Plattform Google Forms umgesetzt. Dabei bestand je nach Fragestellung die Möglichkeit zur Einfach-, Mehrfach- und / oder Freitextantwort. Sie bestand – ausgenommen der Frage nach der Indikationsstellung für Meshvernebler, da die Beantwortung deren Einsatz im beruflichen Alltag voraussetzte, sowie der freiwilligen Angabe des Rettungsdienstbereiches – aus Pflichtfragen.

Für konkrete Fragen zu den beiden untersuchten Verneblertypen wurden diese exemplarisch dargestellt.

Zugriffsmöglichkeit bestand durch Erhalt des Zugriffslinks, ein Login war nicht notwendig. Die Erhebung erfolgte vollständig anonymisiert.

Die Fragebögen wurden mittels Microsoft Office Excel zur Auswertung mit IBM SPSS 25 vorbereitet.

#### 2.1.7 Verteilung des Fragebogens

Den jeweiligen Rettungsdienstleiter:innen wurde nach Teilnahmezusage und Nennung der Gesamtanzahl tätiger NotSan und RettAss, die lediglich für die Berechnung der Rücklaufquoten verwendet wurde, der Zugriffslink zum Fragebogen übermittelt.

### 2.1.8 Akquise der Rettungswachen

Es wurde versucht, allen Rettungswachen und Rettungsdienstbereichen in Baden-Württemberg, Bayern und Rheinland-Pfalz eine Studienteilnahme anzubieten. Ein aktuelles, zentrales Register mit Auflistung aller Rettungswachen lag zum Studienzeitpunkt nur in Bayern vor<sup>81</sup>. Die Auflistung wird vom Verband der Ärztlichen Leiter Rettungsdienst in Bayern online zur Verfügung gestellt.

In Baden-Württemberg haben die vier Regierungspräsidien die Rechtsaufsicht über die rettungsdienstliche Versorgung. Auf Anfrage verwiesen die Regierungspräsidien Karlsruhe und Tübingen an die jeweiligen Landesverbände der Hilfsorganisationen. Zudem existiert in Baden-Württemberg für den Rettungsdienst eine trägerübergreifende Qualitätssicherung (SQR-BW), bei der aus datenschutzrechtlichen Gründen allerdings keine Auskunft über die Rettungswachen möglich war. Die Kontaktaufnahme mit den regionalen Rettungsdienstorganisationen erfolgte demnach auf Grundlage der öffentlichen Internetpräsenzen der Hilfsorganisationen und der privaten Anbieter. In Baden-Württemberg nahmen keine der privaten Anbieter an der Studie teil.

In Rheinland-Pfalz bildete der Landesrettungsdienstplan (2014) die Grundlage, weiterhin wurden die Daten durch Unterlagen der Hilfsorganisationen ergänzt<sup>82</sup>. Einige Hilfsorganisationen stellen Listen der regionalen Verbände öffentlich zur Verfügung. Private Anbieter in der Notfallrettung existieren in Rheinland-Pfalz bislang nicht<sup>79</sup>.

Die meisten Hilfsorganisationen in den untersuchten Bundesländern verfügten auf Landesebene über keine zentrale Kommunikationsplattform, über die alle NotSan und RettAss erreicht werden konnten. Zudem war über den direkten Kontakt zu den regionalen nicht-ärztlichen Rettungsdienstleiter:innen oder Wachenleiter:innen von einem besseren Rücklauf auszugehen.

### 2.1.9 Verlaufskontrolle und Rücklauf

Die regionalen Rettungsdienstleiter:innen wurden bei fehlender Rückmeldung nach zwei und nach vier Wochen erneut kontaktiert. Bei fehlendem dokumentiertem Rücklauf aus teilnehmenden Rettungsdienstbereichen wurden die jeweiligen Rettungsdienstleiter:innen erneut per Mail oder telefonisch erinnert.

### 2.1.10 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics 25. Es wurden  $n = 846$  Fragebögen ausgewertet.

Es lagen nominal- sowie ordinalskalierte Daten vor. Ordinalskalierte Daten wurden mit Median berichtet. Ein Zusammenhang zwischen nominalskalierten Daten wurde mittels Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test geprüft. Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen ordinalskalierten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Wenn eine oder mehrere Zellen eine erwartete Zellhäufigkeit von unter 5 aufwies, wurde ein exakter Test durchgeführt und der exakte P-Wert berichtet. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant erachtet.

## 2.2 Teil 2: Lungendeposition bei simulierten Notfallpatient:innen (*in vitro*)

### 2.2.1 Versuchsaufbau

Zentraler Bestandteil des *in vitro* Modells war eine Testlunge (Michigan Instruments, Grand Rapids, Michigan, USA), mit der die Spontanatmung erwachsener Notfallpatient:innen mit Hilfe eines Kopfmodells simuliert wurde (Abb. 4, Abb. 5). Auf das Gesichtsmodell wurden verschiedene Vernebler platziert. Die Atemparameter wurden mit einem Beatmungsgerät (Engström Carestation®, GE Healthcare, Chicago, Illinois) im volumenkontrollierten Beatmungsmodus (VCV) vorgegeben.

Ein hydrophober Filter (Respirgard II 303, Vital Signs Division of CareFusion, San, Diego, California) wurde auf Höhe der Trachealbifurkation platziert. Der Filter wurde mittels eines gekrümmten Verbindungsschlauchs mit dem Kopfmodell verbunden, um einerseits Herabtropfen von Kondensat in den Filter zu vermindern und andererseits durch die Vermeidung von Ecken die Impaktion des Aerosols zu vermindern<sup>83</sup>. Aufbau, Durchführung und Analytik des *in vitro* Modells wurden am Universitätsklinikum Mannheim neu etabliert.

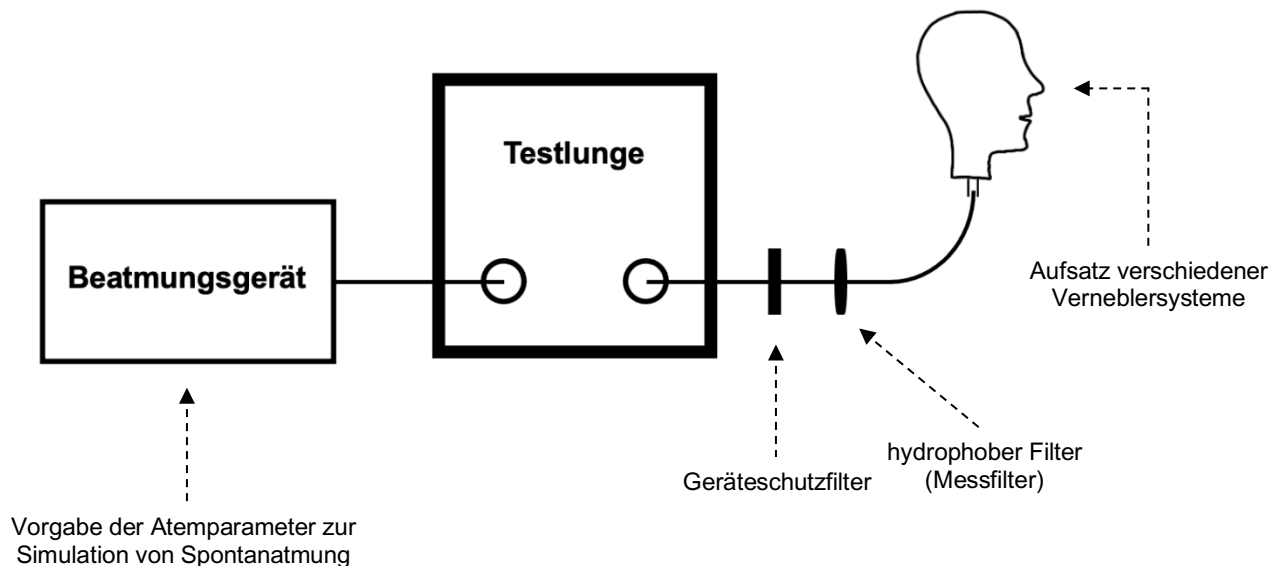


Abb. 4: schematischer Versuchsaufbau



Abb. 5: fotografiertes Versuchsaufbau

## 2.2.2 Verwendete Verneblersysteme

Es wurden ein Jet- und zwei Meshvernebler getestet. Als Jetvernebler wurde ein Inter-surgical® Cirrus™2 (Wokingham, Vereinigtes Königreich) mit einem Sauerstofffluss von 6 und 12 l O<sub>2</sub> / min verwendet (Abb. 6a, 6b). Jetvernebler benötigen zum Betrieb eine Druckluft- bzw. Sauerstoffzufuhr.

Als Meshvernebler wurden ein Aerogen® Solo (Aerogen Ltd., Galway, Irland) (Abb. 7a-c) sowie ein M-Neb® mobile mesh nebulizer MN-300/9 (NEBU-TEC med. Produkte Eike Kern GmbH, Elsenfeld, Deutschland) (Abb. 8a, 8b) verwendet. Der Aerogen® Solo wurde sowohl ohne Spacer (Abb. 7a) als auch mit Spacer (Aerogen® Ultra, Abb. 7b) getestet. Mit dem Aerogen® Ultra bietet der Hersteller ein eigenes Spacersystem an, das den Betrieb mit zusätzlichem Sauerstoff und einer Gesichtsmaske erlaubt. Meshvernebler benötigen für den Betrieb grundsätzlich keine Sauerstoffzufuhr. Da Notfallpatient:innen zusätzlich zur Vernebelung allerdings häufig Bedarf an extern zugeführtem Sauerstoff haben, wurden die Meshvernebler jeweils mit 1 l, 6 l und 12 l O<sub>2</sub> / min angewendet.

Der Sauerstoff wurde distal der Verneblereinheit zugeführt, um das Aerosol mit dem anliegenden Fluss in Richtung der simulierten Patient:innen zu bewegen.



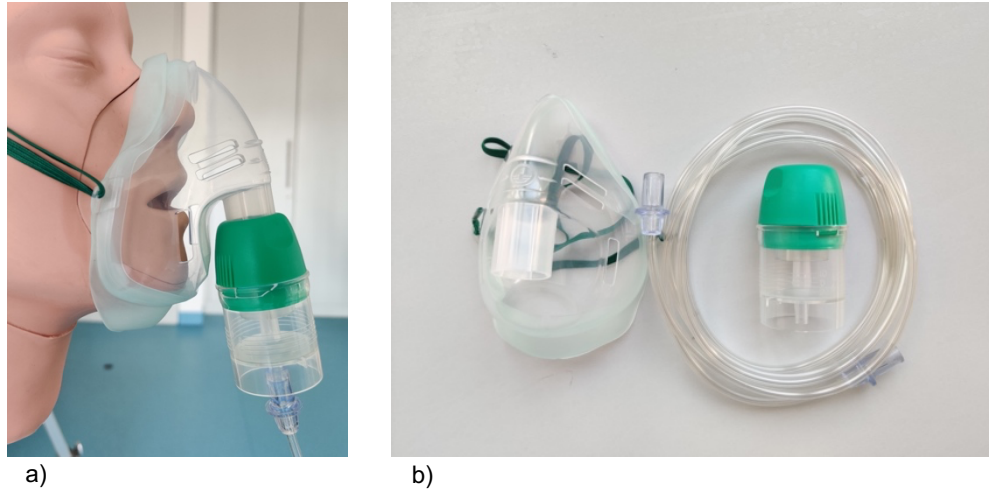


Abb. 6: a) Cirrus™2 am Gesichtsmaskell\*  
b) Cirrus™2 Inhalationsmaske, Verneblereinheit und Sauerstoffschlauch\*

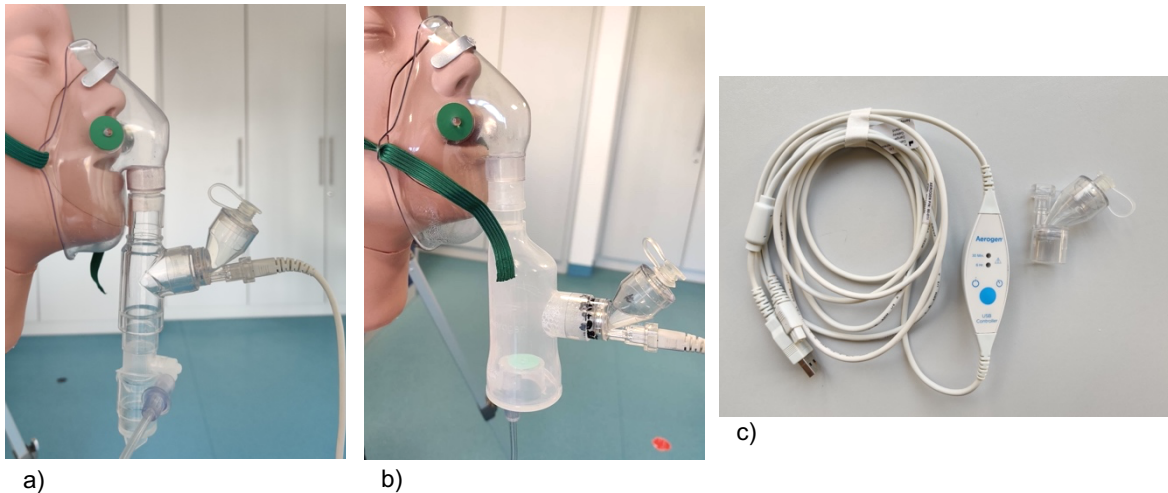


Abb. 7: a) Aerogen® Solo mit Sauerstoffzufuhr am Gesichtsmaskell\*  
b) Aerogen® Solo inklusive Aerogen® Ultra (Spacer) mit Sauerstoffzufuhr am Gesichtsmaskell\*  
c) Aerogen® USB Controller und Aerogen® Solo Verneblereinheit\*

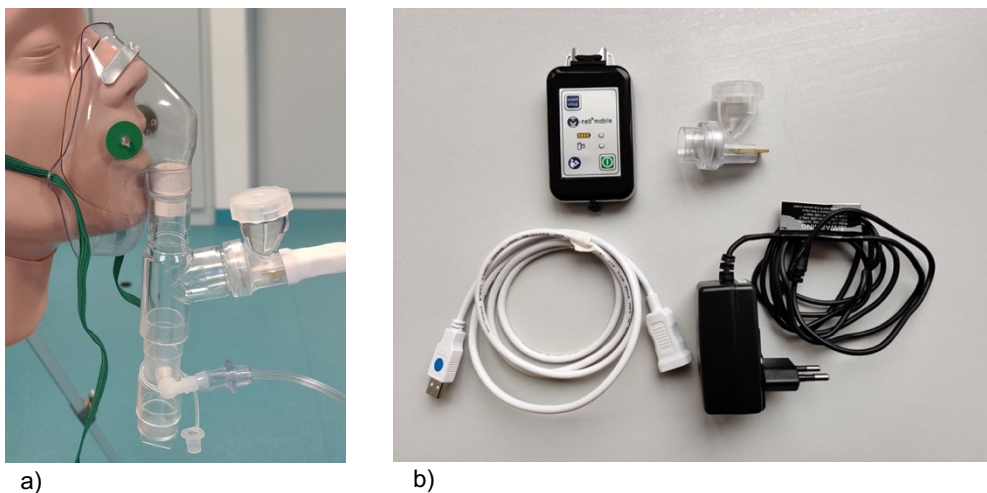


Abb. 8: a) M-Neb® mobile mit Sauerstoffzufuhr am Gesichtsmaskell\*  
b) M-Neb® mobile Steuereinheit, USB-Kabel, Netzteil, Verneblereinheit

\* Abb. 6a, 6b, 7a, 7c mit freundlicher Genehmigung übernommen aus Otto, M, Kropp, Y, Viergutz, T, Thiel, M, Tsagogiorgas, C: Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst. *Anaesthesist*, 2021.

### 2.2.3 Atemparameter

Es wurden verschiedene spontan atmende Patient:innen simuliert. Die Atemmuster und -parameter unterscheiden sich interindividuell sowohl bei pulmonal gesunden als auch bei respiratorisch beeinträchtigten Patient:innen deutlich<sup>84, 85</sup>.

Die Erhebung der tatsächlichen Atemparameter bei Notfallpatient:innen ist aus vielerlei Hinsicht schwierig und problematisch, weshalb hierzu nur wenige Studien vorliegen und diese bei häufig niedrigen Fallzahlen aufgrund der bereits beschriebenen großen Unterschiede vorsichtig zu bewerten sind. Je nach verwendeter Methodik beeinflusst und verändert häufig das Messverfahren selbst (z.B. das Atmen durch ein Mundstück im Rahmen einer Spirometrie) die gemessenen Atemparameter<sup>86</sup>.

Weiterhin sollen in dieser Studie Notfallpatient:innen simuliert werden, die aufgrund der Schwere ihrer Atemnot präklinisch sofortige medizinische Hilfe des Rettungsdienstes benötigen. Deshalb sind Studien zur präzisen Erhebung der Atemparameter vor Therapiebeginn und damit verbundener Verzögerung kritischer Maßnahmen bei diesem Patientenkollektiv nicht nur aus ethischen Gesichtspunkten problematisch.

Patient:innen mit akuter Atemnot zeichnen sich durch deutlich erhöhte Tidalvolumina und Tachypnoe aus<sup>87, 88</sup>. Patient:innen mit COPD zeigen Dyspnoe als typisches Symptom, das sich im Rahmen einer akuten Exazerbation verstärkt<sup>65</sup>. Die Atemmuster variieren hier ebenfalls deutlich: Patient:innen mit COPD können sich je nach Erkrankungsstadium mit vertiefter, langsamer Atmung oder mit schneller, flacher Atmung präsentieren<sup>89</sup>. Außerdem ist die Ausatmung häufig verlängert<sup>66</sup>. Aufgrund der großen Varianz der Symptomausprägung zwischen verschiedenen Patient:innen und Krankheitsstadien kann eine Simulation nicht die gesamte Bandbreite eines Krankheitsbildes abbilden. Die gewählten Atemmuster wurden orientierend an der verfügbaren Literatur beispielhaft gewählt<sup>20, 87, 88, 90</sup>.

Patient:innen mit schwerer COPD präsentieren sich im notfallmedizinischen Setting oft mit chronischer Hyperkapnie und respiratorischer Erschöpfung, die mit niedrigeren Tidalvolumina und höheren Atemfrequenzen assoziiert sind<sup>91-94</sup>. In der schweren Exazerbation kann die Inspiration im Vergleich zur Expiration verlängert sein<sup>90</sup>.

Die totale Lungendeposition wird durch veränderte Atemmuster beeinflusst<sup>90</sup>.

Die simulierten Atemmuster sind in Tab. 1 dargestellt.

**Tabelle 1: simulierte Atemmuster**

Atemmuster	Tidalvolumen (ml)	Atemfrequenz ( $\frac{1}{min}$ )	I : E	Atemzug (s)	T <sub>insp</sub> (s)
Normal	500	15	1:2	4	1,3
Atemnot	750	30	1:1	2	1,0
COPD 1 (chronisch)	650	10	1:3,6	6	1,3
COPD 2 (akut)	300	24	1:0,7	2,5	1,5

I : E: Verhältnis von Inspiration zu Expiration

T<sub>insp</sub>: Inspirationszeit pro Atemzug (s)

#### 2.2.4 Versuchsdurchführung

Für jeden Versuchsdurchlauf wurde ein neuer hydrophober Filter in den Atemkreislauf platziert. Jede Verneblerkammer wurde mit einer Präzisionswaage im Leerzustand gewogen ( $m_{leer}$ ) und anschließend mit Hilfe einer Pipette befüllt. Der Cirrus™2 und der Aerogen® Solo wurden mit 4 ml, der M-Neb® mobile mit 6 ml der 2,5 mg/ml Lösung befüllt. Nach einer gravimetrischen Kontrolle ( $m_{voll}$ ) wurden die Vernebler einzeln auf das Gesichtsmodell aufgesetzt. Die Vernebelungsdauer betrug 10 Minuten pro Durchlauf. Jeder Aufbau wurde mit einer Häufigkeit von  $n = 5$  wiederholt (Abb. 9). Bei vorzeitiger Beendigung der Vernebelung durch zu niedrige verbleibende Residualvolumina in der Verneblerkammer wurde die Zeit pausiert, 1 ml der Salbutamolösung nachgefüllt, gravimetrisch kontrolliert und dokumentiert und die Vernebelung anschließend bis zum Erreichen der 10 Minuten fortgesetzt.

Nach Beendigung der Vernebelung wurde die Verneblerkammer erneut gewogen ( $m_{Ende}$ ), anschließend mit 5 ml Aqua befüllt und für 2 Minuten geschüttelt, um an der Innenwand der Verneblerkammer befindliches Salbutamol zu lösen. Darauf folgend wurde die Kammer erneut gewogen ( $m_{Ende+5}$ ) und abschließend eine 1 ml Probe für die nachfolgende Messung der verbleibenden Salbutamolkonzentration extrahiert.

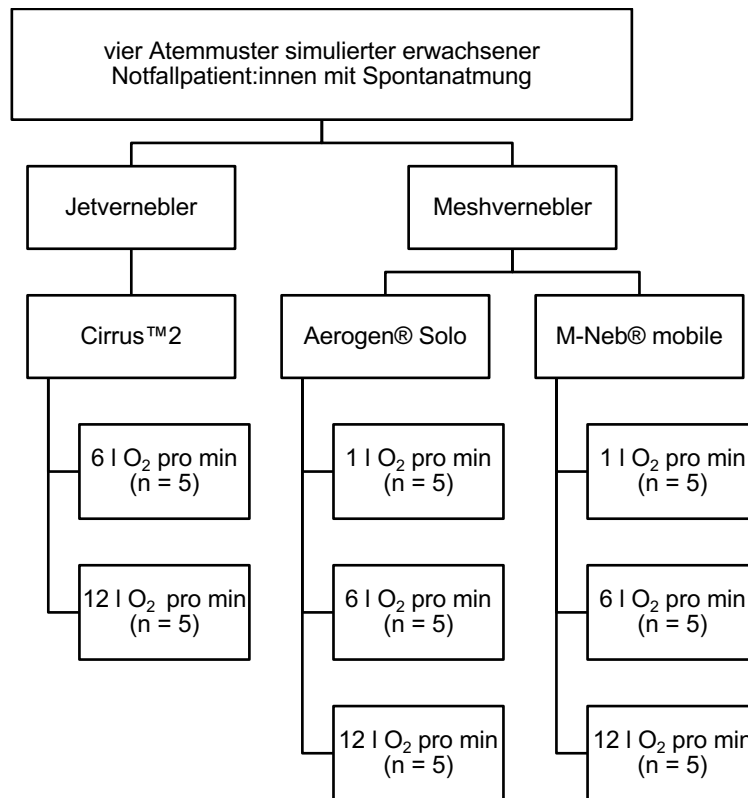


Abb. 9: Versuchsstruktur

Der Filter wurde aus dem Filterhalter entfernt und gemeinsam mit 10 ml Aqua in ein 50 ml Gefäß gegeben. Die Zugabe des destillierten Wassers erfolgte ebenfalls unter gravimetrischer Kontrolle. Das Gefäß wurde für eine Gesamtdauer von 2 Minuten mit einem Vortexmischer (Retsch GmbH, Haan, Deutschland) geschüttelt. Der Filter wurde nach der Hälfte der Zeit gedreht und gekippt, um die gesamte Oberfläche gleichmäßig auszuwaschen. Die Restflüssigkeit im Filter wurde mit einer Pinzette vorsichtig ausgepresst. Anschließend wurde ebenfalls eine 1 ml Probe zur Bestimmung der Salbutamolkonzentration entnommen. Aus jedem Versuchsaufbau wurde zufällig ein bereits ausgewaschener Filter nochmals mit 10 ml Aqua gewaschen und die Salbutamolkonzentration im Eluat als Negativkontrolle bestimmt.

### 2.2.5 Analyse von Salbutamol und Quantifizierung

Die Salbutamolkonzentrationen des Eluats aus Filter und Verneblerkammer wurden mit einem Spectrophotometer (BioTek Epoch™, Bad Friedrichshall) bei einer Wellenlänge von 276 nm bestimmt<sup>95</sup>. Die Kalibrierung erfolgte vor jedem Messdurchlauf. Abhängig von der Salbutamolkonzentration des Eluats wurde im Bereich 15 – 400

$\mu\text{g/ml}$  (Kalibrierung 1) oder im Bereich 200 – 1500  $\mu\text{g/ml}$  (Kalibrierung 2) gemessen. In den jeweiligen Messbereichen ergaben sich Regressionsgeraden mit  $R^2 = 0,99$ .

Da sich die Dichte von Salbutamol kaum von der Dichte von Wasser unterscheidet und der Einfluss auf die Gesamtlösung vernachlässigbar ist, galt die Annahme:

$$1 \text{ ml} \approx 1 \text{ g}$$

Damit wurde der *Gesamtausstoß* der Vernebler in der vorgegebenen Zeit gravimetrisch bestimmt:

$$\text{Gesamtausstoß} = V_{\text{voll}} - V_{\text{Ende}} = m_{\text{voll}} - m_{\text{Ende}}$$

Die *Salbutamolmasse im Filter* ( $m_{\text{Filter}}(\text{Salbutamol})$ ) wurde aus der Zugabe des destillierten Wassers und der spectrophotometrisch bestimmten Salbutamolkonzentration im Eluat bestimmt:

$$m_{\text{Filter}}(\text{Salbutamol}) = c_{\text{Filter}}(\text{Salbutamol}) \times 10 \text{ ml}$$

Die *Depositionsrate der emittierten Dosis* ergab sich aus dem Quotienten der Salbutamolmasse im Filter und der emittierten Salbutamolmasse:

$$\text{Depositionsrate der emittierten Dosis} = \frac{m_{\text{Filter}}(\text{Salbutamol})}{m_{\text{emittiert}}(\text{Salbutamol})}$$

Die *emittierte Salbutamolmasse* wurde wie folgt berechnet:

$$m_{\text{emittiert}}(\text{Salbutamol}) = m_{\text{voll}}(\text{Salbutamol}) - m_{\text{Ende}}(\text{Salbutamol})$$

Die *Salbutamolmasse bei Versuchsbeginn* ergab sich aus:

$$m_{\text{voll}}(\text{Salbutamol}) = (c_{\text{Kammer}}(\text{Salbutamol})) \times (m_{\text{voll}} - m_{\text{leer}})$$

Die *in der Kammer verbleibende Salbutamolmasse* nach Vernebelungsende wurde wie folgt berechnet:

$$m_{\text{Ende}}(\text{Salbutamol}) = (c_{\text{Kammer}}(\text{Salbutamol})) \times (m_{\text{Ende}+5} - m_{\text{leer}})$$

### 2.2.6 Messung der Partikelgröße

Mittels Laserdiffraktometer (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland, s. Abb. 10) wurden der massenbezogene mediane Durchmesser (MMD), der volumenbezogene Durchmesser (VMD) sowie die Partikelgrößenverteilung gemessen. Die Bedeutung und Funktionsweise der Laserdiffraktometrie zur Bestimmung von Aerosolpartikelgrößen wurde unter anderem von Clark et al. beschrieben; diese stellt ein verbreitetes Verfahren dar<sup>10, 96</sup>. Die Berechnung des medianen massenbezogenen aerodynamischen Durchmessers (MMAD) der generierten Aerosolpartikel erfolgte analog zur Lorenz-Mie-Theorie anhand der von Tsagogiorgas et al. beschriebenen Formel

$$MMAD = VMD \times \sqrt{\frac{\rho_p}{\rho_0 \chi}}$$

wobei für sphärische Partikel der Formfaktor  $\chi = 1$  und die Dichte  $\rho_0 = 1 \frac{g}{cm^3}$  angenommen wurde<sup>28</sup>. Für die Dichte der verwendeten Salbutamolösung (GSK, London, Vereinigtes Königreich) wurde anhand der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe  $\rho_p = 1,00 \frac{g}{cm^3}$  angenommen.



Abb. 10: Laserdiffraktometer HELOS/BF (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland)

### 2.2.7 Statistische Auswertung

Verhältnisskalierte Daten wurden mit Mittelwert und Standardabweichung (SD) berichtet.

Die Varianzhomogenität wurde mittels Levene-Test geprüft. Bei  $p < 0,05$  im Levene-Test wurde Ungleichheit der Varianzen angenommen und eine Welch-ANOVA durchgeführt. Bei bestehenden Unterschieden zwischen den Gruppen wurde anschließend der Games-Howell-Test verwendet. Unterschiede im MMAD wurden mittels ANOVA untersucht, als Post-Hoc-Test wurde der Tukey-Test verwendet. Bei  $p > 0,05$  im Levene-Test wurde Varianzgleichheit angenommen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Teil 1: Umfrage zur Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst

##### 3.1.1 Anzahl Studienteilnehmer:innen und Rücklauf

Es wurden 4.800 Notfallsanitäter:innen und Rettungsassistent:innen aus den drei Bundesländern Baden-Württemberg, Bayern und Rheinland-Pfalz befragt. 852 Fragebögen wurden elektronisch übermittelt, wobei 6 nicht die Einschlusskriterien erfüllten und aus der Studie ausgeschlossen wurden. Die verbliebenen 846 gültigen Fragebögen wurden in die nachfolgende statistische Analyse eingeschlossen. Insgesamt resultierte daraus eine Rücklaufquote von 17,6%.

Unterschiedliche rettungsdienstliche Strukturen der jeweiligen Bundesländer und daraus resultierende, bereits im Vorkapitel beschriebene methodische Unterschiede erfordern eine differenzierte Betrachtung der Rücklaufquoten je nach Bundesland:

In Rheinland-Pfalz wurden 1336 NotSan und RettAss befragt, wobei sich bei 313 Antworten mit 23,4% die höchste Rücklaufquote im Vergleich zu den anderen Bundesländern ergab. In Bayern antworteten 18,2% (283 Antworten bei 1559 Befragten), in Baden-Württemberg 13,1% (250 Antworten bei 1905 Befragten) der befragten NotSan und RettAss.

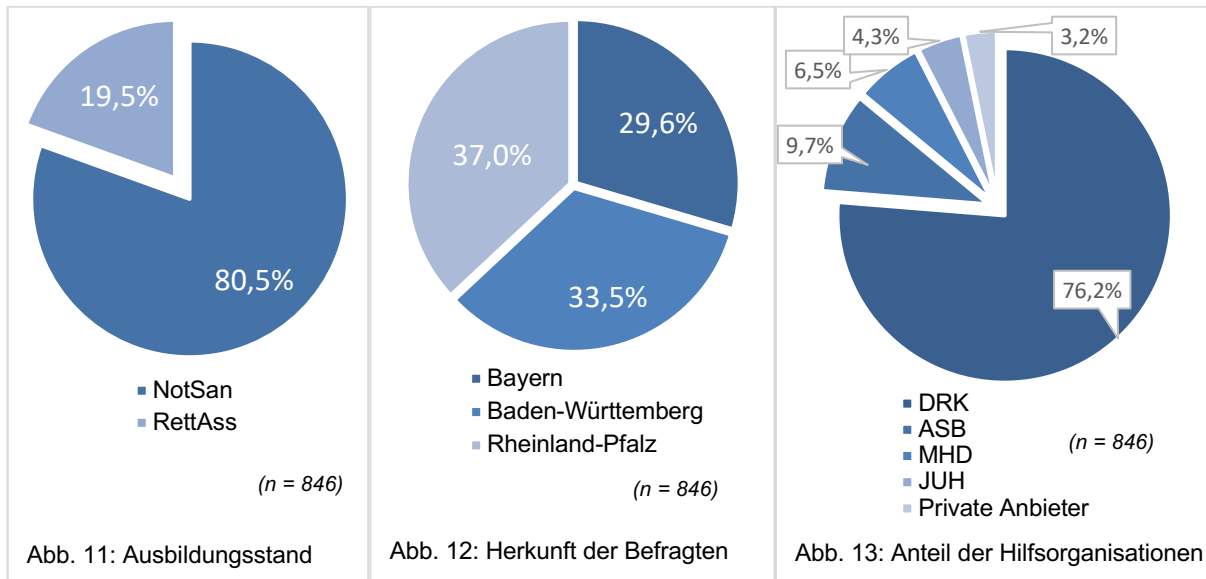
##### 3.1.2 Charakterisierung der Stichprobe

Unter den insgesamt eingeschlossenen 846 Teilnehmenden hatten 681 (80,5%) den Ausbildungsstatus Notfallsanitäter:in, 165 (19,5%) den Ausbildungsstatus Rettungsassistent:in inne (Abb. 11). 283 (33,5%) der Teilnehmer:innen waren in Baden-Württemberg tätig, 250 (29,6%) in Bayern und 313 (37,0%) in Rheinland-Pfalz (Abb. 12).

Ein Zusammenhang zwischen Ausbildungsstand und Bundesland zeigte sich nicht ( $p = 0,278$ ;  $\chi^2(2, N = 846) = 2,557$ ).

Die meisten Teilnehmenden waren beim DRK / BRK tätig (645 bzw. 76,2%), gefolgt vom ASB (82 bzw. 9,7%), dem MHD (55 bzw. 6,5%) sowie der JUH (36 bzw. 4,3%). 28 Teilnehmende (3,2%) waren bei privaten Rettungsdiensteanbietern beschäftigt (Abb. 13).

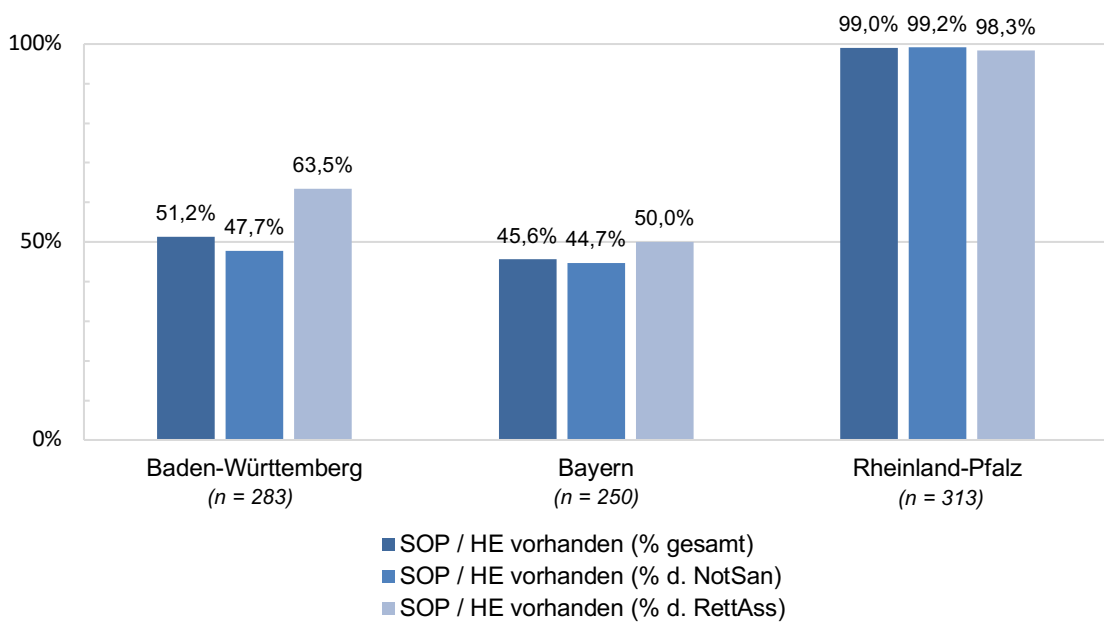
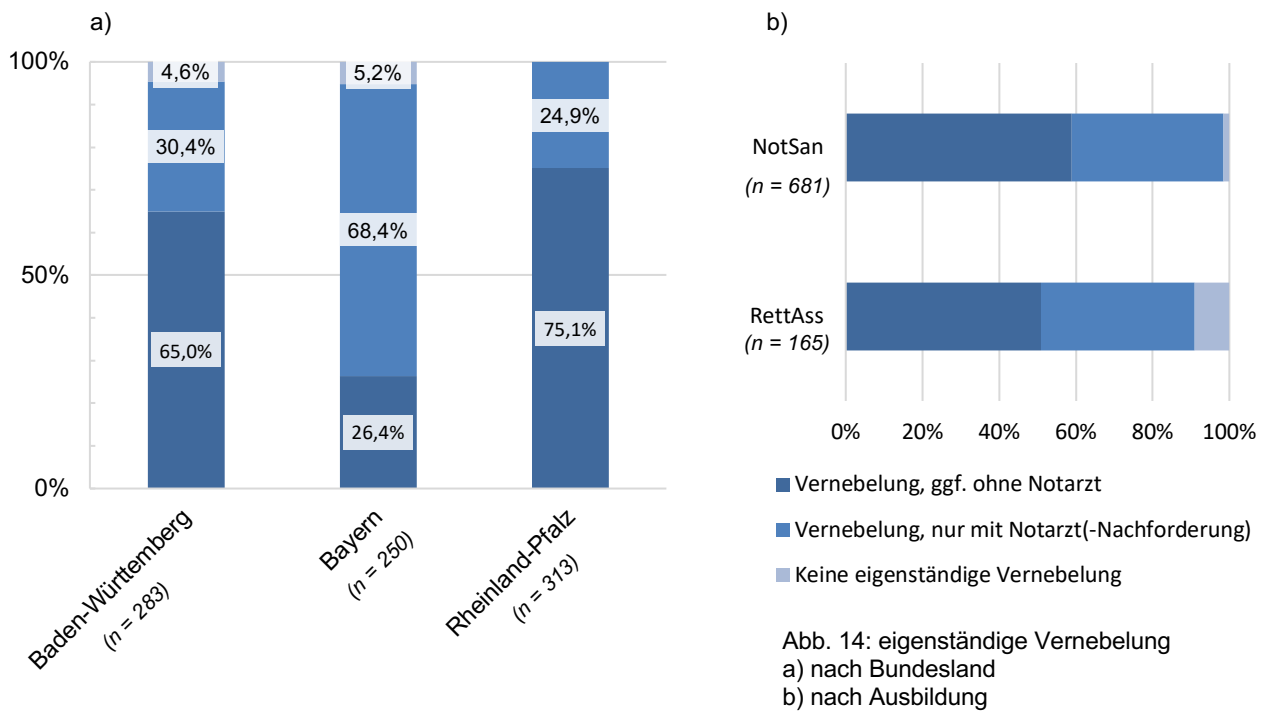




### 3.1.3 SOP, Handlungsempfehlungen und eigenständige Vernebelung

67,3% der Befragten gaben an, über Standard Operating Procedures bzw. Handlungsempfehlungen zu verfügen, die eine inhalative Medikamentenapplikation vorsehen. 32,7% verfügten über keine solchen Vorgaben. 96,6% der Teilnehmer:innen wenden Medikamentenvernebelung grundsätzlich an; 57,3% ggf. auch ohne Notarzt-Nachalarmierung, wenn die Begleitumstände es zulassen, 39,6% nur mit Nachalarmierung eines Notarztes. 3,1% der Befragten führen keine Vernebelung von Notfallmedikamenten durch.

Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von SOP oder Handlungsempfehlungen und der eigenständigen Vernebelung: Waren SOP vorhanden, wurde signifikant häufiger vernebelt ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2(2, N = 846) = 63,7$ ). Dabei zeigten sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Bundesländern (Abb. 14a) und NotSan / RettAss (Abb. 14b). So gaben in Bayern 26,4% der Befragten an, eigenständig und ggf. unter Verzicht einer Notarzt-Nachalarmierung zu vernebeln, während dies in Baden-Württemberg bei 65,0% und in Rheinland-Pfalz bei 75,1% der teilnehmenden NotSan und RettAss der Fall war.



Während in Rheinland-Pfalz 99% der Befragten angaben, über SOP oder Handlungsempfehlungen zu verfügen, waren es in Bayern 54,4% und in Baden-Württemberg lediglich 48,8% (Abb. 15).

Die Ausbildungsstufe (NotSan oder RettAss) korrelierte nicht mit dem Vorhandensein von SOP oder Handlungsempfehlungen ( $p = 0,097$ ;  $\chi^2(1, N = 846) = 2,785$ ).

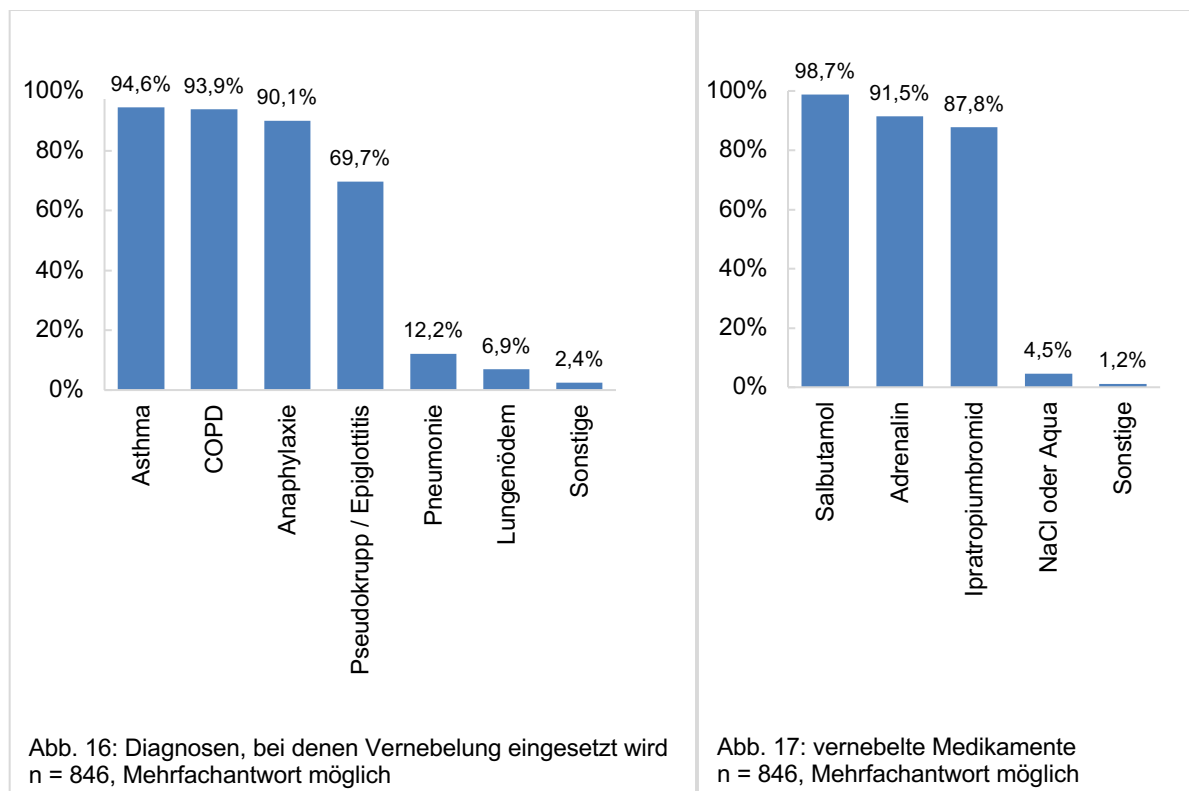
### 3.1.4 Notfallbilder und verwendete Medikamente

Die häufigste Indikation zum Einsatz von Medikamentenvernebelung waren Asthma und COPD, bei denen 94,6% bzw. 93,9% der NotSan und RettAss inhalativ Medikamente applizieren. Die Diagnosen, bei denen Vernebelung eingesetzt wird, sind in Abb. 16 dargestellt.

Weitere im Freitextfeld genannte Diagnosen waren Inhalationstrauma (1,3%), Bronchospasmus oder Bronchokonstriktion (0,5%) sowie Krampfanfall (0,4%) und Bronchitis (0,2%).

Am häufigsten gaben die Studienteilnehmer:innen die Vernebelung von Salbutamol an: 98,7% verwenden das  $\beta_2$ -Sympathomimetikum in der präklinischen Versorgung. Adrenalin wird von 91,5% vernebelt, Ipratropiumbromid von 87,8%. In einigen Rettungsdienstbereichen stehen Kombinationspräparate aus Salbutamol und Ipratropiumbromid zur Verfügung (z.B. Ipramol®), diese wurden in der Auswertung entsprechend in die beiden Wirkstoffkomponenten aufgeteilt (Abb. 17).

In Tabelle 2 sind die angewendeten Medikamente nach den Bundesländern aufgeteilt.



**Tabelle 2: Angewendete Medikamente nach Bundesland der Befragten**

Medikament	Bayern	Baden-Württemberg	Rheinland-Pfalz
Salbutamol	99,2%	96,8%	100,0%
Ipratropiumbromid	66,4%	94,3%	99,0%
Adrenalin	87,2%	89,6%	96,5%
NaCl oder Aqua	2,4%	3,6%	7,0%
Tranexamsäure	0,4%	0,0%	0,3%
Midazolam	1,6%	0,0%	1,0%
Magnesium	0,4%	0,0%	0,3%

n = 846, Mehrfachantwort möglich

Signifikante Zusammenhänge zwischen der Ausbildung der Befragten und den Krankheitsbildern, bei denen vernebelte Medikamente eingesetzt werden, zeigten sich bei COPD ( $p = 0,034$ ;  $\chi^2(1, N = 846) = 4,479$ ) und Pseudokrupp / Epiglottitis ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2(1, N = 846) = 12,976$ ). NotSan gaben im Vergleich zu RettAss häufiger an, bei COPD (94,7% vs. 90,3%) und bei Pseudokrupp / Epiglottitis (72,5% vs. 58,2%) zu vernebeln.

Unter den verwendeten Notfallmedikamenten zeigte sich lediglich bei Adrenalin ein signifikanter Zusammenhang mit dem Ausbildungsstand ( $p = 0,024$ ;  $\chi^2(1, N = 846) = 5,065$ ). NotSan gaben im Vergleich zu RettAss häufiger an, Adrenalin in vernebelter Form einzusetzen (92,2% vs. 86,7%).

Bei den anderen genannten Diagnosen und Notfallmedikamenten zeigten sich keine Unterschiede zwischen NotSan und RettAss.

### 3.1.5 Präferierter Zugangsweg und Anwendungssicherheit

57,3% der Befragten bewerteten die Anwendung von Medikamentenvernebelung als „sehr wichtig“, 31,9% als „eher wichtig“ und 9,9% als neutral. 0,6% gaben an, Vernebelung „eher unwichtig“ oder „unwichtig“ einzuschätzen. 0,2% machten keine Angabe. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen NotSan und RettAss ( $p = 0,143$ ;  $U = 52535,000$ ,  $Z = -1,468$ ).

Steht ein Medikament sowohl zur inhalativen als auch zur intravenösen Verwendung zur Verfügung, bevorzugen 41,3% die inhalative Gabe. Für 35,1% der NotSan und RettAss waren beide Zugangswege gleichwertig, lediglich 16,3% bevorzugten die

intravenöse Gabe. 7,3% machten keine Angabe. Zwischen NotSan und RettAss waren keine Unterschiede erkennbar.

Mindestens jeden 5. Dienst wendeten 35,8% der Teilnehmer:innen Vernebelung an; 12,8% mindestens jeden 3. Dienst. 58,5% applizierten seltener als jeden 5. Dienst Medikamente inhalativ, 5,7% machten keine Angabe.

Fast alle Teilnehmer:innen (99,8%) vernebelten bei spontan atmenden Patient:innen; 7,8% bei Patient:innen mit nicht-invasiver Beatmung und 0,5% bei intubierten Patient:innen.

47,0% der Befragten gaben an, sich bei der Vernebelung in Bezug auf unerwünschte Wirkungen oder den Applikationsweg „sehr sicher“ zu fühlen; weitere 45,4% fühlen sich „eher sicher“, 6,6% gaben „neutral“ an. Lediglich 0,9% fühlten sich „eher unsicher“ oder „unsicher“.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausbildungsstand der Befragten und der Anwendungssicherheit ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2(4, N = 846) = 6,930$ ).

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Vernebelungshäufigkeit und der subjektiven Anwendungssicherheit ( $p < 0,001$ ;  $\chi^2(8, N = 846) = 51,003$ ). Je sicherer sich NotSan und RettAss fühlten, desto eher vernebelten sie eigenständig auch ohne Notarzt.

### 3.1.6 Verneblertypen und Depositionsrate

98,7% der Studienteilnehmer:innen verwenden im beruflichen Alltag Jetvernebler. Die Verwendung von Meshverneblern gaben 0,9% an. Keine Angabe machten 0,4% der Teilnehmer:innen. 99,8% der Befragten vernebeln bei spontan atmenden Patienten. 7,8% setzen Vernebelung bei einer nicht-invasiven-Beatmungstherapie ein, 0,6% bei intubiert beatmeten Patienten.

Die Depositionsrate des Jetverneblers wurde im Median auf 30 – 50% geschätzt, wobei 10,2% keine Einschätzung abgaben (Abb. 18).

Die teilnehmenden NotSan und RettAss schätzten die Depositionsrates des Meshverneblers im Median auf 50 – 70%. 77,5% der Befragten antworteten mit „weiß nicht / keine Angabe“ (Abb. 19).

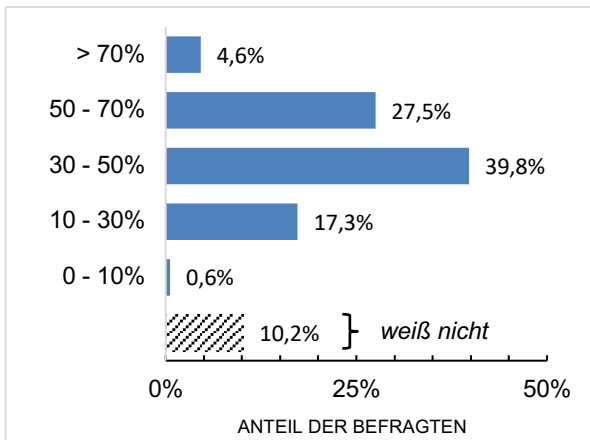


Abb. 18: geschätzte Depositionsrates Jetvernebler

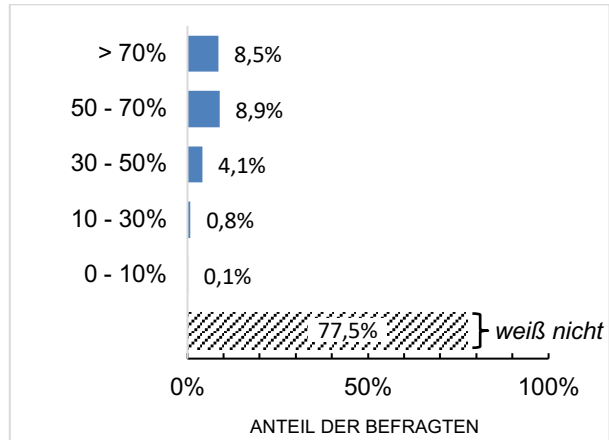


Abb. 19: geschätzte Depositionsrates Meshvernebler

## 3.2 Teil 2: Lungendeposition bei simulierten Notfallpatient:innen (*in vitro*)

### 3.2.1 Vernebelungsleistung

Die Vernebelungsleistung der verschiedenen Systeme wurde am Gesamtausstoß innerhalb der Versuchszeit von 10 Minuten bemessen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in der Leistung der verschiedenen Verneblersysteme ( $p < 0,001$ ; Welch-Test  $F(2, 70,21) = 276,45$ ). Varianzhomogenität war nicht gegeben (Levene-Test  $p < 0,001$ ).

Der M-Neb® mobile generierte innerhalb der Vernebelungszeit im Mittel aus  $5,13 \pm 0,81$  ml Aerosol und zeigte damit im Vergleich zum Aerogen® Solo ( $3,90 \pm 0,29$  ml) und dem Cirrus™2 bei 6 l O<sub>2</sub> / min ( $1,05 \pm 0,06$  ml) bzw. 12 l O<sub>2</sub> / min ( $2,36 \pm 0,17$  ml) die höchste Leistung (Abb. 20).

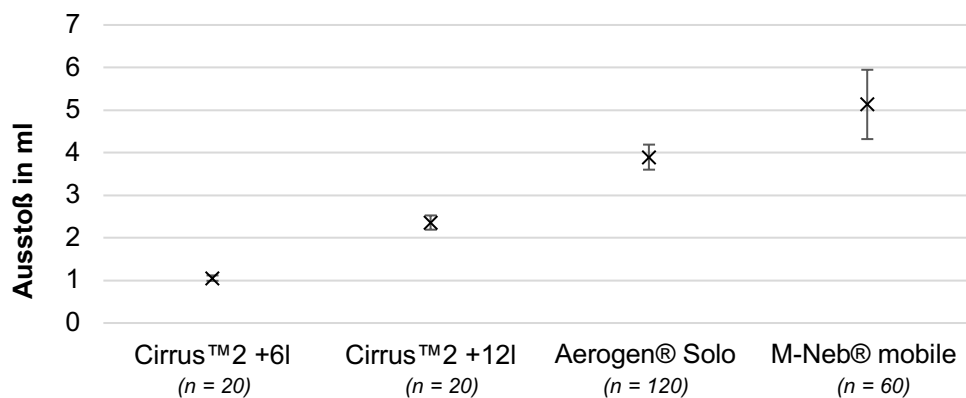


Abb. 20: Mittelwerte des Ausstoßes der getesteten Verneblersysteme (t = 10 min) Cirrus™2 nach Sauerstofffluss (O<sub>2</sub> / min) dargestellt  
Fehlerbalken: SD

Der M-Neb® mobile produzierte bei 1, 6 und 12 l O<sub>2</sub>-Zufuhr pro Minute im Vergleich zu den anderen Verneblersystemen signifikant mehr Aerosol, in Tab. 3 dargestellt. Innerhalb der Vernebelungszeit von 10 Minuten vernebelte der Aerogen® Solo (mit und ohne Spacer) bei 6 l O<sub>2</sub> pro min  $4,00 \pm 0,31$  ml, der M-Neb® mobile  $5,23 \pm 0,64$  ml und der Cirrus 2  $1,05 \pm 0,06$  ml der Salbutamollösung.

**Tabelle 3: Ausstoß verschiedener Verneblersysteme in ml bei einer Vernebelungsdauer von 10 Minuten**

		1 l O <sub>2</sub> / min	6 l O <sub>2</sub> / min	12 l O <sub>2</sub> / min
		<b>Ausstoß</b> (ml) ± SD	<b>Ausstoß</b> (ml) ± SD	<b>Ausstoß</b> (ml) ± SD
Jet	Cirrus™2 (n = 40)	n/a	<b>1,05</b> ± 0,06 < 0,001 <sup>b</sup> < 0,001 <sup>c</sup> < 0,001 <sup>d</sup>	<b>2,36</b> ± 0,17 < 0,001 <sup>b</sup> < 0,001 <sup>c</sup> < 0,001 <sup>d</sup>
	Aerogen® Solo ohne Spacer (n = 60)	<b>3,60</b> ± 0,26 0,185 <sup>c</sup> < 0,001 <sup>d</sup>	<b>3,99</b> ± 0,30 < 0,001 <sup>a</sup> 1,00 <sup>c</sup> < 0,001 <sup>d</sup>	<b>3,99</b> ± 0,17 < 0,001 <sup>a</sup> 1,00 <sup>c</sup> < 0,001 <sup>d</sup>
Mesh	Aerogen® Solo mit Spacer (n = 60)	<b>3,83</b> ± 0,24 0,185 <sup>b</sup> 0,002 <sup>d</sup>	<b>4,00</b> ± 0,34 < 0,001 <sup>a</sup> 1,00 <sup>b</sup> < 0,001 <sup>d</sup>	<b>3,96</b> ± 0,21 < 0,001 <sup>a</sup> 1,00 <sup>b</sup> < 0,001 <sup>d</sup>
	M-Neb® mobile (n = 60)	<b>4,70</b> ± 0,75 < 0,001 <sup>b</sup> 0,002 <sup>c</sup>	<b>5,23</b> ± 0,64 < 0,001 <sup>a</sup> < 0,001 <sup>b</sup> < 0,001 <sup>c</sup>	<b>5,47</b> ± 0,87 < 0,001 <sup>a</sup> < 0,001 <sup>b</sup> < 0,001 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> p-Wert für den Vergleich zum Ausstoß des Cirrus™2 bei gleichem Sauerstofffluss

<sup>b</sup> p-Wert für den Vergleich zum Ausstoß des Aerogen® Solo (ohne Spacer) bei gleichem Sauerstofffluss

<sup>c</sup> p-Wert für den Vergleich zum Ausstoß des Aerogen® Solo (mit Spacer) bei gleichem Sauerstofffluss

<sup>d</sup> p-Wert für den Vergleich zum Ausstoß des M-Neb® mobile bei gleichem Sauerstofffluss

alle Vergleiche: Welch-ANOVA gefolgt von Games-Howell-Test

### 3.2.1.1 Einfluss des Sauerstoffflusses auf die Vernebelungsleistung

Der Jetvernebler Cirrus™2 produzierte bei 12 l O<sub>2</sub> / min signifikant mehr Aerosol als bei 6 l O<sub>2</sub> / min ( $p < 0,001$ ), dabei war der Ausstoß im Mittel um 1,31 ml größer. Beim Aerogen® Solo ohne Spacer war der Ausstoß bei 1 l im Vergleich zur Anwendung bei 6 l ( $p < 0,001$ ) und 12 l ( $p < 0,001$ ) leicht reduziert. Bei den anderen Systemen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

### 3.2.2 Lungendeposition

Die totale Lungendeposition (TLD) unterschied sich insgesamt statistisch signifikant zwischen den verschiedenen Verneblersystemen ( $p < 0,001$ ; Welch-Test  $F(2, 92,35)$ )



= 121,89). Die Lungendeposition des M-Neb® mobile war im Vergleich zu jedem anderen Verneblersystem signifikant größer ( $p < 0,001$ ), siehe Abb. 21.

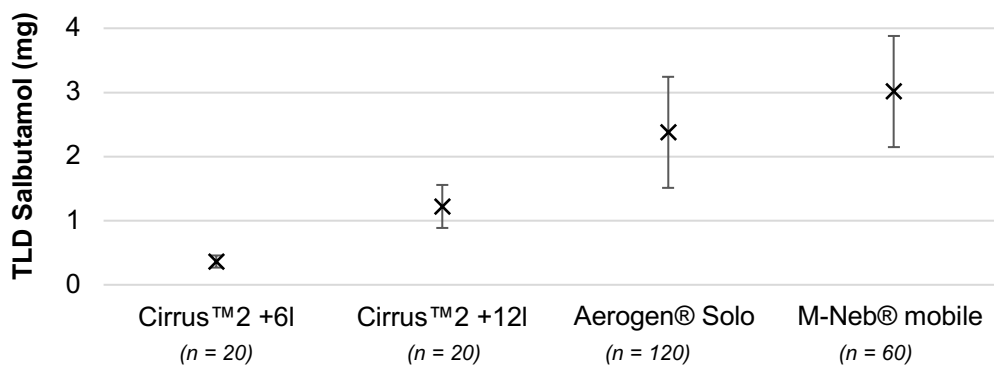


Abb. 21: totale Lungendeposition (TLD) von Salbutamol (mg) (t = 10 min)  
Fehlerbalken: SD

Beide Meshvernebler erreichten im Vergleich zum Jetvernebler eine signifikant höhere Salbutamoldeposition ( $p < 0,001$ ; M-Neb® mobile  $3,01 \pm 0,87$  mg, Aerogen® Solo  $2,38 \pm 0,87$  mg, Cirrus™2 + 6 l  $0,36 \pm 0,10$  mg, Cirrus™2 + 12 l  $1,22 \pm 0,34$  mg). Die Salbutamoldeposition zwischen der Anwendung des Aerogen® Solo mit und ohne Spacer unterschied sich nicht, siehe Tab. 4.

In den Kontrollanalysen bereits zuvor ausgewaschener Filter war in keinem Fall mehr Salbutamol nachweisbar.

**Tabelle 4: Salbutamoldeposition (mg) bei Verwendung einer 2,5 mg/ml Salbutamollösung (t = 10 min)**

		1l O <sub>2</sub> / min			6l O <sub>2</sub> / min			12l O <sub>2</sub> / min		
		Salbutamol (mg)	±	SD	Salbutamol (mg)	±	SD	Salbutamol (mg)	±	SD
Jet	Cirrus™2 (n = 40)	n/a		n/a	<b>0,36</b>	±	0,09	<b>1,22</b>	±	0,34
					< 0,001 <sup>b</sup>			< 0,001 <sup>b</sup>		
					< 0,001 <sup>c</sup>			< 0,001 <sup>c</sup>		
					< 0,001 <sup>d</sup>			< 0,001 <sup>d</sup>		
Mesh	Aerogen® Solo ohne Spacer (n = 60)	<b>1,82</b>	±	0,41	<b>2,82</b>	±	1,00	<b>2,50</b>	±	0,72
		1,00 <sup>c</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>		
		0,025 <sup>d</sup>			1,00 <sup>c</sup>			1,00 <sup>c</sup>		
					0,658 <sup>d</sup>			< 0,001 <sup>d</sup>		
Mesh	Aerogen® Solo mit Spacer (n = 60)	<b>1,76</b>	±	0,65	<b>2,80</b>	±	0,78	<b>2,55</b>	±	0,90
		0,185 <sup>b</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>		
		0,002 <sup>d</sup>			1,00 <sup>b</sup>			1,00 <sup>b</sup>		
					< 0,001 <sup>d</sup>			0,284 <sup>d</sup>		
Mesh	M-Neb® mobile (n = 60)	<b>2,47</b>	±	0,65	<b>3,36</b>	±	0,70	<b>3,21</b>	±	0,97
		0,025 <sup>b</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>		
		0,046 <sup>c</sup>			0,658 <sup>b</sup>			0,284 <sup>b</sup>		
					0,399 <sup>c</sup>			0,506 <sup>c</sup>		

<sup>a</sup> p-Wert für den Vergleich der Salbutamoldeposition des Cirrus™2 bei gleichem Sauerstofffluss

<sup>b</sup> p-Wert für den Vergleich der Salbutamoldeposition des Aerogen® Solo (ohne Spacer) bei gleichem Sauerstofffluss

<sup>c</sup> p-Wert für den Vergleich der Salbutamoldeposition des Aerogen® Solo (mit Spacer) bei gleichem Sauerstofffluss

<sup>d</sup> p-Wert für den Vergleich der Salbutamoldeposition des M-Neb® mobile bei gleichem Sauerstofffluss

alle Vergleiche: Welch-ANOVA gefolgt von Games-Howell-Test

### 3.2.2.1 Einfluss des Atemmusters auf die Lungendeposition

Verschiedene Atemmuster wurden untersucht: Normal, Atemnot, COPD 1 (chronisch), COPD 2 (akut) (siehe auch Legende Tab. 19).

Die Lungendeposition von Salbutamol unterschied sich zwischen den Atemmustern statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ; Welch-Test  $F(3, 17,73) = 52,37$ ). Die simulierten Patient:innen mit Atemnot sowie einer akuten COPD mit prolongierter Inspirationszeit (COPD 2) zeigten eine signifikant höhere Salbutamoldeposition als bei Simulation der Atemmuster „normal“ und „COPD 1 (chronisch)“, wobei sich letztere durch ein höheres

Tidalvolumen, eine erniedrigte Atemfrequenz und verlängerte Expirationszeit auszeichnete (Abb. 22).

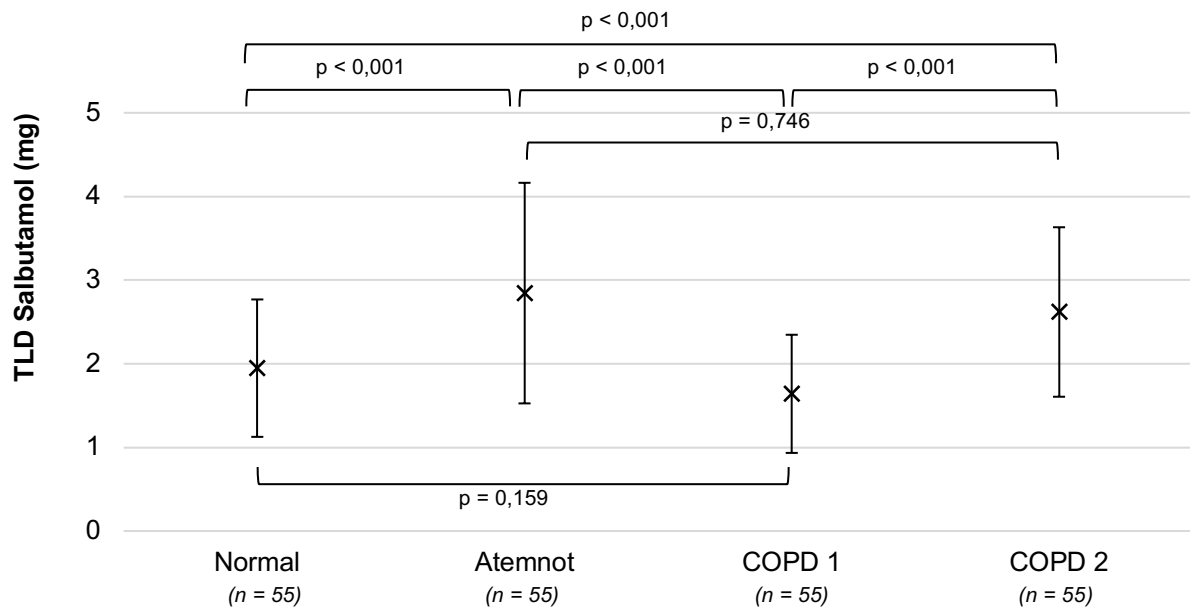


Abb. 22: totale Lungendeposition (TLD) von Salbutamol (mg) nach Atemmuster

Alle Vergleiche: Welch-ANOVA mit Games-Howell-Test

Normal:	$V_t = 500$ ml	AF = 15 / min	I:E = 1:2	$T_{\text{insp}} = 1,3$ s
Atemnot:	$V_t = 750$ ml	AF = 30 / min	I:E = 1:1	$T_{\text{insp}} = 1,0$ s
COPD 1 (chronisch):	$V_t = 650$ ml	AF = 10 / min	I:E = 1:3,6	$T_{\text{insp}} = 1,3$ s
COPD 2 (akut):	$V_t = 300$ ml	AF = 24 / min	I:E = 1:0,7	$T_{\text{insp}} = 1,5$ s

Fehlerbalken: SD

Im Vergleich zu Normalatmung war die Depositionsrate bei simulierter Atemnot um 44,8% höher, bei akuter COPD um 13,3% höher und bei chronischer COPD um 19,5% niedriger.

### 3.2.3 Depositionsrate der emittierten Dosis

Der Verneblertyp hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Depositionsrate des erzeugten Aerosols (*% of emitted dose*) ( $p = 0,31$ ; Welch-Test  $F(2, 107,78) = 1,20$ ).

Innerhalb der verschiedenen Atemmuster unterschied sich die totale Lungendeposition zwischen den Verneblersystemen (siehe Abb. 23).

Der M-Neb® mobile war dem Jetvernebler in allen Atemmustern in Bezug auf die absolute Salbutamoldeposition signifikant überlegen, in den Atemmustern COPD 1 (chronisch) und COPD 2 (akut) ebenfalls dem Aerogen® Solo. Der Jetvernebler Cirrus™2 erreichte bei 12 l in allen Atemmustern eine höhere Deposition als bei 6 l

Sauerstofffluss pro Minute. Die absolute Salbutamoldeposition der Verneblersysteme bei verschiedenen Atemmustern ist in Tab. 5 dargestellt.

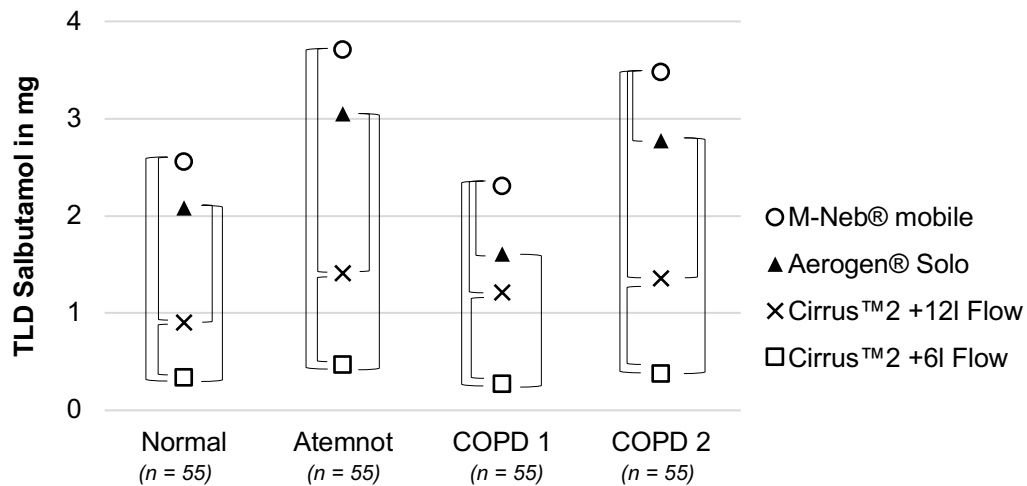


Abb. 23: totale Lungendeposition von Salbutamol nach Atemmuster und Verneblersystem  
Verbindungslinien zeigen signifikanten Unterschied im Games-Howell-Test ( $p < 0,05$ )

Tabelle 5: Salbutamoldeposition nach Atemmuster und Verneblersystem

Atemmuster	Salbutamoldeposition (mg) $\pm$ SD			
	Cirrus™2 +6l	Cirrus™2 +12l	Aerogen® Solo	M-Neb® mobile
Normal (n = 55)	<b>0,34</b> $\pm$ 0,03	<b>0,90</b> $\pm$ 0,05	<b>2,08</b> $\pm$ 0,49	<b>2,56</b> $\pm$ 0,60
Atemnot (n = 55)	<b>0,47</b> $\pm$ 0,12	<b>1,40</b> $\pm$ 0,10	<b>3,05</b> $\pm$ 1,06	<b>3,71</b> $\pm$ 0,87
COPD 1 (n = 55)	<b>0,27</b> $\pm$ 0,04	<b>1,22</b> $\pm$ 0,53	<b>1,61</b> $\pm$ 0,40	<b>2,31</b> $\pm$ 0,56
COPD 2 (n = 55)	<b>0,38</b> $\pm$ 0,02	<b>1,36</b> $\pm$ 0,22	<b>2,77</b> $\pm$ 0,49	<b>3,48</b> $\pm$ 0,48

### 3.2.4 Einfluss des Atemmusters auf die Deposition

Die Depositionsrate des vernebelten Salbutamols (*% of emitted dose*) unterschied sich zwischen den verschiedenen Atemmustern ( $p < 0,001$ ; Welch-Test  $F(3, 116,6) = 69,58$ ), wie in Tab. 6 dargestellt. Zusätzlich sind in Tab. 6 die Mittelwerte der Lungendeposition aller Verneblertypen nach Atemmuster dargestellt.

**Tabelle 6: Salbutamoldeposition bei verschiedenen Atemmustern**

Atemmuster	Depositionsrate* ± SD			TLD# ± SD		
		±	SD		±	SD
Normal (n = 55)	<b>21,43%</b>	±	4,85%	<b>1,95 mg</b>	±	0,82 mg
	< 0,001 <sup>b</sup>			< 0,001 <sup>b</sup>		
	< 0,001 <sup>c</sup>			0,159 <sup>c</sup>		
	< 0,001 <sup>d</sup>			0,001 <sup>d</sup>		
Atemnot (n = 55)	<b>31,03%</b>	±	8,70%	<b>2,84 mg</b>	±	1,32 mg
	< 0,001 <sup>a</sup>			< 0,001 <sup>a</sup>		
	< 0,001 <sup>c</sup>			< 0,001 <sup>c</sup>		
	0,04 <sup>d</sup>			0,746 <sup>d</sup>		
COPD 1 (n = 55)	<b>17,25%</b>	±	3,70%	<b>1,64 mg</b>	±	0,71 mg
	< 0,001 <sup>a</sup>			0,159 <sup>a</sup>		
	< 0,001 <sup>b</sup>			< 0,001 <sup>b</sup>		
	< 0,001 <sup>d</sup>			< 0,001 <sup>d</sup>		
COPD 2 (n = 55)	<b>24,27%</b>	±	7,90%	<b>2,61 mg</b>	±	1,10 mg
	< 0,001 <sup>a</sup>			0,001 <sup>a</sup>		
	0,040 <sup>b</sup>			0,746 <sup>b</sup>		
	< 0,001 <sup>c</sup>			< 0,001 <sup>c</sup>		

\* Depositionsraten von Salbutamol bei verschiedenen Atemmustern simulierter Notfallpatient:innen (% der emittierten Dosis)

# totale Lungendeposition (TLD) von Salbutamol (mg)

<sup>a</sup> p-Wert für den Vergleich der Depositionsrate bzw. TLD mit dem Atemmuster *normal*

<sup>b</sup> p-Wert für den Vergleich der Depositionsrate bzw. TLD mit dem Atemmuster *Atemnot*

<sup>c</sup> p-Wert für den Vergleich der Depositionsrate bzw. TLD mit dem Atemmuster *COPD 1 (chronisch)*

<sup>d</sup> p-Wert für den Vergleich der Depositionsrate bzw. TLD mit dem Atemmuster *COPD 2 (akut)*

alle Vergleiche: Welch-ANOVA gefolgt von Games-Howell-Test

### 3.3 Tröpfchengröße

Der massenbezogene mediane aerodynamische Partikeldurchmesser sowie der Anteil der Partikel mit einer Tröpfchengröße kleiner 5 µm sind nach Verneblersystem aufgeteilt in Tab. 7 dargestellt. Die vom Jetvernebler Cirrus™2 produzierten Partikel waren signifikant kleiner ( $p < 0,001$ ) als die der anderen getesteten Vernebler.

**Tabelle 7: MMAD und Tröpfchengrößenanteil < 5 µm nach Verneblersystem**

Verneblersystem	MMAD (µm)			Tröpfchengröße < 5 µm (%)		
		±	SD		±	SD
Intersurgical® Cirrus 2™ (n = 5)	3,24	±	0,46	74,9	±	4,38
Aerogen® Solo (ohne Spacer) (n = 5)	4,18	±	0,06	61,33	±	1,23
Aerogen® Solo (mit Spacer) (n = 5)	4,33	±	0,15	58,87	±	2,19
M-Neb® mobile (n = 5)	4,27	±	0,2	57,93	±	2,22

MMAD: mass median aerodynamic diameter

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Teil 1: Umfrage zur Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst

#### 4.1.1 Verteilung des Fragebogens

Bei Studien im deutschen Rettungsdienst mit Fragebogenanteil adressierten andere Autor:innen die Ärztlichen Leiter:innen Rettungsdienst (ÄLRD), während in der vorliegenden Studie die Rettungsdienstleiter:innen der Rettungsdienstorganisationen kontaktiert wurden<sup>97, 98</sup>. Wesentlicher Unterschied war jedoch die Kohorte: Während Zickenrott et al. eine Erhebung direkt unter den ÄLRD durchführten, wurde in der vorliegenden Studie ausschließlich nicht-ärztliches Rettungsfachpersonal befragt. Um eine möglichst hohe und vor allem präzise bestimmbare Rücklaufquote zu erreichen, wurden die Rettungsdienstleiter:innen der jeweiligen Hilfsorganisationen als subsidiär sinnvollere Kontaktpersonen angesehen, da diese die internen Kommunikationskanäle am besten einschätzen und verwenden können.

#### 4.1.2 Stichprobe

Die Stichprobe umfasste mit 4800 Notfallsanitäter:innen und Rettungsassistent:innen aus Baden-Württemberg, Bayern und Rheinland-Pfalz eine große Kohorte, was den vorliegenden Daten in Verbindung mit einer Rücklaufquote von 17,6% eine hohe Aussagekraft verleiht. Auf Ebene der Länder war Rheinland-Pfalz, auf Ebene der Organisationen das Deutsche Rote Kreuz überrepräsentiert, was zu einem möglichen Bias bei der Auswertung führen kann. Aufgrund teilweise fehlender landesweiter Verzeichnisse der Rettungswachen sowie fehlerhafter Kontaktdaten konnten nicht alle Rettungswachen in den genannten Bundesländern erreicht werden. Es ist weiterhin denkbar, dass vorrangig NotSan und RettAss an der Studie teilgenommen haben, die den Einsatz von Medikamentenvernebelung positiv bewerten.

#### 4.1.3 Verneblertypen und Depositionsrates

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass der Jetvernebler der mit Abstand am häufigsten eingesetzte Verneblertyp im süddeutschen Rettungsdienst ist. Nur 0,9% der Befragten gaben an, Meshvernebler einzusetzen.

Der überwiegende Einsatz von Jetverneblern lässt sich auch für die Anwendung auf Intensivstationen zeigen. In der Studie von Ehrmann et al. gaben 55% der Intensivärzt:innen an, Jetvernebler zu verwenden; Meshvernebler wurden lediglich von 14% der Befragten verwendet<sup>6</sup>. Allerdings wurde hier die Medikamentenvernebelung unter maschineller Beatmung untersucht; es könnten Unterschiede in der Auswahl des Aerosoldevices je nach Atmungsform bestehen.

Kritisch kranke Patient:innen, die unter akuten Erkrankungen der Atemwege leiden, profitieren allerdings vom Einsatz von Meshverneblern, die sich unter anderem durch eine höhere Depositionsrates auszeichnen<sup>42</sup>. Die größtenteils in *in vitro* Studien ermittelten Vorteile der Meshvernebler zeigen sich auch in der klinischen Erprobung, weshalb Meshvernebler zunehmend in der Versorgung kritisch kranker Patient:innen bevorzugt werden. Klinische Studien zeigen für Patient:innen mit akutem Asthma bronchiale oder mit COPD-Exazerbationen unter anderem eine niedrigere Hospitalisierungsrate und eine verkürzte Behandlungsdauer, wenn Mesh- statt Jetverneblern eingesetzt werden<sup>9, 99, 100</sup>. Studien zur Anwendung von Meshverneblern im Rettungsdienst bzw. bei präklinischen Notfallpatient:innen existieren bislang nicht.

Als wesentliche Ursache für die flächendeckende Anwendung von Jetverneblern gegenüber Meshverneblern ist außerdem der deutlich geringere Anwendungspreis anzunehmen, da Jetvernebler alleinig mit dem ohnehin auf Rettungsmitteln vorgehaltenen Sauerstoff betrieben werden können und keine zusätzliche Verneblereinheit bzw. Steuerkonsole benötigen<sup>40</sup>.

In der vorliegenden Umfrage überschätzten mit 71,9% die meisten der befragten NotSan und RettAss die Depositionsrates des Jetverneblers, welche je nach verwendetem Jetvernebler etwa bei 11,6 – 15% liegt<sup>42</sup>. Dieser Befund zeigt sich in ähnlicher Form bei Intensivärzt:innen; dort überschätzten 53% der Befragten die Depositionsrates des Jetverneblers<sup>6</sup>. Die Deposition der Meshvernebler wurde im Median auf 50 – 70% geschätzt, wobei 77,5% der NotSan und RettAss überhaupt keine Einschätzung abgaben. Die tatsächliche Depositionsrates liegt bei Meshverneblern etwa im Bereich von



35,5 – 44%<sup>42, 51</sup>. Ein fehlendes Wissen um die Existenz verschiedener Verneblersysteme könnte die hohe Rate fehlender Einschätzung erklären.

#### 4.1.4 Vernebelungsmodus

Fast alle befragten NotSan und RettAss wendeten Vernebelung bei Patient:innen mit Spontanatmung an (99,8%). Dieses Patient:innenkollektiv bildet die überwiegende Mehrheit im Rettungsdienst<sup>55</sup>.

7,8% der Studienteilnehmer:innen gaben an, im Rahmen einer NIV-Therapie zu vernebeln. NIV wird im Rettungsdienst vor allem beim kardiogenen Lungenödem und bei der akut exazerbierten COPD eingesetzt und ist in diesen Indikationen auch für die Anwendung durch NotSan empfohlen<sup>3</sup>. Darüber hinaus sind grundsätzlich weitere Anwendungsbereiche denkbar, zum Beispiel bei ambulant erworbener Pneumonie, Trauma mit Hypoxämie oder Asthma<sup>56</sup>. Eine Empfehlung für die Anwendung von Vernebelung in Kombination mit einer NIV-Therapie für nicht-ärztliches Rettungsfachpersonal besteht aktuell nach den Algorithmen des DBRD nicht<sup>3</sup>. Die Depositionseigenschaften verändern sich durch einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (CPAP) mit oder ohne Druckunterstützung (ASB). Hier sei auf weiterführende Arbeiten verwiesen<sup>61-63</sup>.

#### 4.1.5 Eigenständige Anwendung von Vernebelung

In Rheinland-Pfalz vernebelten 75,1% der Befragten eigenständig und ggf. unter Verzicht auf notärztliche Unterstützung, wenn die Begleitumstände dies zuließen. In Baden-Württemberg machten 65% diese Angabe, in Bayern lediglich 26,4%.

67,3% der an dieser Studie teilnehmenden NotSan und RettAss gaben an, über SOP oder Handlungsempfehlungen zu verfügen. Dabei zeigten sich erhebliche Unterschiede zwischen den Ländern: Während in Rheinland-Pfalz 99% der Befragten angaben, über SOP oder Handlungsempfehlungen zu verfügen, gaben dies in Baden-Württemberg lediglich 63,5% und in Bayern nur 50% der Befragten an. SOP und Handlungsempfehlungen sind in der präklinischen Notfallmedizin international fest etabliert, deren Nutzen konnte in Studien gezeigt werden<sup>101</sup>.

Weiterhin konnte die vorliegende Umfrage einen Zusammenhang mit der Ausbildung und dem eigenständigen Vernebeln feststellen: Während NotSan häufiger eigenständig ohne Notarztalarmierung vernebelten (58,9% vs. 50,9%), war der Anteil der RettAss, die überhaupt nicht eigenständig vernebelten, deutlich größer (9,1% vs. 1,6%). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass für RettAss durch die Ablösung des RettAssG durch das NotSanG eine subjektive Rechtsunsicherheit besteht. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wären Unterschiede im Ausbildungscurriculum von RettAss und NotSan.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen, in denen sich NotSan und RettAss bei der Applikation von Medikamenten bewegen, sind komplex.

Grundsätzlich stellt die Medikamentengabe eine Ausübung der Heilkunde dar, die Ärzt:innen vorbehalten ist. NotSan wendeten die Medikamentengabe entweder eigenverantwortlich im Rahmen des rechtfertigenden Notstandes (§ 34 StGB) oder eigenständig im Rahmen der Delegation (§ 4 Abs. 2 Nr. 2c NotSanG) an<sup>102</sup>. Dies war dahingehend problematisch, als dass NotSan und RettAss somit im Rahmen ihrer alltäglichen Arbeit regelhaft Maßnahmen ausführten, die rechtlich häufig nur durch den rechtfertigenden Notstand zu begründen sind. Für andere Berufsgruppen (z.B. Angehörige der Krankenpflege) wurden vom Bundesgesetzgeber Ausnahmen für den Heilkundevorbehalt festgelegt, weshalb dies auch für NotSan gefordert wurde<sup>103, 104</sup>.

Im Januar 2021 hat der Deutsche Bundestag eine Novelle des Notfallsanitättergesetzes verabschiedet. Mit dem neu eingefügten § 2a NotSanG („Eigenverantwortliche Durchführung heilkundlicher Maßnahmen durch Notfallsanitäterinnen und Notfallsanitäter“) sollen NotSan heilkundliche Maßnahmen nun bis zum Beginn einer ärztlichen Behandlung eigenverantwortlich durchführen, wenn sie die Maßnahmen in ihrer Ausbildung erlernt haben und beherrschen. Außerdem müssen die Maßnahmen erforderlich sein, um Lebensgefahr oder wesentliche Folgeschäden von den Patient:innen abzuwenden<sup>105</sup>.

Während die Unterschiede zum überwiegenden Teil durch föderalistische Unterschiede zu begründen sind, ist ein Einfluss der Aus- und Fortbildung der NotSan und RettAss anzunehmen. Weiterhin sind (zusätzlich zu landesweiten Empfehlungen)

grundsätzlich regionale Unterschiede innerhalb eines Landes durch verschiedene ärztliche Verantwortliche denkbar.

In einer deutschlandweiten Umfrage konnten Mann et al. zeigen, dass etwa 75% der teilnehmenden ÄLRD für ihren Verantwortungsbereich Behandlungsalgorithmen für Bronchoobstruktion beim Erwachsenen für NotSan im Rahmen der Mitwirkung vorgeben<sup>98</sup>.

Die Tatsache, dass NotSan und RettAss häufiger ohne Beisein eines Notarztes / einer Notärztin vernebelten, wenn SOP oder Handlungsempfehlungen vorlagen, unterstreicht die Notwendigkeit ebendieser und eine konsequente Berücksichtigung in Aus- und Weiterbildung.

#### 4.1.6 Notfallbilder und verwendete Medikamente

Die überwiegende Mehrheit der Befragten gab die Vernebelung von Salbutamol (98,7%) und Ipratropiumbromid (87,8%) an. Beide Medikamente sind sowohl bei Asthma bronchiale als auch bei COPD in inhalativer Anwendungsform als initiale medikamentöse Therapie auch für Rettungsfachpersonal vorgesehen<sup>66, 67</sup>. Die meisten an dieser Studie teilnehmenden NotSan und RettAss wendeten Vernebelung bei Asthma bronchiale (94,6%) und COPD (93,9%) an.

Der Einsatz kurzwirksamer  $\beta$ -Agonisten (SABA) in der präklinischen Versorgung ist unbestritten und wird der parenteralen Gabe von Bronchodilatoren (z.B. Reproterol) initial vorgezogen. Letztere wird nachrangig bei Versagen der inhalativen Therapie empfohlen<sup>106, 107</sup>.

Die Gabe von Ipratropiumbromid kann bei COPD initial gemeinsam mit einem SABA erfolgen, bei schweren oder lebensbedrohlichen Asthmaanfällen wird sie ebenfalls empfohlen<sup>66, 67</sup>.

In den SOP in Rheinland-Pfalz und den Handlungsempfehlungen in Baden-Württemberg ist die inhalative Applikation von Ipratropiumbromid vorgesehen, der Ausschuss Ärztlicher Leiter Rettungsdienst Bayern spricht hingegen keine Empfehlung zur Vorhaltung auf Rettungsmitteln aus<sup>108-110</sup>. Letzteres könnte erklären, weshalb nur 66,4% der Befragten in Bayern Ipratropiumbromid anwenden.

90,1% der teilnehmenden NotSan und RettAss gaben weiterhin an, Medikamentenvernebelung bei Anaphylaxie einzusetzen. Während die intramuskuläre Adrenalingabe bei einer Anaphylaxie im Stadium II – III die wichtigste medikamentöse Therapiemaßnahme darstellt, hat die Vernebelung von Adrenalin bei Bronchospastik bzw. Stridor im Rahmen der Anaphylaxie zusätzlich einen hohen Stellenwert und ist sowohl nach S2-Leitlinie als auch nach den SOP und Handlungsempfehlungen der Bundesländer empfohlen<sup>3, 108, 111, 112</sup>. In der vorliegenden Studie vernebelten 91,5% der Befragten Adrenalin, wobei es in Bayern und Baden-Württemberg deutlich seltener eingesetzt wurde als in Rheinland-Pfalz.

Adrenalin wird in inhalativer Applikationsform seit Jahrzehnten weiterhin erfolgreich bei Pseudokrupp eingesetzt<sup>113</sup>. Bjornson et al. untersuchten die Anwendung von Adrenalin bei Pseudokrupp in einem systematischen Review und konnten zeigen, dass diese mit einer schnelleren klinischen Verbesserung sowie einer kürzeren Hospitalisierungsdauer assoziiert war<sup>114</sup>. In der Umfrage fällt auf, dass nur 69,6% der befragten NotSan und RettAss bei Pseudokrupp Vernebelung anwenden. Gründe hierfür könnten Hemmungen bei der Behandlung von Kindern, aber auch fehlende regionale Vorgaben oder Empfehlungen für dieses Krankheitsbild sein. Die Anwendung von vernebeltem Adrenalin bei Pseudokrupp wird allerdings für Rettungsfachpersonal empfohlen<sup>3, 108, 115</sup>. Durch den Verzicht auf Vernebelung könnte Patient:innen mit diesem Krankheitsbild nicht die bestmögliche Therapie zukommen.

Im Freiantwortfeld gaben 4,5% der Befragten an, isotone Kochsalzlösung oder Aqua zu vernebeln, was trotz großer therapeutischer Breite bei quasi nicht vorhandenem Nebenwirkungsprofil eine medikamentöse Therapie darstellt. Der geringe Prozentsatz erklärt sich am ehesten dadurch, dass weder NaCl noch Aqua als Antwortmöglichkeiten vorgegeben waren und somit wahrscheinlich nicht alle, die diese Substanzen in der Praxis vernebeln, dies auch angegeben haben. Da weder Kochsalzlösung noch Aqua in den Algorithmen des DBRD sowie der SOP und Handlungsempfehlungen der Länder aufgeführt ist, wurde auf eine Vorgabe der Antwortmöglichkeit verzichtet.

Isotone Kochsalzlösung verbessert nachgewiesenermaßen die mucociliäre Clearance und eignet sich daher beispielsweise zur supportiven Therapie von Säuglingen und Kindern mit Bronchiolitis oder bei Patient:innen mit Bronchiektasien, weshalb eine Aufnahme in die Empfehlungen sinnvoll erscheint<sup>116-119</sup>. Ein weiterer Erklärungsansatz für

die Verwendung von Kochsalzlösung oder Wasser könnte die Vergrößerung des Volumens in der Verneblerkammer sein, z.B. zum Erreichen der Mindestfüllmenge.

Im Freiantwortenteil gaben sieben Teilnehmer:innen an, Midazolam zu vernebeln. Midazolam kann in der Notfallmedizin zur Durchbrechung eines Krampfanfalls oder zur Sedierung über ein Mucosal Atomisation Device (MAD) nasal verabreicht werden, wobei es sich hierbei um einen off-label use handelt<sup>3, 120, 121</sup>. Diese Form des „Atomisierens“ wird in der Literatur auch als Form der nasalen Vernebelung beschrieben<sup>122</sup>. Sie unterscheidet sich allerdings in vielerlei Hinsicht deutlich von der Vernebelung mittels Jet- oder Meshvernebler und war damit nicht Bestandteil dieser Studie.

Interessanterweise gaben zwei Teilnehmer:innen an, Tranexamsäure zu vernebeln. Der Einsatz des systemischen Antifibrinolytikums als Aerosol wird in der Literatur vor allem bei der Behandlung von Hämoptysen bei klinisch stabilen Patient:innen beschrieben<sup>123</sup>. Studien oder Empfehlungen zur Therapie von präklinischen Notfallpatient:innen existieren hingegen nicht, sodass die Vernebelung eher als Rescue-Verfahren bei Blutungen der oberen Atemwege in Betracht gezogen werden kann.

In den Algorithmen des DBRD ist bei unstillbarer Epistaxis die intranasale Gabe von 500mg Tranexamsäure mittels MAD empfohlen<sup>3</sup>.

Weiterhin gaben zwei Teilnehmer:innen der Umfrage an, Magnesium zu vernebeln. Die intravenöse Gabe von Magnesium stellt vor allem bei Asthma bronchiale eine Therapieoption dar<sup>124</sup>. Reviews zum Einsatz von vernebeltem Magnesium hingegen konnten bei Asthma als auch bei COPD bestenfalls eine schwache Evidenz feststellen, weshalb die inhalative Applikation bisher nicht in Empfehlungen oder Leitlinien aufgenommen wurde<sup>125-127</sup>.

Im Freiantwortenteil gaben 12,2% der Teilnehmer:innen an, bei Pneumonie zu vernebeln. Dies kann supportiv sinnvoll sein und die Ausatmung von Bioaerosolen vermindern<sup>119, 128-130</sup>. Eine Empfehlung für die präklinische Anwendung durch Rettungsfachpersonal besteht allerdings nach den Algorithmen des DBRD bislang nicht.

7% der Befragten gaben an, bei einem Lungenödem zu vernebeln. Es existieren hierfür keine Empfehlungen; der Fokus der präklinischen Therapie liegt dabei auf anderen Maßnahmen.

#### 4.1.7 Präferierter Zugangsweg und Anwendungssicherheit

Der hohe Stellenwert der Medikamentenvernebelung für die präklinische Versorgung zeigte sich auch in der vorliegenden Studie: 89,2% der teilnehmenden NotSan und RettAss stufen die Vernebelung von Medikamenten als „eher wichtig“ oder „sehr wichtig“ ein. Weiterhin wurde bei der Frage nach dem präferierten Zugangsweg am häufigsten die inhalative Gabe genannt. Lediglich 16,3% bevorzugten die intravenöse Gabe.

Dieser Befund überrascht nicht, da auch in der notfallmedizinischen Situation bereits ein anatomischer Zugangsweg für die Vernebelung von Medikamenten vorhanden ist und dieser nicht erst anderweitig etabliert werden muss (beispielsweise durch eine periphere Venenverweilkanüle). Die Lunge mit ihrer großen Oberfläche ist ideal für die Resorption von Medikamenten. Diese wirken im Falle von Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge direkt vor Ort und haben verglichen mit der intravenösen Gabe ein deutlich geringeres systemisches Nebenwirkungsprofil. Weiterhin ist es ein leicht zu erlernendes Verfahren<sup>131</sup>.

Die Studie konnte aufzeigen, dass mit zunehmender Anwendungssicherheit und Vorliegen von SOP oder Handlungsempfehlungen die Vernebelungshäufigkeit anstieg. Die Anwendungssicherheit scheint eine entscheidende Rolle bei der Entscheidung für oder gegen eine eigenverantwortliche Vernebelung auch ohne notärztliche Unterstützung zu spielen. Durch noch bessere Aus- und Weiterbildung könnte die Anwendungssicherheit und damit Wissen um Chancen, Risiken und Limitationen der präklinischen Medikamentenvernebelung weiter verbessert werden.

## 4.2 Teil 2: Lungendeposition bei simulierten Notfallpatient:innen (*in vitro*)

### 4.2.1 Vernebelungsleistung

Im *in vitro* Modell zeigten sich deutliche Unterschiede in der Vernebelungsleistung zwischen den untersuchten Vernebelungssystemen.

#### 4.2.1.1 Vernebelungsleistung des Jetverneblers

Die Vernebelungsleistung des Jetverneblers Cirrus™2 war stark abhängig vom angelegten Sauerstofffluss: Bei 12 l O<sub>2</sub> / min generierte der Jetvernebler mehr als doppelt so viel Aerosol als bei 6 l O<sub>2</sub> / min. Die mit zunehmendem Sauerstofffluss steigende Vernebelungsleistung bei Jetverneblern ist bereits lange bekannt und in der Literatur beschrieben<sup>132</sup>. Für die Anwendung bei prähospitalen, potentiell lebensbedrohten Notfallpatient:innen könnte ein höherer Sauerstofffluss bei der Vernebelung durch die größere Aerosolfreisetzung mit einer damit verbundenen kürzeren Therapiedauer vorteilhaft sein. Allerdings ist letztendlich nicht bewiesen, ob die höhere Aerosolproduktion tatsächlich zu einer besseren klinischen Wirksamkeit führt, da nur wenige Studien hierzu existieren. Hadfield et al. konnten keine Unterschiede in der klinischen Wirksamkeit von Bronchodilatoren bei Verwendung eines Jetverneblers feststellen, allerdings hatte die Studie einige Limitationen: Die Studienkohorte war mit 10 Teilnehmer:innen klein und beinhaltete nur Patient:innen mit stabilem Asthma, es wurden lediglich Flussraten von 4, 6 und 8 l O<sub>2</sub> / min untersucht und der Anteil der Aerosolpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser < 5 µm lag bei lediglich 9,8%<sup>133</sup>.

Eine Änderung des Sauerstoffflusses verändert vor allem die Tröpfchengröße und die Dauer der Vernebelung. Während sich viele Studien mit der Charakterisierung der produzierten Tröpfchen und deren Verteilung und Deposition in den Atemwegen beschäftigten, existieren nur wenige Studien, in denen die klinischen Auswirkungen dieser Veränderungen untersucht und verglichen werden. Mitchell et al. kamen in einem Review zum Schluss, dass eine Veränderung der Tröpfchengrößenverteilung zwar klinische Auswirkungen hat, aber das *Ausmaß* der Ausprägung selbst für sehr häufig verwendete Medikamente wie z.B. Bronchodilatoren unzureichend untersucht und verstanden ist<sup>134</sup>. Des Weiteren muss für den Einsatz bei den häufig lebensbedrohlich erkrankten Notfallpatient:innen berücksichtigt werden, dass nicht nur der Therapieerfolg am Ende der Vernebelung, sondern auch die *Therapiedauer* bis zum Eintreten

des klinischen Effekts entscheidend ist. Weitere Studien sind wünschenswert, um zu untersuchen, ob die reine Erhöhung des Sauerstoffflusses klinische Effekte auf die Behandlung von prähospitalen Notfallpatient:innen hat.

#### 4.2.1.2 Vernebelungsleistung der Meshvernebler

Im Vergleich zum Jetvernebler war die Vernebelungsleistung der Meshsysteme deutlich größer. Die höhere Vernebelungsleistung von Meshverneblern stellt besonders in der Notfallsituation aufgrund der kürzeren Therapiedauer einen wesentlichen Vorteil gegenüber Jetverneblern dar<sup>40, 135</sup>.

Im direkten Vergleich der beiden Meshvernebler war die Ausstoßleistung des M-Neb® mobile um 29,0% größer als die des Aerogen® Solo. Allerdings zeigte der M-Neb® mobile eine größere Streuung in der Vernebelungsleistung als der Aerogen® Solo und der Cirrus™2. Als mögliche Ursache hierfür könnten Unterschiede in der Produktion der Verneblereinheiten, besonders der verbauten Membranen, in Betracht kommen. Eine Reduktion der Vernebelungsleistung und damit auch der Deposition war bei der Verwendung von niedrigen Sauerstoffflüssen zu beobachten. Bei den *in vitro* Versuchen konnte bei einer niedrigen Flussrate eine vermehrte Bildung von Kondensat im T-Stück, das den Meshvernebler mit der Sauerstoffzufuhr und der Inhalationsmaske verband, sowie auf der Membran des Verneblers beobachtet werden. Möglicherweise war die Vernebelungsleistung durch vermehrte Kondensatbildung unmittelbar vor und auf der Membran reduziert. Die Ergebnisse sind analog zu den Untersuchungen von Bennett et al., sie beobachteten eine geringere Deposition bei 0 l O<sub>2</sub> / min als bei 2 und 6 l O<sub>2</sub> / min<sup>10</sup>.

#### 4.2.2 Salbutamoldeposition

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass die inhalierte Medikamentendosis mit einem höheren Ausstoß pro Zeiteinheit und damit einer höheren Vernebelungsleistung steigt. Bei Verwendung des Meshverneblers M-Neb® mobile war die Lungendeposition von Salbutamol bei gleicher Vernebelungsdauer bei 6 l O<sub>2</sub> / min um mehr als das 9-fache, bei 12 l O<sub>2</sub> / min etwa um das 2,5-fache höher als beim Jetvernebler.

Bei der Behandlung von Notfallpatient:innen wäre dies vorteilhaft, da eine therapeutische Wirkung bei der Verwendung von Meshsystemen potentiell früher einsetzt. Prä-



klinische und klinische Daten hierzu fehlen allerdings. Bei einem schnelleren Wirkeintritt ist allerdings auch mit dem vermehrten Auftreten von unerwünschten Wirkungen zu rechnen, dies ist in der Literatur bereits für Meshsysteme beschrieben worden<sup>5, 40</sup>. Dies könnte besonders für die vulnerable Gruppe der COPD-Patient:innen von hoher Relevanz sein. Salpeter et al. konnten in einer Metaanalyse zeigen, dass die Anwendung von  $\beta_2$ -Agonisten bei dieser Patientengruppe nicht nur das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, sondern auch die Gesamtmortalität erhöhte<sup>136</sup>.

Dass die deutlich höhere Lungendeposition allerdings relevante klinische Effekte hat, konnten bereits mehrere Studien eindrücklich darlegen. Dunne et al. verglichen in einer klinischen Arbeit die Anwendung von Jet- und Meshverneblern in der Notaufnahme<sup>9</sup>. Der Anteil der Patient:innen, bei denen eine stationäre Aufnahme erforderlich wurde, war in der Meshvernebler-Gruppe um 32% geringer als bei Patient:innen, die mit einem Jetvernebler behandelt wurden. Weiterhin benötigten Patient:innen der Meshvernebler-Gruppe niedrigere Dosierungen des verwendeten Bronchodilatators Albuterol<sup>9</sup>. Die Arbeitsgruppe um Moody et al. konnte ebenfalls niedrigere Hospitalisierungsraten und schnellere klinische Besserung bei Verwendung eines Meshverneblers zeigen<sup>99</sup>. Auch wenn klinische Studien noch fehlen ist anzunehmen, dass die klinischen Vorteile von Meshverneblern auch auf die prähospitalen Anwendung im Rettungsdienst übertragbar wären und sollte in zukünftigen klinischen Studien evaluiert werden.

#### 4.2.3 Kombination von Vernebelungs- und Sauerstofftherapie

Je nach zugrunde liegendem Krankheitsbild kann eine Sauerstofftherapie zusätzlich zur Medikamentenvernebelung notwendig sein. Die Sauerstoffgabe sollte dabei an den Patientenzustand und an das zugrunde liegende Krankheitsbild angepasst werden. Eine unbedarfte hochdosierte Sauerstoffgabe sollte auch im Rettungsdienst vermieden werden, da diese bei verschiedenen Erkrankungen den Patient:innen nachteilig sein kann<sup>137</sup>. Für die Therapie einer akut exazerbierten COPD beispielsweise ist bereits lange bekannt, dass eine unkontrollierte, hochdosierte Sauerstofftherapie zu einer höheren Mortalität führt<sup>138</sup>. Die Autoren der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patient:innen mit COPD empfehlen daher eine *kontrollierte* Sauerstoffgabe in der akuten Exazerbation. Diese soll entweder über eine Venturi-Maske mit einer definierten inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $F_{iO_2}$ ) – in der Regel 28% – oder titriert mit dem Ziel einer Sauerstoffsättigung von 91 – 92% erfolgen<sup>66</sup>.

Während der Sauerstofffluss bei Verwendung eines Jetverneblers zwar die Vernebelungsleistung direkt beeinflusst, ist dessen Auswirkung auf die  $F_{iO_2}$  gering: Diese liegt bei Flussraten von 6 – 15 l  $O_2$  / min im Bereich von 42 – 47%<sup>139</sup>. Beim Jetvernebler ist somit eine an den Patientenzustand angepasste und dem Krankheitsbild angemessene titrierte Sauerstoffgabe kaum möglich. Je nach Grunderkrankung kann die vom Jetvernebler generierte  $F_{iO_2}$  sowohl zu hoch als auch zu niedrig sein. Eine *Erniedrigung* der  $F_{iO_2}$  könnte durch die Verwendung von Druckluft- statt Sauerstoffzufuhr erreicht werden. Eine *Erhöhung* der  $F_{iO_2}$  ist beispielsweise über die zusätzliche Sauerstoffgabe mittels nasaler (High-Flow-)Brille möglich, wobei deren zusätzlicher Einfluss auf die Depositionseigenschaften berücksichtigt werden muss<sup>10</sup>. Es ist denkbar, dass die geringen Unterschiede der verschiedenen Sauerstoffflüsse auf die  $F_{iO_2}$  einen kleineren Einfluss auf die Therapie haben als die Unterschiede in der Aerosolproduktion, die sich hieraus ergeben.

Meshvernebler benötigen keinen Sauerstoff zur Vernebelung und können gänzlich ohne diesen betrieben werden. Bei Verwendung einer Maske ist ein geringer Frischgasfluss (1 – 2 l / min) je nach Aufbau dennoch häufig sinnvoll, um das Aerosol in Bewegung zu setzen und zu Mund und Nase zu transportieren<sup>10</sup>. Eine Kombination mit einem Sauerstoffreservoir zur Erhöhung der  $F_{iO_2}$  wäre technisch problemlos möglich.

Im Vergleich zum Jetvernebler, der in der Praxis in aller Regel mit Sauerstoff betrieben wird, stellt die Möglichkeit der sauerstoffarmen oder gar sauerstofffreien Inhalation einen großen Vorteil für Meshvernebler dar<sup>5</sup>. Außerdem kann die  $F_{iO_2}$  bei Meshverneblern in einem breiteren Spektrum beeinflusst werden, was vor allem in der Therapie von COPD-Patient:innen von großer Bedeutung ist<sup>137</sup>.

#### 4.2.4 Atemmuster

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass das Atemmuster die Salbutamoldeposition maßgeblich beeinflusst. Die zugrunde gelegten Parameter im *in vitro* Modell sollten beispielhaft verschiedene Atemmuster bei Patient:innen simulieren. Dabei muss berücksichtigt werden, dass sich sowohl die Normalatmung als auch verschiedene Entitäten bei verschiedenen Personen unterscheiden und nicht alle Krankheitsstadien dargestellt werden können. Andere Arbeitsgruppen haben bei unterschiedlichen Fragestellungen ähnliche Parameter verwendet<sup>20, 87, 90</sup>.

Die totale Lungendeposition variierte bei den simulierten Patient:innen mit COPD oder Atemnot im Vergleich zu normal atmenden Patient:innen deutlich. Der Befund bestätigt den großen Einfluss des Atemmusters auf die Lungendeposition des verabreichten Medikaments.

Bennett et al. konnten zeigen, dass das I:E-Verhältnis und die Atemfrequenz die totale Deposition bei Erwachsenen am stärksten beeinflussen. Dabei ist zu beachten, dass sich der Einfluss verschiedener Parameter zwischen Erwachsenen und Kindern deutlich unterscheidet<sup>20</sup>. Das Atemmuster kann die klinische Wirkung des inhalierten Medikaments außerdem über die totale Lungendeposition hinaus beeinflussen, da die regionalen Depositionseigenschaften – vor allem durch Impaktion und Sedimentation – im Bronchialbaum ebenfalls vom Atemmuster abhängig sind<sup>19</sup>.

Unter Berücksichtigung sowohl des Atemmusters als auch des Verneblertyps wird die enorme Variabilität in der tatsächlich aufgenommenen Dosis sichtbar, wenn man die niedrigste und die höchste Deposition vergleicht. Die Deposition mittels M-Neb® mobile war bei Atemnot (höchste Deposition) etwa 14-mal größer als bei Anwendung des Cirrus™2 bei einer chronischen COPD (niedrigste Deposition).

Eine direkte therapeutische Konsequenz lässt sich hieraus mangels klinischer Studien für Notfallpatient:innen im Rettungsdienst allerdings nicht formulieren. Anwender:innen sollten allerdings beachten, dass das Atemmuster und die Wahl des Verneblersystems großen Einfluss auf die tatsächlich aufgenommene Wirkstoffmenge haben und dies ggf. in der Dosierung berücksichtigen.

#### 4.2.5 Tröpfchengröße

Alle Vernebler produzierten größtenteils Aerosoltröpfchen mit einem für die pulmonale Deposition optimalen Durchmesser  $< 5 \mu\text{m}$ .

### 4.3 Beurteilung der Vernebelungspraxis im Rettungsdienst

In Bezug auf die eingangs formulierten Fragestellungen können anhand der erhobenen Daten folgende Aussagen getroffen werden:

1. *Welchen Stellenwert hat die inhalative Medikamentenapplikation in der rettungsdienstlichen Versorgung, vor allem in Hinblick auf andere Applikationswege und Anwendungssicherheit?*

Die Vernebelung von Medikamenten hat in der Therapie präklinischer Notfallpatient:innen einen hohen Stellenwert. Die befragten Notfallsanitäter:innen und Rettungsassistent:innen bevorzugten die inhalative Medikamentengabe gegenüber anderen Applikationsformen bei hoher subjektiver Anwendungssicherheit.

2. *Wie ist der Einfluss von Standardarbeitsanweisungen und Handlungsempfehlungen auf die Anwendung von Medikamentenvernebelung zu bewerten?*

Rettungsdienstmitarbeiter:innen setzten Vernebelung häufiger ohne Beisein eines Notarztes / einer Notärztin ein, wenn SOP oder Handlungsempfehlungen vorlagen. Solche Vorgaben und Empfehlungen sind wünschenswert, um die Vernebelungspraxis weiter zu verbessern. Der positive Nutzen von SOP in der Notfallmedizin ist dabei lange bekannt<sup>101</sup>.

3. *Zeigen sich Unterschiede in der Anwendung von Medikamentenvernebelung im Rettungsdienst zwischen den Bundesländern und dem Ausbildungsstand?*

Die Vernebelungstherapie unterscheidet sich sowohl zwischen den Bundesländern als auch zwischen Notfallsanitäter:innen und Rettungsassistent:innen. Flächendeckende SOP und Handlungsempfehlungen gaben nur die Befragten aus Rheinland-Pfalz an, auch die angewendeten Medikamente unterschieden sich zwischen den Ländern. Weiterhin wird in Rheinland-Pfalz häufiger ohne Beisein oder Nachalarmierung eines Notarztes bzw. einer Notärztin vernebelt als in Bayern und Baden-Württemberg. Rettungsassistent:innen vernebelten im Vergleich zu Notfallsanitäter:innen seltener bei Pseudokrapp und COPD, außerdem wendeten sie seltener Adrenalin an.

4. *Bei welchen Notfallbildern wird Vernebelung von Rettungsfachpersonal eingesetzt und welche Medikamente werden hierbei verwendet?*

Die häufigsten Notfallbilder, bei denen Medikamentenvernebelung angewendet wird, sind Asthma bronchiale, COPD und Anaphylaxie. Diese entsprechen den Krankheitsbildern, die für Notfallsanitäter:innen empfohlen sind<sup>3</sup>. Seltener wird Vernebelung bei Pseudokrapp eingesetzt. Am häufigsten wird Salbutamol angewendet, gefolgt von Adrenalin. Ipratropiumbromid wird in Bayern deutlich seltener eingesetzt als in Baden-Württemberg und Rheinland-Pfalz, obwohl dessen Einsatz vor allem bei COPD empfohlen ist<sup>3, 66, 136</sup>.

5. *Welche Verneblertypen werden in der rettungsdienstlichen Versorgung eingesetzt und inwieweit sind hierzu fachliche Kenntnisse vorhanden?*

Der Jetvernebler ist der mit Abstand am häufigsten eingesetzte Verneblertyp und wird flächendeckend eingesetzt. Die Depositionsrate des Jetverneblers wird überschätzt. Zu Meshverneblern waren unter den Befragten nur wenige Kenntnisse vorhanden.

6. *Inwiefern wird die Deposition von Medikamenten bei Spontanatmung durch unterschiedliche Verneblersysteme und Atemmuster beeinflusst und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für die Praxis?*

Die Meshvernebler produzierten signifikant mehr Aerosol und erreichten bei gleicher Vernebelungszeit eine bis zu 9-fach (bei gleichem Atemmuster) bzw. bis zu 14-fach (bei Variation des Atemmusters) höhere Lungendeposition als der Jetvernebler. Im Vergleich zu Normalatmung war die Depositionsrate bei simulierter Atemnot um 44,8% höher, bei stabiler COPD um 19,5% niedriger.

7. *Wie ist der Einfluss des Sauerstoffflusses für die Vernebelung und Deposition von Notfallmedikamenten im Rettungsdienst zu bewerten?*

Ein höherer Sauerstofffluss bewirkt beim Jetvernebler einen höheren Ausstoß und eine höhere Lungendeposition. Bei Meshverneblern ist die reine Aerosolproduktion unabhängig vom Sauerstofffluss, was eine sauerstofffreie Vernebelung ermöglicht. Bei fehlendem oder sehr niedrigen Sauerstofffluss kann bei Vernebelung mittels Aerosolmaske Kondensatbildung die Leistung der Meshvernebler reduzieren, weshalb ein Fluss von mind. 1 – 2 l O<sub>2</sub> / min empfehlenswert ist.

#### 4.4 Maßnahmen zur Verbesserung der Vernebelungstherapie

Die Vernebelungspraxis unterscheidet sich zwischen den Bundesländern teils erheblich. Eine Homogenisierung der Therapie mit dem Ziel einheitlicher Therapiemaßnahmen könnte durch eine stärkere Fokussierung auf die im Rahmen des Pyramidenprozesses erarbeiteten Maßnahmen erreicht werden<sup>70</sup>. Im *in vitro* Modell konnten große Unterschiede in Effektivität und Effizienz von Jet- und Meshverneblern gezeigt werden, weshalb eine Präzisierung der Anwendungsempfehlungen für den Rettungsdienst sinnvoll erscheint.

Notfallpatient:innen im Rettungsdienst präsentieren sich häufig mit akuten Atembeschwerden, die sich innerhalb kurzer Zeit verschlechtern und weiterführende Maßnahmen zur Sicherstellung einer adäquaten Ventilation und Oxygenierung notwendig machen können<sup>2</sup>. Im notfallmedizinischen Setting ist ein schneller Wirkeintritt mit rascher klinischer Verbesserung wichtig, da bereits nach kürzester Zeit eine erneute Evaluation des Patientenzustandes mit Eskalationsstrategie erfolgen muss. Die Vernebelungsleistung eines Jetverneblers kann durch eine Erhöhung des anliegenden Sauerstoffflusses gesteigert werden, wobei die Depositionseigenschaften durch einen kleineren MMAD sogar positiv beeinflusst werden könnten<sup>140</sup>.

Im süddeutschen Rettungsdienst werden fast ausschließlich Jetvernebler verwendet, Meshvernebler kommen kaum zur Anwendung. Meshvernebler haben allerdings durch die höhere Vernebelungsleistung und die höhere Medikamentendeposition in kürzerer Zeit entscheidende Vorteile gegenüber Jetverneblern, da eine definierte Medikamentendosis schneller vernebelt werden kann. Da die Anwendung von Meshverneblern nicht nur experimentell, sondern auch klinisch mit einem besseren Therapieerfolg den Jetverneblern überlegen sind, könnte deren Einsatz im Rettungsdienst viele Vorteile für Notfallpatient:innen mit sich bringen<sup>9, 99</sup>.

Auf Basis der vorgestellten Untersuchungen und der verfügbaren Literatur könnte die Verwendung von Meshverneblern bei Notfallpatient:innen vorteilhaft sein und sollte zur Anwendung im Rettungsdienst grundsätzlich in weiteren klinischen Studien untersucht werden. Einige wichtige Aspekte müssen allerdings berücksichtigt werden:

- In einer Übergangsphase von Jet- zu Meshverneblern sollten die verwendeten Dosierungen überprüft und ggf. angepasst werden, um eine Überdosierung durch die höhere Leistung der Meshvernebler zu vermeiden<sup>51</sup>.
- Rettungsdienstpersonal sollte in der Maßnahme geschult werden, sowohl in der grundsätzlichen Anwendung als unter Berücksichtigung des spezifischen, auf dem Rettungsmittel vorgehaltenen Verneblersystems.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Vernebelung von Medikamenten ist fester Bestandteil in der Therapie präklinischer Notfallpatient:innen, vor allem bei pulmonalen Erkrankungen und Symptomen. Die inhalative Therapie ist präklinisch besonders gut geeignet, da für die Medikamentenapplikation mit der Einatmung spontan atmender Patient:innen ein natürlicher Zugangsweg vorliegt und dieser nicht erst durch anderweitige, invasive Maßnahmen etabliert werden muss. Mittels Vernebelung erfolgt im Falle pulmonaler Erkrankungen die Wirkstoffgabe direkt in das Zielorgan, wodurch eine hohe topische bei geringer systemischer Wirksamkeit mit insgesamt kleinem Nebenwirkungsprofil erzielt werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Vernebelungspraxis im süddeutschen Rettungsdienst erfasst und die Depositionseigenschaften verschiedener Verneblersysteme bei simulierten Notfallpatient:innen im *in vitro* Modell untersucht.

4800 Notfallsanitäter:innen und Rettungsassistent:innen aus Baden-Württemberg, Bayern und Rheinland-Pfalz wurden zu ihrer Vernebelungspraxis befragt. Die befragten Notfallsanitäter:innen und Rettungsassistent:innen bevorzugten die inhalative Medikamentengabe gegenüber anderen Applikationsformen. Medikamentenvernebelung wurde am häufigsten bei Asthma, COPD und Anaphylaxie eingesetzt. Die meisten Befragten gaben die Anwendung von Salbutamol, Adrenalin und Ipratropiumbromid an. Rettungsdienstmitarbeiter:innen setzten Vernebelung häufiger ein, wenn Standard Operating Procedures oder Handlungsempfehlungen vorlagen. Es zeigten sich teils große Unterschiede in der Vernebelungspraxis zwischen den Bundesländern.

Anwender:innen sollten regelmäßig in der Anwendung von Medikamentenvernebelung geschult werden. Standard Operating Procedures oder vergleichbare Vorgaben sind dabei empfehlenswert.

In einem *in vitro* Modell wurde die Medikamentendeposition bei Notfallpatient:innen untersucht. Mit einer Testlunge wurden vier verschiedene Atemmuster bei unterschiedlichen zusätzlichen Sauerstoffflüssen simuliert. Die Vernebelungsleistung konnte beim Jetvernebler durch einen höheren Sauerstofffluss gesteigert werden. Die Meshvernebler produzierten signifikant mehr Aerosol und erreichten in der Simulation verschiedener Atemmuster präklinischer Notfallpatient:innen bei gleicher Vernebelungszeit eine bis zu 14-fach höhere Lungendeposition als der Jetvernebler. Im



Vergleich zu Normalatmung war die Depositionsrates bei simulierter Atemnot um 44,8% höher, bei stabiler COPD um 19,5% niedriger.

Bei der Anwendung von Jetverneblern können Vernebelungsleistung und Salbutamol-deposition durch eine Erhöhung des Sauerstoffflusses erhöht werden.

Aufgrund der höheren Vernebelungsleistung und der höheren Lungendeposition könnte der flächendeckende Einsatz von Meshverneblern das Outcome präklinischer Notfallpatient:innen verbessern. In einer Übergangsphase von Jet- zu Meshverneblern sollten die verwendeten Dosierungen überprüft werden, da die höhere Vernebelungsleistung der Meshvernebler andernfalls zu Überdosierungen führen könnte.

Eine Aufnahme des spezifischen Verneblertyps in Empfehlungen und Leitlinien scheint sinnvoll, um bei großen bestehenden Unterschieden zwischen den verschiedenen Systemen eine weitere inhomogene Behandlung zu vermeiden. Die im Pyramidenprozess entwickelten Empfehlungen sollten flächendeckend umgesetzt werden. Die neu eingeführte, eigenverantwortliche Übernahme heilkundlicher Tätigkeiten durch Notfallsanitäter:innen im Rahmen des § 2a NotSanG könnte den Prozess der Homogenisierung der präklinischen Vernebelungstherapie unterstützen.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Sanders, M: Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J*, 16: 71-81, 2007. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2007.00017>
2. Timmermann, A, Böttiger, BW, Byhahn, C, Dörge, V, Eich, C, Gräsner, JT, Hoffmann, F, Hossfeld, B, Landsleitner, B, Piepho, T, Noppens, R, Russo, SG, Wenzel, V, Zwißler, B, Bernhard, M: S1 Leitlinie prähospitales Atemwegsmanagement. AWMF-Registernummer: 001-040, 2019. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-040I\\_S1\\_Praehospitales-Atemwegsmanagement\\_2019-03\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-040I_S1_Praehospitales-Atemwegsmanagement_2019-03_1.pdf). Abgerufen 12.01.2021.
3. Deutscher Berufsverband Rettungsdienst e.V.: Muster-Algorithmen 2020 zur Umsetzung des Pyramidenprozesses im Rahmen des NotSanG, 2020. <https://www.dbrd.de/aktuell/aktuelles/492-dbrd-muster-algorithmen-2020-online>. Abgerufen 03.11.2020.
4. Laube, BL, Janssens, HM, de Jongh, FH, Devadason, SG, Dhand, R, Diot, P, Everard, ML, Horvath, I, Navalesi, P, Voshaar, T, Chrystyn, H, European Respiratory Society, S, International Society for Aerosols in, M: What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*, 37: 1308-1331, 2011. <https://doi.org/10.1183/09031936.00166410>
5. Chinese College of Emergency Physicians, Emergency Committee of P. L. A., Beijing Society for Emergency Medicine, Chinese Emergency Medicine: Expert consensus on nebulization therapy in pre-hospital and in-hospital emergency care. *Ann Transl Med*, 7: 487, 2019. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.44>
6. Ehrmann, S, Roche-Campo, F, Sferrazza Papa, GF, Isabey, D, Brochard, L, Apiou-Sbirlea, G, Reva research network: Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med*, 39: 1048-1056, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2872-5>
7. Carvalho, TC, McConville, JT: The function and performance of aqueous aerosol devices for inhalation therapy. *J Pharm Pharmacol*, 68: 556-578, 2016. <https://doi.org/10.1111/jphp.12541>
8. Ari, A, de Andrade, AD, Sheard, M, AlHamad, B, Fink, JB: Performance Comparisons of Jet and Mesh Nebulizers Using Different Interfaces in Simulated Spontaneously Breathing Adults and Children. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 28: 281-289, 2015. <https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1149>
9. Dunne, RB, Shortt, S: Comparison of bronchodilator administration with vibrating mesh nebulizer and standard jet nebulizer in the emergency department. *Am J Emerg Med*, 36: 641-646, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.067>
10. Bennett, G, Joyce, M, Fernandez, EF, MacLoughlin, R: Comparison of aerosol delivery across combinations of drug delivery interfaces with and without concurrent high-flow nasal therapy. *Intensive Care Med Exp*, 7: 20, 2019. <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0245-2>
11. Stahlhofen, W, Gebhart, J, Heyder, J: Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J*, 41: 385-398a, 1980. <https://doi.org/10.1080/15298668091424933>
12. Boe, J, Dennis, JH, O'Driscoll, BR, Bauer, TT, Carone, M, Dautzenberg, B, Diot, P, Heslop, K, Lannefors, L: European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. *Eur Respir J*, 18: 228-242, 2001. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00220001>
13. Dolovich, MA: Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung. *Respir Care*, 45: 597-608, 2000.

14. Darquenne, C: Aerosol deposition in health and disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 25: 140-147, 2012. <https://doi.org/10.1089/jamp.2011.0916>
15. Carvalho, TC, Peters, JI, Williams, RO: Influence of particle size on regional lung deposition--what evidence is there? *Int J Pharm*, 406: 1-10, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.040>
16. Xi, J, Longest, PW: Transport and deposition of micro-aerosols in realistic and simplified models of the oral airway. *Ann Biomed Eng*, 35: 560-581, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10439-006-9245-y>
17. Kim, IK, Saville, AL, Sikes, KL, Corcoran, TE: Heliox-driven albuterol nebulization for asthma exacerbations: an overview. *Respir Care*, 51: 613-618, 2006.
18. Rodrigo, GJ, Castro-Rodriguez, JA: Heliox-driven  $\beta_2$ -agonists nebulization for children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 112: 29-34, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.09.024>
19. Scheuch, G, Kohlhaeufel, MJ, Brand, P, Siekmeier, R: Clinical perspectives on pulmonary systemic and macromolecular delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 58: 996-1008, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.07.009>
20. Bennett, G, Joyce, M, Sweeney, L, MacLoughlin, R: In Vitro Study of the Effect of Breathing Pattern on Aerosol Delivery During High-Flow Nasal Therapy. *Pulm Ther*, 5: 43-54, 2019. <https://doi.org/10.1007/s41030-019-0086-x>
21. Pritchard, JN: The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med*, 14 Suppl 1: S19-26, 2001. <https://doi.org/10.1089/08942680150506303>
22. Borgström, L, Olsson, B, Thorsson, L: Degree of throat deposition can explain the variability in lung deposition of inhaled drugs. *J Aerosol Med*, 19: 473-483, 2006. <https://doi.org/10.1089/jam.2006.19.473>
23. Borgström, L, Derom, E, Ståhl, E, Wåhlin-Boll, E, Pauwels, R: The inhalation device influences lung deposition and bronchodilating effect of terbutaline. *Am J Respir Crit Care Med*, 153: 1636-1640, 1996. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.5.8630614>
24. de Kruijf, W, Ehrhardt, C: Inhalation delivery of complex drugs-the next steps. *Curr Opin Pharmacol*, 36: 52-57, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.07.015>
25. Davis, SS, Hardy, JG, Newman, SP, Wilding, IR: Gamma scintigraphy in the evaluation of pharmaceutical dosage forms. *Eur J Nucl Med*, 19: 971-986, 1992. <https://doi.org/10.1007/bf00175865>
26. Newman, SP, Chan, HK: In vitro/in vivo comparisons in pulmonary drug delivery. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 21: 77-84, 2008. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0643>
27. Dolovich, MB: Measuring total and regional lung deposition using inhaled radiotracers. *J Aerosol Med*, 14 Suppl 1: S35-44, 2001. <https://doi.org/10.1089/08942680150506321>
28. Tsagogiorgas, C, Jung, T, Krebs, J, Theisinger, B, Beck, G, Yard, BA, Quintel, M: Aerosolized semifluorinated alkanes as excipients are suitable for inhalative drug delivery--a pilot study. *Int J Pharm*, 422: 194-201, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.10.051>
29. Mitchell, JP, Nagel, MW: Cascade impactors for the size characterization of aerosols from medical inhalers: their uses and limitations. *J Aerosol Med*, 16: 341-377, 2003. <https://doi.org/10.1089/089426803772455622>
30. Fu, TT, Zhao, Y, Yang, FF, Wen, H, Liu, CY, Liao, YH: Ciclesonide and budesonide suspensions for nebulization delivery: An in vivo inhalation biopharmaceutics investigation. *Int J Pharm*, 549: 21-30, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.048>

31. Newman, SP: How well do in vitro particle size measurements predict drug delivery in vivo? *J Aerosol Med*, 11 Suppl 1: S97-104, 1998.
32. Byron, PR, Hindle, M, Lange, CF, Longest, PW, McRobbie, D, Oldham, MJ, Olsson, B, Thiel, CG, Wachtel, H, Finlay, WH: In vivo-in vitro correlations: predicting pulmonary drug deposition from pharmaceutical aerosols. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 23 Suppl 2: S59-69, 2010. <https://doi.org/10.1089/jamp.2010.0846>
33. van Beek, EJ, Hoffman, EA: Functional imaging: CT and MRI. *Clin Chest Med*, 29: 195-216, vii, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2007.12.003>
34. Sauret, V, Halson, PM, Brown, IW, Fleming, JS, Bailey, AG: Study of the three-dimensional geometry of the central conducting airways in man using computed tomographic (CT) images. *J Anat*, 200: 123-134, 2002. <https://doi.org/10.1046/j.0021-8782.2001.00018.x>
35. Sznitman, J, Heimsch, T, Wildhaber, JH, Tsuda, A, Rösgen, T: Respiratory flow phenomena and gravitational deposition in a three-dimensional space-filling model of the pulmonary acinar tree. *J Biomech Eng*, 131: 031010, 2009. <https://doi.org/10.1115/1.3049481>
36. Zainudin, BM, Biddiscombe, M, Tolfree, SE, Short, M, Spiro, SG: Comparison of bronchodilator responses and deposition patterns of salbutamol inhaled from a pressurised metered dose inhaler, as a dry powder, and as a nebulised solution. *Thorax*, 45: 469-473, 1990. <https://doi.org/10.1136/thx.45.6.469>
37. Stahlhofen, WR, G.; James, A. C.: Intercomparison of Experimental Regional Aerosol Deposition Data. *J Aerosol Med*, 2: 285-308, 1989. <https://doi.org/10.1089/jam.1989.2.285>
38. Colthorpe, P, Farr, SJ, Smith, IJ, Wyatt, D, Taylor, G: The influence of regional deposition on the pharmacokinetics of pulmonary-delivered human growth hormone in rabbits. *Pharm Res*, 12: 356-359, 1995. <https://doi.org/10.1023/a:1016292232513>
39. Ari, A: Aerosol Therapy in Pulmonary Critical Care. *Respir Care*, 60: 858-874; discussion 874-859, 2015. <https://doi.org/10.4187/respcare.03790>
40. Ari, A: Jet, Ultrasonic, and Mesh Nebulizers: An Evaluation of Nebulizers for Better Clinical Outcomes. *Eurasian J Pulmonol*, 16: 1-7, 2014. <https://doi.org/10.5152/ejp.2014.00087>
41. Smith, EC, Denyer, J, Kendrick, AH: Comparison of twenty three nebulizer/compressor combinations for domiciliary use. *Eur Respir J*, 8: 1214-1221, 1995. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08071214>
42. Lin, HL, Fang, TP, Cho, HS, Wan, GH, Hsieh, MJ, Fink, JB: Aerosol delivery during spontaneous breathing with different types of nebulizers- in vitro/ex vivo models evaluation. *Pulm Pharmacol Ther*, 48: 225-231, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.12.006>
43. Alvine, GF, Rodgers, P, Fitzsimmons, KM, Ahrens, RC: Disposable jet nebulizers. How reliable are they? *Chest*, 101: 316-319, 1992. <https://doi.org/10.1378/chest.101.2.316>
44. Dolovich, MB, Ahrens, RC, Hess, DR, Anderson, P, Dhand, R, Rau, JL, Smaldone, GC, Guyatt, G, American College of Chest Physicians, American College of Asthma Allergy and Immunology: Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*, 127: 335-371, 2005. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.335>

45. Arzhavitina, A, Steckel, H: Surface active drugs significantly alter the drug output rate from medical nebulizers. *Int J Pharm*, 384: 128-136, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.012>
46. Rau, JL: Design principles of liquid nebulization devices currently in use. *Respir Care*, 47: 1257-1275, 2002.
47. Steckel, H, Eskandar, F: Factors affecting aerosol performance during nebulization with jet and ultrasonic nebulizers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19: 443-455, 2003. [https://doi.org/10.1016/s0928-0987\(03\)00148-9](https://doi.org/10.1016/s0928-0987(03)00148-9)
48. Harvey, CJ, O'Doherty, MJ, Page, CJ, Thomas, SH, Nunan, TO, Treacher, DF: Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation. *Eur Respir J*, 10: 905-909, 1997.
49. Watts, AB, McConville, JT, Williams, RO: Current therapies and technological advances in aqueous aerosol drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*, 34: 913-922, 2008. <https://doi.org/10.1080/03639040802144211>
50. Ari, A, Atalay, OT, Harwood, R, Sheard, MM, Aljamhan, EA, Fink, JB: Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care*, 55: 845-851, 2010.
51. Chang, KH, Moon, SH, Oh, JY, Yoon, YS, Gu, N, Lim, CY, Park, BJ, Nam, KC: Comparison of Salbutamol Delivery Efficiency for Jet versus Mesh Nebulizer Using Mice. *Pharmaceutics*, 11, 2019. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040192>
52. Amani, A, York, P, Chrystyn, H, Clark, BJ: Evaluation of a nanoemulsion-based formulation for respiratory delivery of budesonide by nebulizers. *AAPS PharmSciTech*, 11: 1147-1151, 2010. <https://doi.org/10.1208/s12249-010-9486-9>
53. Hu, J, Zhang, R, Beng, H, Deng, L, Ke, Q, Tan, W: Effects of flow pattern, device and formulation on particle size distribution of nebulized aerosol. *Int J Pharm*, 560: 35-46, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.025>
54. Beck-Broichsitter, M, Kleimann, P, Schmehl, T, Betz, T, Bakowsky, U, Kissel, T, Seeger, W: Impact of lyoprotectants for the stabilization of biodegradable nanoparticles on the performance of air-jet, ultrasonic, and vibrating-mesh nebulizers. *Eur J Pharm Biopharm*, 82: 272-280, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.07.004>
55. Grenzwürker, HV, Finteis, T, Wegener, S, Hess-Jähnig, F, Segiet, W, Kuhnert-Frey, B, Ellinger, K, Hinkelbein, J: Inzidenz der endotrachealen Intubation im Notarzteinsatz: adäquate Erfahrung ohne klinische Routine kaum möglich. *Anästhesiologie Intensivmedizin*, 51: 202-210, 2010.
56. Sellmann, T, Meyer, J: Nichtinvasive Ventilation im Notarzt- und Rettungsdienst. *Notf Rett Med*, 20: 649-657, 2017. <https://doi.org/10.1007/s10049-017-0372-9>
57. Dhand, R: Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*, 13: 27-38, 2007. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328012e022>
58. O'Riordan, TG, Greco, MJ, Perry, RJ, Smaldone, GC: Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*, 145: 1117-1122, 1992. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.5.1117>
59. Miller, DD, Amin, MM, Palmer, LB, Shah, AR, Smaldone, GC: Aerosol delivery and modern mechanical ventilation: in vitro/in vivo evaluation. *Am J Respir Crit Care Med*, 168: 1205-1209, 2003. <https://doi.org/10.1164/rccm.200210-1167OC>

60. Dhand, R: Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 25: 63-78, 2012. <https://doi.org/10.1089/jamp.2011.0929>
61. Laube, BL, Geller, DE, Lin, TC, Dalby, RN, Diener-West, M, Zeitlin, PL: Positive expiratory pressure changes aerosol distribution in patients with cystic fibrosis. *Respir Care*, 50: 1438-1444, 2005.
62. Parkes, SN, Bersten, AD: Aerosol kinetics and bronchodilator efficacy during continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Thorax*, 52: 171-175, 1997. <https://doi.org/10.1136/thx.52.2.171>
63. Galindo-Filho, VC, Alcoforado, L, Rattes, C, Paiva, DN, Brandão, SCS, Fink, JB, Dornelas de Andrade, A: A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols. *Respir Med*, 153: 60-67, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.05.016>
64. Dhand, R: How Should Aerosols Be Delivered During Invasive Mechanical Ventilation? *Respir Care*, 62: 1343-1367, 2017. <https://doi.org/10.4187/respcare.05803>
65. Vestbo, J, Hurd, SS, Agustí, AG, Jones, PW, Vogelmeier, C, Anzueto, A, Barnes, PJ, Fabbri, LM, Martinez, FJ, Nishimura, M, Stockley, RA, Sin, DD, Rodriguez-Roisin, R: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*, 187: 347-365, 2013. <https://doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
66. Vogelmeier, C, Buhl, R, Burghuber, O, Criée, CP, Ewig, S, Godnic-Cvar, J, Hartl, S, Herth, F, Kardos, P, Kenn, K, Nowak, D, Rabe, KF, Studnicka, M, Watz, H, Welte, T, Windisch, W, Worth, H: S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Langversion. AWMF-Registernummer: 020/006, 2018. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf). Abgerufen 25.01.2021.
67. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. Langfassung. 4. Auflage, Version 1. AWMF-Registernummer: nvl-002, 2020. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-002l\\_S3\\_Asthma\\_2020-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002l_S3_Asthma_2020-09.pdf). Abgerufen 01.12.2020.
68. Disse, B, Speck, GA, Rominger, KL, Witek, TJ, Jr., Hammer, R: Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*, 64: 457-464, 1999. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00588-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00588-8)
69. Fernandez, A, Muñoz, J, de la Calle, B, Alia, I, Ezpeleta, A, de la Cal, MA, Reyes, A: Comparison of one versus two bronchodilators in ventilated COPD patients. *Intensive Care Med*, 20: 199-202, 1994. <https://doi.org/10.1007/bf01704700>
70. Lechleuthner, A: Der Pyramidenprozess – die fachliche Abstimmung der invasiven Maßnahmen im Rahmen der Umsetzung des Notfallsanitätäergesetzes. *Notarzt*, 30: 112-117, 2014. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1370093>
71. Roth, K, Baier, N, Henschke, C, Felgner, S, Busse, R: Rechtliche Rahmenbedingungen in der präklinischen Notfallversorgung. *Notf Rett Med*, 20: 237-250, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10049-016-0214-1>

72. Lippert, HD: Der Notfallsanitäter – nur der Rettungsassistent in einem anderen Kleid? *Notf Rett Med*, 16: 216-218, 2013. <https://doi.org/10.1007/s10049-013-1707-9>
73. Pfütsch, P: *Notfallsanitäter als neuer Beruf im Rettungsdienst: Ein Überblick über Entwicklungen und Tendenzen*, Springer, 2020.
74. Bundesärztekammer: Indikationskatalog für den Notarzteinsatz. *Deutsches Ärzteblatt*, 110, 2013.
75. Wissenschaftliche Dienste Deutscher Bundestag: Kurzinformation: Gesetzgebungskompetenz für den Rettungsdienst. *BT-WD/DS 337/18*. 2018.
76. § 2 Abs. 2 RettDG-RP,
77. Lippert, HD: Der Rettungsdienst ist in Europa angekommen. *Notf Rett Med*, 6: 109-111, 2003. <https://doi.org/10.1007/s10049-003-0534-9>
78. § 2 RDG-BW.
79. § 2 RettDG-RP.
80. Art. 13 BayRDG.
81. Arbeitsgemeinschaft der Zweckverbände für Rettungsdienst und Feuerwehralarmierung in Bayern: RD in Bayern: Rechtsgrundlagen und Aufbauorganisation, 2020. <http://www.zrf-bayern.de/index.php/rd-in-bayern>. Abgerufen 28.12.2020.
82. Ministerium des Innern und für Sport: Landesrettungsdienstplan Rheinland-Pfalz (LRettDP), 2014. [https://mdi.rlp.de/fileadmin/isim/Unsere\\_Themen/Sicherheit/Rettungsdienst/Dokumente/2473-Landesrettungsdienstplan.pdf](https://mdi.rlp.de/fileadmin/isim/Unsere_Themen/Sicherheit/Rettungsdienst/Dokumente/2473-Landesrettungsdienstplan.pdf). Abgerufen 30.04.2021.
83. Tiemersma, S, Minocchieri, S, van Lingen, RA, Nelle, M, Devadason, SG: Vibrating membrane devices deliver aerosols more efficient than standard devices: a study in a neonatal upper airway model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 26: 280-286, 2013. <https://doi.org/10.1089/jamp.2012.0993>
84. Tobin, MJ, Chadha, TS, Jenouri, G, Birch, SJ, Gazeroglu, HB, Sackner, MA: Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest*, 84: 202-205, 1983. <https://doi.org/10.1378/chest.84.2.202>
85. Tobin, MJ, Chadha, TS, Jenouri, G, Birch, SJ, Gazeroglu, HB, Sackner, MA: Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest*, 84: 286-294, 1983. <https://doi.org/10.1378/chest.84.3.286>
86. Tobin, MJ: Breathing pattern analysis. *Intensive Care Medicine*, 18: 193-201, 1992. <https://doi.org/10.1007/BF01709831>
87. Réminiac, F, Vecellio, L, Heuzé-Vourc'h, N, Petitcollin, A, Respaud, R, Cabrera, M, Pennec, DL, Diot, P, Ehrmann, S: Aerosol Therapy in Adults Receiving High Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 29: 134-141, 2016. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1219>
88. Dailey, PA, Harwood, R, Walsh, K, Fink, JB, Thayer, T, Gagnon, G, Ari, A: Aerosol Delivery Through Adult High Flow Nasal Cannula With Heliox and Oxygen. *Respir Care*, 62: 1186-1192, 2017. <https://doi.org/10.4187/respcare.05127>
89. Macklem, PT: Therapeutic implications of the pathophysiology of COPD. *Eur Respir J*, 35: 676-680, 2010. <https://doi.org/10.1183/09031936.00120609>
90. Bauer, A, McGlynn, P, Bovet, LL, Mims, PL, Curry, LA, Hanrahan, JP: The influence of breathing pattern during nebulization on the delivery of arformoterol using a breath simulator. *Respir Care*, 54: 1488-1492, 2009.
91. Dellweg, D, Haidl, P, Siemon, K, Appelhans, P, Kohler, D: Impact of breathing pattern on work of breathing in healthy subjects and patients with COPD. *Respir Physiol Neurobiol*, 161: 197-200, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.002>

92. Gallagher, CG, Hof, VI, Younes, M: Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern. *J Appl Physiol*, 59: 1152-1158, 1985. <https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.4.1152>
93. Pisani, L, Fasano, L, Corcione, N, Comellini, V, Musti, MA, Brandao, M, Bottone, D, Calderini, E, Navalesi, P, Nava, S: Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax*, 72: 373-375, 2017. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209673>
94. Gorini, M, Misuri, G, Corrado, A, Duranti, R, Iandelli, I, De Paola, E, Scano, G: Breathing pattern and carbon dioxide retention in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 51: 677-683, 1996. <https://doi.org/10.1136/thx.51.7.677>
95. Deepak, S, Kumar, D, Singh, M, Singh, G, Singh, R: Spectrophotometric method development and validation for simultaneous estimation of Salbutamol Sulphate and Ambroxol Hydrochloride in combined dosage forms. *Int J Pharm Pharm Sci*, 5: 124-132, 2013.
96. Clark, AR: The use of laser diffraction for the evaluation of the aerosol clouds generated by medical nebulizers. *Int J Pharm*, 115: 69-78, 1995. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00255-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00255-4)
97. Zickenrott, V, Greb, I, Henkelmann, A, Balzer, F, Casu, S, Kaufner, L, von Heymann, C, Zacharowski, K, Weber, CF: Tranexamic acid in the German emergency medical service: A national survey. *Anaesthesist*, 66: 249-255, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0277-5>
98. Mann, V, Mann, STW, Müller, M, Edeler, B, Sander, M, Brenck, F: Standardisierte Handlungsanweisungen für (invasive) heilkundliche Maßnahmen durch Notfallsanitäter. *Notf Rett Med*, 23: 16-22, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10049-018-0556-y>
99. Moody, G: Comparison of Vibrating Mesh Nebulizer Versus Jet Nebulizer in the Pediatric Asthma Patient: A Randomized Controlled Trial. *Respiratory Care*, 64: 3217971, 2019.
100. Cushen, B, Alsaid, A, Abdulkareem, A, Costello, RW: P292 Pilot study to assess bronchodilator response during an acute exacerbation of copd using a vibrating mesh nebuliser versus jet nebuliser for bronchodilator delivery. *Thorax*, 71: A251, 2016. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209333.435>
101. Francis, RC, Bubser, F, Schmidbauer, W, Spies, CD, Sörensen, M, Bosse, G, Kerner, T: Effects of a standard operating procedure on prehospital emergency care of patients presenting with symptoms of the acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med*, 21: 236-239, 2014. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32835ed752>
102. Otto, M, Kropp, Y, Viergutz, T, Thiel, M, Tsagogiorgas, C: Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst. *Anaesthesist*, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00992-x>
103. Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Festlegung ärztlicher Tätigkeiten zur Übertragung auf Berufsangehörige der Alten- und Krankenpflege zur selbständigen Ausübung von Heilkunde im Rahmen von Modellvorhaben nach § 63 Abs. 3c SGB V. *Bundesanzeiger*, 46, 2012.
104. Bundesrat: Entwurf eines Gesetzes zur Änderung des Notfallsanitättergesetzes. *BT/DS 428/19*. 2019.



105. Deutscher Bundestag: Entwurf eines Gesetzes zur Reform der technischen Assistenzberufe in der Medizin und zur Änderung weiterer Gesetze (MTA-Reform-Gesetz). *BT/DS 19/24447*, 2020.
106. Delbridge, T, Domeier, R, Key, CB: Prehospital asthma management. *Prehosp Emerg Care*, 7: 42-47, 2003. <https://doi.org/10.1080/10903120390937076>
107. Hansen, M, Hachenberg, T: Asthma bronchiale - Notfallmedizinische Versorgung. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 51: 412-420, 2016. <https://doi.org/10.1055/s-0041-107624>
108. Ministerium für Soziales und Integration Baden-Württemberg: Handlungsempfehlungen für Notfallsanitäterinnen und Notfallsanitäter in Baden-Württemberg. Version 3.0, 2018. [https://www.skverlag.de/fileadmin/files\\_content/Gesetze\\_und\\_Verordnungen/Baden-Wuerttemberg\\_Handlungsempfehlunge\\_3-0.pdf](https://www.skverlag.de/fileadmin/files_content/Gesetze_und_Verordnungen/Baden-Wuerttemberg_Handlungsempfehlunge_3-0.pdf). Abgerufen 23.12.2020.
109. Ausschuss Ärztlicher Leiter Rettungsdienst Bayern: AG Empfehlungen zur Medikamentenvorhaltung auf Rettungsmitteln in Bayern, 2018. [https://www.aelrd-bayern.de/images/Medikamente\\_NotSan\\_20-04-2018n.pdf](https://www.aelrd-bayern.de/images/Medikamente_NotSan_20-04-2018n.pdf). Abgerufen 08.05.2020.
110. Ärztliche Leiter Rettungsdienst Rheinland-Pfalz: Bronchospastik - Landesweite SOP, 2020. <https://www.aelrd-rlp.de/index.php/download/bronchospastik/>. Abgerufen 22.12.2020.
111. Ärztliche Leiter Rettungsdienst Rheinland-Pfalz: Anaphylaxie Kinder ab 10 kg und Erwachsene - Landesweite SOP, 2020. <https://www.aelrd-rlp.de/index.php/download/anaphylaxie-kinder-ab-10-kg-und-erwachsene/>. Abgerufen 23.12.2020.
112. Ring, J, Beyer, K, Biedermann, T, Bircher, A, Duda, D, Fischer, J, Friedrichs, F, Fuchs, T, Gieler, U, Jakob, T, Klimek, L, Lange, L, Merk, HF, Niggemann, B, Pfaar, O, Przybilla, B, Rueff, F, Rietschel, E, Schnadt, S, Seifert, R, Sitter, H, Varga, EM, Worm, M, Brockow, K: Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*, 23: 96-112, 2014. <https://doi.org/10.1007/s40629-014-0009-1>
113. Johnson, DW: Croup. *BMJ Clin Evid*, 2014, 2014.
114. Bjornson, C, Russell, K, Vandermeer, B, Klassen, TP, Johnson, DW: Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev*: Cd006619, 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006619.pub3>
115. Ärztliche Leiter Rettungsdienst Rheinland-Pfalz: Atemwegstenose Kind - Landesweite SOP, 2020. <https://www.aelrd-rlp.de/index.php/download/atemwegstenose-kind/>. Abgerufen 23.12.2020.
116. Zhang, L, Mendoza-Sassi, RA, Klassen, TP, Wainwright, C: Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*, 136: 687-701, 2015. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1914>

117. Chalmers, JD, Chang, AB, Chotirmall, SH, Dhar, R, McShane, PJ: Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers*, 4: 45, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0042-3>
118. Dumas, FL, Marciano, FR, Oliveira, LV, Barja, PR, Acosta-Avalos, D: Photoacoustic monitoring of the absorption of isotonic saline solution by human mucus. *Med Eng Phys*, 29: 980-983, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2006.10.013>
119. Kallstrom, TJ: AARC clinical practice guideline. Bland aerosol administration--2003 revision & update. *Respir Care*, 48: 529-533, 2003.
120. Holsti, M, Sill, BL, Firth, SD, Filloux, FM, Joyce, SM, Furnival, RA: Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care*, 23: 148-153, 2007. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3180328c92>
121. Silverman, EC, Sporer, KA, Lemieux, JM, Brown, JF, Koenig, KL, Gausche-Hill, M, Rudnick, EM, Salvucci, AA, Gilbert, GH: Prehospital Care for the Adult and Pediatric Seizure Patient: Current Evidence-based Recommendations. *West J Emerg Med*, 18: 419-436, 2017. <https://doi.org/10.5811/westjem.2016.12.32066>
122. Moffa, A, Costantino, A, Rinaldi, V, Sabatino, L, Trecca, EMC, Baptista, P, Campisi, P, Cassano, M, Casale, M: Nasal Delivery Devices: A Comparative Study on Cadaver Model. *Biomed Res Int*, 2019: 4602651, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4602651>
123. Tsai, YS, Hsu, LW, Wu, MS, Chen, KH, Kang, YN: Effects of Tranexamic Acid on Hemoptysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*, 40: 789-797, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00946-y>
124. Irazuzta, JE, Chiriboga, N: Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. *J Pediatr (Rio J)*, 93 Suppl 1: 19-25, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.002>
125. Chande, VT, Skoner, DP: A trial of nebulized magnesium sulfate to reverse bronchospasm in asthmatic patients. *Ann Emerg Med*, 21: 1111-1115, 1992. [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(05\)80653-5](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(05)80653-5)
126. Shivanthan, MC, Rajapakse, S: Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomised trials. *Ann Thorac Med*, 9: 77-80, 2014. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.128844>
127. Knightly, R, Milan, SJ, Hughes, R, Knopp-Sihota, JA, Rowe, BH, Normansell, R, Powell, C: Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 11: CD003898, 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003898.pub6>
128. Wanner, A, Rao, A: Clinical indications for and effects of bland, mucolytic, and antimicrobial aerosols. *Am Rev Respir Dis*, 122: 79-87, 1980. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.5P2.79>
129. Brain, J: Aerosol and humidity therapy. *Am Rev Respir Dis*, 122: 17-21, 1980. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.5P2.17>
130. Edwards, DA, Man, JC, Brand, P, Katstra, JP, Sommerer, K, Stone, HA, Nardell, E, Scheuch, G: Inhaling to mitigate exhaled bioaerosols. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 17383-17388, 2004. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408159101>
131. Fergusson, RJ, Stewart, CM, Wathen, CG, Moffat, R, Crompton, GK: Effectiveness of nebulised salbutamol administered in ambulances to patients with severe acute asthma. *Thorax*, 50: 81-82, 1995. <https://doi.org/10.1136/thx.50.1.81>

132. Hess, D, Fisher, D, Williams, P, Pooler, S, Kacmarek, RM: Medication Nebulizer Performance: Effects Of Diluent Volume, Nebulizer Flow, and Nebulizer Brand. *Chest*, 110: 498-505, 1996. <https://doi.org/10.1378/chest.110.2.498>
133. Hadfield, JW, Windebank, WJ, Bateman, JR: Is driving gas flow rate clinically important for nebulizer therapy? *Br J Dis Chest*, 80: 50-54, 1986. [https://doi.org/10.1016/0007-0971\(86\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0007-0971(86)90009-4)
134. Mitchell, J, Newman, S, Chan, HK: In vitro and in vivo aspects of cascade impactor tests and inhaler performance: a review. *AAPS PharmSciTech*, 8: E110, 2007. <https://doi.org/10.1208/pt0804110>
135. Dolovich, MB, Dhand, R: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet*, 377: 1032-1045, 2011. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60926-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60926-9)
136. Salpeter, SR: Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2: 11-18, 2007. <https://doi.org/10.2147/copd.2007.2.1.11>
137. New, A: Oxygen: kill or cure? Prehospital hyperoxia in the COPD patient. *Emerg Med J*, 23: 144-146, 2006. <https://doi.org/10.1136/emj.2005.027458>
138. Denniston, AK, O'Brien, C, Stableforth, D: The use of oxygen in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective audit of pre-hospital and hospital emergency management. *Clin Med (Lond)*, 2: 449-451, 2002. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.2-5-449>
139. Caille, V, Ehrmann, S, Boissinot, E, Perrotin, D, Diot, P, Dequin, PF: Influence of jet nebulization and oxygen delivery on the fraction of inspired oxygen: an experimental model. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 22: 255-261, 2009. <https://doi.org/10.1089/jamp.2008.0718>
140. Newman, SP, Pellow, PG, Clarke, SW: Droplet size distributions of nebulised aerosols for inhalation therapy. *Clin Phys Physiol Meas*, 7: 139-146, 1986. <https://doi.org/10.1088/0143-0815/7/2/004>

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Otto, M\*, Kropp, Y\*, Viergutz, T, Thiel, M, Tsagogiorgas, C:  
Vernebelung von Notfallmedikamenten im süddeutschen Rettungsdienst.  
*Anaesthetist*, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00992-x>  
(\*geteilte Erstautorenschaft)

Kropp, Y, Otto, M, Kummer, L, Thiel, M, Tsagogiorgas, C:  
High-Output-Meshvernebler beschleunigt die Lungendeposition von Salbutamol bei  
prähospitalen Notfallpatienten: ein In-Vitro-Modell (Abstract).  
*Anästh Intensivmed* 62:S.239, 2021.

## 7 ANHANG

### Fragebogen

1. Was ist Ihre derzeitige Qualifikation?
  - a. Rettungsassistent\*in
  - b. Notfallsanitäter\*in
  
2. In welchem Bundesland sind Sie tätig?
  - a. Baden-Württemberg
  - b. Bayern
  - c. Rheinland-Pfalz
  - d. Saarland
  
3. Bei welcher Hilfsorganisation oder welchem anderen Anbieter sind Sie tätig?
  - a. Arbeiter-Samariter-Bund
  - b. Deutsches Rotes Kreuz / Bayerisches Rotes Kreuz
  - c. Johanniter Unfallhilfe
  - d. Malteser Hilfsdienst
  - e. Sonstige: [Freitext]
  
4. Ist in Ihrem Rettungsdienstbereich die präklinische Medikamentenvernebelung im Rahmen von Handlungsempfehlungen, Standard Operating Procedures (SOP) oder vergleichbaren Vorgaben auch ohne Beisein eines Notarztes für RettAss / NotSan vorgesehen?
  - a. Ja
  - b. Nein
  
5. In welchem Rettungsdienstbereich / Kreisverband (oder auf welcher Rettungswache) sind Sie tätig?

(Die Angabe ist freiwillig. Der Fragebogen kann ohne Angabe abgeschlossen werden. Mit der Angabe tragen Sie zu einer möglichst präzisen statistischen Auswertung bei, welche Rettungsdienstbereiche wir erreicht haben.)

  - a. [Freitext]
  
6. Führen Sie die Medikamentenvernebelung in der Praxis ohne Beisein eines Notarztes durch?
  - a. Ja, ggf. auch ohne Nachalarmierung des Notarztes, wenn die Begleitumstände es zulassen.
  - b. Ja, nur mit Nachalarmierung des Notarztes.
  - c. Nein, ich führe die Medikamentenvernebelung nicht durch.

7. Bei welchen Krankheitsbildern setzen Sie in der Praxis Medikamentenvernebelung ein?
  - a. Asthma bronchiale
  - b. COPD
  - c. Anaphylaxie
  - d. Pseudokrupp / Epiglottitis
  - e. Lungenödem
  - f. Pneumonie
  - g. Sonstige: [Freitext]
  
8. Bei welchen Patienten setzen Sie (bei entsprechender medizinischer Indikation) Medikamentenvernebelung ein?
  - a. Bei spontan atmenden Patienten ohne assistierte Beatmung
  - b. Bei Patienten mit nicht-invasiver Beatmung (NIV)
  - c. Bei intubierten Patienten
  
9. Welche Medikamente verwenden Sie bei der Vernebelung?
  - a. Salbutamol (z.B. Sultanol®)
  - b. Ipratropiumbromid (z.B. Atrovent®)
  - c. Adrenalin (z.B. Suprarenin®)
  - d. Sonstige: [Freitext]
  
10. Wie oft setzen Sie Medikamentenvernebelung durchschnittlich ein?
  - a. Mehrmals pro Dienst
  - b. Einmal pro Dienst
  - c. Jeden 2. – 3. Dienst
  - d. Jeden 4. – 6. Dienst
  - e. Seltener
  - f. Weiß nicht / keine Angabe
  
11. Wie wichtig schätzen Sie die inhalative Medikamentenvernebelung für die präklinische Patientenversorgung im Vergleich zu anderen Applikationswegen (z.B. intravenös oder intraossär) ein?
  - a. Sehr wichtig
  - b. Eher wichtig
  - c. Neutral
  - d. Eher unwichtig
  - e. Unwichtig
  - f. Weiß nicht / keine Angabe
  
12. Wenn ein Medikament sowohl intravenös als auch inhalativ verabreicht werden kann, welchen Applikationsweg bevorzugen Sie?
  - a. Intravenöse Gabe
  - b. Inhalative Gabe
  - c. Beide gleich
  - d. Weiß nicht / keine Angabe

13. Wie sicher fühlen Sie sich im Umgang mit der Medikamentenvernebelung (z.B. in Bezug auf den Applikationsweg oder unerwünschte Wirkungen?)
- a. Sehr sicher
  - b. Eher sicher
  - c. Neutral
  - d. Eher unsicher
  - e. Unsicher
  - f. Weiß nicht / keine Angabe

14. Welche(n) Verneblertyp(en) verwenden Sie im beruflichen Alltag? (Mehrfachantwort möglich)

*Erklärung: Bei Jetverneblern muss eine externe Sauerstoff-/Druckluftquelle angeschlossen werden. Dies ist bei Meshverneblern nicht notwendig. Meshvernebler benötigen zum Betrieb ein externes Steuergerät.*



**Jetvernebler**, hier von "Dahlhausen"



**Meshvernebler**, hier von "Aerogen"

- a. Jetvernebler
- b. Meshvernebler
- c. Weiß nicht / keine Angabe

15. Ihrer Einschätzung nach, welcher Anteil des vernebelten Wirkstoffs erreicht durchschnittlich bei der Vernebelung mit einem JETVERNEBLER die Lunge des Patienten? (Abbildung exemplarisch)



**Jetvernebler**, hier von "Dahlhausen"

- a. 0 – 10%
- b. 10 – 30%
- c. 30 – 50%
- d. 50 – 70%
- e. > 70%

16. Ihrer Einschätzung nach, welcher Anteil des vernebelten Wirkstoffs erreicht durchschnittlich bei der Vernebelung mit einem MESHVERNEBLER die Lunge des Patienten? (Abbildung exemplarisch)



Meshvernebler, hier von "Aerogen"

- a. 0 – 10%
  - b. 10 – 30%
  - c. 30 – 50%
  - d. 50 – 70%
  - e. > 70%
17. Zusatzfrage, wenn Sie Meshvernebler im beruflichen Alltag verwenden  
*Wenn Sie keine Meshvernebler verwenden, überspringen Sie bitte diese Frage und senden das Formular ohne Beantwortung dieser Frage ab. Es handelt sich nicht um eine Pflichtfrage.  
Wir bedanken uns herzlich bei Ihnen für Ihre Teilnahme und Unterstützung!*

- Nur wenn Sie Meshvernebler im beruflichen Alltag verwenden: Bei welcher Indikation werden diese eingesetzt? [Freitext möglich]
- a. Als Hauptvernebler / einzig verfügbarer Vernebler
  - b. Nur bei nicht-invasiver-Beatmung (NIV)
  - c. Sonstige: [Freitext]

Bildquelle 1: <https://dahlhausen.de/shop/de/anaesthesieintensiv/medikamentenvernebelung-sets/verneblersets-mit-maske.html> (abgerufen am 25.07.19)

Bildquelle 2: <https://inspiration-medical.de/inhalation-inhalationsgeraete/aerogen-medikamentenvernebler/aerogen-solo/150/aerogen-aeroneb-pro-x-solo-starter-kit> (abgerufen am 25.07.19)



## 8 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name und Vorname: Kropp, Yannik

Geburtsdatum: 09.06.1997

Geburtsort: Kaiserslautern

### SCHULISCHER WERDEGANG

2013 - 2015 Deutsche Schule Pretoria

31.12.2015 Deutsches Internationales Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2016/17 Beginn des Studiums Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität  
Heidelberg

2016 – 2018 Grundstudium

12.08.2018 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)

2018 – 2021 Hauptstudium

07.10.2021 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)

## 9 DANKSAGUNG

Herrn PD Dr. med. Charalambos Tsagogiorgas danke ich für die Überlassung des Themas und ganz besonders für die ausgezeichnete Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Dr. med. Matthias Otto danke ich ebenfalls ganz besonders für die exzellente Betreuung und Zusammenarbeit.

Frau Dr. rer. nat. Laura Kummer danke ich herzlich für die Unterstützung bei der photometrischen Analytik.

Die Ideen und die Umsetzung der Umfrage im Rettungsdienst wurden durch viele Gespräche mit Kolleginnen und Kollegen der Rettungswache 1 in Kaiserslautern der Rettungsdienst Westpfalz GmbH gefördert, wofür ich mich herzlich bedanke. Ein besonderer Dank gilt Herrn Marcel Lenhart und Herrn Axel Gilcher für die Unterstützung bei der Auswahl der Verneblersysteme und der Durchsicht des Fragebogens.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden für die großartige Unterstützung während der gesamten Promotionszeit und für die letzte Durchsicht des Manuskripts.