

Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Bestimmung der Effizienz von Aktivkohlefiltern sowie der Wiedergewinnung von im OP verwendetem Sevofluran

Studienprotokoll

1 Prüfplan-Synopsis

Bezeichnung der Studie	Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur Bestimmung der Effizienz von Aktivkohlefiltern sowie der Wiedergewinnung von im OP verwendetem Sevofluran.
Studiendesign	Prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie
Ziel der Studie	Bestimmung der Effizienz von Aktivkohlefiltern sowie der Wiedergewinnung von im OP verwendetem Sevofluran.
Registrierung	https://doi.org/10.17605/OSF.IO/5BMJ8
Studienzeitraum	ab 01.06.2024 ca. 10 - 20 Wochen
Version	1.1.1_d139d7c
Datum	26.04.2024

2 Änderungen gegenüber vorherigen Versionen

2.1 Version 1.1.1

- Aktualisierung Zentren und Ansprechpartner
- Registrierung

2.2 Version 1.1

- Zeitpunkt zur Ermittlung des Frischgasfluss auf 15 min nach Öffnung des Vapors definiert.
- Art des Atemwegs als sekundäres Zielkriterium.
- Abhängigkeit von der laparoskopischen Operationsmethode als sekundäres Zielkriterium.
- Entfernung des Beispiel-CRF.

3 Verantwortlichkeiten und Kooperationen

3.1 Studienleitung

Dr. med. Sebastian Gibb

E-Mail: sebastian.gibb@med.uni-greifswald.de

Telefon: 03834 865801

Fax: 03834 865802

Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und Schmerzmedizin

Universitätsmedizin Greifswald

Ferdinand-Sauerbruch-Straße

17475 Greifswald - Deutschland

und

Dr. med. Stephanie Snyder-Ramos

E-Mail: stephanie.snyder-ramos@stadtmission-hd.de

Telefon: 06221 483364

Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin

Krankenhaus Salem der Evang. Stadtmission Heidelberg gGmbH

Zeppelinstraße 11 - 33

69121 Heidelberg - Deutschland

3.2 Ansprechpartner und Zentren

- Dr. med. Stephan Knigge und Nadin Möller, Klinik für Anästhesiologie, Universitätsmedizin Greifswald, Deutschland
- Dr. med. Christian Lisson, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus Salem der Evang. Stadtmission Heidelberg gGmbH, Deutschland
- Dr. med. Rüdiger Hacker, Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Schmerztherapie, Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda gGmbH, Deutschland
- Dr. med. Ernst Trampitsch, Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Landeskrankenhaus Villach, Österreich
- Dr. med. Reinhard Germann, Abteilung für Anästhesie und Intensivbehandlung, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich
- Dr. med. Katja Nickel, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland
- Dr. med. Jan Jedlicka, Klinik für Anästhesiologie, LMU Klinikum, Deutschland
- Dr. med. Linda Grüßer, Klinik für Anästhesiologie, Uniklinik RWTH Aachen
- Dr. med. Gebhard Fröba, Zentrum für Anästhesie, Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH Potsdam
- Einschluss weiterer Zentren geplant

4 Wissenschaftlicher Hintergrund

Die anthropogene Klimakatastrophe ist eine große Bedrohung für die globale Gesundheit (Daalen et al. 2022). Das Gesundheitssystem verursacht selbst ca. 5-10 % der Treibhausgasemissionen (Hu et al. 2021; Hunfeld et al. 2022). Ein Großteil dieser Emission hat die Anästhesie und Intensivmedizin zu verantworten (Hu et al. 2021).

Bedeutsam sind dabei vor allem die inhalativen Anästhetika, die alle Fluor(chlor)kohlenwasserstoffe (F(C)KW) sind.

Mit CONTRAfluran bietet die Firma ZeoSys Medical GmbH einen Aktivkohlefilter an, der die Anästhesiegase, die bisher über das Anästhesiegasfortleitungssystem (AGFS) in die Umwelt abgegeben werden, auffangen kann.

Hinterberg et al. haben die Effektivität von CONTRAfluran im OP während der Nutzung von Desfluran untersucht und konnten nur 25% wiedergewinnen (Hinterberg et al. 2022). Aufgrund des höheren Blut-/Gas-Verteilungskoeffizienten und der höheren Metabolisierungsrate ist für Sevofluran bei längeren Narkosen eine niedrigere Effizienz zu erwarten. Jedoch weist Sevofluran eine relativ niedrigere MAC_{awake} (MAC/MAC_{awake} , 0.22-0.34 Katoh et al. (1993)) auf als Desfluran (MAC/MAC_{awake} 0.36-0.53; Jones et al. (1990); Chortkoff et al. (1995)), so dass die Patient*innen einen größeren Anteil des volatilen Anästhetikums ausgeatmet haben müssen, um extubiert werden zu können. Dies könnte erklären, warum Ghandi und Baxter mit einem anderen Aktivkohlefiltersystem (SID-Can, SageTech, UK), das im Gegensatz zum CONTRAfluran ein AGFS erfordert, knapp 50% des Sevoflurans wiedergewinnen konnten (Gandhi and Baxter 2023).

Die Effizienz der Wiedergewinnung ist in Simulationen vom Frischgasfluss und von der Narkosedauer abhängig (Dexter and Epstein 2023). In der noch laufenden Studie "VCT-OR: Prospektive Beobachtungsstudie zur Bestimmung der Effizienz von Aktivkohlefiltern sowie der Wiedergewinnung von Sevofluran im OP" (BB 102/23, 08.08.2023) haben wir an zwei Narkosegeräten vorläufige Auffangraten anhand der Gewichtszunahmen der CONTRAfluran-Filter von ca. 40 und 75% ermittelt (Gibb 2024). Die unterschiedlichen Einleitungen sowie Länge der Narkosen, die an beiden Geräten durchgeführt werden, unterstützen die Hypothese der Simulationen.

Praxisnahe Daten zur Effizienz von CONTRAfluran für Sevofluran, dem klimafreundlichsten (trotz 140 CO₂-Äquivalenten (Nielsen and Sulbaek Andersen 2024)) volatilem Anästhetikum, sowie dessen Abhängigkeit vom Frischgasfluss und der Narkosedauer ist von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung dieser Methode und für die Bereitschaft sie einzusetzen.

5 Fragestellung / Arbeitshypothese

Welcher Anteil des verwendeten Sevoflurans zur inhalativen Anästhesie im OP kann mittels des Aktivkohlefilters CONTRAfluran wiedergewonnen werden?

6 Studientyp / Studiendesign

Prospektive, multizentrische, internationale Beobachtungsstudie.

7 Zielkriterien

7.1 Primäres Zielkriterium

- Anteil des durch den Aktivkohlefilter CONTRAfluran gefilterten und wiedergewonnenem Sevofluran (gemessen an der Gesamtmenge des eingesetzten, in den Verdampfer gegebenen, Sevoflurans).

7.2 Sekundäres Zielkriterium

- Abhängigkeit der Wiedergewinnungsrate von der Narkosedauer.
- Abhängigkeit der Wiedergewinnungsrate vom Frischgasfluss.
- Abhängigkeit der Wiedergewinnungsrate von der Atemwegssicherung.
- Abhängigkeit der Wiedergewinnungsrate von laparoskopischen Operationsmethoden.

8 Methoden der Datenerhebung

Folgende zur Auswertung benötigten Daten werden im Beobachtungszeitraum erfasst:

- Gesamtanzahl verwendeter Sevofluranflaschen je OP und Zentrum.
- Gesamtanzahl und Laufzeit verwendeter CONTRAfluran-Filter je OP und Zentrum.
- Medianer Frischgasfluss je OP und Zentrum.
- Mediane Narkosedauer je OP und Zentrum.
- Rückgewonnene Menge an Sevofluran durch die Firma ZeoSys Medical GmbH.
- Eingesetztes Narkosegerät (Hersteller, Herstellungsjahr, Typ).
- Art der Atemwegssicherung (Larynxmaske oder Tubus).
- Art der OP (laparoskopisch/nicht laparoskopisch).

Es findet keine Erhebung personenbezogener Daten statt.

9 Patienten/Probandencharakteristika

Die Entscheidung zur inhalativen Anästhesie obliegt dem betreuenden Anästhesisten/der betreuenden Anästhesistin. Es werden keinerlei Patientendaten erhoben.

9.1 Patienten/Probandenpopulation

Nicht zutreffend.

9.2 Einschlusskriterien

keine

9.3 Ausschlusskriterien

keine

10 Kompensation der Aufwendungen

keine

11 Versuchsablauf

11.1 Teilnahmevoraussetzung für das Zentrum

- Nutzung passiver Filtertechnik im teilnehmenden Studien-OP (ohne Anschluss an das Anästhesiegasfortleitungssystem (AGFS)):
 - *CONTRAfluran*
 - *SENSOfuran* (nicht *SENSOfuranPLUS* oder *SENSOfuran connect*)
- **Ausschließliche** Verwendung von **Sevofluran** als volatiles Anästhetikum im teilnehmenden Studien-OP (kein Desfluran/Isofluran).
- TIVA, Regional Anästhesie etc. sind im Studien-OP möglich, die Wahl der Anästhesieform unterliegt den betreuenden Anästhesist*innen.

11.2 Ablauf in den teilnehmenden Studienzentren

Jedes teilnehmende Zentrum stellt für jeden teilnehmenden OP 10 Flaschen Sevofluran zu Verfügung. Diese Flaschen werden mit den IDs für das Zentrum, den OP und der jeweiligen Flaschennummer markiert.

Zum Studienstart wird vor der ersten Narkose des Tages für jeden teilnehmenden OP ein neuer CONTRAfluran-Filter installiert und ebenfalls mit der ID für das Zentrum, den OP und einer laufenden Filter ID markiert.

Zusätzlich wird der Sevofluranvapor aus einer Sevofluranflasche, die nicht zu dem Set der Studienflaschen gehört, maximal befüllt.

Das Set der markierten Sevofluranflaschen verbleibt in dem OP-Saal.

In jeder Narkose wird der Dokumentationsbogen (CRF) ausgefüllt bzw. fortgeführt.

Der Vapor wird bis zum Verbrauch der letzten Studienflasche ausschließlich mit diesen Flaschen befüllt. Die Studie endet für den jeweiligen OP mit dem Auffüllen des Vapors mit der letzten markierten Sevofluranflasche. Zu diesem Zeitpunkt wird auch der installierte CONTRAfluran-Filter **unabhängig** von seinem Füllstand dekonnektiert.

Spätestens zum Studienende werden die Dokumentationsbögen postalisch oder als Scan per E-Mail an die Studienleitung geschickt. Die Sevofluranflaschen werden entsprechend der Richtlinien des teilnehmenden Zentrums entsorgt. Die CONTRAfluran-Filter werden wie in dem jeweiligen Zentrum üblich an ZeoSys geschickt, dort bis zum Abschluss der Studien in allen Zentren gesammelt und dann gemeinsam der Wiedergewinnung zugeführt.

Während des Studienzeitraums ist in dem OP-Saal bzw. an den Studien-CONTRAfluran-Filtern kein Mischbetrieb verschiedener volatiler Anästhetika erlaubt. Wenn sich die*der Anästhesist*in für eine volatile Anästhesie entscheidet, ist ausschließlich Sevofluran zu verwenden.

Die Verwendung von anderen volatilen Anästhetika, wie z.B. Desfluran oder Isofluran oder das Auffüllen des Vapors mit einer Sevofluranflasche, die nicht Teil der Studie ist, führt zum Ausschluss des jeweiligen CONTRAfluran-Filters.

11.3 Ablauf und Aufgaben der Studienleitung - Universitätsmedizin Greifswald

Zum Studieneinschluss erhält jedes Zentrum die Vorlage für den Dokumentationsbogen, Aufkleber zur eindeutigen Markierung der Sevofluranflaschen und der CONTRAfluran-Filter.

Nach Abschluss der Datenerhebung und Erhalt der Dokumentationsbögen der jeweiligen Zentren wird für jeden CONTRAfluran-Filter der mittlere Frischgasfluss bzw. mittlere Narkosedauer als Median über alle für diesen Filter dokumentierten Frischgasflüsse bzw. Narkosedauern bei inhalativen Narkose gebildet. Die Menge des verbrauchten Sevoflurans je CONTRAfluran-Filter wird anhand der Laufzeit (Summe der Dauer inhalativer Narkosen) des jeweiligen Filters im Verhältnis zur Gesamtlaufzeit (Summe aller Filterlaufzeiten) aller Filter ermittelt ($10 \cdot 250 \text{ ml} \cdot (\text{Laufzeit Filter} / \text{Gesamtaufzeit})$).

Anhand des medianen Frischgasflusses und der medianen Narkosedauer werden die CONTRAfluran-Filter in folgende vier Untergruppen aufgeteilt:

- MINFLOW-SHORT: medianer Frischgasfluss $\leq 0.5 \text{ l/min}$ und mediane Narkosedauer $\leq 1 \text{ Stunde}$
- MINFLOW-LONG: medianer Frischgasfluss $\leq 0.5 \text{ l/min}$ und mediane Narkosedauer $> 1 \text{ Stunde}$
- LOWFLOW-SHORT: medianer Frischgasfluss $> 0.5 \text{ l/min}$ und mediane Narkosedauer $\leq 1 \text{ Stunde}$
- LOWFLOW-LONG: medianer Frischgasfluss $> 0.5 \text{ l/min}$ und mediane Narkosedauer $> 1 \text{ Stunde}$

Für einen Wiedergewinnungsprozess werden mindestens 20 CONTRAfluran-Filter benötigt. Sollte diese Mindestanzahl für eine Gruppe nicht zu Stande kommen, werden die folgenden zwei Untergruppen gebildet:

- SHORT: mediane Narkosedauer $\leq 1 \text{ Stunden}$
- LONG: median Narkosedauer $> 1 \text{ Stunden}$

Wir behalten uns vor, den Grenzwert für die Narkosedauer von 1 Stunde zu Gunsten von ähnlichen Gruppengrößen anzupassen. Eine Anpassung des Grenzwertes für den Frischgasfluss ist nicht vorgesehen.

Die Zuordnung der CONTRAfluran-Filter zu den jeweiligen Gruppen durch die Studienleitung wird an ZeoSys geschickt. Dort wird für jede Gruppe ein bzw. mehrere separate Wiedergewinnungsprozesse durchgeführt und die jeweilig zurückgewonnene Menge an Sevofluran an die Studienleitung übermittelt.

Die Untergruppen der CONTRAfluran-Filter werden durch deskriptive Statistik analysiert. Die wiedergewonnenen Menge Sevofluran wird mit der eingesetzten Menge je Gruppe verglichen. Eine induktive Statistik/ein Hypothesentest kann bei vier Gruppen mit je nur einer Beobachtung (Menge an wiedergewonnenem Sevofluran) nicht durchgeführt werden.

In Abhängigkeit von der Anzahl gewonnener Filter wird geprüft, ob für die Art des Atemweges oder Laparoskopien vergleichbare Gruppen gebildet werden können.

11.4 Limitationen

Um möglichst geringe Anforderungen an die Zentren zu stellen, um vielen Zentren einzuschließen, und den Ablauf im OP nicht zu beeinflussen, wählen wir einen pragmatischen Ansatz, der jedoch einige Schwächen und damit Ungenauigkeiten aufweist.

11.4.1 Limitationen bei Bestimmung des Sevofluranverbrauch

Die Restfüllung des Sevofluranvapors im Studien-OP kann vor Studienbeginn nicht eindeutig zu ermittelt werden, somit ist maximale Füllung des Vapors unabdingbar um gleiche Ausgangsvoraussetzungen zu schaffen. Jedoch führt dies dazu, dass je nach Nachfüllstrategie beim Auffüllen mit der letzten Studien-Sevofluranflasche die Vaporfüllung unvollständig sein wird und aufgrund der initialen Füllung mehr als die 10 Flaschen Sevofluran verbraucht worden sein kann. Die beiden häufig eingesetzten Vaporen 2000 und 3000 von Dräger haben ein Nachfüllvolumen von 260 ml (eine Sevoflasche 250 ml). Die größte zu erwartende Abweichung wäre somit eine Unterschätzung des Verbrauches um 10%.

Eine Alternative wäre den Vapor vor Studienbeginn komplett zu leeren, dies ist jedoch sehr kompliziert und erfordert in der Regel die Unterstützung der Medizintechnik.

Der Goldstandard zur Ermittlung des Verbrauchs von volatilen Anästhetika ist das Wiegen des Vapors. Das erfordert jedoch sehr teure Spezialwaagen, da der Vapor 9 kg wiegt, aber Veränderungen im Miligrammbereich gemessen werden müssen. Solche Waagen sind an keinem Zentrum verfügbar. Alternativ könnte man, wie in der Vorläuferstudie VCT-OR, die Sevofluranflaschen vor und nach jedem Nachfüllvorgang wiegen. Dadurch würde der Studienablauf an vielen Zentren deutlich komplizierter werden und auch, wenn solche Meßbereiche durch einfachere Waagen erfasst werden können, sind diese nicht an jedem Zentrum vorhanden.

11.4.2 Limitationen bei der Wiedergewinnung von Sevofluran

Der letzte CONTRAfluran-Filter je Zentrum und OP wird nicht vollständig beladen sein. Das senkt die Effizienz des Wiedergewinnungsprozesses.

Methodisch bedingt sind 20 CONTRAfluran-Filter für einen Wiedergewinnungsprozess notwendig. Die Aufteilung in vier Untergruppen kann zu einer "Unterfüllung" führen, wenn die Gruppengröße weit von einem Vielfachen von 20 abweicht und die Effizienz weiter senken.

11.4.3 Limitation beim Erfassen des Frischgasflusses

Der Frischgasfluss ist bei jeder Narkose eine dynamische Größe. Üblicherweise wird mit einem höheren Frischgasfluss begonnen, um Sevofluran "einzuwaschen". Wenn die Patient*innen und das Kreisteil aufgesättigt sind, kann der Frischgasfluss reduziert werden. Hier können Leckagen, operationsbedingte Manipulationen am Thorax/Zwerchfell/Atemweg zur temporären Erhöhung des Frischgasflusses führen. Nichtsdestotrotz gibt es in der Regel nach der Einleitungsphase, die nach 15 min abgeschlossen sein sollte, ein Steady-State in dem wir den Frischgasfluss erfassen

wollen und somit als Surrogatparameter für die Effizienz der Narkoseführung nehmen.

12 Patienten/Probandensicherheit

12.1 Nebenwirkungen

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie ohne Intervention am Patienten handelt, sind keine studienbedingten Nebenwirkungen zu erwarten.

12.2 Risiken der Versuchsdurchführung

keine

12.3 Abbruchkriterien

keine

13 Gesetze / Verordnungen, die bei dem Vorhaben zu beachten sind

- Deklaration von Helsinki (in der aktuellen Fassung)
- Berufsordnung der Ärztinnen und Ärzte in Mecklenburg-Vorpommern (unter besonderer Berücksichtigung des §15 bzw. vergleichbare Abschnitte in dem jeweiligen Bundesland des teilnehmenden Zentrums).

14 Überlegungen zum Abschluss einer Probandenversicherung/Wegeunfallversicherung

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie ohne Intervention am Patienten handelt, entfällt die Notwendigkeit einer zusätzlichen Probandenversicherung.

15 Statistische Planung

Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie ohne Intervention am Patienten ist keine Fallzahlschätzung notwendig.

Es ist eine rein deskriptive Datenanalyse geplant.

16 Datenmanagement / Biologische Marker

Die Daten werden tabellarisch in einem Tabellenkalkulationsprogramm (vgl. MS Excel) erfasst und auf dem Forschungslaufwerk der Klinik für Anästhesiologie passwortgeschützt gespeichert. Eine Weitergabe an Dritte ist nicht vorgesehen. Die Ergebnisse zur Effizienz der Filter sollen veröffentlicht werden. Patientendaten werden nicht erhoben und nicht veröffentlicht.

17 Patienten/Probanden-Information und Einwilligungserklärung mit Datenschutzerklärung

Die Studie soll die Effektivität der Aktivkohlefilter und der Wiedergewinnung von Sevofluran untersuchen. Es erfolgt keine Erhebung personenbezogener Daten. Eine Einwilligung der Patienten ist nicht notwendig.

18 Unterschrift und Erklärung

Der Projektleiter bestätigt mit der Unterschrift,

- dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die Ethikkommission an der Universitätsmedizin Greifswald die ärztliche und juristische Verantwortung uneingeschränkt bei dem/der Projektleiter/in und seinen Mitarbeiter/innen verbleibt.
- die Richtigkeit und Vollständigkeit dieses Antrages.

Greifswald, 26.04.2024

Dr. med. Sebastian Gibb

19 Referenzen

- Chortkoff, Ben S., Edmond I. Eger II, David P. Crankshaw, Charles T. Gonsowski, Robert C. Dutton, and Pompei Ionescu. 1995. "Concentrations of Desflurane and Propofol That Suppress Response to Command in Humans." *Anesthesia & Analgesia* 81 (4): 737–43. <https://doi.org/dbgj6z>.
- Daalen, Kim R. van, Marina Romanello, Joacim Rocklöv, Jan C. Semenza, Cathryn Tonne, Anil Markandya, Niheer Dasandi, et al. 2022. "The 2022 Europe Report of the Lancet Countdown on Health and Climate Change: Towards a Climate Resilient Future." *The Lancet Public Health* 7 (11): e942–65. <https://doi.org/gq588d>.
- Dexter, F., and R. Epstein. 2023. "Associations Between Fresh Gas Flow and Duration of Anesthetic on the Maximum Potential Benefit of Anesthetic Gas Capture in Operating Rooms and in Postanesthesia Care Units to Capture Waste Anesthetic Gas." *Anesthesia & Analgesia* 137 (5): 1104–9. <https://doi.org/gtfdjn>.
- Gandhi, Jason, and Ian Baxter. 2023. "Efficiency of Inhaled Anaesthetic Recapture in Clinical Practice. Comment on Br J Anaesth 2022; 129: E79-E81." *British Journal of Anaesthesia*, March, S0007-0912(23)00073-9. <https://doi.org/gtfdjv>.
- Gibb, Sebastian. 2024. "VCT-OR Data and Analyses." Zenodo. <https://doi.org/gtfhgx>.
- Hinterberg, Jonas, Theresa Beffart, Andrea Gabriel, Marc Holzschneider, Tim M. Tartler, Maximilian S. Schaefer, and Peter Kienbaum. 2022. "Efficiency of Inhaled Anaesthetic Recapture in Clinical Practice." *British Journal of Anaesthesia* 129 (4): e79–81. <https://doi.org/gtfdj7>.
- Hu, Xiaocheng, JM Tom Pierce, Tim Taylor, and Karyn Morrissey. 2021. "The Carbon Footprint of General Anaesthetics: A Case Study in the UK." *Resources, Conservation and Recycling* 167 (April): 105411. <https://doi.org/gjr9jn>.
- Hunfeld, Nicole, Jan Carel Diehl, Maarten Timmermann, Pieter van Exter, Joris Bouwens, Savanna Browne-Wilkinson, Nine de Planque, and Diederik Gommers. 2022. "Circular Material Flow in the Intensive Care Unit—Environmental Effects and Identification of Hotspots." *Intensive Care Medicine* 49 (1): 65–74. <https://doi.org/gtf3s7>.
- Jones, R. M., J. N. Cashman, E. I. Eger, M. C. Damask, and B. H. Johnson. 1990. "Kinetics and Potency of Desflurane (I-653) in Volunteers." *Anesthesia & Analgesia* 70 (1): 3–7. <https://doi.org/b7jhs7>.
- Katoh, Takasumi, Yoshitada Suguro, Takeshi Kimura, and Kazuyuki Ikeda. 1993. "Cerebral Awakening Concentration of Sevoflurane and Isoflurane Predicted During Slow and Fast Alveolar Washout." *Anesthesia & Analgesia* 77 (5). <https://doi.org/bb4qhb>.
- Nielsen, O. J., and M. P. Sulbaek Andersen. 2024. "Inhalational Volatile Anaesthetic Agents: The Atmospheric Scientists' Viewpoint." *Anaesthesia*, January. <https://doi.org/gtfdmd>.