

Diplomarbeit

Inhalative Sedierung bei IntensivpatientInnen

eingereicht von

Goran Mitrovic

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling und

Univ.-FA. Dr.med. Gregor Alexander Schittek

Graz, am 20.10.2020

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.10.2020

Goran Mitrovic eh

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Univ.-FA. Dr. med. Gregor Alexander Schittek für die Ermöglichung dieser Arbeit und für die stets schnelle, fachliche und kompetente Unterstützung.

Ebenfalls gilt mein Dank Herrn ao.Univ.Prof. Dr.med.univ. Andreas Sandner-Kiesling, welcher meine Arbeit Korrektur gelesen hat und durch seine Erfahrung und sein fachkundiges Wissen als Hauptbetreuer zur Seite stand.

Ich möchte mich bei drei besonderen Personen in meinem Leben für das Ermöglichen des Studiums und die allzeit gegebene Hilfe bedanken. Ohne euch wäre das nie möglich gewesen. Vielen Dank an meinen Vater Miroljub, meine Mutter Brankica und meine Schwester Suzana. Hvala vam za sve.

Zusammenfassung

Hintergrund

Moderne Inhalationsanästhetika haben in der Anästhesie Vorteile hinsichtlich guter Steuerbarkeit, geringerer Kumulation und möglicher organschützender Eigenschaften im Vergleich zu intravenösen Substanzen gezeigt. (1) Dies führt zu einer zunehmenden Akzeptanz der volatilen Sedierung auf Intensivstationen und wird als Ergänzung früherer intravenöser Konzepte verwendet. (2-5) Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, die Verwendung von volatilen Anästhetika auf Intensivstationen mit der intravenösen Sedierung zu vergleichen und die möglichen Vorteile aufzuzeigen.

Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine systematische Literaturrecherche in den wissenschaftlichen Datenbanken von PubMed und Web of Science durchgeführt. Es wurden alle randomisiert-kontrollierten Studien, welche volatile mit intravenösen Anästhetika auf Intensivstationen vergleichen, identifiziert. Als Endpunkte wurden die Aufwach- und Extubationszeit, die Behandlungsdauer auf Intensivstation sowie im Spital, das Auftreten von postoperativer Übelkeit oder Erbrechen (PONV) oder eines Delirs, sowie laborchemische Veränderungen bestimmt.

Ergebnisse

Die Daten von 1203 PatientInnen aus 15 Publikationen wurden ausgewertet. Fünf Studien haben die Aufwachzeiten verglichen und alle konnten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten der volatilen Gruppe feststellen. Acht Studien haben die Extubationszeiten verglichen und alle konnten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) zugunsten der volatilen Gruppe feststellen. Die Behandlungsdauer auf der Intensivstation zeigt keinen Unterschied in beiden Gruppen bei sechs ausgewerteten Studien. Die Behandlungsdauer im Krankenhaus zeigte nur in einer von fünf ausgewerteten Studien einen signifikanten Unterschied ($p = 0,026$) zugunsten der volatilen Gruppe. Das Auftreten von PONV und eines Delirs wurden jeweils in drei Studien untersucht. PONV konnte in keiner Studie einen Unterschied in den beiden Gruppen zeigen. Delir ist in einer Studie zugunsten

der volatilen Gruppe signifikant weniger ($p=0,04$), aufgetreten. Organprotektive Effekte konnten vor allem in kardialen Markern festgestellt werden. Zwei von fünf Studien stellten einen signifikanten Unterschied ($p<0,05$) bei Troponin bzw. eine von drei Studien konnte einen signifikanten Unterschied ($p<0,05$) beim NT-proBNP zugunsten der volatilen Gruppe feststellen.

Diskussion

Die volatile Sedierung weist im Vergleich zur intravenösen Sedierung raschere Extubations- und Aufwachzeiten, bei unverändertem Nebenwirkungsprofil und kardioprotektiveren Eigenschaften, auf. Eine kürzere Behandlungsdauer auf der Intensivstation als Folge konnte aber nicht nachgewiesen werden. Eine kürzere Behandlungsdauer im Krankenhaus wurde in einer von fünf ausgewerteten Studien festgestellt. Eine bessere PatientInnenversorgung, so wie eine günstigere volkswirtschaftliche Situation können auf lange Sicht geschaffen werden.

Abstract

Background

Modern inhalation anesthetics have shown advantages in everyday anesthesia concerning good controllability, lower accumulation, and possible organ-protective properties compared to intravenous substances. (1) This leads to an increasing acceptance of volatile sedation in intensive care units and is used as a supplement to previous intravenous concepts. (2-5) The aim of this systematic review is to compare the use of volatile anesthetics in intensive care units with intravenous sedation and to illustrate the possible advantages.

Methods

A systematic literature search was carried out in the scientific databases of PubMed and Web of Science. All randomized controlled trials comparing volatile with intravenous anesthetics in intensive care units were identified. The endpoints were wake-up and extubation time, duration of treatment in the ICU and in the hospital, occurrence of postoperative nausea or vomiting (PONV) or delirium and laboratory chemical changes.

Results

The data of 1203 patients from 15 publications were evaluated. Five studies compared the wake-up times and all found a significant difference ($p < 0.001$) in favor of the volatile group. Eight studies compared extubation times and all found a significant difference ($p < 0.001$) in favor of the volatile group. Intensive care treatment duration showed no difference in both groups in six evaluated studies. Hospital treatment duration showed a significant difference ($p = 0.026$) in favor of the volatile group in only one of five evaluated studies. The incidence of PONV and delirium were investigated in three studies each. PONV did not show a difference between the two groups in any study. Delir was significantly less ($p = 0.04$) in one study in favor of the volatile group. Organ-protective effects were found mainly in cardiac markers. Two out of five studies found a significant difference ($p < 0.05$) in troponin and one out of three studies found a significant difference ($p < 0.05$) for NT-proBNP in favor of the volatile group.

Discussion

Compared to intravenous sedation, volatile sedation has faster extubation and wake-up times, with an unchanged side effect profile and cardioprotective properties. However, a shorter treatment duration in the intensive care unit as a consequence could not be proven. A shorter duration of treatment in hospital was found in one of five evaluated studies. Improved patient care and a more favorable economic situation can be created in the long term.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstaatliche Erklärung.....	ii
Danksagung.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	vi
Glossar und Abkürzungen.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xi
Tabellenverzeichnis.....	xii
1. Einleitung.....	- 13 -
1.1. Ziele dieser Arbeit.....	- 14 -
2. Allgemein.....	- 14 -
2.1. Analgosedierung in der Intensivmedizin.....	- 14 -
2.2. Konzepte der Analgosedierung.....	- 16 -
2.3. Volatile Anästhetika.....	- 18 -
2.3.1. Pharmakologie.....	- 19 -
2.3.2 Isofluran.....	- 21 -
2.3.3 Sevofluran.....	- 22 -
2.3.4. Desfluran.....	- 23 -
2.3.5. Lachgas.....	- 24 -
2.3.6 Xenon.....	- 24 -
2.4. Weitere Pharmaka zur Analgosedierung auf der Intensivstation.....	- 25 -
2.4.1 Analgetika.....	- 25 -
2.4.2 Intravenöse Anästhetika.....	- 27 -
2.4.3. Benzodiazepine.....	- 29 -
2.4.4. Muskelrelaxanzien.....	- 30 -
2.4.5. Weitere Substanzen.....	- 30 -

2.5.	Technische Geräte für die inhalative Sedierung.....	- 32 -
2.5.1	AnaConDa®.....	- 32 -
2.5.2.	MIRUS™.....	- 34 -
3.	Methoden.....	- 36 -
3.1.	Systematische Übersichtsarbeit.....	- 36 -
3.2.	Informationsquellen.....	- 36 -
3.3.	Auswahlkriterien.....	- 37 -
3.4.	Suche.....	- 38 -
3.5.	Kategorisierungsprozess.....	- 39 -
4.	Ergebnisse.....	- 41 -
4.1.	Auswahl der Studien.....	- 41 -
4.2.	Studienmerkmale.....	- 42 -
4.3.	Ergebnisse der einzelnen Studien.....	- 46 -
4.	Sekundäre Endpunkte.....	- 50 -
5.	Diskussion.....	- 52 -
	Einschränkungen der Arbeit.....	- 57 -
6.	Schlussfolgerung.....	- 58 -
7.	Literaturverzeichnis.....	- 59 -

Glossar und Abkürzungen

LOS ITS	Behandlungsdauer auf der Intensivstation
LOS Spital	Behandlungsdauer im Krankenhaus
HME	Heat-Moisture-Exchanger-Filter
ITS	Intensivstation
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
PONV	Postoperative Übelkeit oder Erbrechen
PRISMA	Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses
RCT	Randomisiert-kontrollierte Studie
VA	Volatile Anästhetika

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Richmond Agitation-Sedation Scale	- 15 -
Abbildung 2: Kontextsensitive Halbwertszeit v. Fentanyl, Sufentanil und Remifentanyl-	26 -
Abbildung 3: AnaConDa®-System	- 33 -
Abbildung 4: MIRUS™-System	- 35 -
Abbildung 5: MESH-Begriff PubMed	- 38 -
Abbildung 6: MESH-Begriff Web of Science	- 38 -
Abbildung 7: PRISMA-Diagramm	- 40 -
Abbildung 8: PONV – Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen	- 51 -
Abbildung 9: Auftreten eines Delirs	- 51 -
Abbildung 10: Kardiopulmonale und renale Effekt	- 51 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Publikationsdatum der inkludierten Studien	- 42 -
Tabelle 2: Verteilung der volatilen Anästhetika unter den eingeschlossenen Studien...	- 43 -
Tabelle 3: Art von ITS.....	- 43 -
Tabelle 4: Übersicht über alle inkludierten Studien	- 44 -
Tabelle 5: Charakteristika der inkludierten Studien	- 45 -
Tabelle 6:Aufwachzeit.....	- 46 -
Tabelle 7: Extubationszeit	- 47 -
Tabelle 8: Behandlungsdauer auf der Intensivstation.....	- 48 -
Tabelle 9: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus	- 49 -

1. Einleitung

Die Sedierung ist ein wesentlicher Bestandteil der Therapie auf Intensivstationen und wird bei >85% der PatientInnen angewendet. (6)

Typische Sedativa, welche auf Intensivstationen verwendet werden, sind Midazolam und Propofol. Diese Medikamente werden intravenös verabreicht und sind seit langer Zeit in Verwendung. Somit verfügen erfahrene IntensivmedizinerInnen über ein hohes Wissen im Umgang mit diesen Arzneimitteln. (7)

Die Verabreichung von intravenösen Anästhetika hat aber auch gewisse Nachteile. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie beispielsweise eine Toleranzentwicklung, die Entwicklung eines Delirs oder eine das Herbeiführen einer hämodynamischen Instabilität können auftreten. (8) Der Metabolismus und die Eliminierung dieser Pharmaka hängen auch stark von der Funktion der Leber und der Nieren ab. Da IntensivpatientInnen oftmals Dysfunktionen dieser Organsysteme aufweisen, ist die Planung der richtigen Dosierung auch für erfahrenes Personal eine schwierige Aufgabe. Überdosierung von Sedativa auf Intensivstationen werden in 60% der Fälle beobachtet. (9)

Moderne Inhalationsanästhetika haben in der Anästhesie Vorteile hinsichtlich guter Steuerbarkeit, geringerer Kumulation und möglicher organschützender Eigenschaften im Vergleich zu intravenösen Substanzen gezeigt. (1) Trotzdem werden volatile Anästhetika auf Intensivstationen zurückhaltend verwendet. Die Gründe sind verschieden, einerseits aufgrund von wenig Erfahrung im Umgang mit ihnen auf Intensivstationen, andererseits aufgrund der bekannten Nebenwirkungen wie dem Auftreten von PONV oder der Nephrotoxizität durch anorganische Fluoride. (10, 11)

Ein weiterer Grund, dass volatile Sedativa in der Vergangenheit nicht zum Einsatz gekommen sind, liegt in der technischen Umsetzung. Technische Probleme führten zu vermehrter Abgabe der Inhalationsanästhetika in die Umwelt, welche zur Verunreinigung der Atmosphäre führten. (12) Seit der Einführung technischer Hilfsmittel, wie zum Beispiel das Anästhesiegas-Rezirkulationssystem AnaConDa® (Anesthetic Conserving Device, Sedana Medical AB, Schweden) und das autonome Anwendungssystem MIRUS™ (Technologie Institut Medizin GmbH, Deutschland), konnte mehr Sicherheit im Umgang der volatilen Anästhetika erreicht wurde. (13, 14)

1.1. Ziele dieser Arbeit

Da Inhalationsanästhetika immer mehr und mehr in Verwendung kommen und einzelne, randomisiert-kontrollierte Studien zur Verwendung dieser auf Intensivstationen durchgeführt wurden, soll diese Arbeit eine Übersicht über diese Studien bieten. Es sollen anhand von qualitativer, vorhandener Literatur die Vorteile und Nachteile der volatilen Anästhetika im Vergleich zur intravenösen Sedierung auf Intensivstationen aufzeigen, um somit ein Bewusstsein für die sichere Verwendung dieser zu schaffen.

2. Allgemein

2.1. Analgosedierung in der Intensivmedizin

PatientInnen auf einer Intensivstation (ITS) sind kritisch krank und erfahren deswegen eine enorme physische und psychische Belastung durch ihre Erkrankung, eine Verletzung oder durch das durchgeführte diagnostische/therapeutische Verfahren. Diese PatientInnen müssen dann oft analgosediert werden. (15)

Die Ziele der Analgosedierung im Allgemeinen umfassen:

- Analgesie
- Anxiolyse
- Amnesie
- Sedierung
- Reduktion des Sauerstoffverbrauchs
- Möglichkeit zur Durchführung eines medizinischen Eingriffs (16)

Dabei ist zu beachten, dass je höher die Dosis vom verabreichten Medikament ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer gefährlichen kardiorespiratorischen Nebenwirkung. (16) Ebenfalls muss auf die Dauer der Verabreichung geachtet werden, da die Indikationen für eine Analgosedierung beschränkt sind. Folgende allgemeine Indikationen können für den Einsatz einer Analgosedierung definiert werden:

- Kreislaufinsuffizienz
- Schmerz
- Angst
- Schwere Gasaustauschstörung
- Hypermetabolismus (16)

Da die Tiefe der Sedierung stets beurteilt werden muss und diese Einschätzung bei kritisch Kranken nicht leicht ist, nimmt man Scoring-Systeme zur Hilfe. Die heutzutage am häufigsten verwendete Skala zur Einschätzung der Tiefe der Sedierung ist die Richmond Agitation-Sedation Scale, welche in Abbildung 1 dargestellt ist. (17)

Note	Bezeichnung	Beschreibung
+4	streitsüchtig	offen streitsüchtig, gewalttätig, direkte Gefahr für das Personal
+3	sehr unruhig	zieht oder nimmt aggressiv Schlauch/Schläuche oder Katheter ab
+2	unruhig	häufige Bewegungen ohne Sinn und Zweck
+1	ruhelos	aufgeregt, aber keine aggressiven oder heftigen Bewegungen
0	wach und ruhig	
-1	schläfrig	nicht munter, hat aber fortwährend wache Momente (offene Augen/Blickkontakt) auf Ansprache (> 10 Sekunden)
-2	leichte Sedierung	kurze Aufwachphasen mit Blickkontakt auf Ansprache (< 10 Sekunden)
-3	moderate Sedierung	Bewegung oder Augenöffnen auf Ansprache (aber kein Blickkontakt)
-4	tiefe Sedierung	keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen auf physische Stimulation
-5	nicht erweckbar	keine Reaktion auf verbale oder physische Stimulation

Abbildung 1: Richmond Agitation-Sedation Scale

2.2. Konzepte der Analgosedierung

Konzepte der Analgosedierung sind aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele (Analgesie, Sedierung, Anxiolyse) sehr komplex und gehören heutzutage zum Standardrepertoire der Intensivbehandlung.

Die pharmakologischen Entwicklungen kurzwirksamer und damit leicht kontrollierbarer Substanzen in den letzten Jahren, aber auch wissenschaftliche Studien, die einen Zusammenhang zwischen Analgosedierung und Ergebnis gezeigt haben, haben zu einer Änderung der Vorgangsweise der Analgosedierung geführt. Diese Tatsache wird in den aktuellen Leitlinien zur Analgesie und Sedierung bei Intensivpatienten hervorgehoben. (18)

Obwohl die tiefe Sedierung immer noch speziellen Indikationen vorbehalten ist, wird allgemein auf die Bedeutung der Medikamentenauswahl gemäß der erwarteten Sedierungsdauer und unter Berücksichtigung der spezifischen „kontextsensitiven Halbwertszeit“ hingewiesen. Eine Abweichung vom „idealen“ Sedierungsgrad (RASS 0/-1) als Teil einer Therapiestrategie erfordert in bestimmten klinischen Situationen (z. B. schwere Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, „burst suppression“ zur Neuroprotektion und Hirndrucksenkung) eine tiefe Sedoanalgesie. Um Sedierungskonzepte angemessen umzusetzen, welche individuell an die Patienten angepasst sind, ist es wichtig, das tägliche Sedierungsziel mit der entsprechenden Anpassung des aktuellen Medikaments zu definieren, sowie die tägliche Unterbrechung der Sedierung mit Aufwach- und Spontanatmungsversuchen. In Anbetracht der oben genannten Probleme, sowie der unerwünschten Phänomene unter Analgosedierung im klinischen Alltag - wie zunehmende Toleranzentwicklung, unzureichende Sedierungsqualität bei Anwendung von Standard-Arzneimittelkombinationen (Polypragmatismus), Magen-Darm-Problemen, Entwicklung von Entzugssymptomen und kognitiven Defiziten – sollte die Möglichkeit einer inhalativen Sedierung gut verstanden und gegebenenfalls in Betracht gezogen werden. (18)

Prinzipiell können die therapeutischen Konzepte in pharmakologische und nicht-pharmakologische Maßnahmen untergliedert werden. Bei den nicht-medikamentösen Maßnahmen werden Instrumente und andere Fachdisziplinen im Therapieplan eingebunden, um den PatientInnen eine präventive und therapeutisch wirkungsvolle Therapie zu bieten. Es werden Hör- und Sehhilfen zur Verfügung gestellt, eine frühe Mobilisierung wird angestrebt und kognitive Übungen zur Ablenkung werden durchgeführt. Individuelle Therapieschemata wie eine Musiktherapie, Massagen oder die Zulassung von Besuch der Angehörigen können dabei auch zur Anwendung kommen. (19)

Bei den pharmakologischen Maßnahmen spielt die adäquate Schmerzbehandlung eine große Rolle. Whipple, et al. (20) konnte zeigen, dass 70% der PatientInnen auf einer Intensivstation den Schmerz als unangenehmste Erinnerung angegeben haben. Das ärztliche Personal und die betreuende Pflege vertraten die Meinung, dass, 70 – 90% der PatientInnen schmerzfrei waren. Das Durchführen einer gezielten Schmerztherapie wird dahingehend auch erschwert, da die Kommunikationsmöglichkeiten mit den PatientInnen eingeschränkt sind. Eine Langzeittherapie durch eine Intubation oder eine neurologisch veränderte Ausgangslage führen dazu, dass der Analgetikabedarf unzureichend eingeschätzt wird. Ein weiteres Problem liegt auch in der Gabe der richtigen Dosierung. IntensivpatientInnen können nicht mit PatientInnen von Normalstationen verglichen werden, da der Metabolismus meist herabgesetzt ist, aber genauso eine verstärkte Wirkung auftreten kann. Beispielsweise können veränderte Leber- und Nierenfunktionen zu einer verlangsamten oder schnelleren Elimination eines Medikamentes führen. (19)

Bei IntensivpatientInnen wird grundsätzlich die Anwendung eines bedarfsadaptierten Konzeptes empfohlen. Ein regelmäßiges Monitoring ist notwendig, um die aktuelle Situation in objektiven Kriterien einschätzen zu können. Eine Festlegung der Therapieziele und eine regelmäßige Überprüfung des Therapieerfolges sollen erfolgen. (21)

2.3. Volatile Anästhetika

Die Eigenschaften der idealen Substanz oder Substanzkombination für eine Analgosedierung sind:

- Große therapeutische Breite mit minimaler Beeinträchtigung des Herzkreislauf- und Lungensystems
- Effektive Sedierung mit schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer
- Keine Beeinträchtigung des endokrinologischen Regelkreises
- Keine Kumulation
- Keine Entzugserscheinungen nach dem Absetzen
- Keine Immunsuppression (16)

Das ideale Medikament für alle Indikationen der Sedoanalgesie gibt es (noch) nicht. Es werden verschiedene Pharmaka in unterschiedlichen Kombinationen verabreicht, welche sich von der klinischen Situation und für jede/n PatientIn individuell unterscheiden.

Volatile Anästhetika (VA) sind durch Inhalation aufnehmbare Arzneistoffe, die eine vorübergehende Ausschaltung des Bewusstseins, der Reflexe und der Schmerzwahrnehmung bewirken. Die Substanzen sind gut steuerbar, da die Narkosetiefe leicht durch Änderungen der inspiratorischen Anästhetikumkonzentration dem benötigten Sedierungsgrad angepasst werden kann. Durch Kombination mit Opioiden werden Dosisbedarf und Nebenwirkungen reduziert. (16)

In Österreich werden vor allem Isofluran, Sevofluran und Desfluran als volatile Anästhetika genutzt.

Quantifizierung der Wirkung

Um einen gewissen Sedierungsgrad zu erreichen, ist eine bestimmte Mindestkonzentration des volatilen Anästhetikums in der Alveolarluft bzw. im Gehirn erforderlich. Diese Konzentration wird als MAC-Wert bezeichnet und dient als Maß für die Wirkstärke von Inhalationsanästhetika. Die minimale alveoläre Konzentration gibt die Konzentration eines volatilen Anästhetikums (MAC₅₀) an, bei der 50 % eines Kollektivs auf einen definierten Schmerzreiz (z.B. Hautschnitt) nicht mehr reagieren. (22)

2.3.1. Pharmakologie

Die einzelnen volatilen Anästhetika unterscheiden sich vor allem in physikochemischen Eigenschaften, Wirkstärke und Metabolismus, aber ihre anästhetischen, kardiovaskulären und respiratorischen Wirkungen sind annähernd gleich. Inhalationsanästhetika unterliegen bestimmten pharmakokinetischen Gesetzen der Absorption, Verteilung und Elimination. Im Allgemeinen hängt die Aufnahme eines Inhalationsanästhetikums von Diffusionsparametern (z. B. Alveolaroberfläche, Diffusionsweg usw.), Blutlöslichkeit, Herzzeitvolumen und der minimalen alveolären Konzentration ab. Eine Veränderung von physiologischen Zuständen wie eine Verringerung der Alveolaroberfläche (z. B. durch Atelektase oder Emphysem) führt zu einer direkt proportionalen Verringerung der Diffusionsrate. Die Verteilung der Inhalationsanästhetika im menschlichen Organismus wird durch die Löslichkeit des Gewebes, die Durchblutung der einzelnen Organe sowie der Partialdruckdifferenz zwischen Gewebe und Blut des Anästhetikums bestimmt. Die Eliminierung erfolgt hauptsächlich pulmonal. Nach Beendigung der Gaszufuhr entwickelt sich schnell ein Partialdruckgradient zwischen dem Lungengefäßsystem und dem Alveolarraum, der zu einer Diffusion des Anästhesiegases in die entgegengesetzte Richtung (vom Blutstrom in die Alveolen) führt. Das "Auswaschen" des Anästhesiegases wird letztendlich proportional durch den Grad der Ventilation beeinflusst. (23)

Kardiovaskuläre Wirkungen

Dosisabhängig führen alle VA zu einer Senkung des arteriellen Blutdrucks, primär durch Vasodilatation mit Abnahme des Gefäßwiderstands. Die Herzfrequenz bleibt unter Sevofluran annähernd stabil, während sie bei Desfluran und Sevofluran zunimmt, vor allem bei schneller Konzentrationssteigerung. Alle VA wirken dosisabhängig negativ inotrop und erweitern die Koronararterien. (23)

Respiratorische Wirkungen

Dosisabhängig bewirken alle volatilen Anästhetika eine Atemdepression, einen Anstieg der Atemfrequenz und eine Abnahme des Atemzugvolumen. Vor allem Isofluran und Desfluran können zu Husten, Laryngospasmus und Atemanhalten führen, während Sevofluran und Lachgas, die Atemwege nicht reizen. Alle VA relaxieren die Bronchialmuskulatur durch direkte Dämpfung der Kontraktilität. (23)

Leber

Dosisabhängig wird der Perfusionsdruck im Splanchnikusgebiet gesenkt, dadurch kann die portale Durchblutung abnehmen, hingegen wird die Durchblutung in der Arteria hepatica gesteigert. Hepatotoxische Effekte sind selten. (23)

Niere

Wie bei anderen Anästhetika kann die Nierendurchblutung, die Urinausscheidung und die glomeruläre Filtrationsrate vorübergehend vermindert werden.

Nephrotoxische Wirkungen sind aufgrund gering anfallender Mengen von Fluorid nicht zu erwarten. Lediglich beim Abbau von Sevofluran entstehen mehr anorganische Fluoride, jedoch hat auch das keinen wichtigen klinischen Stellenwert und somit ist auch keine Nierenschädigung zu erwarten. (23)

Neuromuskuläre Wirkungen

Dosisabhängig wird die Muskulatur relaxiert. Dadurch wird auch die Wirkung von Muskelrelaxanzien verstärkt. Ein besonderes Augenmerk muss auf eine mögliche maligne Hyperthermie als unerwünschte Arzneimittelwirkung gelegt werden. (23)

2.3.2 Isofluran

Isofluran ist eine klare, farblose, nicht brennbare Flüssigkeit mit ätherartigem Geruch. Isofluran besitzt mit 1,4 einen, im Vergleich zu Sevofluran und Desfluran, höheren Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten. Es benötigt ca. 5 – 10 Minuten bis die alveoläre Konzentration auf 50 % der inspiratorischen Konzentration ansteigt. (16)

Narkoseeinleitung: Hierbei muss intravenös eingeleitet werden, aufgrund von möglichen Hustenanfällen bzw. atemdepressiven Episoden bei höheren Konzentrationen, weil dadurch die weitere Aufnahme der Substanz begrenzt wird. Um eine baldige chirurgische Anästhesie zu erreichen, muss während der Narkoseeinleitung folgende inspiratorische Konzentration von Isofluran zugeführt werden:

- 3 – 4 % initial bei Zufuhr von Raumluft oder Sauerstoff
- 1,5 – 3,5 % bei Kombination mit Lachgas

Aufrechterhaltung der Narkose: Zur Aufrechterhaltung der Narkose ist die Dosis von Isofluran variabel und liegt im Durchschnitt bei einer inspiratorischen Konzentration von 0,6 – 1,4%. Die Steuerung der Narkosetiefe erfolgt anhand der kardiovaskulären und respiratorischen Wirkungen und der Reaktionen auf anästhesiologische und chirurgische Einflüsse.

Narkoseausleitung: Die Zufuhr von Isofluran kann kurz vor Operationsende oder mit Beginn der Hautnaht, wenn Lachgas fortgeführt wird, unterbrochen werden. Im Durchschnitt öffnen Patienten ihre Augen nach zehn Minuten, wenn sie eine mehrstündige Isoflurannarkose bekommen haben. (16)

2.3.3 Sevofluran

Sevofluran ist eine farblose, nicht brennbare Flüssigkeit mit ätherartigem Geruch. Sevofluran hat mit 0,69 einen niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten und somit ergibt sich ein schneller Konzentrationsanstieg in Alveolen, Blut und Gehirn. Die Narkose lässt sich rascher vertiefen und somit ergibt sich auch eine gute Steuerbarkeit von Sevofluran. Die Ausleitung erfolgt dadurch ebenfalls schneller, da Sevofluran rasch eliminiert wird. Sevofluran wird zu 3 – 5 % in der Leber metabolisiert. Bei diesem Stoffwechselprozess entsteht anorganisches Fluorid, welches nephrotoxisch ist. Da aber der Schwellenwert von 50 µmol/l im Serum bei einer Sevoflurananästhesie nicht überschritten wird, gilt Sevofluran als sicher. (16)

Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung: Beim Erwachsenen wird mit einem intravenösen Hypnotikum eingeleitet, die Sevoflurankonzentration in der Einleitungsphase wird mit 1 – 8 Vol.% eingestellt. Zur Aufrechterhaltung der Narkose reichen 1,5 – 3 Vol.%, wenn kein Lachgas zusätzlich verwendet wird. Werden zusätzlich Opioide verwendet, kann die Konzentration reduziert werden.

Narkoseausleitung: Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaft erwachen Patienten nach Sevoflurannarkose schneller als nach Verwendung von Isofluran und langsamer im Vergleich zu Desfluran. (16)

2.3.4. Desfluran

Desfluran liegt als klare Flüssigkeit vor, ist eine nicht brennbare und nicht explosive Substanz und riecht streng bzw. unangenehm. Der Blut/Gas-Verteilungskoeffizient ist mit 0,42 der niedrigste des bisher genannten VA und somit ist ein rascher Konzentrationsanstieg in Alveolen, Blut und Gehirn möglich. Die Einleitung der Narkose verläuft dadurch schneller und da bei einer Unterbrechung der Zufuhr Desfluran schneller eliminiert wird, erwachen PatientInnen auch schneller aus der Narkose. Dadurch ergibt sich der Vorteil einer besseren Steuerbarkeit im Vergleich zu anderen Inhalationsnarkotika. Desfluran kann aber aufgrund seines niedrigen Siedepunktes von etwa 22,8 °C bei Atmosphärendruck nicht wie die beiden anderen genannten volatilen Anästhetika in herkömmlichen Vaporen verwendet werden und muss deswegen mit speziell beheizten Verdampfern verabreicht werden. (16)

Narkoseeinleitung: Inspiratorische Konzentrationen von 4 – 11 Vol.% führen in der Regel in 2 – 4 Minuten zu einer für chirurgische Eingriffe ausreichenden Narkosetiefe. Rasche Konzentrationssteigerungen von Desfluran können zu starken sympathoadrenergen Reaktionen führen. Blutdruckanstieg und eine Tachykardie können die Folge sein. Deswegen sollte die Desflurankonzentration in kleinen Schritten erhöht werden.

Aufrechterhaltung der Narkose: Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt auch nach den oben bereits genannten Kriterien der benötigten Narkosetiefe, wobei hier aufgrund der besseren Steuerbarkeit eine schnellere Anpassung erfolgen kann.

Narkoseausleitung: Aufgrund der geringen Löslichkeit erfolgt das Aufwachen der PatientInnen schneller im Vergleich zu den anderen volatilen Anästhetika. (16)

2.3.5. Lachgas

Lachgas (Stickoxydul) ist ein farb-, geruch- und geschmackloses Gas, das als farblose Flüssigkeit aufbewahrt wird. Es wird häufig als Zusatz in der Allgemeinanästhesie verwendet, weil es die Wirkungen der anderen Anästhetika verstärkt und deren Dosisbedarf dadurch herabsetzt. Lachgas selbst besitzt eine schwache hypnotische und analgetische Wirkung. Es hat mit 0,47 einen niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten, entsprechend setzt die Wirkung bei der Einleitung schnell ein und bei Unterbrechung der Zufuhr erwachen die PatientInnen rasch. (24)

Da Lachgas den MAC-Wert aller volatilen Anästhetika reduziert und damit deren Dosisbedarf, sind auch deren Nebenwirkungen reduziert. Kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Lachgas sind beim herzgesunden Menschen klinisch ohne Bedeutung. Die respiratorischen Wirkungen, wie eine geringe Atemdepression, können in Kombination mit anderen volatilen Anästhetika verstärkt werden. Da Lachgas in gasgefüllte Körperhöhlen diffundieren kann und somit das Volumen bzw. den Druck in solchen erhöhen kann, ist die Gabe von Lachgas bei einem gegebenen Pneumothorax absolut kontraindiziert. Da die Sicherheitsbreite der verfügbaren Anästhetika hoch ist, wird Lachgas für Routinenarkosen immer weniger verwendet. (16)

2.3.6 Xenon

Xenon ist ein farb-, geruch- und geschmackloses Gas. Es hat einen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,14 und somit den niedrigsten von allen Anästhesiegasen. Xenon hat nur einen geringen Einfluss auf das kardiovaskuläre und respiratorische System, welche ohne klinische Relevanz sind. Die Wirkungen der Flurane werden dadurch aber verstärkt. Hohe Xenonkonzentrationen können den intrakraniellen Druck steigern. Xenon ist kein Trigger für die maligne Hyperthermie. Xenon hat zwar ideale Voraussetzungen als Anästhesiegas, jedoch ist das Verfahren zur Gewinnung teuer und deswegen wird es nur in wenigen Situation eingesetzt. (16)

2.4. Weitere Pharmaka zur Analgosedierung auf der Intensivstation

2.4.1 Analgetika

Fentanyl

Fentanyl ist ein hochpotentes, synthetisches Analgetikum, welches zur Gruppe der kurzwirksamen Opioide zählt. Als Agonist entfaltet Fentanyl durch die Bindung an μ -Rezeptoren eine stark analgetische Wirkung. Die analgetische Potenz von Fentanyl beträgt etwa das 100-fache von Morphin. Zusätzlich besitzt Fentanyl auch sedierende Eigenschaften. Repetitive Applikationen bergen die Gefahr der Akkumulation von Fentanyl, dadurch besitzt Fentanyl eine hohe kontextsensitive Halbwertszeit wie in Abbildung 2 dargestellt. Deswegen ist Fentanyl für die Daueranalgosedierung nicht geeignet. Die Wirkdauer der Bolusgabe beträgt ca. 35 Minuten. Durch eine zentrale Hemmung der Atemregulation in Pons und Medulla entsteht eine verminderte Empfindlichkeit auf das Ansteigen des Partialdrucks von Kohlendioxid im Blut, was eine Atemdepression zur Folge hat. Sehr häufige ($\geq 1/10$) Nebenwirkungen sind auch Übelkeit, Erbrechen und eine Muskelrigidität. (25)

Sufentanil

Sufentanil ist ein schmerzlindernder und sedierender Wirkstoff aus der Gruppe der hochpotenten Opioide, der zur Vorbeugung und Behandlung von Schmerzen und als Anästhetikum im Rahmen von operativen Eingriffen eingesetzt wird. Die Effekte beruhen auf der Bindung an μ -Opioid-Rezeptoren. Es handelt sich um ein Derivat von Fentanyl und ist bis zu zehnmal potenter als Fentanyl und somit bis zu tausendmal potenter als Morphin. Die Wirkdauer der Bolusgabe beträgt ca. 25 Minuten. Als Analgosedierung ist Sufentanil besser als Fentanyl und akkumuliert nicht so stark. (Abb. 2) Als unerwünschte Wirkung kann auch Sufentanil eine dosisabhängige Atemdepression auslösen. Als sehr häufig wird auch das Auftreten von Juckreiz angegeben. (26)

Remifentanyl

Remifentanyl ist ein potenter Wirkstoff aus der Gruppe der Opiode mit schmerzlindernden und sedierenden Eigenschaften. Es wird für die Schmerzlinderung und Sedierung im Rahmen chirurgischer Eingriffe und in der Intensivpflege angewandt. Es ist ein selektiver μ -Opioid-Agonist mit schnellem und vorhersehbarem Wirkungseintritt (ca. 1 Minute) und sehr kurzer Wirkungsdauer. Remifentanyl ist gut geeignet für eine Daueranalgesiedierung über einen Perfusor, da es eine konstante kontextsensitive Halbwertszeit aufweist. Abbildung 2 zeigt die Unterschiede der drei bisher genannten Opiode mit ihren kontextsensitiven Halbwertszeiten. Die Wirkdauer der Bolusgabe beträgt ca. 3 – 10 Minuten. Eine akute Atemdepression kann auch bei Remifentanyl auftreten. Sehr häufige Nebenwirkungen sind eine Muskelrigidität, das Auftreten einer Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen. (27)

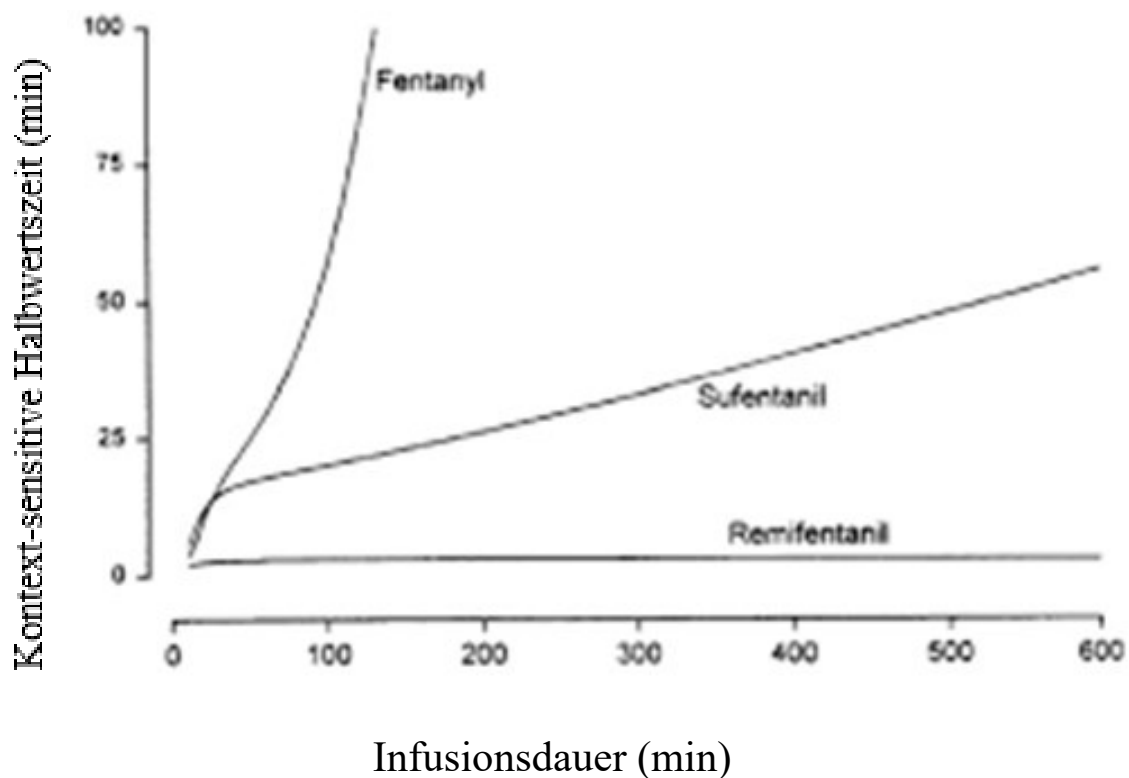


Abbildung 2: Kontextsensitive Halbwertszeit v. Fentanyl, Sufentanyl und Remifentanyl

Remifentanyl besitzt über die gesamte Infusionsdauer eine konstant niedrige kontextsensitive Halbwertszeit und ist somit gut steuerbar.

Morphin

Morphin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Opiode, der als natürlicher Bestandteil im Milchsaft des Schlafmohns vorkommt. Es hat schmerzlindernde, hustenreizlindernde und psychotrope Eigenschaften und wird hauptsächlich zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt. Ein weiteres medizinisches Anwendungsgebiet ist die orale Substitutionsbehandlung bei einer Opioidabhängigkeit. Die Wirkung beruht hauptsächlich auf der Bindung an μ -Opioid-Rezeptoren. Die Wirkdauer der Bolusgabe liegt bei ca. 4 Stunden. Eine Atemdämpfung, so wie Sedierung in unterschiedlichem Ausmaß von leichter Müdigkeit bis zur Benommenheit können dosisabhängig auftreten. Sehr häufige Nebenwirkungen sind Stimmungsveränderungen, meist eine Euphorie, aber auch Dysphorien können auftreten. (28)

2.4.2 Intravenöse Anästhetika

Propofol

Propofol ist ein kurz und rasch wirksames, intravenöses Allgemeinanästhetikum mit betäubenden und beruhigenden Eigenschaften. Es ist das weltweit am häufigsten verwendete intravenöse Anästhetikum und es wird vor allem zur Allgemeinanästhesie und zur Sedierung von beatmeten Erwachsenen während der Intensivbehandlung verwendet. Propofol bindet im Gehirn an den $GABA_A$ -Rezeptor, welcher an einen Chloridkanal gekoppelt ist. Dadurch öffnet Propofol den Kanal und es kommt zu einer Hyperpolarisation und damit zu einem kurzfristigen Ausfall der Nervenzelle. In höheren Konzentrationen hemmt es Nikotinrezeptoren. Die Wirkdauer der Bolusgabe liegt bei 4 – 6 Minuten. Bei der Anwendung von Propofol muss auf das Entstehen eines sogenannten „Propofol-Infusionssyndroms“, einer schwerwiegenden Stoffwechsellage, welche bei einer Langzeitgabe von Propofol auftreten kann, geachtet werden. Ansonsten gibt das Nebenwirkungsprofil Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, so wie Bradykardie und Hypotonie als häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) an. (29)

Ketamin

Ketamin wird der Gruppe der Analgetika und Narkotika eingeordnet, doch nimmt in diesen Kategorien eine Sonderstellung ein. Es führt zu einer Schmerzfreiheit und induziert einen schlafähnlichen Zustand, wobei die Schutzreflexe weitgehend erhalten werden. Die Effekte von Ketamin beruhen auf dem Antagonismus an N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren und verursachen eine sogenannte „dissoziative Anästhesie“. Die PatientInnen reagieren nicht und sind in einer Art Trance. Als sehr häufige Nebenwirkungen sind Aufwachreaktionen, beispielsweise lebhafte Träume und motorische Unruhe angegeben. Weiters kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz kommen. Aus diesem Grund wird Ketamin häufig bei PatientInnen mit einer Hypotonie angewandt. (30)

Barbiturate

Zu den Barbituraten werden Thiopental und Methohexital gezählt. Beides sind ultrakurzwirksame Anästhetika. Sie werden vor allem in der Narkoseeinleitung verwendet und besitzen eine zuverlässige hypnotische, aber keine analgetische Wirkung. Barbiturate wirken über die Bindung und Aktivierung der inhibitorisch wirkenden GABA_A-Rezeptoren im zentralen Nervensystem. Als klinisch relevanteste Nebenwirkung ist der atemdepressive Effekt der Barbiturate kennzeichnend. Eine körperliche und psychische Abhängigkeit kann bei längerem Gebrauch dieser Substanzen entstehen. (16)

Etomidat

Etomidat ist ein, als Emulsion vorliegendes, Einleitungsanästhetikum, welches die größte hypnotische Potenz aufweist. Zudem besitzt es die geringsten kardiovaskulären Wirkungen und somit eine große Sicherheitsbreite. Es ist somit das Anästhetikum der Wahl bei der Einleitung von hämodynamisch instabilen Patienten. Die Substanz wirkt über einen GABAergen Mechanismus hypnotisch und besitzt keine schmerzlindernden Effekte. Zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen gehören unwillkürliche Muskelbewegungen, eine Atemdepression und eine Hemmung der Steroidsynthese der Nebennierenrinde. (24)

2.4.3. Benzodiazepine

Diazepam

Diazepam ist ein angstlösender, beruhigender und antikonvulsiver Wirkstoff aus der Gruppe der Benzodiazepine, der unter anderem bei Angst, Spannungszuständen, präoperativ als Basissedation und bei Krampfanfällen eingesetzt wird. Die Effekte beruhen auf der Bindung an GABA_A-Rezeptoren, was zu einer Verstärkung der GABAergen Inhibition führt. Die Wirkdauer der Bolusgabe liegt bei 10 – 20 Minuten. Benzodiazepine können zu einer Abhängigkeit führen und beim Absetzen Entzugssymptome verursachen. Die häufigsten Nebenwirkungen von Diazepam sind Müdigkeit, Benommenheit und Muskelschwäche. (31)

Midazolam

Midazolam ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Benzodiazepine mit angstlösenden, dämpfenden, schlaffördernden und krampf lösenden Eigenschaften. Er wird bei Schlafstörungen, vor diagnostischen oder chirurgischen Eingriffen und gegen Krampfanfälle eingesetzt. Die Effekte beruhen ebenfalls auf der Bindung an GABA_A-Rezeptoren im Gehirn. Die Wirkdauer der Bolusgabe liegt bei ca. 10 – 15 Minuten. Wie oben erwähnt kann auch Midazolam bei raschem Absetzen eine Entzugssymptomatik auslösen. Nebenwirkungen von Midazolam können Atemdepressionen sein, welche vor allem bei rascher Injektion sowie in Kombination mit Opioiden auftritt. (32)

2.4.4. Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxanzien werden zur Relaxierung der Skelettmuskulatur verwendet und werden in der Anästhesie und Intensivmedizin für Narkosen angewendet. Sie setzen den Muskeltonus durch eine Blockierung der neuromuskulären Reizübertragung an den motorischen Endplatten herab und bewirken dadurch eine reversible Lähmung der Muskeln. Muskelrelaxanzien werden in zwei Gruppen aufgeteilt, je nachdem ob eine Depolarisation an der Endplatte stattfindet oder nicht. Als Vertreter der depolarisierenden Muskelrelaxanzien ist heutzutage nur noch Succinylcholin in Verwendung. Nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien sind Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Rocuronium, Vecuronium und Pancuronium. (24)

2.4.5. Weitere Substanzen

Haloperidol

Haloperidol ist ein antipsychotischer und antidopaminerges Wirkstoff aus der Gruppe der Neuroleptika zur Behandlung psychotischer Erkrankungen, Bewegungsstörungen und chronischer Schmerzen. Haloperidol ist ein starker zentral wirksamer D2-Rezeptorantagonist. Er bindet in therapeutischen Dosen auch an alpha-1-Adrenozeptoren. In höheren Dosen werden 5-HT₂-Rezeptoren angesprochen. Sehr häufige Nebenwirkungen von Haloperidol sind extrapyramidale Symptome, eine Hyperkinesie, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Agitiertheit. (33)

Clonidin

Clonidin ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Alpha2-Rezeptor-Agonisten, der ursprünglich zur Behandlung von Bluthochdruck entwickelt wurde, aber heute auch Anwendung im Rahmen von Narkosen zur Dämpfung des Vegetativums, zur Vermeidung von postoperativen Kältezittern und zur Sedierung im Rahmen der Intensivmedizin findet. Als sehr häufige Nebenwirkung kann man orthostatische Dysregulationen mit Bradykardien und Hypotonien, sowie Mundtrockenheit, Abgeschlagenheit und Müdigkeit erwarten. (34)

Dexmedetomidin

Dexmedetomidin wirkt ähnlich wie Clonidin und gehört der Gruppe der Alpha2-Rezeptor-Agonisten an. Der Wirkstoff wird zur Sedierung erwachsener, intensivmedizinisch behandelter PatientInnen verwendet, vor allem wenn ein Erwecken durch verbale Stimulation noch erlaubt ist (RASS 0 bis -3). Es wird auch zur Sedierung erwachsener, nicht intubierter PatientInnen während diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen verwendet. Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen ein hoher oder tiefer Blutdruck, eine Bradykardie, Unruhe sowie Übelkeit und Erbrechen. (35)

2.5. Technische Geräte für die inhalative Sedierung

Wesentlich für die effektive Nutzung inhalativer Anästhetika war die Entwicklung der derzeit zwei verfügbaren Systeme, darunter das Anästhesiegas-Rezirkulationssystem AnaConDa® (Anesthetic Conserving Device, Sedana Medical AB, Schweden) und das autonome Anwendungssystem MIRUS™ (Technologie Institut Medizin GmbH, Deutschland).

Sie ermöglichen eine sichere Handhabung für den täglichen Gebrauch in Kombination mit Beatmungsgeräten. (36, 37) Mit dem systemspezifischen Heat-Moisture-Exchanger-Filter (HME) können die Systeme bis zu sieben Tage verwendet werden.

2.5.1 AnaConDa®

Das AnaConDa®-System (Anesthetic Conserving Device System) ist eine Art Miniaturverdampfer, welcher anstelle des üblichen Beatmungsfilters in das Beatmungsschlauchsystem zwischen dem Y-Stück und dem/der PatientIn integriert ist. Je nach verwendetem Verdampfer (AnaConDa oder AnaConDa-S) ergibt sich ein systemspezifischer "Totraum" von 100 oder 50 ml, der ein minimales Atemzugvolumen von 200 bzw. 300 ml ermöglicht. Das System besteht zusätzlich aus einem HME mit eingewebten lipophilen Aktivkohlefasern. Der Filter wird unabhängig von den Atemphasen kontinuierlich über eine Spritzenpumpe mit dem Anästhetikum in flüssiger Form versorgt. (38, 39) (Abb. 3)

Bei klinisch relevanten Konzentrationen ermöglichen die Kohlenstofffasern eine Rezirkulation des Anästhetikums von mehr als 90 %. Aufgrund des niedrigen Dampfdrucks können mit diesem System nur Isofluran und Sevofluran angewendet werden. Während der Inspiration wird die volatile Substanz über den Verdampfer und den Aktivkohlespeicher freigesetzt und so zum/zur PatientIn transportiert. In der folgenden Ausatmungsphase wird das ausgeatmete Anästhetikum dann vom/von der PatientIn in das Rezirkulationssystem zurückgeführt und im Aktivkohlespeicher gespeichert. (39)

Es ist wichtig sicherzustellen, dass die Temperatur des verwendeten Anästhetikums an die aktuelle Raumtemperatur angepasst wird, um eine unerwünschte Gasblasenbildung im System zu vermeiden, da dies zu einer unkontrollierbaren Verdampfung und damit zu einer unkontrollierbaren Dosierung führen kann. (40)

Die in- und expiratorischen Anästhesiegaskonzentrationen werden über einen externen Gasmonitor (z. B. Vamos, Dräger) in der Nähe des Patienten unter Verwendung des Nebenstromprinzips gemessen. Die damit verbundene zeitverzögerte Darstellung der "CO₂-Kurve" im Gasmonitor führt dazu, dass zu Beginn der eigentlichen Inspiration noch ausgeatmetes CO₂ gemessen wird, welches jedoch technisch der Expirationsphase zugeordnet ist. Gleichzeitig wird durch das kontinuierliche Fluten von Anästhesiegas im patientennahen Teil des AnaConDa®-Rezirkulationssystems eine hohe Anästhesiegaskonzentration erzeugt (CO₂-Messport). (39)

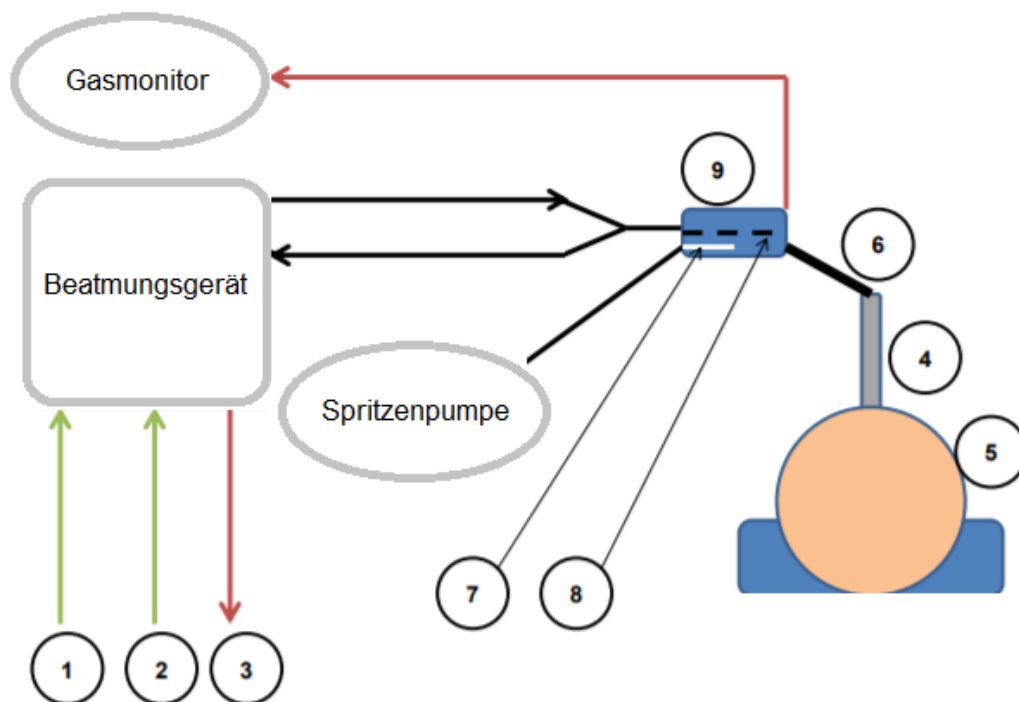


Abbildung 3: AnaConDa®-System

1: Sauerstoffzufuhr, 2: Luftzufuhr, 3: Anästhesiegasfortleitung, 4: Endotrachealtubus, 5: PatientIn, 6: Verbindungsstück, 7: Evaporator, 8: Reflektor, 9: AnaConDa®-Einheit

2.5.2. MIRUS™

Das MIRUS™-System besteht im Prinzip aus zwei Teilen, dem MIRUS™-Exchanger (HME), welcher ebenfalls zwischen Tubus und dem Y-Stück im Beatmungsschlauchsystem angebracht wird, und dem MIRUS™-Controller, der Steuereinheit. (Abb. 4)

Der MIRUS™-Exchanger besitzt einen Reflektor, dessen Carbonfasermaterial das Narkosegas aus der Expirationsluft des/der PatientIn reversibel speichert und in die nächste Inspiration wieder abgibt. Somit wird auch hier der Narkosemittelverbrauch reduziert. Der Filter sollte täglich bzw. nach jedem/jeder PatientIn gewechselt werden, der Exchanger kann aber bis zu sieben Tage verwendet werden. Der Controller besteht aus einem Gasmonitor, einem Monitor für Beatmungsparameter und dem Narkosemittelverdampfer mit Reservoir. In diesem System können Isofluran, Sevofluran und Desfluran verabreicht werden. Das MIRUS™-System kann also auch Desfluran, dessen Siedepunkt im Bereich der Raumlufttemperatur liegt, mit seinem Hochdruckverdampfer mit höchster Genauigkeit applizieren. (14)

Ein Unterschied zwischen den beiden Systemen liegt in der Zuführung des volatilen Anästhetikums. Während das AnaConDa®-System das volatile Anästhetikum kontinuierlich über die Spritzenpumpe zuführt, appliziert der MIRUS™-Controller das volatile Anästhetikum nur während der Inspirationsphase. (14) Weiters wird das AnaConDa®-System über die Spritzenpumpe mit ihrer Laufrate (in Milliliter pro Stunde) gesteuert. Über den MIRUS™-Controller lässt sich die zu applizierende MAC einstellen. (14)

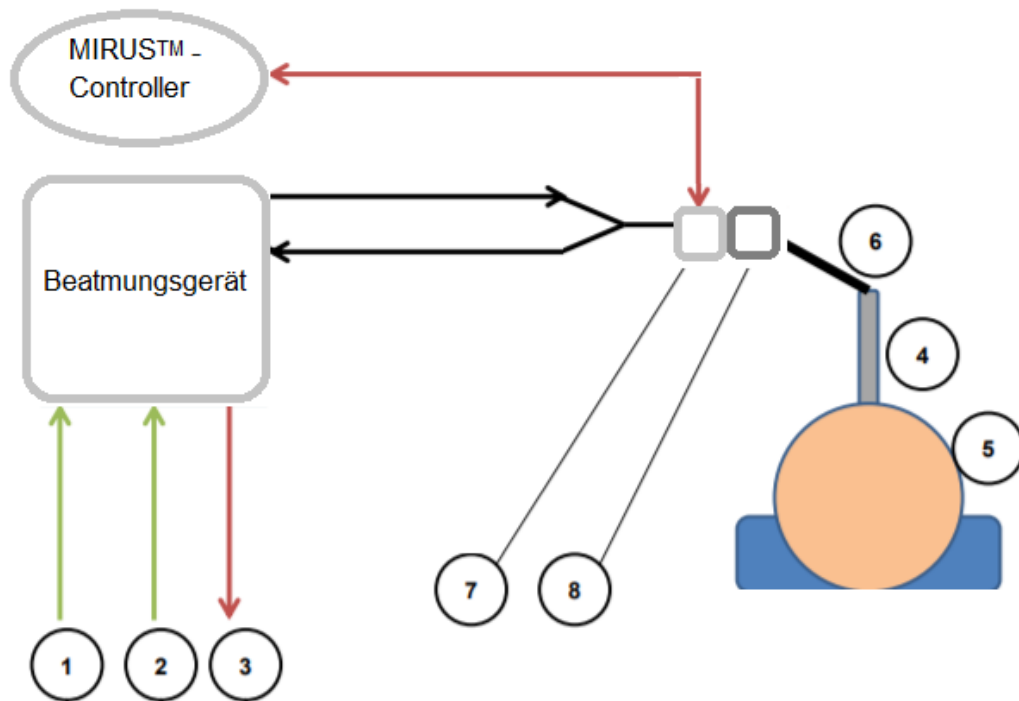


Abbildung 4: MIRUS™-System

1: Sauerstoffzufuhr, 2: Luftzufuhr, 3: Anästhesiegasfortleitung, 4: Endotrachealtubus, 5: PatientIn, 6: Verbindungsstück, 7: MIRUS™-Reflektor, 8: MIRUS™-Filter

3. Methoden

3.1. Systematische Übersichtsarbeit

Für diese systematische Übersichtsarbeit wurden die Richtlinien des PRISMA Statements herangezogen. Das PRISMA Statement ist ein Akronym für „Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analysis“ und ist aus den alten QUOROM (Quality of Reporting of Meta-analyses) Leitlinien hervorgegangen. (41) Das PRISMA Statement stellt einen Leitfaden für die Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen dar. Anhand der 27 Punkte enthaltenen Checkliste des PRISMA Statements (42) wurde die vorliegende Arbeit aufgebaut.

3.2. Informationsquellen

Als Informationsquellen für die systematische Übersichtsarbeit dienten die medizinischen Datenbanken PubMed und Web of Science.

PubMed ist eine textbasierte Meta-Datenbank der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten mit medizinischen Artikeln aus dem gesamten Bereich der Biomedizin.

Bei Web of Science handelt es sich um eine fachübergreifende Datenbank. Verzeichnet wird Literatur aus den Gebieten Naturwissenschaften und Medizin (Science Citation Index), Gesellschaftswissenschaften (Social Science Citation Index), sowie aus den Bereichen Künste und Geisteswissenschaften (Arts & Humanities Citation Index).

Diese Diplomarbeit wurde an der Medizinischen Universität Graz an der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin durchgeführt. Alle Datenbankzugriffe erfolgten mit Lizenzen der Medizinischen Universität Graz.

3.3. Auswahlkriterien

Es wurden Publikationen in allen Sprachen, welche als Volltext verfügbar waren, bei der Suche berücksichtigt. Die Publikationen wurden in diese Auswertung eingeschlossen, wenn sie alle Einschlusskriterien erfüllten:

1. Erwachsene PatientInnen die auf einer Intensivstation ein volatiles Anästhetikum erhielten.
2. Eine Kontrollgruppe mit intravenöser Sedierung beschrieben wurde.
3. Das Studiendesign einer randomisiert-kontrollierten Studie entsprach.

Als primäre Endpunkte wurden folgende Ereignisse ausgewählt: die Aufwachzeit, der Extubationszeitpunkt, die Behandlungsdauer auf der Intensivstation (LOS ITS) und die Behandlungsdauer im Krankenhaus (LOS Spital).

Als sekundäre Endpunkte wurden das Auftreten von kardiopulmonalen oder renalen Ereignissen, postoperativer Übelkeit oder Erbrechen (PONV) oder das Auftreten eines Delirs definiert.

3.4. Suche

Im Folgenden wird die vollständige elektronische Suchstrategie präsentiert, wie die passende Literatur identifiziert wurde. Der erste Schritt bestand darin MESH-Begriffe zu definieren, um die Literatursuche unter Verwendung der Schnittstellen PubMed und Web of Science zu beginnen. Am Anfang wurden verschiedene Suchbegriffe in den beiden Datenbanken ausprobiert und getestet, bis sich am 23.08.2020 die richtigen MESH-Begriffe etabliert haben.

```
( (Sevoflurane) OR (Isoflurane) OR (Desflurane) OR
(anesthetic conserving device) OR (anaconda) OR (mirus) )
AND
(sedation)
AND
( (critical care) OR (intensive care) OR (ICU) )
```

Abbildung 5: MESH-Begriff PubMed

```
TS = ( (Sevoflurane) OR (Isoflurane) OR (Desflurane) OR
(anesthetic conserving device) OR (anaconda) OR (mirus) )
AND
TS = (sedation)
AND
TS = ( (critical care) OR (intensive care) OR (ICU) )
```

Abbildung 6: MESH-Begriff Web of Science

Die Ergebnisse in den beiden Datenbanken wurden in das Programm EndNote™ (Microsoft, Lizenz von der Medizinischen Universität Graz) übertragen. Es wurden 310 Suchergebnisse in PubMed und 366 Suchergebnisse im Web of Science gefunden und diese dann mit der automatischen Duplikatssuche von EndNote™ verglichen. Danach wurde manuell eine zusätzliche Duplikatssuche durchgeführt. Somit konnten insgesamt 102 Duplikate identifiziert und entfernt werden.

Die Titel der verbliebenen 574 Artikel wurden gelesen, falls nötig auch der Abstract gescreent, und somit 447 Artikel entfernt, welche sich entweder nicht auf das gesuchte Thema bezogen oder nicht in englischer, deutscher, serbischer, kroatischer, slowenischer oder spanischer Sprache waren. Nach dem Durchlesen dieser Artikel konnten 29 weitere Studien aus den Quellen identifiziert werden, welche nicht durch die initiale MESH-Suche gefunden wurden.

3.5. Kategorisierungsprozess

Die verbliebenen 156 Artikel wurden in eine gesonderte Liste im EndNote™ übertragen. Es wurden dann alle Abstracts gelesen, bei Bedarf auch der Volltext, und die Artikel wurden dann in Subgruppen unterteilt. Für diese systematische Übersichtsarbeit waren klinische Studien ausschlaggebend. Des Weiteren wurden folgende Subgruppen unterteilt.

Ausgeschlossen wurden 10 Tierstudien und 8 Studien welche sich auf die verwendeten technischen Geräte, v.a. AnaConDa® und MIRUS™, bezogen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden 18 Studien, welche nur pädiatrische PatientInnen (<18 Jahre) oder gemischt pädiatrische/volljährige PatientInnen untersuchten. 20 Case reports und 35 Artikel zu Übersichtsarbeiten, Kommentaren, Leitlinien wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die übrigen 65 Studien wurden wiederum in eine weitere Liste im EndNote™ übertragen und es wurden dann die Volltextartikel durchgelesen. Von diesen wurden 50 Artikel ausgeschlossen. Bei 13 Studien gab es keine Vergleichsgruppe mit intravenöser Sedierung, 19 Studien konnten nicht die Kriterien der primären oder sekundären Endpunkte erfüllen und bei 14 Studien handelte es sich nicht um randomisiert-kontrollierte Studien. Bei 4 Studien lagen lediglich die Abstracts vor. Somit konnten zum Schluss 15 Studien in die Übersichtsarbeit aufgenommen werden.

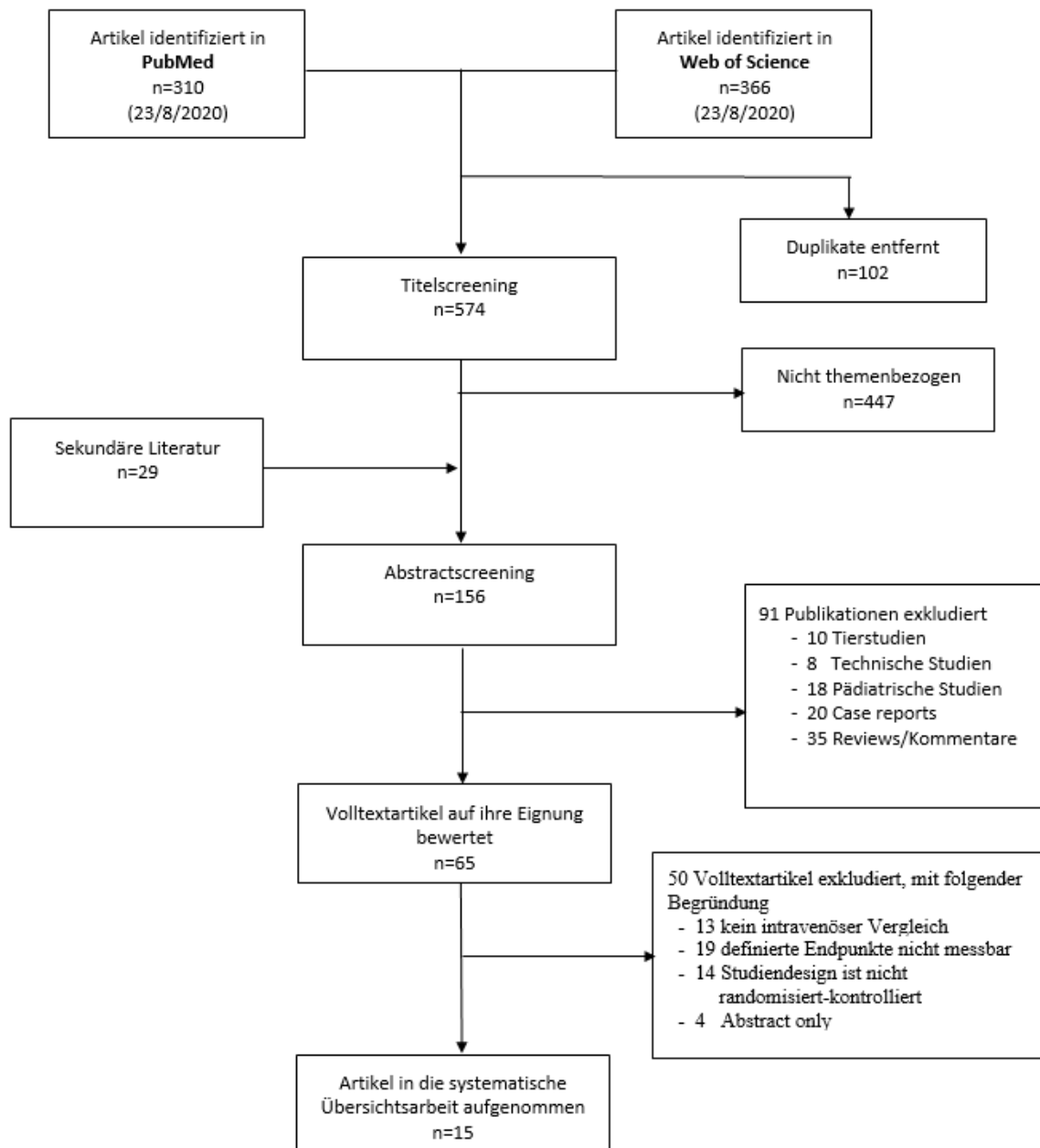


Abbildung 7: PRISMA-Diagramm

Ablauf der systematischen Literaturrecherche – Auswahlprozess der Studien

4. Ergebnisse

4.1. Auswahl der Studien

Nach Abschluss der Literaturrecherche wurden 17 Artikel für die systematische Übersichtsarbeit aufgenommen. Eine Auflistung sämtlicher Studien, die nach dem Volltextscreening für die vorliegende Arbeit berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4 dargestellt. Diese umfasst eine Übersicht über alle inkludierten Studien und in Tabelle 5 werden die Charakteristika der jeweiligen Studien dargestellt.

Insgesamt wurden 1283 PatientInnen in allen 15 Publikationen in randomisiert-kontrollierten Studien untersucht. Die Ergebnisse von 1203 PatientInnen konnten letztendlich ausgewertet und analysiert werden. Bei 80 PatientInnen war es aus verschiedenen Gründen nicht auswertbar. Diese waren:

- vorzeitiges Beenden der Intervention,
- Tod des/der PatientIn,
- keine Compliance seitens des/der PatientIn,
- eine veränderte gesundheitliche Ausgangssituation,
- ein technisches Problem.

4.2. Studienmerkmale

Nur klinische Studien kamen für die vorliegende systematische Übersichtsarbeit zum Einsatz. Da bei dieser Arbeit keine zeitliche Einschränkung als Ausschlusskriterium definiert war, ist die Zeitspanne zwischen der ältesten Publikation und der neuesten 31 Jahre. Zwei der 15 Studien wurden im Zeitraum von 1989-2000 publiziert, vier von 2000-2010 und neun Studien von 2010-2020 veröffentlicht. (Tab. 1)

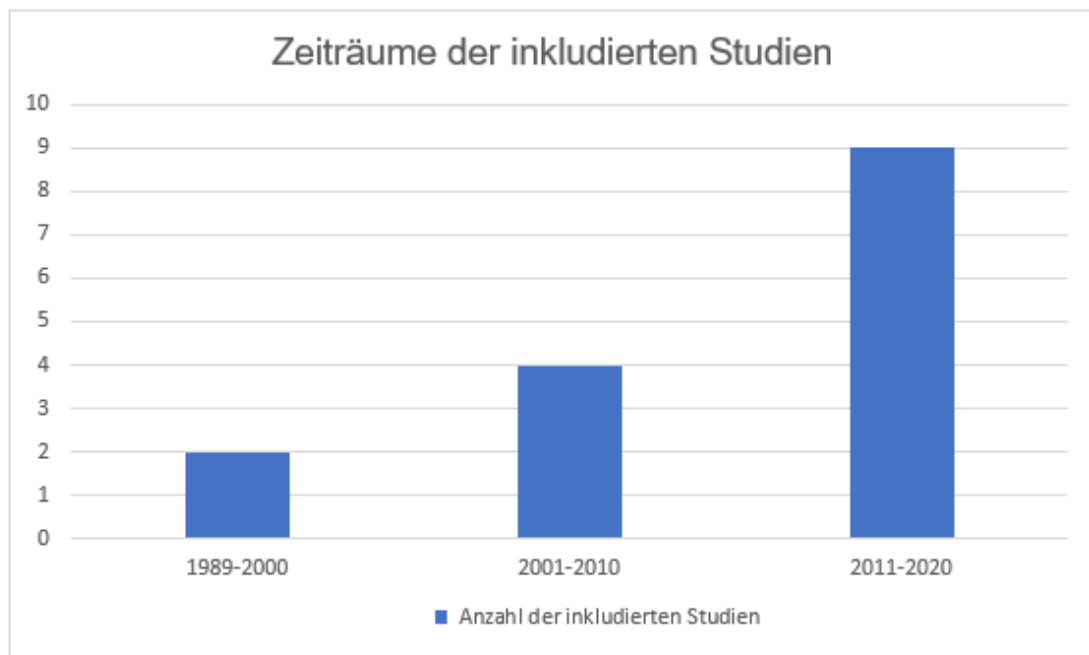


Tabelle 1: Publikationsdatum der inkludierten Studien

Die Säulengrafik zeigt die Aktualität der aufgenommenen Arbeiten für diese systematische Literaturrecherche. Die X-Achse ist auf Jahrzehnte untergliedert. Die Y-Achse beschreibt die Anzahl der, für den jeweiligen Zeitraum veröffentlichten, Studien.

In den eingeschlossenen Artikel wurden verschiedene Anästhetika untersucht. Diese unterteilen sich in zwölf Artikel zu Sevofluran, sechs Artikel zu Isofluran und ein Artikel zu Desfluran. Hervorgehoben werden muss, dass Jerath, et al. (43) und Wasowicz, et al. (44) jeweils Sevofluran und Isofluran gleichzeitig untersuchten. Somit beträgt die absolute Zahl der verwendeten volatilen Anästhetika 19 bei insgesamt 17 eingeschlossenen Publikationen. (Tab. 2)

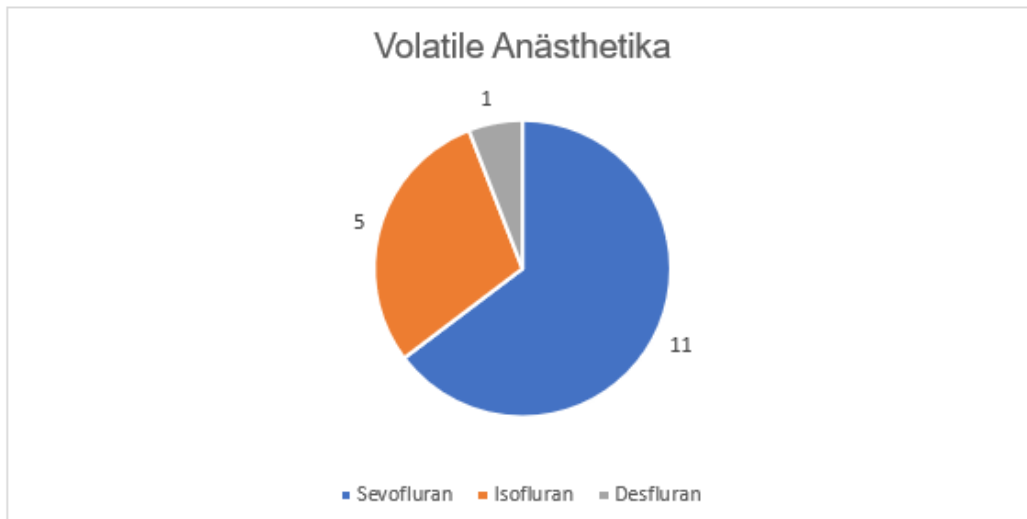


Tabelle 2: Verteilung der volatilen Anästhetika unter den eingeschlossenen Studien

Es liegen 15 Arbeiten vor, da aber zwei Arbeiten jeweils Sevofluran und Isofluran gleichzeitig betrachten, ist die absolute Zahl der untersuchten volatilen Anästhetika 17.

Es wurden nur Studien eingeschlossen, welche ihre Ergebnisse auf eine ITS beziehen. Dabei konnten drei Arten von Intensivstationen unterschieden werden. Sechs Publikationen beziehen sich auf eine allgemeine ITS, das sind Intensivstationen auf welchen PatientInnen von unterschiedlichen Abteilungen liegen, aufgenommen werden. Zwei Intensivstationen sind gemischt-chirurgische und sieben Intensivstationen sind rein mit herzchirurgischen PatientInnen untersucht worden. (Tab. 3)

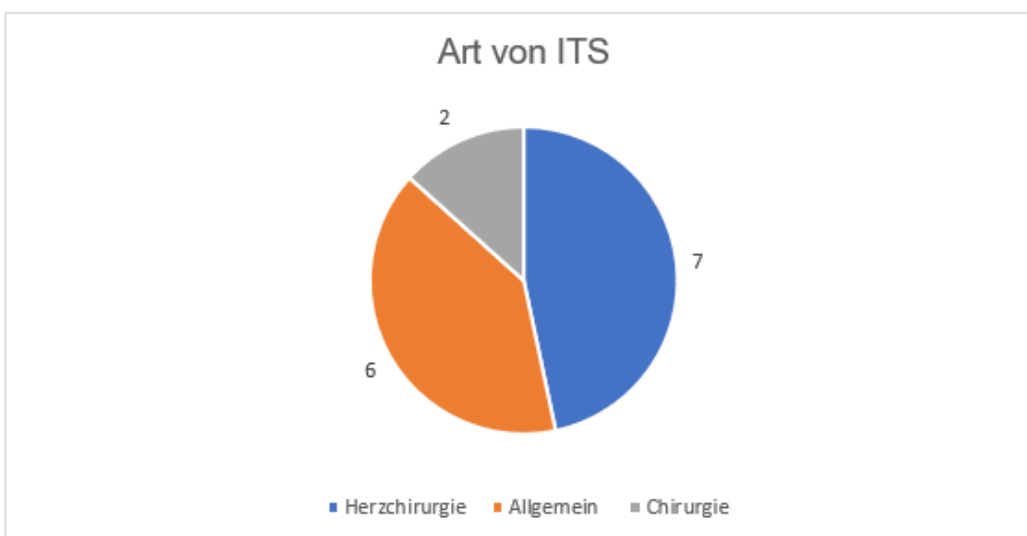


Tabelle 3: Art von ITS

Studie	ITS	Anzahl PatientInnen in randomisiert-kontrollierte Studie aufgenommen	Alter Durchschnitt (Σ)	Endpunkte
Hellström, et al. 2011 (45)	Herzchirurgische ITS	100	65,5 (9,5)	Serumtroponin, Serum-NT-proBNP, Serumkreatinin
Hellström, et al. 2012 (46)	Herzchirurgische ITS	100	65,5 (9,5)	Delir, PONV
Jerath, et al. 2015 (43)	Herzchirurgische ITS	157	64 (9,5)	Extubationszeit, LOS ITS, LOS Spital, PONV, Delir
Kong, et al. 1989 (47)	Allgemeine ITS	60	67,5 (15)	Aufwachzeit
Marcos-Vidal, et al. 2014 (48)	Herzchirurgische ITS	129	69 (11)	LOS ITS, LOS Spital, Serumtroponin, Serumkreatinin
Meiser, et al. 2003 (49)	Gemischte ITS	60	62,5 (22)	Aufwachzeit, Extubationszeit
Mesnil et al., 2011 (50)	Allgemeine ITS	60	54 (19)	LOS ITS, Delir, Serumkreatinin
Orrach, et al. 2013 (51)	Allgemeine ITS	60	18-80	Serumtroponin, Serum NT-proBNP
Roehm, et al. 2008 (52)	Herzchirurgische ITS	70	65 (8)	Aufwachzeit, Extubationszeit
Roehm, et al. 2009 (53)	Gemischte ITS	125	67 (9)	LOS ITS, LOS Spital, Serumkreatinin, Delir, PONV
Sackey, et al. 2004 (54)	Allgemeine ITS	40	60 (13)	Aufwachzeit, Extubationszeit
Soro, et al. 2012 (55)	Herzchirurgische ITS	75	69 (10)	LOS ITS, LOS Spital, Serumtroponin, Serum-NT-proBNP, Serumkreatinin
Spencer und Willatts 1992 (56)	Allgemeine ITS	60	65 (13)	Extubationszeit, Aufwachzeit
Türkkan, et al. 2019 (57)	Allgemeine ITS	30	46,6 (18,7)	Spitzendruck P _{peak}
Wasowicz, et al. 2018 (44)	Herzchirurgische ITS	157	64 (10)	LOS ITS, LOS Spital, Serumtroponin, eGFR, Extubationszeit

Tabelle 4: Übersicht über alle inkludierten Studien

Studie	Intervention/ Kontrolle	Patienten in Analyse inkludiert (Volatile/iv)	Ö-Dauer Sedierung (Volatile/iv)	Dosis (Volatile/iv)	Zielsedierung
Hellström, et al. 2011 (45)	Sevofluran Propofol	50 50	2,9h 3,7h	ET 0,5-1% Ab 2mg/kg/h	MAAS 2-3
Hellström, et al. 2012 (46)	Sevofluran Propofol	49 50	2,8h 3,1h	ET 0,5-1% 2 mg/kg/h	MAAS 2-3
Jerath, et al. 2015 (43)	Sevo-/Isofluran Propofol	67 74	max 14h max 14h	Altersangepasste 0,1-0,3 MAC 0,6-1,5mg/kg/h	RASS -1 bis 1
Kong, et al. 1989 (47)	Isofluran Midazolam	30 30	max 24h max 24h	ET 0,1-0,6% 0,01-0,20mg/kg/h	RSS 2-4
Marcos-Vidal, et al. 2014 (48)	Sevofluran Propofol	67 62	44h 47h	ET 0,5-1% 1-5mg/kg/h	BIS 60-80
Meiser, et al. 2003 (49)	Desfluran Propofol	28 28	10,6h 10,6h	ET 3-3,5% 4 mg/kg/h	BIS 60
Mesni et al., 2011 (50)	Sevofluran Propofol Midazolam	19 14 14	50h 57h 50h	ET 0,5% 2 mg/kg/h 0,1mg/kg/h	RSS 3-4
Oriach, et al. 2013 (51)	Sevofluran Propofol	20 40	5,3h 5,3h	ET 0,5-0,7% 1-1,5 µg/ml mit TCI	BIS 60-70
Roehm, et al. 2008 (52)	Sevofluran Propofol	35 35	8,1h 8,4h	ET 0,5-1% 2,4mg/kg/h	RASS -4 bis -3
Roehm, et al. 2009 (53)	Sevofluran Propofol	64 61	9,2h 9,3h	ET 0,5-1% ab 2mg/kg/h	RASS -4 bis -3
Sackey, et al. 2004 (54)	Isofluran Midazolam	20 20	52h 32h	ET 0,5% 0,02-0,05mg/kg/h	BBSS -1 bis 1
Soro, et al. 2012 (55)	Sevofluran Propofol	36 37	min. 4h min. 4h	ET 0,5-1% 1,4mg/kg/h	RASS -3 bis -2
Spencer und Willatts 1992 (56)	Isofluran Midazolam	22 24	max. 48h max. 48h	ET 0,1-0,6% 0,02-0,20mg/kg/h	RSS 2-4
Türkkan, et al. 2019 (57)	Sevofluran Dexmedetomidin	15 15	max. 48h max. 48h	ET 0,5-1% 0,2-0,7µg/kg/h	RSS 3-4
Wasowicz, et al. 2018 (44)	Sevo-/Isofluran Propofol	60 67	2,9h 3,7h	Altersangepasste 0,6 MAC 0,5-2mg/kg/h	RASS ohne definierte Zielsedierung

Tabelle 5: Charakteristika der inkludierten Studien

4.3. Ergebnisse der einzelnen Studien

Aufwachzeit

Fünf Studien (49, 50, 52, 54, 56) beobachteten die Aufwachzeit der PatientInnen nach volatiler und intravenöser Sedierung, dabei sind insgesamt 259 PatientInnen in die Analyse aufgenommen worden, mit 124 PatientInnen in der volatilen Gruppe und 135 PatientInnen in der intravenösen Gruppe. Wie in Tabelle 6 dargestellt, gaben zwei Studien den Mittelwert mit Standardabweichung an, zwei Studien gaben den Mittelwert mit Minimum und Maximum an und eine Studie gab nur den Mittelwert an. Mesnil, et al. (2011) verglich die volatile Gruppe mit zwei intravenösen Gruppen, mit Propofol und Midazolam, welche gesondert angegeben wurden. Vergleicht man die Ergebnisse miteinander, haben allesamt eine signifikant ($p < 0,001$) niedrigere Aufwachzeit in der volatilen Gruppe. Somit ergibt auch eine Subgruppenanalyse nach kurzzeitiger Sedierung ($< 24\text{h}$) (49, 52) und nach langzeitiger Sedierung ($> 24\text{h}$) (50, 54, 56) eine signifikant niedrigere Aufwachzeit an.

Studie	Volatile Gruppe \bar{X} (min)	Intravenöse Gruppe \bar{X} (min)	p
Meiser, et al. (2003)	5 [1,8-11]	8,6 [2,7-25]	<0,001
Mesnil, et al. (2011)	18,6 ± 11,8	Propofol: 91,3 ± 35,2 Midazolam: 260,2 ± 150,2	<0,001 <0,001
Röhm, et al. (2008)	7	42	<0,001
Sackey, et al. (2004)	10 ± 8	110 ± 132	<0,001
Spencer und Willatts (1992)	10 [5-180]	90 [10-3780]	<0,001

Tabelle 6: Aufwachzeit

Es werden die fünf Studien, welche die Aufwachzeit nach volatiler und intravenöser Sedierung gemessen haben, angezeigt. Die Angaben sind in Minuten. Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung $\pm x$ oder als Mittelwert mit Minimum und Maximum $[x_{min} - x_{max}]$ angegeben.

Extubationszeit

Acht Studien (43, 44, 47, 49, 50, 52, 54, 56) beobachteten die Extubationszeit der PatientInnen nach volatiler und intravenöser Sedierung, dabei sind insgesamt 587 PatientInnen in die Analyse aufgenommen worden, mit 281 PatientInnen in der volatilen Gruppe und 306 PatientInnen in der intravenösen Gruppe. Wie in Tabelle 7 dargestellt, gaben drei Studien den Mittelwert mit Standardabweichung an, vier Studien gaben den Mittelwert mit Minimum und Maximum an und eine Studie gab nur den Mittelwert an. Mesnil, et al. (2011) verglich auch hier die volatile Gruppe mit zwei intravenösen Gruppen, mit Propofol und Midazolam, welche gesondert angegeben wurden. Hier konnte ebenfalls beim Vergleich der Ergebnisse festgestellt werden, dass alle Studien eine signifikant ($p < 0,001$) kürzere Extubationszeit in der volatilen Gruppe hatten.

Studie	Volatile Gruppe \bar{X} (min)	Intravenöse Gruppe \bar{X} (min)	p
Jerath, et al. (2015)	182 [140-255]	292[210-420]	<0,001
Kong, et al. (1989)	60 [30-135]	195 [50-1080]	<0,001
Meiser, et al. (2003)	7,7 [4,5-17]	13,5 [4,75-102]	<0,001
Mesnil, et al. (2011)	33,6 ± 13,1	Propofol: 326,1 ± 360,2 Midazolam: 599,6 ± 586,6	<0,001 <0,001
Röhm, et al. (2008)	22	151	<0,001
Sackey, et al. (2004)	10 ± 5	252 ± 271	<0,001
Spencer und Willatts (1992)	54 [12-4200]	900 [78-13380]	<0,001
Wasowicz, et al. (2018)	172,1 ± 175,5	219,6 ± 104,9	<0,001

Tabelle 7: Extubationszeit

Es werden die acht Studien, welche die Extubationszeit nach volatiler und intravenöser Sedierung gemessen haben, angezeigt. Die Angaben sind in Minuten. Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung $\pm x$ oder als Mittelwert mit Minimum und Maximum [$x_{min} - x_{max}$] angegeben.

Behandlungsdauer auf der Intensivstation

Sechs Studien (43, 44, 48, 50, 53, 55) beobachteten die Behandlungsdauer auf der ITS der PatientInnen nach volatiler und intravenöser Sedierung, dabei sind insgesamt 595 PatientInnen in die Analyse aufgenommen worden, mit 294 PatientInnen in der volatilen Gruppe und 301 PatientInnen in der intravenösen Gruppe. Eine Studie (50) musste aufgrund eines mehrdeutigen Ergebnisses und somit nicht auswertbarer Datenlage ausgeschlossen werden. Wie in Tabelle 8 dargestellt, gaben vier Studien den Mittelwert mit Standardabweichung an und eine Studie gab den Mittelwert mit Minimum und Maximum an. Es konnte bei keiner der Studien ein signifikantes ($p > 0,05$) Ergebnis angezeigt werden. Die Behandlungsdauer ist bei beiden Gruppen annähernd gleich.

Studie	Volatile Gruppe \bar{X} (h)	Intravenöse Gruppe \bar{X} (h)	p
Jerath, et al. (2015)	25,2 [22,3-49,8]	24,9 [20,9-44,8]	0,34
Marcos-Vidal, et al. (2014)	44,1 ± 30,3	46,8 ± 31,4	0,625
Röhm, et al. (2009)	27,8 ± 14	39,6 ± 35,5	0,062
Soro, et al. (2012)	71 ± 48	76 ± 69	0,771
Wasowicz, et al. (2018)	61,3 ± 73,5	69,3 ± 78,4	0,18

Tabelle 8: Behandlungsdauer auf der Intensivstation

Es werden die fünf Studien, welche die Behandlungsdauer auf der Intensivstation nach volatiler und intravenöser Sedierung gemessen haben, angezeigt. Die Angaben sind in Stunden. Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung $\pm x$ oder als Mittelwert mit Minimum und Maximum [$x_{\min} - x_{\max}$] angegeben.

Behandlungsdauer im Krankenhaus

Fünf Studien (43, 44, 48, 53, 55) beobachteten die Behandlungsdauer im Krankenhaus der PatientInnen nach volatiler und intravenöser Sedierung, dabei sind insgesamt 548 PatientInnen in die Analyse aufgenommen worden, mit 275 PatientInnen in der volatilen Gruppe und 273 PatientInnen in der intravenösen Gruppe. Wie in Tabelle 9 dargestellt, gaben vier Studien den Mittelwert mit Standardabweichung an und eine Studie gab den Mittelwert mit Minimum und Maximum an. Röhm, et al. (2009) konnte einen signifikanten ($p=0,026$) Unterschied in der Behandlungsdauer im Krankenhaus zugunsten der volatilen Gruppe nachweisen, wobei die restlichen Studien kein signifikantes ($p>0,05$) Ergebnis liefern konnten.

Studie	Volatile Gruppe \bar{X} (d)	Intravenöse Gruppe \bar{X} (d)	p
Jerath, et al. (2015)	6 [5-7]	6 [5-8]	0,79
Marcos-Vidal, et al. (2014)	6,5 ± 2,9	7,5 ± 7,4	0,117
Röhm, et al. (2009)	10,6 ± 3,3	14 ± 7,7	0,026
Soro, et al. (2012)	9,2 ± 4,2	9,6 ± 5,6	0,771
Wasowicz, et al. (2018)	6,9 ± 3	6,8 ± 2,7	0,71

Tabelle 9: Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Es werden die fünf Studien, welche die Behandlungsdauer auf der Intensivstation nach volatiler und intravenöser Sedierung gemessen haben, angezeigt. Die Angaben sind in Tagen. Daten sind als Mittelwert mit Standardabweichung $\pm x$ oder als Mittelwert mit Minimum und Maximum $[x_{min} - x_{max}]$ angegeben.

4. Sekundäre Endpunkte

Drei Studien (43, 46, 53) werteten das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen mit klinischer Beobachtung oder mit Fragebogen aus. Dabei wurden 365 PatientInnen mit 180 in der volatilen Gruppe und 185 in der intravenösen Gruppe analysiert. Es konnte in keiner der Studien ein statistisch signifikanter ($p > 0,05$) Unterschied festgestellt werden, jedoch hatte die volatile Gruppe in allen Studien eine etwas höhere Inzidenz, welches in Abb. 8 in prozentualer Angabe anhand der jeweiligen Kohortengröße angegeben ist.

Das Auftreten eines Delirs wurde durch klinische Observanz in drei Studien (46, 50, 53) beobachtet. Dabei wurden 271 Patienten mit 132 in der volatilen Gruppe und 139 in der intravenösen Gruppe analysiert. Zwei Studien (46, 53) zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, jedoch konnte Mesnil, et al. (2011) beobachten, dass 32 % seiner StudienteilnehmerInnen in der Propofol/Midazolam-Gruppe einen Delir entwickeln und die volatile Gruppe frei von dieser Nebenwirkung blieb. ($p = 0,04$) (Abb. 9)

Kardiopulmonale Effekte wurden in Form von Serumtroponin T bzw. I, Serum NT-proBNP oder als Spitzendruck P_{peak} gemessen. Fünf Studien (44, 45, 48, 51, 55) mit insgesamt 489 PatientInnen haben Troponin als Marker für eine kardiale Veränderung verwendet. Dabei wurden verschiedene Messzeitpunkte (postinterventionell nach 6h/12h/24h/48h) definiert. Zwei Studien (48, 51) konnten einen statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Unterschied und Vorteil für die volatile Gruppe feststellen. Diese Erkenntnis liegt in den Messzeitpunkten 12h und 48h postinterventionell. Zu den anderen Messzeitpunkten zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. (Abb. 10) Serum NT-proBNP wurde als weiterer kardialer Marker in drei Studien (45, 51, 55) mit 233 PatientInnen am ersten postoperativen Tag gemessen. Dabei konnte Orriach, et al. (2013) einen signifikanten ($p < 0,05$) Unterschied zugunsten der volatilen Gruppe feststellen. (Abb. 10) Türktaş, et al. (2019) untersuchte mehrere Parameter zur pulmonalen Mechanik, wobei er keinen signifikanten Unterschied an sechs Messzeitpunkten (1h, 3h, 6h, 9h, 12h, 24h) am Spitzendruck P_{peak} zwischen den beiden Gruppen feststellen konnte. (Abb. 10)

Renale Auswirkungen wurden anhand von Serumkreatinin und des eGFR gemessen. Vier Studien (44, 45, 48, 55) mit 429 PatientInnen wurden ausgewertet, wobei keine Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufweisen konnte. (Abb. 10)

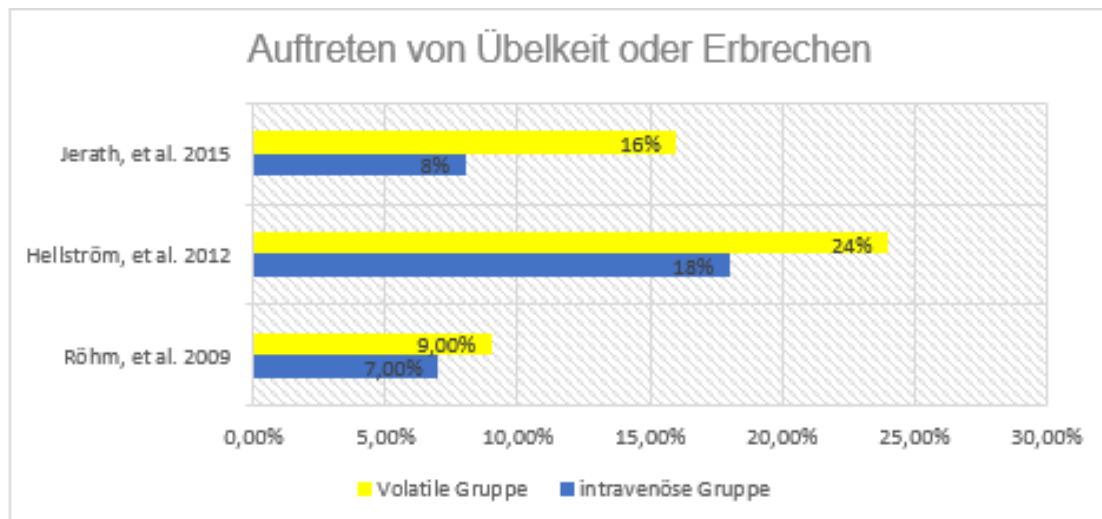


Abbildung 8: PONV – Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen

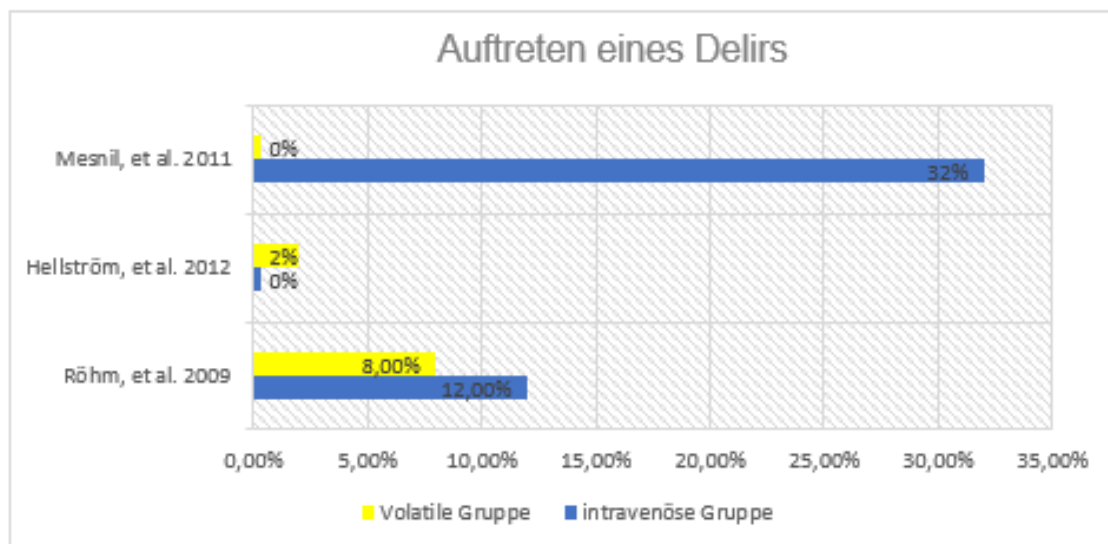


Abbildung 9: Auftreten eines Delirs

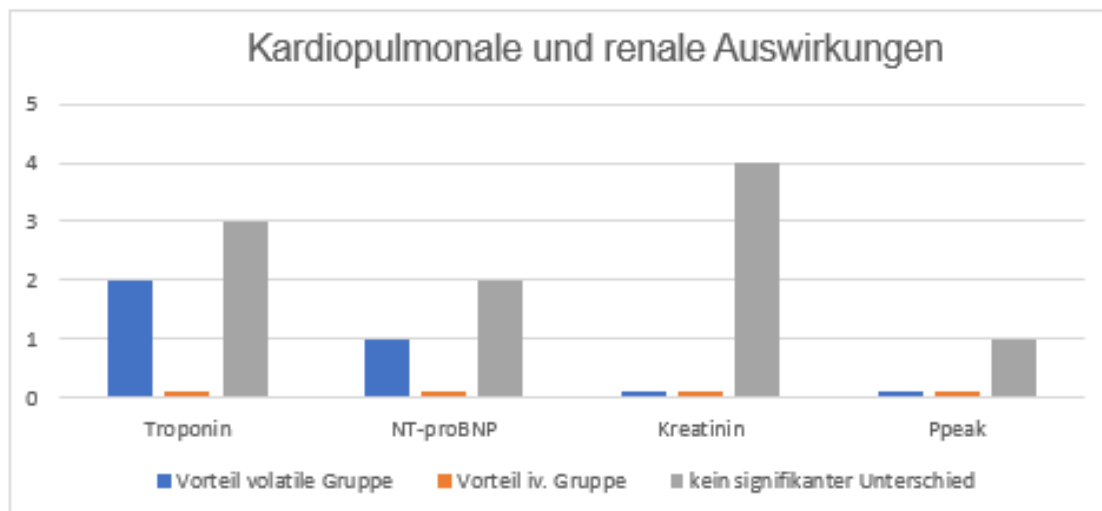


Abbildung 10: Kardiopulmonale und renale Effekt

5. Diskussion

Diese systematische Übersichtsarbeit von 15 randomisiert-kontrollierten Studien zeigt, dass die Sedierung auf einer ITS mit einem volatilen Anästhetikum, verglichen mit einem intravenösen Anästhetikum, eine signifikant kürzere Aufwachzeit zur Folge hat. Ebenfalls kann eine signifikant kürzere Extubationszeit bei diesen PatientInnen festgestellt werden. Diese Erkenntnisse sind vor allem auf die rasche pulmonale Exhalation, eine minimale systemische Metabolisierung und erhöhte Kontroll- und Einstellungsmöglichkeit des verabreichten Anästhetikums via Monitoring zurückzuführen. (58)

Ein großer Vorteil, welcher sich durch die kürzeren Aufwach- und Extubationszeiten ergibt, ist die Möglichkeit früher mit den PatientInnen kommunizieren zu können. Eine mögliche Anamnese bzw. das Erfragen des aktuellen Empfindens der PatientInnen könnte die weitere Therapie beeinflussen und optimieren. Da die PatientInnen während der Sedierung auch Analgetika erhalten, könnte es durch die rascheren Aufwach- und Extubationszeit eine mögliche Senkung des Analgetikaverbrauchs kommen.

Benzodiazepine zeigten im Vergleich zu Propofol eine größere Differenz in den Aufwach- und Extubationszeiten an. Der Grund liegt zum Großteil an den pharmakokinetischen Eigenschaften der intravenösen Anästhetika, wobei Propofol eine schnellere systematische Eliminierung ohne signifikante Metabolite im Vergleich zu Midazolam aufweist. (58)

Die schnelleren Aufwach- und Extubationszeiten konnten aber nicht zu verkürzten Behandlungsdauern auf einer ITS oder im Krankenhaus, mit Ausnahme von Röhm, et al. (2009), führen. Die Art der Sedierung zeigte in dieser Fragestellung für die beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse zeigen aber, dass bei Verwendung der volatilen Anästhetika die Standardabweichung in 8 von 10 untersuchten Studien geringer ist. Somit kann die Behandlungsdauer auf der ITS oder im Krankenhaus besser eingeschätzt werden und als Folge eine erleichterte Planung der Kapazitäten haben. Da Krankenhäuser und Personal immer effizienter versuchen zu arbeiten, sind genauere Daten und eine genaue Planung wichtig. Große Schwankungen in Therapieplänen führen zu unorganisierten Arbeitsabläufen und zu Stehzeiten. Man muss sagen, dass die Planung der Behandlungsdauer schwer Kranker auf Intensivstationen schwer möglich ist, aber wenn man die Schwankungsbreite der Sedierungsdauer möglichst eng halten kann, dann könnte das zu mehr Kapazitäten und effizienterem Arbeiten führen. Durch immer fortschrittlichere

Technik werden die Anästhesiegasverwendungssysteme in Zukunft eine noch genauere Applikation ermöglichen und somit die Schwankungsbreite weiter verkürzen. Eine genauere Therapieplanung und weniger Kosten sind in die Folgen.

Eines der Hauptbedenken beim Verwenden volatiler Anästhetika ist das Auftreten von PONV. (59) Bei einer Allgemeinanästhesie ist das Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen eine der häufigsten Nebenwirkungen. Diese Analyse konnte aber keinen signifikanten Unterschied zwischen der volatilen und intravenösen Gruppe feststellen. (10) PONV ist zwar nach wie vor eine häufige, unangenehme Nebenwirkung und wird vor allem mit Inhalationsanästhetika assoziiert, aber die intravenöse Vergleichsgruppe konnte in dieser Arbeit nicht besser abschneiden. Man muss aber anmerken, dass bestimmte Einschränkungen hier vorliegen. Die Verwendung von adjuvanten Pharmaka wie Opiaten und Antiemetika, variierte in den einzelnen Studien. Dadurch ist es hier schwierig eine allgemeingültige Aussage zu treffen, eine genauere Betrachtung wird in diesem Fall notwendig sein. Die Verwendung beider Systeme wird eine weitere, zusätzliche antiemetische Behandlung benötigen.

Das Auftreten eines Delirs zeigt in der Untersuchung kein eindeutiges Ergebnis. Mesnil et al. (50) stellte in 32 % der intravenösen Gruppe das Auftreten eines postinterventionellen Delirs fest. In der volatilen Gruppe wurde kein Fall festgestellt. Die beiden anderen Studien (46, 53) zeigten keinen signifikanten Unterschied. Hier liegen auch Einschränkungen vor. Die Definition eines Delirs wurde in den Studien unterschiedlich festgelegt, es wurden keine Tools nach aktuell empfohlenen Leitlinien, wie beispielsweise „The Confusion Assessment Method for ICU“ oder „The Intensive Care Delirium Screening Checklist“, verwendet. Die Sedierung, allen voran mit Benzodiazepinen, ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines Delirs bei 30 – 80% aller IntensivpatientInnen. (60) Diese kontraproduktive Nebenwirkung für die Behandlung der PatientInnen auf einer Intensivstation könnte durch die Verabreichung von inhalativen Anästhetika vermindert werden. Hier könnten zusätzliche Arbeiten durchgeführt werden, in denen RisikopatientInnen für die Entwicklung eines Delirs herausgefiltert werden und bei diesen Inhalationsanästhetika anstatt intravenöser Pharmaka verwendet werden.

Die organprotektiven Effekte von volatilen Anästhetika wurden in zahlreichen Studien untersucht. (61-64) Diese Studien konnten zeigen, dass volatile Anästhetika myokardiale Schädigungen reduzieren, wenn sie kurz vor dem Auftreten eines ischämischen Ereignisses

verabreicht werden. Ebenfalls kann eine verbesserte Reperfusion nach Gabe während des ischämischen Ereignisses stattfinden. (64) In dieser Arbeit konnte auch ein Vorteil in der Verwendung inhalativer Sedativa in Bezug auf myokardiale Marker festgestellt werden. Sowohl bei den Troponinwerten, als auch beim NT-proBNP zeigt sich der Vorteil bei der volatilen Gruppe. Es wurde an mehreren Zeitpunkten nach der Gabe des Anästhetikums gemessen. Die Ergebnisse zeigten vor allem 12h und 48h postinterventionell einen signifikanten Unterschied beim Troponinwert. Eine geringere Belastung des Herzens kann durch eine volatile Sedierung im Vergleich zur intravenösen Sedierung erreicht werden.

Die Auswirkung auf die Niere wurde ebenfalls in Form des Kreatininwertes untersucht. Die Nephrotoxizität durch anorganische Fluoride, z. B. bei Sevofluran, wird noch immer als Problem betrachtet. Diese Arbeit zeigt in allen untersuchten Studien, dass es keinen Unterschied zwischen den Gruppen gibt. Die volatilen Anästhetika zeigen sich weder renoprotektiv, noch nierenschädigend.

Türkkan et al. untersuchte mehrere Lungenparameter nach inhalativer oder intravenöser Sedierung bei PatientInnen mit Lungenerkrankungen. Das Ergebnis war, dass beide Gruppen passende Alternativen sind und keine der anderen überlegen ist.

Die organprotektiven Effekte zeigen sich also vor allem deutlich zugunsten des Herzens. Für postherzchirurgische PatientInnen bzw. herzinsuffiziente PatientInnen könnte die inhalative Sedierung deutliche Vorteile bringen und sollte in Zukunft auf jeden Fall in die Entscheidung mit hineingenommen werden. Eine negative Auffälligkeit in einem anderen Organsystem konnte in dieser Arbeit nicht festgestellt werden.

Um die wirtschaftlichen Aspekte der Verwendung von Inhalationsanästhetika aufzugreifen, gibt es eine Studie von Sackey, et al. aus dem Jahr 2018, in welcher eine Kostenanalyse bei Verwendung der AnaConDa® im Vergleich zu Propofol und Midazolam gezogen wurde. In dieser Studie wurde eine Langzeitsedierung von kritisch kranken PatientInnen durchgeführt. Die Gesamtkosten bei Verwendung von Propofol/Midazolam betragen £20.96, während bei Verwendung von Anaconda®, inklusive Isofluran, der Spritzenpumpe, dem Filter und aller Adapter, ein Betrag von £97.38 rauskommt. Die Ergebnisse der Studie zeigen aber, dass die Anwendung über fünf Jahre mit dem AnaConDa®-System zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führen. Diese Reduktion der Mortalität ist assoziiert mit zusätzlichen Kosten von £1,677 pro PatientIn. Die Totalkosten pro verhindertem Todesereignis bei Verwendung des Inhalationsanästhetikums ergeben £7,943.(65)

Rein aus betriebswirtschaftlicher Sicht scheint es also nicht plausibel volatile Anästhetika zu verwenden. Wird aber eine volkswirtschaftliche Ansicht hergenommen und man schaut nicht nur auf die eigene Krankenanstalt, sondern auf größeres Personenkollektiv (Stadt, Land, Staat), könnten mehr Menschen das Krankenhaus wieder gesund verlassen und ihren Beitrag zur Gesellschaft in Form von Arbeit und Steuern wieder leisten. Ebenfalls wird in dieser Studie nur ein Bezug auf die Kosten der Sedierung selbst genommen, die Kosten der zusätzlich verwendeten Arzneimittel bzw. die Kosten der möglicherweise längeren Aufenthalte auf der Intensivstation bzw. im Krankenhaus wurden nicht ermittelt.

Ethisch gesehen, muss bei der Arbeit von Sackey, et al. (2018) an dieser Stelle nicht diskutiert werden, welche der beiden Alternativen die bessere wäre. Man muss sich klar für die inhalative Sedierung entscheiden, da dadurch mehr Menschen überleben und das Krankenhaus wieder verlassen haben.

Die größten Unterschiede in den beiden Gruppen liegen wohl im technischen Equipment und in der persönlichen Erfahrung im Umgang mit den beiden Arzneimitteln. Die Narkosegasverabreichungssysteme sind bei Weitem nicht in allen Krankenhäusern bzw. Intensivstationen etabliert. Ebenfalls muss das Personal auch auf dieses eingeschult sein, um es adäquat verwenden zu können. Sollte dieser Schritt gemacht sein, liegt eine andere, wichtigere Hürde vor der allgemeinen Verwendung der Inhalationsanästhetika. Das erfahrene Personal, welches täglich auf einer Intensivstation PatientInnen betreut, ist sich im Umgang mit seinem/r am häufigsten verwendeten Medikamente vertraut. Die Umschulung auf ein anderes System ist möglich und Fortbildungen werden gerne angenommen, doch geht der/die erfahrene MedizinerIn häufig mit dem „Altbewährten“. Die inhalative Sedierung hat auf jeden Fall ihren Platz auf der Intensivstation und sollte auch jungen MedizinerInnen am Beginn ihrer Karriere erklärt und beigebracht werden.

Bei der Wahl des geeigneten Anästhesiegasverwendungssystems, der AnaConDa® oder des MIRUS™, sind die Indikationen annähernd gleich, doch unterscheiden sich die Systeme erheblich in ihrer Anwendung. Das AnaConDa®-System birgt durch die ungenaue und von zahlreichen Faktoren abhängige Narkosemittelzufuhr die Gefahr von unerwünschten Unter- und Überdosierungen. Da die Infusionsrate des flüssigen Anästhetikums ständig manuell korrigiert werden muss, führt es dazu, dass die gewünschte Sedierungstiefe nicht immer erreicht wird. Beim MIRUS™-System kann die Dosierung am Controller exakt eingestellt und dann elektronisch appliziert werden. Die Kontrolleinheit erlaubt es, die gewünschte

endtidale Narkosemittelkonzentration einzustellen, die unabhängig von Atemvolumenschwankungen konstant gehalten werden kann. Ein weiterer Vorteil beim MIRUS™ liegt in der Möglichkeit neben Isofluran und Sevofluran auch Desfluran applizieren zu können, da eine gasförmige Applikationsweise, im Gegensatz zur flüssigen Form mittels Motorspritzenpumpe, stattfindet. Weiters wird das AnaConDa®-System als Einmalartikel verwendet und muss für jede/n PatientIn gewechselt werden, während man beim MIRUS™ -System lediglich den HME-Filter bei jeder/m PatientIn bzw. nach 48h austauschen muss. Das MIRUS™ -System zeigt somit in der PatientInnensicherheit klare Vorteile. Ökonomisch betrachtet, spielen die Anschaffungs- und Betriebskosten der beiden Systeme im modernen Klinikalltag eine große Rolle. Da die Anschaffungskosten des MIRUS™ -Controllers bei ca. 17.000 € liegen, sind die Kosten als hoch anzusehen. Die Reflektoren kosten jeweils ca. 30 – 40€. Eine Motorspritzenpumpe für das AnaConDa®-System kostet ca. 1850€. Das Absaugmodul (z.B. von der Fa. TIM GmbH), welches beide Systeme benötigen, kostet ca. 1500€. (66)

Das moderne, besser steuerbare MIRUS™-System ist trotz höherer Kosten das patientInnenfreundlichere und besser geeignete System für die Verabreichung von Inhalationsanästhetika auf der Intensivstation.

Ich denke, die Entscheidung zur Verwendung von Inhalationsanästhetika ist individuell und patientInnenabhängig. Bei herzinsuffizienten PatientInnen sollte, bei nicht gegebenen Kontraindikationen, eine inhalative Sedierung erfolgen. Die frühere Aufwachzeit kann genutzt werden um den/die PatientIn erneut zu statuierten. Eine erneut benötigte Sedierung könnte jederzeit wieder erfolgen, aber sollte der/die wache/r PatientIn in einem stabilen Zustand sein, hat er/sie die Möglichkeit früher die Intensivstation zu veranlassen.

Einschränkungen der Arbeit

Eine Metaanalyse über pädiatrische PatientInnen wurde vor Studienbeginn wegen der sehr heterogenen Studienlage ausgeschlossen. Die Studien sind nicht einheitlich genug und umfassen unterschiedliche Altersgruppen, Behandlungen, chirurgische Operationen, Dosierungen, Dauer der Interventionen und verschiedene Zielgrößen.

Es ist möglich, dass trotz sorgfältiger Durchsicht und Wissen über entsprechend wichtiger Artikel durch die strengere Limitation der Suchkriterien in PubMed und Web of Science einige passende wissenschaftliche Arbeiten nicht aufgenommen wurden.

Die eingeschlossenen Studien verwendeten unterschiedliche Parameter und teilten die Subergebnisse in unterschiedliche Gruppen oder gaben diese gar nicht an. Aus diesem Grund konnte keine sinnvolle Gewichtung für die einzelnen Studien im Resultat angegeben werden.

Die Verzerrung der inkludierten Studien durch ein Publikationsbias ist zu berücksichtigen.

6. Schlussfolgerung

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit zeigt, dass die Verwendung von volatilen Anästhetika auf Intensivstationen die Aufwachzeit, sowie die Extubationszeit auf der Intensivstation im Vergleich zur intravenösen Sedierung verkürzt.

Die Behandlungsdauer auf der ITS und im Krankenhaus ist in beiden Gruppen gleich und zeigt somit für die inhalative Sedierung keinen Vorteil.

Es konnten kardioprotektive Effekte bei Verwendung von volatilen Anästhetika aufgezeigt werden. Eine geringere Belastung des Herzens nach herzchirurgischen Eingriffen kann durch inhalative Sedierung erfolgen. Andere organprotektive Effekte durch inhalative Sedierung konnten nicht nachgewiesen werden.

Nebenwirkungen nach einer Sedierung, PONV und das Auftreten eines Delirs, scheinen in keiner der beiden Gruppen signifikant häufiger aufzutreten.

Trotz hoher einmaliger Kosten für die Bereitstellung des technischen Equipments für die inhalative Sedierung, kann man auf längere Sicht eine bessere PatientInnenversorgung erreichen und eine volkswirtschaftlich günstigere Variante erhalten.

Da die inkludierten Studien eine heterogene Datenlage besitzen, sind weitere qualitative Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an StudienteilnehmerInnen erforderlich, um diese Erkenntnisse zu bestätigen, damit die volatile Sedierung als Standard auf der Intensivstation bei gegebener Indikation zu nutzen.

Conflict of Interest

Es wurde kein Interessenskonflikt der an dieser Arbeit beteiligten Personen festgestellt. Es gab keine finanzielle Unterstützung für diese Studie.

7. Literaturverzeichnis

1. Tonner PH, Scholz J. Total intravenous or balanced anaesthesia in ambulatory surgery? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2000;13(6):631-6.
2. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005;9(3):R200-10.
3. Breheny FX, Kendall PA. Use of isoflurane for sedation in intensive care. *Crit Care Med*. 1992;20(7):1062-4.
4. Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Mollenberg O, Mielke L, et al. Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(3):415-21.
5. Hanafy M. Clinical Evaluation of Inhalational Sedation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Eg J Anaesth*; 2005. p. 237-42.
6. Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2007;35(2):393-401.
7. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
8. Page VJ, McAuley DF. Sedation/drugs used in intensive care sedation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):139-44.
9. Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF, Walsh TS. The incidence of sub-optimal sedation in the ICU: a systematic review. *Crit Care*. 2009;13(6):R204.
10. Apfel CC, Stoocklein K, Lipfert P. PONV: a problem of inhalational anaesthesia? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):485-500.
11. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA*. 1973;225(13):1611-6.
12. Meiser A, Laubenthal H. Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):523-38.
13. Enlund M, Wiklund L, Lambert H. A new device to reduce the consumption of a halogenated anaesthetic agent. *Anaesthesia*. 2001;56(5):429-32.
14. Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T, et al. A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane - the Mirus (TM). *Anaesthesia*. 2014;69(11):1241-50.
15. Burchardi H. *Klinikmanual Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg, : Springer, 2011/2011.
16. Bause H. Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. In: Kochs E, Scholz J, Schulte am Esch J, editors.: *Duale Reihe*; 2011. p. 692.
17. Sessler C. The Richmond Agitation-Sedation Scale. In: Gosnell M, Grap M, editors.: *AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE*; 2002. p. 1338-44.
18. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P, et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version. *Ger Med Sci*. 2015;13:Doc19.

19. S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. 08/2015.
20. Whipple JK, Lewis KS, Quebbeman EJ, Wolff M, Gottlieb MS, Medicus-Bringa M, et al. Analysis of pain management in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 1995;15(5):592-9.
21. Kröll W, List WF. Pain treatment in the ICU: intravenous, regional or both? *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1997;15:49-52.
22. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965;26(6):756-63.
23. Hudson AE. Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition). In: Hemmings Jr. HC, editor.: Elsevier; 2019. p. Pages 44-69.
24. Larsen R. Anästhesie und Intensivmedizin in der Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie. Springer; 2012.
25. Fachinformation Fentanyl-ratiopharm 50 Mikrogramm/ml ®

Injektionslösung. März 2019.

26. Fachinformation Sufentanil-ratiopharm®

0,05 mg/10 ml, 0,01/2 ml Injektionslösung. März 2018.

27. Fachinformation Remifentanil HEXAL®. März 2015.
28. Fachinformation Morphin-ratiopharm Injektionslösung. August 2018.
29. Propofol Fachinformation. Stand 2020.
30. Ketamin-hameln 50 mg/ml

Injektionslösung.

31. Fachinformation Diazepam-ratiopharm Injektionslösung. Oktober 2018.
32. Fachinformation: Midazolam-ratiopharm® 100 mg/50 ml Injektionslösung. August 2018.
33. Haloperidol-ratiopharm 2 mg/ml Lösung. Januar 2018.
34. Clonidin-ratiopharm® Ampullen. Juni 2015.
35. Dexdor 100 Mikrogramm/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand August 2018.

36. Sackey PV, Martling CR, Nise G, Radell PJ. Ambient isoflurane pollution and isoflurane consumption during intensive care unit sedation with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med*. 2005;33(3):585-90.
37. Romagnoli S, Chelazzi C, Villa G, Zagli G, Benvenuti F, Mancinelli P, et al. The New MIRUS System for Short-Term Sedation in Postsurgical ICU Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(9):e925-e31.
38. Bomberg H, Veddeler M, Volk T, Groesdonk HV, Meiser A. Volumetric and reflective device dead space of anaesthetic reflectors under different conditions. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(6):1073-80.
39. Farrell R, Oomen G, Carey P. A technical review of the history, development and performance of the anaesthetic conserving device "AnaConDa" for delivering volatile anaesthetic in intensive and post-operative critical care. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2018;32(4):595-604.
40. Jerath A, Ferguson ND, Steel A, Wijeyesundera D, Macdonald J, Wasowicz M. The use of volatile anesthetic agents for long-term critical care sedation (VALTS): study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16.
41. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.

42. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1-34.
43. Jerath A, Beattie SW, Chandy T, Karski J, Djaiani G, Rao V, et al. Volatile-Based Short-Term Sedation in Cardiac Surgical Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine.* 2015;43(5):1062-9.
44. Wąsowicz M, Jerath A, Luksun W, Sharma V, Mitsakakis N, Meineri M, et al. Comparison of propofol-based versus volatile-based anaesthesia and postoperative sedation in cardiac surgical patients: a prospective, randomized, study. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(3):200-9.
45. Hellstrom J, Owall A, Bergstrom J, Sackey PV. Cardiac outcome after sevoflurane versus propofol sedation following coronary bypass surgery: a pilot study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2011;55(4):460-7.
46. Hellström J, Öwall A, Sackey PV. Wake-up times following sedation with sevoflurane versus propofol after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46(5):262-8.
47. Kong KL, Willatts SM, Prys-Roberts C. Isoflurane compared with midazolam for sedation in the intensive care unit. *Bmj.* 1989;298(6683):1277-80.
48. Marcos-Vidal JM, González R, Garcia C, Soria C, Galiana M, De Prada B. Sedation with sevoflurane in postoperative cardiac surgery: influence on troponin T and creatinine values. *Heart Lung Vessel.* 2014;6(1):33-42.
49. Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, et al. Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia.* 2003;90(3):273-80.
50. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine P-O, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Medicine.* 2011;37(6):933-41.
51. Guerrero Orriach JL, Ramirez Aliaga M, Galan Ortega M, Rubio Navarro M, Navarro Arce I, Cruz Manas J. Sevoflurane in Intraoperative and Postoperative Cardiac Surgery Patients. Our Experience in Intensive Care Unit with Sevoflurane Sedation. *Current Pharmaceutical Design.* 2013;19(22):3996-4002.
52. Roehm KD, Wolf MW, Schoellhorn T, Schellhaass A, Boldt J, Piper SN. Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Medicine.* 2008;34(9):1683-9.
53. Roehm KD, Mengistu A, Boldt J, Mayer J, Beck G, Piper SN. Renal Integrity in Sevoflurane Sedation in the Intensive Care Unit with the Anesthetic-Conserving Device: A Comparison with Intravenous Propofol Sedation. *Anesthesia and Analgesia.* 2009;108(6):1848-54.
54. Sackey PV, Martling CR, Granath F, Radell PJ. Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2241-6.
55. Soro M, Gallego L, Silva V, Ballester MT, Lloréns J, Alvariño A, et al. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29(12):561-9.
56. Spencer EM, Willatts SM. Isoflurane for prolonged sedation in the intensive care unit; efficacy and safety. *Intensive Care Med.* 1992;18(7):415-21.
57. Türktan M, Güleç E, Hatipoğlu Z, İlginel MT, Özcengiz D. The Effect of Sevoflurane and Dexmedetomidine on Pulmonary Mechanics in ICU Patients. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2019;47(3):206-12.

58. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19(3):331-48.
59. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, Goepfert C, Papenfuss T, Rauch S, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth.* 2002;88(5):659-68.
60. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):66-73.
61. Landoni G, Fochi O, Tritapepe L, Guarracino F, Belloni I, Bignami E, et al. Cardiac protection by volatile anesthetics. A review. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(5):269-73.
62. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2006;97(2):127-36.
63. Burchell SR, Dixon BJ, Tang J, Zhang JH. Isoflurane provides neuroprotection in neonatal hypoxic ischemic brain injury. *J Investig Med.* 2013;61(7):1078-83.
64. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1584-93.
65. Sackey P, Mumby-Croft J, Last V, Hickey DA. A COST-CONSEQUENCE ANALYSIS OF ANACONDA VERSUS PROPOFOL AND MIDAZOLAM IN THE LONG-TERM SEDATION OF CRITICALLY-ILL SURGICAL PATIENTS FROM THE UK NHS PERSPECTIVE. *Value in Health.* 2018;21:S254-S.
66. Schröder A. Isofluran oder Sevofluran zur Sedierung vonbeatmeten Patienten in der Intensivmedizin: Abhängigkeit der Leistungsfähigkeit des MIRUS®-Applikationssystems von den Beatmungsparametern im Lungenmodell und im klinischen Kontext unter besonderer Berücksichtigung ökonomischer Aspekte. Göttingen 2019.