Online-Umfrage zur Nutzung von Narkosegasen bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten in Deutschland
- IsoSurvey -

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Svea Braun, geb. Roggenbuck
aus Berlin

Gießen 2024

aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

an der Neurologischen Klinik

1. Gutachter: Prof. Dr. Patrick Schramm

2. Gutachter: Prof. Dr. Michael Sander

Tag der Disputation: 25.11.2024

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Ziele der Sedierung 1
1.2 Pathophysiologischer Hintergrund und Zweck der Sedierung 2
1.3 Anforderungen an ein ideales Sedativum und aktuelle Praxis 3
1.3.1 Pharmakokinetik 3
1.3.2 Pharmakodynamik 5
1.3.3 Ökonomie 5
1.3.4 Aktuelle Praxis 5
1.4 Intravenöse und inhalative Sedativa auf Intensivstation 6
1.4.1 Intravenöse Sedativa 6
1.4.2 Inhalative Sedierung 12
1.5 Spezielle neurologische Indikationen für eine tiefe Sedierung und beschriebener Anwendung inhalativer Sedierung sowie Neuromonitoring 22
1.5.1 Status epilepticus 23
1.5.2 Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) 23
1.5.3 Monitoring unter tiefer Sedierung 23
1.5.4 Notwendigkeit und Planung eines Surveys 24
2 Material und Methoden 26
2.1 Hintergrund und Adressaten 26
2.2 Design des Survey 27
2.3 Beratung des Vorhabens durch die Ethikkommission 28
2.4 Datenschutz 28
2.5 Statistische Auswertung 28
3 Ergebnisse 29
3.1 Rücklauf der Fragebögen 29
3.2 Allgemeine Angaben 29
3.3 Spezieller Teil 34
4 Diskussion 46

4.1 Teilnehmer ... 46
4.2 Verwendung inhalativer Sedativa ... 47
4.3 Begründung der Nichtnutzung ... 48
4.4 Art des inhalativen Anästhetikums ... 49
4.5 Applikationssystem ... 51
4.6 Unerwünscht auftretende Wirkungen ... 52
4.7 Indikationen und Kontraindikationen ... 54
4.8 Neuromonitoring und Überwachung der Sedierungstiefe ... 54
4.9 Vorteile und Limitationen ... 55
4.10 Schlussfolgerungen ... 56
5 Zusammenfassung ... 57
6 Summary ... 58
7 Abkürzungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis ... 59
7.1 Abkürzungen ... 59
7.2 Abbildungsverzeichnis ... 60
7.3 Tabellenverzeichnis ... 61
8 Referenzen ... 62
8.1 Fußnoten ... 62
8.2 Literaturverzeichnis ... 62
9 Anhang ... 69
9.1 Ethikvotum ... 70
9.2 Auflistung der einzelnen gestellten Fragen und Antworten des Survey und die Antwortverteilung ... 72
10 Publikationsverzeichnis ... 79
10.1 Originalveröffentlichungen in Zeitschriften mit wissenschaftlichen Beirat ... 79
10.2 Veröffentliche Abstracts ... 79
10.3 Präsentation eigener wissenschaftlicher Arbeiten ... 79
11 Ehrenwörtliche Erklärung ... 80

1 Einleitung

1.1 Ziele der Sedierung

Ein intensivstationärer Aufenthalt stellt für viele Patienten einen schweren Einschnitt in ihr Leben dar und ist häufig mit unangenehmen oder sogar traumatisierenden Erfahrungen wie z.B. Schmerzen, Angst und Schlaflosigkeit verbunden, sei es durch die Grunderkrankung an sich oder durch diagnostische, therapeutische oder pflegerische Maßnahmen. Daher ist bei nahezu allen Patienten eine medikamentöse Abschirmung indiziert. Diese besteht grundsätzlich aus einer Analgesie und einer Sedierung (milde Form der Narkose) und wird als Analgosedierung bezeichnet. Die S-3 Leitlinie “Sedierung, Analgesie, Delir in der Intensivmedizin” (nachfolgend abgekürzt als DAS-LL) gibt hierzu zahlreiche Empfehlungen, an dieser Stelle sei aber auf den Leitsatz aus dieser Leitlinie hingewiesen: “Intensivstationäre Patientinnen und Patienten sollen wach, aufmerksam, schmerz-, angst- und delirfrei sein, um an der eigenen Behandlung und Genesung aktiv teilnehmen zu können” (DGAI & DIVI, 2021, S. 3).
Dieses wichtige Ziel kann nur erreicht werden, wenn die Patienten schmerzfrei sind und eine adäquate Analgesie haben. Zur Analgesie, also der Linderung von Schmerzen, werden im intensivstationären Setting in erster Linie Opioide alleine oder in Kombination mit Nicht-Opioidanalgetika oder Koanalgetika verwendet (DGAI & DIVI, 2021, S. 41).
In dieser Arbeit wird nicht näher auf die Analgesie eingegangen, da das Hauptaugenmerk der Studie auf der Verwendung unterschiedlicher Sedierungsverfahren, vorrangig der inhalativer Sedativa lag.

Neben einer adäquaten Analgesie als fundamentale Grundlage wird zur Vermeidung oder Abschwächung der Wahrnehmung von unangenehmen oder angstauslösenden Erlebnissen zusätzlich häufig noch eine sedierende Medikation benötigt. Diese Sedierung, also die Dämpfung von Funktionen des zentralen Nervensystems (ZNS), kann substanz- und/ oder dosisabhängig von einer leichten schlaffördernden und/ oder anxiolytischen Wirkung bis zu einer Ausschaltung der bewussten Wahrnehmung reichen (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 92-95).
Prinzipiell ist ein zurückhaltender Einsatz der Sedativa angeraten und die Patienten sollten, im Einklang des Leitsatzes der Leitlinie, wach und kooperativ sein. Andererseits lassen sich nur sehr wenige Patienten ganz ohne sedierende Medikamente auf der Intensivstation behandeln. Ein vorsichtiger und überlegter Einsatz sedierender Medikamente mit individualisiertem und täglich angepasstem Sedierungsziel ist daher empfohlen. Zur

Überwachung des Sedierungszieles werden entweder klinische Einschätzungen mittels reliabler und validierterer Scores wie z.B. dem Richmond-Agitation-Sedation-Scale (nachfolgend als RASS abgekürzt) eingesetzt, oder bei tieferer Sedierung die Elektroenzephalographie (EEG) (DGAI & DIVI, 2021, S. 112-115; Ely EW et al, 2003). Wenn die Patienten so tief sediert werden, dass eine klinische Überwachung mittels RASS nicht mehr gut möglich ist, sollte mit einer EEG Überwachung eine Übersedierung vermieden werden, da diese mit einer erhöhten Mortalität, einer längeren Beatmungsdauer, einem längeren Intensivstationsaufenthalt und einem häufigeren Auftreten eines Delirs assoziiert ist (Barr J et al, 2013; Jackson DL et al, 2010; Tanaka LMS et al, 2014).
Die Indikation einer tiefen Sedierung besteht bei neurologischen Patienten in der Akutphase im Sinne einer neuroprotektiven Therapie häufig, was auch die Wichtigkeit einer guten Auswahl des Sedierungsverfahrens speziell für diese Patientengruppe nochmal wichtiger macht (DGAI & DIVI, 2021, S. 50; Hawryluk GWJ et al, 2019; Oddo M et al, 2016).

1.2 Pathophysiologischer Hintergrund und Zweck der Sedierung

Mit dem Begriff der Neuroprotektion ist generell die Vermeidung einer sekundären Hirnschädigung nach initialer Hirnschädigung gemeint. Als Mechanismen dieser sekundären Hirnschädigung werden ua. ein Reperfusionsschaden, eine Exzitotoxizität, oxidativer Stress, ein gestörter zerebraler Metabolismus und eine Inflammationsreaktion angesehen. Die sedierende Medikation führt zu einer Reduktion des zerebralen Stoffwechsels und des Sauerstoff-Umsatz ($CMRO_2$) im Gehirn. Durch den verminderten Metabolismus kommt es zu einer Abnahme des intrakraniellen Drucks (ICP, intracranial pressure) (Kollmar R, 2019; Siddiqi AZ et al, 2023).
Die maximale Reduktion des Metabolismus zeigt sich mit Erreichen eines Burst-Suppression-EEG (50-60% Reduktion des $CMRO_2$). In einem solchen Zustand ist nur noch der für die Aufrechterhaltung der Zellintegrität notwendige Strukturstoffwechsel erhalten, andere Aktivität sistiert. Das Burst-Suppression-EEG kann als elektrophysiologisches Korrelat der maximal sinnvollen Sedierungstiefe betrachtet werden (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 124–128).
Auch sollen durch eine vegetative Abschirmung (Stressreduktion) durch die Sedierung Blutdruckspitzen vermieden werden. Sowohl die Vermeidung von Blutdruckspitzen als auch die Senkung des zerebralen Metabolismus können zu einer Senkung des ICP führen. Dabei ist der ICP definiert als der Druck, der im Schädelinneren herrscht, und wird < 10 mmHg als normal erachtet. Als pathologisch gelten dauerhaft erhöhte ICP Werte ab > 20 mmHg und führen zu einer Minderperfusion durch Kompression der hirnversorgenden Arterien und

bei weitere steigendem ICP auch zu mechanischen Schäden am Gehirn (Huttner H et al, 2023).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass zur Vermeidung einer sekundären Hirnschädigung eine Sedierung bei neurologischen Patienten indiziert sein kann. Mit welchen Substanzen diese durchgeführt werden kann und welche Vor- und Nachteile der Substanzen beachtet werden müssen, geht das folgende Kapitel ein.

1.3 Anforderungen an ein ideales Sedativum und aktuelle Praxis

Aus einer tieferen Sedierung über einen längeren Zeitraum ergeben sich zusätzliche Anforderungen an die verwendeten Substanzen: Sie sollten eine effektive Sedierung (Pharmakodynamik) bewirken, mit guter Steuerbarkeit (Pharmakokinetik) auch bei längerer Anwendung, ohne Akkumulation von aktiven oder toxischen Metaboliten oder Abhängigkeitsentwicklung bei Langzeitanwendung, damit Patienten nach Beendigung der Indikation zur tiefen Sedierung schnell wieder beurteilbar, wach und kooperativ sind (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 93).

1.3.1 Pharmakokinetik

Zunächst wird die Pharmakokinetik beschrieben (Abbildung 1). Substanzen werden nach dem ADME-Modell vom Organismus aufgenommen (A= Adsorption), in die verschiedenen Gewebe verteilt (D= Distribution), einer Biotransformation unterzogen (M= Metabolismus) und über Leber, Niere u.a. ausgeschieden (E= Elimination) (Doogue MP & Polasek TM, 2013). Dies ist in Abbildung 1 dargestellt.

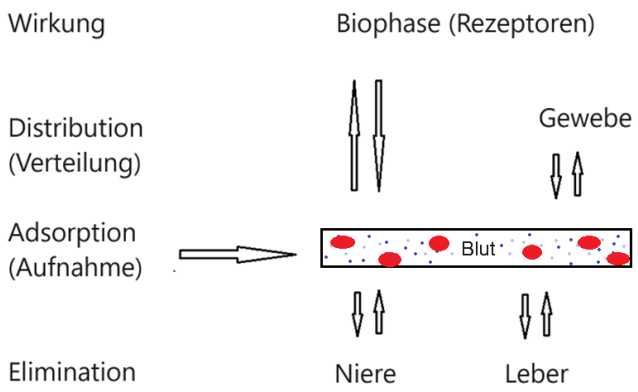


Abbildung 1 Verteilung von Substanzen aus dem Blutplasma
Hier wird schematisch der Weg einer Substanz durch den Organismus dargestellt.
Nach Aufnahme wird die Substanz aus dem Blutplasma an den/ die Wirkort(e) und die verschiedenen Gewebe (z.B. Fett, Muskel) umverteilt und in Leber und/ oder Niere eliminiert. Mod. nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 28).

Ein relevanter Begriff für die Verweildauer einer Substanz im Körper ist die Plasmahalbwertszeit. Sie ist definiert als die Zeit, innerhalb der die Plasmakonzentration einer Substanz um die Hälfte, also um 50%, abgefallen. Sie ist abhängig von den physikochemischen Eigenschaften einer Substanz; so werden hydrophile Substanzen eher schnell und lipophile eher langsam ausgeschieden ist (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 49).

Wenn aber eine Substanz wiederholt oder über längere Zeit appliziert wird, muss neben der Plasmahalbwertszeit auch die sogenannte kontextsensitive Halbwertszeit (kHWZ) berücksichtigt werden. Diese ist definiert als die Zeit, innerhalb der die Plasmakonzentration der Substanz nach Unterbrechung der kontinuierlichen Infusion um 50% abgefallen ist (Hughes MA et al, 1992). Sie steigt mit der Applikationsdauer.
Denn bei wiederholter oder kontinuierlicher Zufuhr eines Stoffes kommt es zur Kumulation eines Wirkstoffs im Organismus. Aus den Geweben wird nach Stopp der Zufuhr weiterhin gespeicherte Substanz an das Blutplasma abgegeben und die Blutplasmakonzentration sinkt daher langsamer ab als bei einfacher Bolusinjektion.
Abbildung 2 zeigt die kontextsensitiven Halbwertszeiten verschiedener Sedativa und Analgetika.

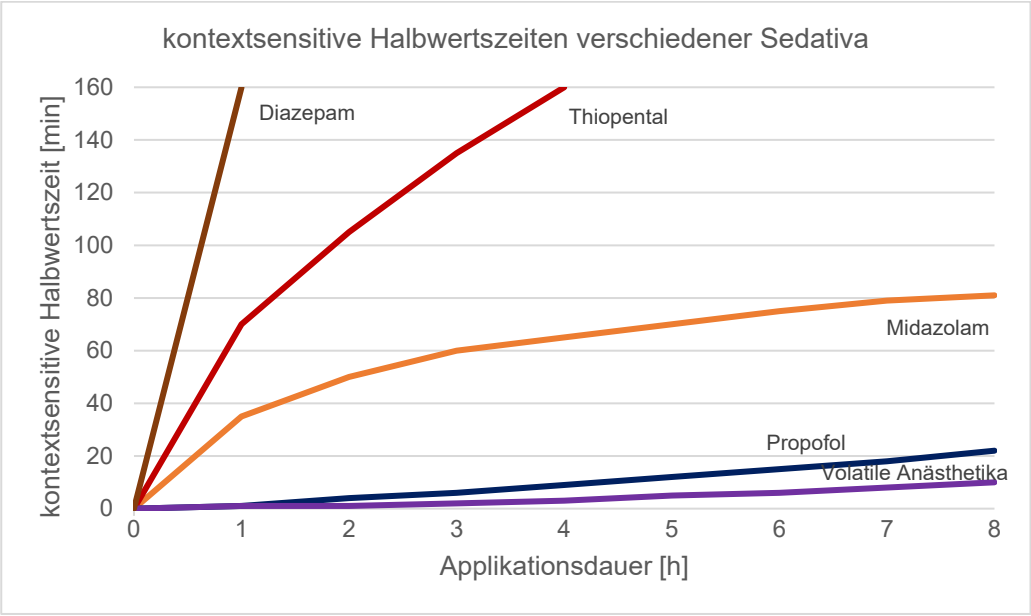


Abbildung 2 kontextsensitive Halbwertszeiten verschiedener Sedativa
Graphische Darstellung der kontextsensitiven Halbwertszeit verschiedener Sedativa
Es sind verschiedene Sedativa mit ihrer kontextsensitiven Halbwertszeit abgebildet. Volatile Anästhetika liegen noch unterhalb des kurzwirksamen Propofols.
Mod. nach (Vuyk J et al, 2015).

Narkosegase bieten im Vergleich zu intravenösen Sedativa potentielle Vorteile, da sie nur minimal metabolisiert werden, eine nahezu konstante kHWZ (Abbildung 2) aufweisen und durch endexspiratorische Konzentrationsmessungen gut steuerbar sind.
Ein optimales Sedativum sollte pharmakokinetisch daher eine rasche Anschlagszeit, eine stabile Elimination und eine kurze kHWZ haben.

1.3.2 Pharmakodynamik

Die Sedativa sollten weiterhin eine möglichst große therapeutische Breite aufweisen, wenig negative Beeinträchtigung von Organfunktionen verursachen, und außerdem gering metabolisiert werden, um nicht von Organfunktionsstörungen oder von unerwünschten pharmakologischen Wechselwirkungen abhängig zu sein (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 93).

1.3.3 Ökonomie

Unter praktischen/ ökonomischen Aspekten sollten sie außerdem eine gute chemische Stabilität, lange Lagerbarkeit, keine Explosions- und Brandgefahr und ökologische Verträglichkeit aufweisen sowie kostengünstig im Einsatz sein (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 93).

1.3.4 Aktuelle Praxis

Aktuell erfolgt die Sedierung von Intensivpatienten hauptsächlich intravenös. Die meistverwendeten Medikamente sind vor allem Propofol, Midazolam, Ketamin und die Alpha-2-Agonisten (Clonidin und Dexdemetomidin) (Herzer G et al, 2018; Martin J et al, 2005; Paulino MC et al, 2022; Poignant S et al, 2022; Richards-Belle A et al, 2016; Soliman HM et al, 2001; Talsi O et al, 2019).
Ein eindeutiger Vorteil des einen gegenüber des anderen Wirkstoffes zeigte sich in einer Metaanalyse von Jeffcote et al. nicht (Jeffcote T et al, 2023).
Insbesondere Midazolam wird aber in der DAS-LL aufgrund schlechter Steuerbarkeit und resultierenden längeren Verweildauern und Beatmungszeiten nicht mehr zur kontinuiertlichen Applikation empfohlen (Casault C et al, 2021; DGAI & DIVI, 2021, S. 53–57; Garcia R et al, 2021; Sharif S et al, 2024; Sun W et al, 2022; van Gelder TG et al, 2024).

Auf die häufiger genutzten Substanzen zur intravenösen und inhalativen Sedierung wird im nun folgenden Text eingegangen.

1.4 Intravenöse und inhalative Sedativa auf Intensivstation

In dieser Arbeit werden zunächst die auf einer Intensivstation häufiger genutzten Sedativa mit ihren Vor- und Nachteilen gegenübergestellt, danach auf die technischen Voraussetzungen und Schwierigkeiten der Nutzung von Narkosegasen auf Intensivstation im Unterschied zum Operationssaal eingegangen, bevor dann auf das Design und die Ergebnisse des Survey eingegangen wird.
Mit dem Begriff Narkosegas/ inhalative Sedativa werden im Folgenden die volatilen Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran bezeichnet und auf andere Substanzen wie Xenon oder Lachgas nicht eingegangen.

1.4.1 Intravenöse Sedativa

Zur Durchführung einer tiefen Sedierung werden die intravenös applizierten Substanzen Propofol sowie Benzodiazepine eingesetzt. Supportiv werden noch Ketamin und alpha-2-Agonisten eingesetzt, da aber diese Substanzen nicht alleinig für eine tiefe Sedierung eingesetzt werden, werden diese nicht näher beschrieben, ebenso wie die nur noch historisch relevanten Barbiturate.

1.4.1.1 Propofol

Propofol (2,6-Diisopropylphenol) überwindet aufgrund seiner Lipophilie schnell die Blut-Hirn-Schranke und ist daher ein schnell wirksames intravenös applizierbares Sedativum mit teleenzephaler Wirkung als $GABA_A$-Rezeptoragonist. Weitere Wirkmechanismen werden angenommen, da die Wirkung über den $GABA_A$-Rezeptor geringer ausgeprägt ist, als bei den Benzodiazepinen, die klinische Wirkung aber gleichartig ist (Rudolph U & Antkowiak B, 2004; Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128).
Die kortikale Aktivität wird supprimiert, ohne wesentliche Wirkung auf tiefere Hirnstrukturen. Mittels Propofol sollte prinzipiell jedes Sedierungsstadium erreicht werden. Es hat eine rein sedative Wirkung ohne analgetische oder muskelrelaxierende Komponente (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128).
Eingesetzt wird es zur Narkoseeinleitung und Aufrechterhaltung, sowie zur Sedierung auf Intensivstationen. Für letzteres ist es in Deutschland zur Anwendung ab 17 Jahren und für 7 Tage in einer Dosis <4mg/kg Körpergewicht pro Stunde zugelassen, danach stellt die Verwendung einen off-label use dar (Arzneimittelkommission, 2004).
Propofol reduziert dosisabhängig den $CMRO_2$ und daher wie oben unter Punkt 1.2 aufgeführt, den zerebralen Stoffwechsel bis zum Erreichen eines Burst-Suppression-EEG. Propofol besitzt eine antikonvulsive Wirkung, wirkt zentral atemdepressiv, negativ inotrop und bewirkt eine periphere Vasodilatation (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128).

Durch seine rasche Umverteilung ins Fettgewebe nach intravenöser Applikation hat es eine kurze Plasmahalbwertszeit. Aufgrund seiner Lipophilie und Vorliegen als Fettemulsion kommt es aber zu einer Akkumulation im Fettgewebe und daher zu einer verzögerten Aufwachphase bei längerer Applikationsdauer mit einer klinisch relevanten kHWZ (McKeage K & Perry CM, 2003). Es wird im Wesentlichen hepatisch (ca. 70%), in geringerem Ausmaß renal und gastrointestinal metabolisiert. Die Hauptmetaboliten haben keine hypnotische Aktivität und werden dann größtenteils (88%) renal eliminiert (Sahinovic MM et al, 2018).

Unerwünschte Wirkungen sind eine Hypotonie durch Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und eine negative Inotropie. Ein Blutdruckabfall und Minderung des Herzzeitvolumens (HZV) kann zu einer Minderung der Organperfusion führen. Durch das Vorliegen als Fettemulsion kommt es zu einem Anstieg von Triglyceriden, Lipase und Amylase (Hall R et al, 2001; Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128).
Ein weiteres Risiko mit potenzieller Lebensbedrohlichkeit stellt das sogenannte Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS) dar. Dies ist durch eine Rhabdomyolyse, eine schwere metabolische (Laktat-) Azidose, eine Hypertriglyceridämie sowie Herzkreislaufstörungen und Nierenversagen gekennzeichnet. Die Ursache ist unklar, diskutiert wird eine Störung des mitochondrialen Energiestoffwechsels in Herz- und Skelettmuskel. Als Risikofaktoren gelten eine längerfristige Anwendung (>48h) und/oder höhere Dosierung (>5mg/kg/h), eine schwere Grunderkrankung, Mitochondriopathien und evtl. die gleichzeitge Anwendung von Katecholaminen und/oder Glukokortikoiden sowie eine unzureichende Kalorienzufuhr in Form von Kohlenhydraten. Die Therapie besteht in der sofortigen Beendigung der Zufuhr und symptomatischen Therapie der Herz-Kreislauf-Insuffizienz und der metabolischen Störungen (Mirrakhimov AE et al, 2015; Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128; Vanlander AV et al, 2015; Wolf A et al, 2001).

Diese Faktoren (Anwendung nicht länger als 7 Tage, Hypotonie, Akkumulation bei längerer Anwendung, Risiko eines PRIS) stellen bei Indikation einer tieferen Sedierung erhebliche Einschränkungen der konkreten Anwendung dar.
Tabelle 1 fasst die Eigenschaften von Propofol zusammen.

Tabelle 1 Steckbrief Propofol

Zugangsweg	- Intravenös
Wirkung	- $GABA_A$-Agonist (und weitere), telenzephal, sedierend, antikonvulsiv
Atmung	- zentral atemdepressiv
Herz	- negative Inotropie, Vasodilatation, damit arterielle Hypotonie
Wirkdauer	- 1-8 min
Plasmahalbwertszeit	- 1 h
Metabolisierung	- Hepatisch - (gering auch extrahepatisch)
Elimination	- Renal
Aktive Metabolite	- Nein
Vorteile	- schnelles Einschlafen und Erwachen - kurze HWZ (3-5 min) - kein/ selten PONV (postoperative nausea and vomiting)
Nachteile	- Allergie gegen Inhaltstoffe (z.B. Soja) - Injektionsschmerz - Hypotonie - Atemdepression auch bei sedierenden Dosierungen - Akkumulation im Fettgewebe - Kumulation bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion - Anstieg Lipase, Amylase, Triglyceride - PRIS - Konzentrationsmessung nicht sicher korrelierbar mit Narkosetiefe

Mod. nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128)

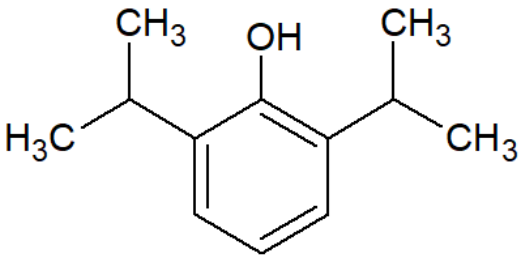


Abbildung 3 Strukturformel von Propofol
Zentral ein Phenolring sowie die Isopropylgruppen als Ausdruck der Lipophilie der Substanz. Nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 126–128), gezeichnet mit ACD/ChemSketch (Freeware) 2022.2.2, (File Version C45E41, Build 130928, 16 Dec 2022).

1.4.1.2 *Benzodiazepine*

Benzodiazepine wirken telemesenzephal als indirekte allosterische GABA-Agonisten anxiolytisch, antikonvulsiv, zentral relaxierend sowie sedierend ohne analgetische Wirkung (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 130–131; Young CC & Prielipp RC, 2001).
Sie besitzen eine große therapeutische Breite, und haben theoretisch kein Dosislimit, zeigen aber einen ausgeprägten Ceiling-Effekt. (Ein Ceiling-Effekt tritt dann auf, wenn mit einem Pharmakon, die in einem System maximal mögliche Wirkung auch bei noch so hoher Dosis nicht erreicht werden kann. Ab einer bestimmten Dosis führt eine Dosiserhöhung nicht mehr zu einer Steigerung der Wirksamkeit). Dies ist durch die allosterische Wirkung bedingt, da der physiologische Hemmmechanismus nicht mehr als maximal verstärkt werden kann (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 19,130-131).
Aufgrund ihrer chemischen Struktur mit tri- und tetracyclischen Aromaten besteht eine gute Lipidlöslichkeit und es wird eine schnelle Wirksamkeit im ZNS erreicht. Das in Deutschland am häufigsten angewendete Midazolam ist amphiphil und daher gut wasserlöslich und bei physiologischem pH auch gut lipidlöslich. Außerdem ist es gut gewebe- und venenverträglich (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 130–131).
Es ist oben wie bereits erwähnt neben Propofol eines der Sedativa, das häufig zur kontinuierlichen Sedierung auf Intensivstation gebraucht wird. Daher wird hier nur spezifisch auf Midazolam eingegangen.

Midazolam bewirkt durch Reduktion des zerebralen Metabolismus eine Abnahme der $CMRO_2$ und damit konsekutiv eine geringe Abnahme des zerebralen Blutfluss (CBF) und damit eine Senkung des ICP. Es hat antikonvulsive Eigenschaften und führt zu einer Supprimierung der Anfallsaktivität, indem es sowohl die Aktivität kortikaler als auch subkortikaler Zentren unterdrückt. Es wirkt atemdepressiv, einerseits peripher durch eine

Abnahme des Tonus der Zungengrund- und Atemmuskulatur sowie bei schneller intravenöser Bolusgabe zentral im Hirnstamm. Durch einen verminderten Sympathikotonus (“Stressreduktion”) kann eine geringe Abnahme des arteriellen Blutdruckes, Herzfrequenz und Myokardkontraktilität resultieren, dieser Effekt ist aber deutlich geringer als bei Propofol. Die Leber- und Nierenfunktion wird nicht direkt eingeschränkt, durch Organfunktionstörungen kann es aber zu einer verzögerten renalen Elimination kommen (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 130–131).

Nach intravenöser Verabreichung erreicht es aufgrund seiner Lipophilie innerhalb weniger Minuten eine Wirkung im ZNS, wird rasch im Gewebe umverteilt und hat eine für Benzodiazepine geringe, aber im Vergleich zu Propofol oder inhalativen Sedativa lange Plasmahalbwertszeit von 2-3 Stunden. Es wird hepatisch metabolisiert. Der Hauptmetabolit 1-Hydroxymidazolam (Plasmahalbwertszeit eine Stunde) und die weiteren Metaboliten haben eine hypnotische Aktivität und werden dann renal eliminiert (Sahinovic MM et al, 2018; Thiel H & Roewer N, 2021, S. 130–131).
Bei längerer Zufuhr kommt es durch die Akkumulation und das Vorhandensein aktiver Metaboliten zu einer deutlich verlängerten kontextsensitiven Halbwertszeit und bei kontinuierlicher Anwendung zum Zweck der tiefen Sedierung zu längeren Beatmungsdauern und Intensiv-Aufenthalten (Barrientos-Vega R et al, 1997; Garcia R et al, 2021).

Als unerwünschte Wirkungen treten insbesondere paradoxe Reaktionen mit Erregungs- und Verwirrtheitszuständen, eine erhöhte Inzidenz von Delir, Angst, Depression und kognitiver Dysfunktion auf (Pandharipande P et al, 2006; Pisani MA et al, 2009).

Die kontinuierliche Midazolam-Gabe zur Sedierung wird in der DAS-LL aufgrund der Akkumulation, verzögertem Erwachen und erhöhten Inzidenz des Delirs nicht mehr empfohlen. Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck wird es wegen der fehlenden Limitationen im Vergleich zu Propofol zur tiefen Sedierung als gleichermaßen sicher wie Propofol erachtet (DGAI & DIVI, 2021, S. 60, 109).
Tabelle 2 fasst die Eigenschaften von Midazolam zusammen.

Tabelle 2 Steckbrief Midazolam

Zugangsweg	- intravenös, (intramuskulär, intranasal)
Wirkung	- $GABA_A$-Agonist, sedierend, antikonvulsiv
Atmung	- periphere Tonusabschwächung der Atemmuskulatur - Verstärkung der zentralen Atemdepression der Opioide
Herz	- geringe Abnahme von Herzfrequez, Kontraktilität und HZV
Wirkdauer	- 15-30 min
Plasmahalbwertszeit	- eine Stunde
Metabolisierung	- hepatisch
Elimination	- renal
Aktive Metabolite	- ja (s.o.)
Vorteile	- wasserlöslich und bei physiologischem pH-Wert gut venenverträglich - weniger kardiovaskuläre UAW als Propofol - kein/ selten PONV (postoperative nausea and vomiting) - große therapeutische Breite - spezifischer Antagonist (Flumazenil)
Nachteile	- lange Halbwertszeit - aktive Metaboliten - Ceiling-Effekt - Atemdepression auch bei sedierenden Dosierungen - Akkumulation im Fettgewebe - Kumulation bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion - Konzentrationsmessung nicht sicher korrelierbar mit Narkosetiefe

Mod. nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 130–131).

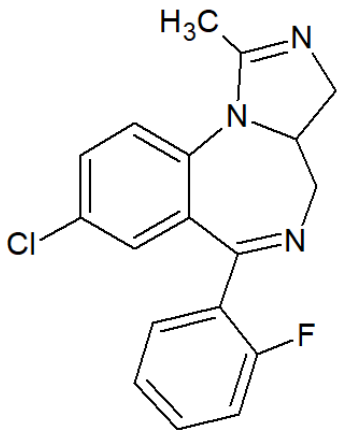


Abbildung 4 Strukturformel von Midazolam
Aromatische Verbindung als Ausdruck der Lipophilie der Substanz. Nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 130–131), gezeichnet mit ACD/ChemSketch.

1.4.2 Inhalative Sedierung

1.4.2.1 *Inhalative Sedativa*

Die zur Sedierung auf Intensivstation verwendeten Gase, sind die halogenierten Kohlenwasserstoffe Isofluran, Sevofluran und Desfluran. Diese unterscheiden sich voneinander v. a. in den physikochemischen Eigenschaften, der Wirkstärke und im Stoffwechsel, während die sedierenden, kardiovaskulären und respiratorischen Wirkungen im Wesentlichen sehr ähnlich sind. (Larsen R et al, 2018, S. 27)
Im Folgenden wird näher auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen eingegangen.

Um die Wirkstärke der verschiedenen Narkosegase vergleichen zu können, wurde der Begriff MAC_{50} = minimale alveoläre Konzentration eingeführt und soll hier zunächst erläutert werden. Der MAC ist definiert als die alveoläre Konzentration eines Narkosegases bei 101,325 kPa, bei der 50% der Patienten auf einen definierten Hautschnitt nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Eine niedrige alveoläre Konzentration um einen definierten MAC zu generieren, steht demnach für ein potenteres Narkosegas (White D, 2003). Isofluran hat hier die niedrigste notwendige Konzentration um vergleichbare MAC-Werte zu generieren.
Einfluss auf den MAC haben viele verschiedene Faktoren. Steigendes Alter, Hypothermie, Schwangerschaft, Intoxikation mit Alkohol oder das Vorhandensein weiterer zentral dämpfender Medikamente senken den MAC.

Da diese Einflussfaktoren nicht standardisiert beim individuellen Patienten beachtet werden können, wird der altersabhängige MAC ohne weitere Einflussfaktoren zur Regelung der Narkose herangezogen (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 95-96)[1].
Durch endtidale Messung der Narkosegase in der Ausatemluft ist ein kontinuierliches Monitoring der im Körper befindlichen Konzentration der Narkosegase möglich und eine Überdosierung soll so vermindert werden, wenn eine klinische Einschätzung der Sedierung nicht mehr möglich ist. Dies ist ein Vorteil im Vergleich zu den intravenös verabreichten Substanzen, deren Konzentration im Körper nicht kontinuierlich gemessen werden kann.

Der Wirkmechanismus der volatilen Anästhetika ist nicht vollständig geklärt. Es wird zum einen, da die Lipidlöslichkeit, erfasst durch den Öl-/ Gasverteilungskoeffizienten, am besten mit der Wirkstärke korreliert (sog. Meyer-Overton-Regel), von einer Interaktion mit den apolaren Anteilen der Phospholipid-Doppelschicht der Zellmembran ausgegangen. Dadurch wird die Membranfunktion verändert und z.B. eine Änderung des Zustandes von Ionenkanälen bewirkt, die dann wiederum zu einer Änderung der neuronalen Aktivität führen. Einige Ausnahme von der Meyer-Overton-Regel zeigen jedoch, dass auch andere Eigenschaften wie Form oder Größe einen Einfluss auf die anästhetische Wirkung einer Substanz haben. So wird außerdem von spezifischen Interaktionen mit Ionenkanälen v.a am $GABA_A$ – Rezeptor ausgegangen, u.a durch eine Aktivierung inhibitorischer neuronaler Aktivität im Hirnstamm (“Weckfunktion” in der Formatio reticularis) und im Cortex sowie auf spinaler Ebene. Insgesamt bewirken sie über o.g. Mechanismen der Hemmung der neuronalen Aktivität in sämtlichen Regionen des ZNS eine Sedierung, sowie in geringerem Maße eine Analgesie und Muskelrelaxation (Larsen R et al, 2018, S. 6–7).
Durch die Minderung der zerebralen Aktivität senken sie den zerebralen Sauerstoffverbrauch in ähnlichem Maß wie intravenöse Injektionssedativa, und führen somit zu einer besseren Ischämietoleranz und durch Reduktion des CBF reduzieren sie auch den ICP (Jeffcote T et al., 2023). Ein Burst-Suppression-EEG kann mit Isofluran und Sevofluran erreicht werden. Für Desfluran konnte dies nicht gezeigt werden. Es kommt jedoch unter volatilen Anästhetika zu einer direkten zerebralen und systemischen Vasodilatation mit Zunahme des CBF und konsekutivem Anstieg des zerebralen Blutvolumens (CBV) und damit des ICP (Nguyen A et al, 2023; Petersen KD et al, 2002; Preethi J et al, 2021).
Für Isofluran und Sevofluran wird von einer dosisabhängigen Wirkung ausgegangen, sodass bei intakter CO_2-Reaktivität (CO_2 = Kohlenstoffdioxid) zumindest bis zu einem MAC

[1] Fachinformation (baxter.at), Stand 2018 unter https://www.baxter.at/sites/g/files/ebysai1641/files/2020-11/fi-at-sevofluran.pdf, aufgerufen am 25.12.23.

von 1 kein ICP-Anstieg beobachtet werden sollte (Artru AA et al, 1997; Bösel J et al, 2012; Deyne C et al, 2004). Dies gilt nicht für Desfluran, wo bereits bei einem MAC <1 trotz Hyperventilation ein Anstieg des ICP nicht sicher vermieden werden kann (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 92–99, 118-119).
Narkosegase haben eine negativ-inotrope Wirkung. Durch eine Minderung der Kontraktilität können sie daher den myokardialen Sauerstoffbedarf (in noch kontraktilen Arealen) senken. Durch Abnahme des peripheren Widerstands (systemvaskulärer Widerstand (Resistance)= SVR) bewirken sie eine Vasodilatation mit konsekutiver Hypotonie, und außerdem eine Dilatation der Koronararterien mit Zunahme der Koronardurchblutung. In üblicher Dosierung bleibt zumindest für Isofluran und Sevofluran der Barorezeptorreflex erhalten, und damit kann durch reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz die Aufrechterhaltung eines adäquaten Herzzeitvolumen und mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) gewährleistet werden. Das Auftreten einer Hypotonie und Auslösen einer Tachykardie scheint bei Isofluran ausgeprägter zu sein als bei Sevofluran (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 105-105, 119). Insgesamt scheint aber die hämodynamische Stabilität nicht schlechter als bei Propofol (Jerath A et al, 2017; Mo J, 2019; Yassen KA et al, 2023).

Volatile Anästhetika verursachen konzentrationsabhängig eine zentrale Atemdepression. An den Atemwegen senken sie den Atemwegswiderstand durch eine Tonusverminderung der Bronchialmuskulatur und können damit potenziell nützlich bei Patienten mit Obstruktionen der tiefen Atemwege wirken. Dies gilt nicht für die Einleitungsphase, dort kann es insbesondere bei Desfluran und Isofluran zu einer Reizung der Atemwege und zu einem Bronchospasmus kommen. Sevofluran kann aufgrund seines angenehmen Geruchs und weniger reizenden Eigenschaften zur Einleitung genutzt werden. Volatile Anästhetika können die Leber- und Nierendurchblutung durch Senkung des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und des Herzzeitvolumens (HZV) konzentrationsabhängig beeinträchtigen. Schwerwiegende Leberschädigungen treten seit Wegnahme von Halothan vom Markt selten auf. Bei ausgeprägten Funktionsstörungen der Leber spricht insbesondere wegen der weitestgehend extrahepatischen Elimination nichts gegen die Verwendung inhalativer Anästhetika. Direkte nephrotoxische Wirkungen werden von den o.g. Gasen höchstens dem Sevofluran zugeschrieben, da bei dessen Metabolisierung Fluoridionen entstehen, die potentiell konzentrations- und zeitabhängig ein Nierenversagen auslösen können (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 99-109, 119).
Bei längerer Anwendung außerhalb des Operationssaales z.B. auf Intensivstation ist eine Akkumulation noch genauer zu untersuchen. In einer kleinen klinischen Studie mit 35 Patienten kam es z.B. unter inhalativer Sedierung mit Sevofluran zu einem nephrogenen Diabetes insipidus bei 7 Patienten, d.h. 20%, was mit höheren Dosen >1 MAC und längeren Anwendungsdauern >72h zusammenhängen könnte (L'Heudé M et al, 2019).

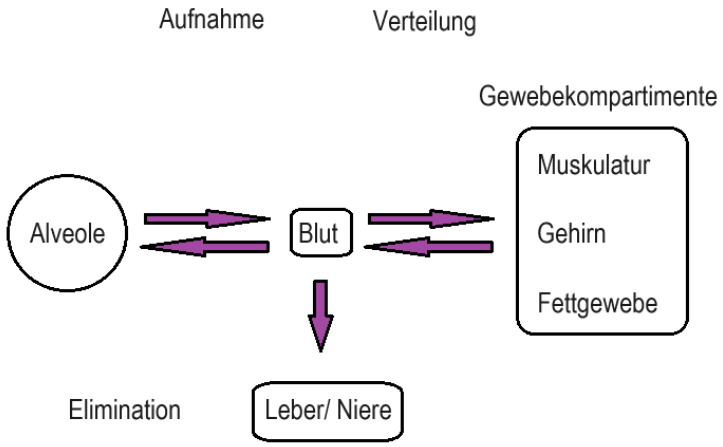


Abbildung 5 Schematische Darstellung der Verteilung von Inhalationsanästhetika im Organismus
Aus den Alveolen diffundiert das Inhalationsanästhetikum in das Blut und die Gewebe und es stellt sich (nach längerer Zufuhr) ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Kompartimenten ein. Dies ist abhängig von den unterschiedlichen Verteilungskoeffizienten (s. Tabelle 3) zwischen den Geweben. Mod. nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 124–125).

Tabelle 3 Eigenschaften von Isofluran, Sevofluran und Desfluran

Substanz	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
MAC_{50} (% atm) mit 100% Sauerstoff	1,28	2,05	6
Siedepunkt (°C)	48,5	58,5	22,8
Blut/ Gas-Verteilungskoeffizient (bei 37°C)	1,46	0,69	0,42
Öl/ Gas-Verteilungskoeffizient (bei 37°C)	90,8	53,4	18,7
Gehirn/Blut-Verteilungskoeffizient (bei 37°C)	1,6	1,7	1,29
Muskel/ Blut- Verteilungskoeffizient (bei 37°C)	2,9	3,13	2,02
Fett/ Blut- Verteilungskoeffizient (bei 37°C)	45	47,5	27,2

Mod. nach (Larsen R et al., 2018, S. 18).

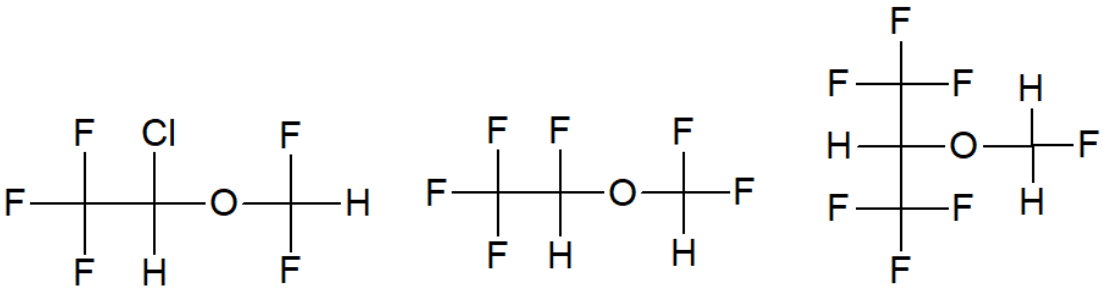
Anhand Tabelle 3 lassen sich verschiedene Eigenschaften der unterschiedlichen Inhalationsanästhetika herleiten. Je größer die Lipidlöslichkeit, ausgedrückt durch den Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten, ist, desto stärker ist die anästhetische Potenz. Von den oben genannten ist Isofluran das potenteste Narkosegas, gefolgt von Sevofluran und Desfluran. Der Partialdruck gut blutlöslicher Anästhetika steigt nur langsam an, weil mehr Substanz im Blut aufgenommen werden kann. Isofluran flutet daher langsamer an und ab als Sevofluran und Desfluran und braucht länger um eine adäquate anästhetische Wirkung

zu entfalten und hat eine etwas längere Aufwachzeit. Eine hohe Lipophilie und niedrige Blutlöslichkeit begünstigen die Aufnahme ins Gehirn, und auch die Elimination verläuft schneller. Daher hat Isofluran eine höhere anästhetische Potenz, während die anderen Substanzen schneller an- und abfluten. Insbesondere bei Desfluran resultiert ein hoher Substanzverbrauch, dass eine längerfristige Sedierung außerhalb des Operationssaales nicht ökonomisch oder ökologisch scheint (Larsen R et al, 2018, S. 19-24; Thiel H & Roewer N, 2021, S. 118-119).

Inhalationsanästhetika werden wie in Abbildung 5 dargestellt pulmonal aufgenommen und diffundieren über die Alveolarmembran in das Blut und verteilen sich von dort wiederum in die verschiedenen Gewebe. Die Elimination erfolgt größtenteils pulmonal unverstoffwechselt durch die Exspiration. Die Aufnahme des Inhalationsanästhetikums aus den Alveolen in das Blut ist u.a. abhängig von dem alveolären Partialdruck, dem Atemminutenvolumen, der alveolär-pulmonalvenösen Partialdruckdifferenz, der Blutlöslichkeit des jeweiligen Inhalationsanästhetikums (ausgedrückt durch den Blut/ Gas-Verteilungskoeffizient) und Diffusionsparametern der Alveolen (z.B. Hinderung bei Pneumonie, Ödem etc.). Der Partialdruck gut blutlöslicher Anästhetika wie Isofluran steigt langsamer an, da mehr Substanz im Blut gelöst ist.

Die Verteilung in die verschiedenen Gewebe wird u.a. von der Gewebelöslichkeit der Substanz, der Organdurchblutung und der Partialdruckdifferenz zwischen Blut und Gewebe bestimmt. Besonders gut durchblutete Gewebe wie das Gehirn erreichen schnell eine hohe Konzentration, während im Fettgewebe der Partialdruck durch die geringere Durchblutung und die hohe Fettlöslichkeit der volatilen Anästhetika langsam ansteigt.

Die Elimination erfolgt größtenteils pulmonal und ist wiederum abhängig von der Ventilation und der Löslichkeit des Inhalationsanästhetikum im Blut und Gewebe (langsamere Elimination von gut blut-löslicheren Substanzen wie Isofluran) (Larsen R et al, 2018, S. 19-24)



Isofluran Desfluran Sevofluran

Abbildung 6 Strukturformeln von Isofluran, Desfluran und Sevofluran

Oben gezeigte Inhalationsanästhetika sind halogenierte Kohlenwasserstoffe mit einer Etherverbindung, die eine gute Lipidlöslichkeit aufweisen. Die Halogenierung mit einem schwereren Atom führt zu einer stärkeren anästhetischen Wirkung [Brom>Chlor>Fluor]. So ist Isofluran stärker anästhetisch wirksam als Sevofluran und Desfluran. Mod. nach (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 94). Gezeichnet mit ACD/ChemSketch.

Oben wurde bereits die Aufnahme und Verteilung der inhalativen Sedativa beschrieben. Im Folgenden werden die Narkosestadien nach Guedel erläutert, welche eine klinische Einschätzung der Narkosetiefe aus den Anfangszeiten der klinischen Anästhesie beschreiben. Dieses Schema wurde initial 1920 zur Einschätzung der Narkosetiefe mit Äther (Diethylether) erstellt, kann aber zur Erläuterung einiger Reaktionen unter inhalativen Sedativa verwendet werden.

Das Stadium I (Amnesie und Analgesie) beginnt mit der Zufuhr des Anästhetikums und endet mit Erlöschen des Bewusstseins. Eine Kommunikation ist möglich, eine tolerantere Einstellung bezüglich Schmerzen wird erreicht. Das Stadium II (Exzitationsstadium) beginnt mit dem Erlöschen des Bewusstseins und endet mit dem Beginn des Toleranzstadiums. Pupillenveränderungen und unfreiwillige Muskelbewegungen, ein erhöhter Tonus der Skelettmuskulatur, Übelkeit und Erbrechen, Harn- und Stuhlentleerung oder Anstieg von Blutdruck- und Herzfrequenz können auftreten. Dies ist das für den Patienten unangenehmste Stadium und sollte möglichst rasch überwunden werden. Pupillenstörungen können hier insbesondere bei Neuro-Intensivpatienten nicht sicher von einer intrakraniellen Pathologie unterschieden werden. Das Stadium III (Chirurgische Toleranz) reicht vom Ende des Exzitationsstadiums bis zum Aufhören der Spontanatmung, der Bezeichnung nach können hier chirurgische Eingriffe durchgeführt werden. Das Stadium IV (Vergiftung) beginnt mit dem Stillstand der Atmung und endet mit dem Zusammenbruch der Herz-Kreislauf-Funktion. Die Pupillen sind maximal weit und reagieren nicht auf Licht (Larsen R et al, 2018, S. 26-27).

Neben oben bereits erwähnten unerwünscht auftretenden Wirkungen ist noch die Maligne Hyperthermie zu erwähnen. Diese stellt eine schwerwiegende, seltene (genetische Prävalenz in Deutschland geschätzt auf 1:2.000 bis 1:3.000) aber potentiell tödliche Nebenwirkung volatiler Anästhetika dar. Der malignen Hyperthermie liegt ein angeborener Defekt der intrazellulären Ca^{2+}-Regulation der Skelettmuskulatur zugrunde und kann bei disponierten Patienten durch volatile Inhalationsanästhetika und das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin ausgelöst werden. Dabei kann sich innerhalb kurzer Zeit eine lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung entwickeln, charakterisiert durch ein breites Spektrum klinischer Symptome, wie z.B. tachykarden Herzrhythmusstörungen, instabilem Blutdruck, raschem Anstieg der endtidalen CO_2–Konzentration aufgrund exzessiver CO_2–Produktion, generalisierter Muskelrigidität, Abfall der Sauerstoffsättigung und Hyperthermie. Prognoseentscheidend ist die schnellstmögliche Infusion von Dantrolen sowie die sofortige Beendigung der Zufuhr des Inhalationsanästhetikums. Zum Erkennen einer Malignen Hyperthermie oder Rhabdomyolyse sollte kontinuierlich $paCO_2$, die Temperatur und regelmäßig die Kreatininkinase (CK) oder das Myoglobin bestimmt werden. In der BGA-Analyse würde eine kombinierte respiratorische und metabolische Azidose mit negativem base excess sowie ein Laktatanstieg auffallen.

Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist erhöhte Vorsicht geboten, da es auch hier zu einer Depolarisation mit massiver Kaliumfreisetzung kommen kann (DGAI, 2018; Wappler F, 2018).

In Schwere und Seltenheit ist die Maligne Hyperthermie mit dem unter Propofol beschriebenen PRIS zu vergleichen, beide stellen seltene lebensbedrohliche Komplikationen dar, für die Handlungsanweisungen auf den Stationen vorhanden sein sollten.

Tabelle 4 fasst die Eigenschaften der hier dargestellten Inhalationsanästhetika kurz zusammen.

Tabelle 4 Steckbrief inhalative Sedativa

Zugangsweg	Inhalativ
Wirkung	$GABA_A$-Agonist, Membranwirkungen sedierend, analgetisch, muskelrelaxierend
Atmung	zentrale Atemdepression
Herz	negativ inotrop, durch Dämpfung des zentralen Sympathikus
Wirkdauer	Minuten
Plasmahalbwertszeit	Minuten
Metabolisierung	keine (Isofluran)/ gering (Sevofluran)
Elimination	primär pulmonal
Aktive Metabolite	Nein
Vorteile	- gut steuerbar - keine/ geringe Metabolisierung - kurze kontextsensitive Halbwertszeit
Nachteile	- geringe therapeutische Breite - Akkumulation im Fettgewebe - Triggerung einer malignen Hypertonie - PONV (postoperative nausea and vomiting) - Potentiell nephrotoxische Fluoridbildung (>10 µmol/l nach 1 MAC-Stunde) bei Sevofluran

Mod. nach (Larsen R et al, 2018, S. 19-27; Thiel H & Roewer N, 2021, S. 92-106, 119).

1.4.2.2 *Applikationssysteme für die inhalative Sedierung*

Narkosegase sind bei Raumtemperatur flüssig und die Applikation erfolgt in das inspiratorische Gasgemisch mittels spezieller Verdampfer, welche die flüssigen Narkosegase in den gasförmigen Zustand überführen. Neben diesem Verdampfen ist eine Methode der Rückgewinnung des Narkosegases erforderlich. Narkosegase haben negative Umwelteinflüsse und relevante Kosten, so dass diese extrem sparsam eingesetzt werden sollten (Bisbal M et al, 2011; L'her E et al, 2008; Meiser A & Laubenthal H, 2005; Meiser A et al, 2003; Röhm KD et al, 2008).

Dies ist möglich, da die Narkosegase fast vollständig unverstoffwechselt ausgeatmet werden und ohne Wirkverluste oder ähnliches erneut dem Patienten appliziert werden können. Hierfür stehen zum einen Anästhesiekreisteile für die Anwendung vorrangig im OP sowie Anästhesiegasreflektionssysteme zur Verfügung. Letztere wurden speziell für die Anwendung auf Intensivstation entwickelt.

Anästhesiekreisteilsysteme können im Rahmen ihrer Zweckbestimmung zur Beatmung und für die Applikation von Narkosegasen eingesetzt werden. Ihre Anwendung stößt im Intensivbereich aber rasch an die Grenzen, u.a. durch höhere Kosten, z.B. durch die

kostenintensivere Absorption des CO_2, höheren Platzbedarf und die laut Hersteller erforderliche kontinuierliche Überwachung durch eingewiesenes Fachpersonal sowohl der F_iO_2 (inspiratorischen Sauerstoffkonzentration) als auch des $p_{et}CO_2$ (exspiratorischen Partialdruck von CO_2).

Anästhesiegasreflektionssysteme für die Applikation von Narkosegasen auf der Intensivstation werden seit ca. 20 Jahren genutzt und können mit normalen Intensivrespiratoren kombiniert werden.

Es gibt bisher 3 Reflexionssysteme im Handel: Das Sedaconda ACD-L® (zuvor AnaConDa®), das etwas kleinere ACD-S® (Sedana Medical, Stockholm, Schweden, 2005)[2] und das Mirus™ (Technologie Institut Medizin GmbH [TIM], Koblenz, Deutschland, 2013)[3] (Bellgardt M et al, 2019; DGAI & DIVI, 2021, S. 53–57; Meiser A et al, 2021; Sackey PV et al, 2004).

Der Wirkstoff Isofluran (Markenname Sedaconda) ist seit dem 24.09.2021 mit dem Applikationssystem Sedaconda ACD (Anaesthetic Conserving Device) zugelassen (Meiser A et al, 2021)[4].

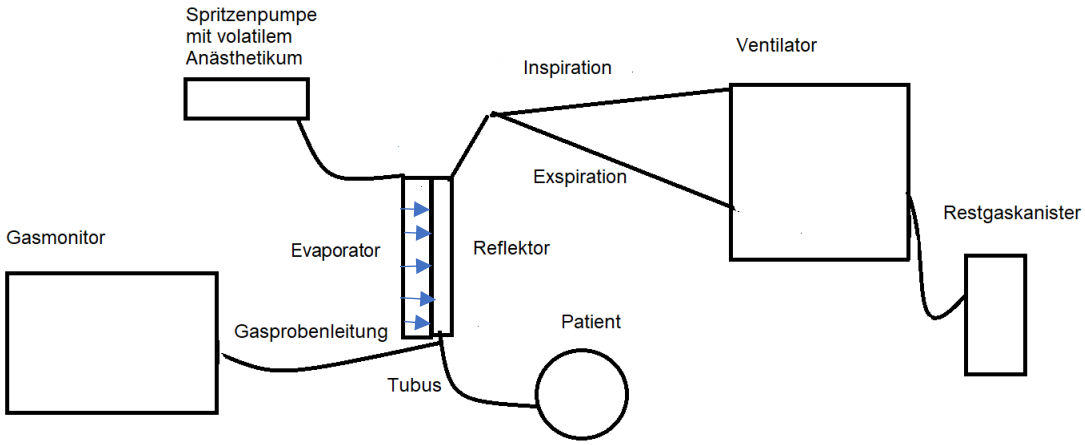


Abbildung 7 Schematische Zeichnung eines AnaConDa®-Reflexionssystems
Über die Spritzenpumpe mit volatilem Anästhetikum wird volatiles Anästhetikum in das ACD (Evaporator + Reflektor) gegeben, das Narkosegas wird in der Inspiration abgegeben und in der Exspiration gespeichert. Der Gasmonitor überwacht die Gaskonzentration. Nicht reflektiertes Narkosegas wird über den Restgaskanister an Aktivkohle gebunden und recycelt. Mod. nach [4].

[2] Sedana Medical, Stockholm, Schweden unter https://sedanamedical.com/de/produkte/sedaconda-acd/, aufgerufen am 03.09.2023.
[3] Mirus™, Technologie Institut Medizin GmbH (TIM) unter https://tim-gmbh.de, aufgerufen am 01.03.2023.
[4] Sedana Medical, Stockholm, Schweden unter https://sedanamedical.com/de/produkte/sedaconda-isofluran/sedaconda-isofluran/, aufgerufen am 09.01.2023.

Bei dem Anaesthetic Conserving Device (abgekürzt als AnaConDa® oder ACD) wird das Narkosegas (Isofluran oder Sevofluran) in flüssigem Zustand mit einer Spritzenpumpe über den Mini-Evaporator in die gasförmige Phase überführt und bei der Inspiration als Sauerstoff-Gas-Gemisch appliziert. Zusätzlich zu dem Evaporator beinhaltet das ACD einen Reflektor. Dies ist eine integrierte Aktivkohlemembran, die die volatilen Anästhetika nach Abgabe aus dem Evaporator in der Exspiration speichert und zu ca. 90% in der nächsten Inspiration erneut abgeben kann. Ca. 10% gehen über den Expirationsteil des Respirators und werden von einem nachgeschalteten Restgasfilter aufgenommen. Der Reflektor stellt außerdem einen modifizierten Befeuchtungsfilter (HME-Filter) mit Viren- und Bakterienfilter dar. Die zugeführte Isoflurankonzentration wird mit einem Narkosegasmonitor überwacht, der über eine CO_2-Probenleitung einen kleinen Teil des Gas-Luft-Gemisches vom Narkosegasmonitor ansaugt und die zugeführte Narkosegaskonzentration misst. Die Regelung des MAC bzw. der endexpiratischen Narkosegaskonzentration erfolgt über die Laufratenänderung der Spritzenpumpe manuell. Ein CO_2-Absorber oder Kreisteilsystem sind nicht notwendig.

Der Unterschied zwischen dem ACD-L® und ACD-S® besteht in dem geringeren Totraum des ACD-S® (50 ml) im Vergleich zum ACD-L® (100ml) bei etwas höherem Narkosegasverbrauch durch eine geringere Reflektionskapazität des kleineren Systems. Mit dem größeren ACD-L®- System wird ein Tidalvolumen von mindestens 350 ml benötigt, bei dem kleineren ACD-S® System ist eine Nutzung ab 200 ml Tidalvolumen möglich (Meiser A et al, 2010)[24].

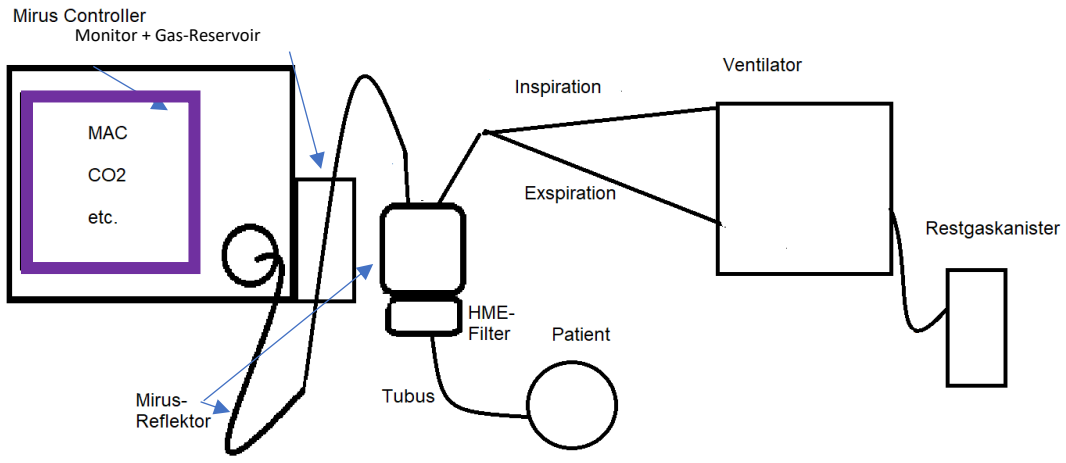


Abbildung 8 Schematische Zeichnung des MIRUS™-Reflexionssystems
Über den Controller mit enthaltenem Gas-Reservoir wird über den Reflektor Narkosegas in der Inspiration abgeben und in der Exspiration gespeichert, der Controller regelt die Gaskonzentration, nicht reflektiertes Narkosegas wird über den Restgaskanister entsorgt. Mod. nach (Bomberg H et al, 2014).

Der MIRUS^{TM} besteht aus einer Regeleinheit mit einem Reservoir für das Narkosegas, welche mit dem Reflektor, der analog zum ACD das Narkosegas in der Inspiration abgibt und in der Exspiration zu 90% mit seinem Carbonfaserfilter speichert, verbunden ist. Der Reflektor wird (erneut analog zum ACD) zwischen das Y-Teil des Beatmungsschlauches und einen speziellen an den Reflektor passenden HME-Filter gesetzt. Der Reflektor wird über ein Leitungsbündel mit dem Controller verbunden, hierin befinden sich Leitungen zur Messung von inspiratorischer und expiratorischer Narkosegaskonzentration, Tidalvolumen und Atemwegsdruck. Weiterhin befindet sich hierin die Zuleitung des Narkosegases auf den Reflektor. Die Mirus-Steuereinheit kann aus den übertragenen Daten die endtidale Konzentration bestimmen und die gewünschte Endtidalkonzentration automatisch auf den eingestellten Zielwert regeln. Daher werden keine anderen Geräte wie ein externes Gaswarngerät oder eine Spritzenpumpe benötigt und die Applikation erfolgt automatisiert (Bellgardt M et al, 2019; Bomberg H et al, 2014).

1.4.2.3 *Einschränkungen und technische Schwierigkeiten bei Nutzung von inhalativen Sedativa*

Das klassische ACD und der MIRUS^{TM} haben einen zusätzlichen apparativen Totraum von ca. 50-100 ml und es kommt ohne Zunahme des Atemminutenvolumens durch das größere Totraumvolumen häufig zu einem Anstieg des arteriellen CO_2 Partialdruckes (p_aCO_2). Dies muss nach Anschluss an ein Anästhesiegasreflektionsystem bei Einstellung der Beatmungsparameter mit Erhöhung des Atemminutenvolumens berücksichtigt werden.
Bei Eingriffen, die über die Atemwege erfolgen, wie z. B. bei der Bronchoskopie oder Tracheotomie, kann die Anwendung anderer kurz wirksamer Sedativa wie Propofol erforderlich sein, zum einen um eine effektive Sedierung zu gewährleisten, als auch um die atmosphärische Belastung zu vermindern.
Zum Patiententransport ist ebenfalls eine Umstellung auf intravenöse Sedativa notwendig und muss bei der Zeitplanung berücksichtigt werden (Bellgardt M et al, 2019; Meiser A et al, 2010).

1.5 Spezielle neurologische Indikationen für eine tiefe Sedierung und beschriebener Anwendung inhalativer Sedierung sowie Neuromonitoring

Im Folgenden werden Krankheitsbilder aufgezählt, bei denen eine tiefe Sedierung indiziert sein kann und die Anwendung von inhalativen Sedativa beschrieben wurde. Folgendes stellt keine allumfassende Aufzählung aller möglichen Indikationen zu einer tiefen neurologischen Sedierung dar, sondern soll häufige Krankheitsbilder und deren Neuromonitoring aufgreifen.

1.5.1 Status epilepticus

Ein Status epilepticus (SE) ist nach der S2k-Leitlinie “Status epilepticus im Erwachsenenalter” definiert als jeder epileptische Anfall, der länger als 5 Minuten anhält oder als ≥ 2 aufeinanderfolgende Anfälle über einen Zeitraum von mehr als 5 Minuten ohne Wiedererlangen des präiktalen neurologischen Ausgangsstatus (Rosenow F et al, 2020).
Der refraktäre Status epilepticus (RSE) ist definiert als Anfallspersistenz trotz Behandlung mit mindestens zwei entsprechend ausgewählten und ausreichend dosierten anfallssupprimierenden Medikamenten (ASM). Der superrefraktäre Status epilepticus (SRSE) mit anhaltender Anfallsaktivität >24 h trotz adäquater ASM-Therapie stellt mit Mortalitätsraten von bis zu 50% die schwerste Form der SE dar (Rosenow F et al, 2020).
Volatile Anästhetika wie Isofluran haben sich als potenzielle neue Salvage-Therapieoption bei RSE/SRSE herausgestellt und werden in der aktuellen Leitlinie zur Therapie des RSE/SRSE empfohlen (Rosenow F et al, 2020). Als unerwünscht auftretende Wirkung wird zumeist eine Hypotension berichtet. Einschränkend ist zu sagen, dass die Anzahl der bisher durchgeführten Studien eher gering ist und mit heterogenem Studiendesign und jeweils mit kleiner Patientenzahl durchgeführt wurde oder retrospektiv war (Ferlisi M & Shorvon S, 2012; Gorsky K et al, 2024; Plans-Galván O et al, 2023; Zeiler FA et al, 2015).

1.5.2 Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch)

Ein Schlaganfall ist definiert als eine gefäßbedingte Erkrankung des Gehirns, die eine plötzlich auftretende Schädigung von Hirngewebe aufgrund eines Gefäßverschlusses (ischämisch, ca. 80%) oder einer Hirnblutung (hämorrhagisch, primäre Hirnblutung mit 10-20% oder Subarachnoidalblutung mit ca. 3%) nach sich zieht. Die Akutbehandlung erfolgt nach initialem Notfallmanagement wie z.B. systemischer Lysetherapie oder mechanischer Rekanalisation auf einer Stroke-Unit oder bei schwerwiegenderem Defizit auf einer spezialisierten Neuro-Intensivstation (DEGAM, 2020).
Eine Intubation und nachfolgende maschinelle Beatmung und Sedierung ist hier häufig z.B. aufgrund einer Bewusstseinsminderung (GCS <9) und damit einhergehender insuffizienter Schutzreflexe notwendig. Oder aufgrund der Gefahr eines perifokalen Ödems mit Anstieg des ICP mit Gefahr der Schädigung primär nicht betroffener Areale (Huttner H et al, 2023).

1.5.3 Monitoring unter tiefer Sedierung

Bei tiefer sedierten Patienten lässt sich die Sedierungstiefe durch subjektive Scoring-Systeme häufig nur unzureichend beurteilen. Hier können nach DAS Leitlinienempfehlung apparative Zusatzverfahren zum Einsatz kommen (DGAI & DIVI, 2021, S. 112–115).
Eine kontinuierliche EEG-Ableitung, in der klinischen Praxis meist als 1- bis 2- Kanal-EEG durchgeführt, gilt als die Methode, mit der unterschiedliche Grade einer tiefen Sedierung am besten abgebildet werden können (Vespa PM et al, 1999). Allerdings ist die

kontinuierliche routinemäßige Interpretation des EEG nicht praktikabel, sodass EEG-Auswertungsalgorithmen wie der Bispektral-Index® (BIS), der NarcoTrend® und andere entwickelt wurden, die aus Parametern des EEG-Rohsignals einen Zahlenwert oder Buchstaben zwischen isoelektrischem EEG und normalem EEG generieren (DGAI & DIVI, 2021, S. 112–115).

Für kritisch kranke Patienten mit zerebraler Grunderkrankung gibt es bislang nur wenige kleinere Studien, die sich mit dem Einsatz des prozessierten EEGs zum Monitoring der Sedierungstiefe beschäftigen. So konnte in einer Studie bei 30 neurologischen/ neurochirurgischen beatmeten Patienten eine relevante Korrelation des BIS mit den klinischen Scoring-Systemen RASS, SAS (Sedation Agitation Scale) und GCS (Glasgow Coma Scale) gezeigt werden (Deogaonkar A et al, 2004). In einer anderen prospektiven, nicht randomisierten Studie konnte bei 35 Patienten mit schwerem SHT gezeigt werden, dass ein BIS gesteuertes Sedierungsregime im Vergleich zu einem RASS-gesteuertem Regime zu geringeren Schwankungen in der Sedierungstiefe (Ziel-RASS -2/-3) und geringeren ICP-Schwankungen führte (Yan K et al, 2018).

1.5.4 Notwendigkeit und Planung eines Surveys

Zusammenfassend kann bis hierhin gesagt werden, dass Narkosegase einige interessante Eigenschaften bieten, die potentiell bei länger notwendiger Sedierung von Nutzen sein können: Durch die kurze kontextsensitive Halbwertszeit und minimale Metabolisierung konnte u.a. ein kürzeres Aufwachverhalten und eine kürzere Zeit bis zur Extubation im Vergleich zur intravenösen Sedierung mit Midazolam oder Propofol gezeigt werden (Sackey PV et al, 2004). Durch die vorrangig pulmonale Elimination besteht weniger Abhängigkeit von Organfunktionsstörungen der Leber oder Niere. Sie sind durch endexspiratorische Konzentrationsmessungen gut steuerbar. Außerdem konnte ein organprotektiver Effekt, z.B. bei kardiochirurgischen Eingriffen gezeigt werden (Bienengraeber MW et al, 2005; De Hert SG et al, 2005). Ein entsprechend analoger neuroprotektiver Effekt wird ebenfalls vermutet (Dirnagl U et al, 2009; Neag MA et al, 2020).

Die größte multizentrische Studie, die Zulassungsstudie von Sedaconda (Isofluran bei Nutzung mit dem ACD) (Meiser A et al, 2021) schloss jedoch in jeder Gruppe nur einen Neuro-Patienten ein und sind daher nicht direkt auf diese besondere Patientengruppe zu übertragen. Einige kleinere Studien zur Nutzung von inhalativen Sedativa bei neurologischen Intensivpatienten zeigten, dass deren Einsatz unter multimodalem Neuromonitoring sicher zu sein scheint (Bösel J et al, 2012; Ditz C et al, 2023; Purrucker JC et al, 2015; Stetefeld HR et al, 2021; Villa F et al, 2012). Weitere Daten müssten jedoch in einer größeren Patientengruppe erhoben werden, um belastbare Aussagen zu treffen.

Trotz der o.g. potenziellen Vorteile von Narkosegasen gibt es wie bereits erwähnt keine randomisierte Studie zu deren Stellenwert bei neurologischen Intensivpatienten und keine systematische Erhebung, wie verbreitet die Nutzung in Deutschland ist. Ziel und Fragestellung dieses Surveys war es daher, den Stellenwert von Narkosegasen in der Behandlung von Neuro-Intensivpatienten in Deutschland zu ermitteln, und damit die Relevanz weiterer Studien abschätzen/ aufzeigen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Hintergrund und Adressaten

Um Erkenntnisse über die derzeitige Verbreitung und Nutzung inhalativer Sedierung bei Neuro-Intensivpatienten zu untersuchen bot sich ein Survey an und wurde in dieser Arbeit eingesetzt.
Als Hauptfragestellung sollte die Relevanz und der Stellenwert der Nutzung von Narkosegasen bei neurologischen Intensivpatienten in Deutschland ermittelt werden.
Außerdem interessierte als sekundäre Fragestellungen, an welchen Kliniken (Versorgungsstufe) und welchen Stationen (Fachabteilung) sowie welcher Besetzung Narkosegase eingesetzt werden. Auch interessierte mit welchen Gasen und Applikationssystemen gearbeitet wird, mit welchen Komplikationen gerechnet wird, bzw. welche beobachtet werden, welche Indikationen und Kontraindikationen gesehen werden und welches Monitoring als essenziell erachtet wird. Zu diesen Fragen gibt die Literatur bisher keine belastbaren Hinweise, wenn es um die Anwendung von Narkosegasen bei neurologischen Intensivpatienten geht.

Dieser Survey sollte an die verantwortlichen Leiter von Neuro-Intensivstationen gehen. Die Adressaten wurden anhand des Verzeichnisses der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI)[5] ermittelt. Diese Intensivstationen sind entweder Teil einer neurologischen oder neurochirurgischen Abteilung oder interdisziplinär unter anästhesiologischer oder internistischer Leitung mit Behandlung neurologischer Patienten. Es handelt sich dabei entweder um Stationen von Universitätskliniken, Maximalversorgern oder Krankenhäusern der Grund- und Regelversorgung. Die gelisteten Abteilungen wurden online nach den Kontaktdaten des Leiters der Intensivstation oder falls nicht eruierbar, des Leiters der jeweiligen Abteilung durchsucht.
Dies wurde wie folgt durchgeführt: Die Liste der beteiligten Krankenhäuser entstammt o.g. Verzeichnis der DGNI. Da eben genannte Liste der DGNI zuletzt 2011/2012 aktualisiert wurde, wurde jede Adresse mit dem Internetauftritt der jeweiligen Klinik verglichen. Bei Divergenz der Angaben wurden die Kontaktdaten der Website der jeweiligen Klinik verwendet, da diese als aktueller angenommen wurden. Die aktualisierten E-Mail-Adressen wurden zur individuellen Einladung zur Partizipation genutzt.

[5] Verzeichnis Neurointensivstationen der DGNI unter https://www.dgni.de/verzeichnis-neurointensivstationen.html, augerufen am 02.06.2022.

Der Survey sollte möglichst kurz gestaltet sein (d.h. nicht mehr als ca. 10 Minuten in Anspruch nehmen) um eine möglichst vollständige Beantwortung ohne Abbruch durch mangelndes Interesse oder Zeit zu ermöglichen.
Ursprünglich sollte diese Umfrage über die E-Mail-Verteiler verschiedener Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften gesendet werden, um eine möglichst hohe Anzahl von Verantwortlichen über Neuro-Intensivstationen zu erreichen. Dies war aber nicht möglich, da die genutzte Software Lime Survey™ mit einem eigenen E-Mail-Verteiler arbeitet und die Ausgabe der Emailadressen von den Fachgesellschaften aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht erfolgte. Daraus ergab sich aber auch ein relevanter Vorteil, dass nur die eine geladene Person (i.d.R. der Leiter der Intensivstation) antworten kann und ein mehrfaches Ausfüllen des Surveys von einer Person nahezu ausgeschlossen war.

2.2 Design des Survey

Es wurde eine Umfrage mit der von der Justus-Liebig-Universität bereitgestellten Software LimeSurvey erstellt und getestet. Die Umfrage besteht aus insgesamt 21 Items, darunter sind Singe-Choice-Items, Multiple-Choice-Items, und offene Fragen enthalten und gliedert sich in 2 Abschnitte. Als Hauptfragestellung sollte ermittelt werden welche Kliniken oder Fachgebiete Neuro-Intensivpatienten behandeln und wie verbreitet unter diesen die Verwendung von Narkosegasen ist.

In einem allgemeinen Abschnitt mit 7 Items werden daher Art und Versorgungsstufe des Krankenhauses, Größe der Station (Bettenanzahl) und das Vorhanden- oder Nichtvorhandensein einer spezialisierten Neuro-Intensivstation mit deren ständigen Mitarbeitern ermittelt. Im speziellen Abschnitt wird die Nutzung oder Nichtnutzung von Narkosegasen erfragt. Nach dieser Frage werden unterschiedliche Fragebögen für die Nutzer und die Nicht-Nutzer angewandt.
Die Beteiligten, die angaben Nakosegase zu nutzen, wurden weiter nach der Art der Gase und Applikationssystemen gefragt, welchen Komplikationen sie beobachten, welche Indikationen und Kontraindikationen zum Einsatz der Narkosegase bestehen und welches Monitoring angewendet wird.
Bei Nichtnutzung von Narkosegasen folgten 2 Items zu Gründen der Nichtnutzung und dem potentiellen Interesse an der Nutzung.

Zur Umfrage wurde insgesamt zweimalig eingeladen, zuerst am 01.06.2022 und erneut am 30.09.2022 an die zuvor nicht antwortenden Adressaten, um einen höheren Rücklauf zu erreichen.

2.3 Beratung des Vorhabens durch die Ethikkommission

Die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen stellte fest, dass aufgrund der Sachlage der Durchführung der Befragung ohne Patientendaten und anonymer Befragung ärztlicher Kollegen kein Ethikvotum notwendig ist, stimmte dem Vorhaben aber ungeachtet dessen am 23.05.22 zu. Siehe Anlage.

2.4 Datenschutz

Die Firma, welche die Software für die Datenerfassung und Aufbereitung bereitstellt (LimeSurvey™) ist eine deutsche Firma mit Sitz in Hamburg (LimeSurvey GmbH, Hamburg, Germany. URL http://www.limesurvey.org). Die deutsche LimeSurvey Cloud unterliegt den Vorgaben der DSGVO[6].

2.5 Statistische Auswertung

Die Hauptfragestellung sowie die sekundären Fragestellungen werden rein deskriptiv ausgewertet.
Die Befragungsergebnisse sollten es erlauben, die aktuelle Nutzung von Narkosegasen auf Neuro-Intensivstationen zu interpretieren. Die Daten werden als n Befragte und/oder Prozentsätze der Teilnehmer angegeben. Bei Mehrfachantworten werden die Daten als n Anzahl der Antworten und Prozent der Antworten angegeben, Ausnahmen werden bei der spezifischen Frage eindeutig deklariert. Aufgrund des deskriptiven Charakters der Studie wurde auf das Bestimmen eines Signifikanzniveaus verzichtet.
Die statistische Analyse und Auswertung erfolgt nach Übertragung der gewonnenen Rohdaten aus dem Programm Lime Survey™ mit dem Programm SPSS Statistics „Software Package for Social Sciences für Windows" (Version 24, IBM Corp., Armonk, NY, USA) und Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA).
Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Anlehnung an die "Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies" (CROSS) (Sharma A et al, 2021).

[6] LimeSurveyGmbH unter https://www.limesurvey.org/de/hilfe/faq, aufgerufen zuletzt am 28.02.2024.

3 Ergebnisse

3.1 Rücklauf der Fragebögen

Es wurden im Mai 2022 über die Liste der Neuro-Intensivstationen der DGNI (zuletzt 2011 und 2012 aktualisiert) und der Internetauftritte der jeweiligen Kliniken 247 Stationen ermittelt und über das Programm LimeSurvey™ zur Teilnahme eingeladen. Von diesen hatten 21 Stationen ungültige E-Mail-Adressen und wurden für die Auswertung nicht weiter berücksichtigt.
Es verblieben 226 Stationen mit gültigen, versendeten Umfragen. Davon antworteten auf die erste Bitte zur Teilnahme vom 01.06.2022 zunächst 59, nach der 2. Bitte am 30.09.2022 insgesamt 89 der Befragten (39%). Teilweise wurde der Fragebogen nicht komplett beendet, daher resultieren unterschiedliche absolute Antwortsummen. Nicht beendete Antworten werden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.2 Allgemeine Angaben

Im allgemeinen Abschnitt wurden die Fragen wie folgt beantwortet:
Beginnend mit der Versorgungsstufe ergab sich, dass die meisten der 87 Antworten (75, 86%) von Universitätskliniken (46, 53%) oder Maximalversorgern (29, 33%) stammen. Nur 12 (14%) kommen aus der Grund- und Regelversorgung. Basierend auf der Liste von der DGNI sind von den 226 Stationen 154 (68%) als interdisziplinär (mit Mitbehandlung von Neuropatienten, aber ohne Spezialisierung), 51 (23%) als neurologisch und 21 (9%) als neurochirurgisch einzuordnen.
Die Antwortmöglichkeiten, gegebenen Antworten und Verteilung sind in Tabelle 5 dargestellt. Auch im weiteren Ergebnisteil wird zu jedem Item unter dem Fließtext eine Tabelle oder Abbildung zur ergänzenden Erläuterung des jeweiligen Items zu finden sein.

Tabelle 5 Rücklauf auf die Frage: „Welcher Versorgungsstufe gehört Ihr Krankenhaus an?"

Art	Anzahl n =87	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 87 Antworten)
Universitätsklinikum	46	53
Maximalversorgung	29	33
Grund- und Regelversorgung	12	14
Neurologische Frührehabilitation	0	0

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Folgend wurde das Vorhandensein einer Neuro-Intensivstation erfragt.
In 16 (19%) der Krankenhäuser existiert eine spezialisierte neurologische und eine neurochirurgische Intensivstation, in 18 (21%) eine gemischte neurologisch-neurochirurgische Intensivstation, in 23 (27%) eine neurologische Intensivstation, in 7 (8%) eine neurochirurgische Intensivstation und in den verbleibenden 22 (26%) existiert keine spezialisierte Neuro-Intensivstation. Siehe auch Tabelle 6.

Tabelle 6 Rücklauf auf die Frage: "Besitzt Ihr Krankenhaus eine spezialisierte Neuro-Intensivstation?"

Art	Anzahl n =86	Prozentzahlen bereinigt und gerundet (% von 86 Antworten)
Neurologische Intensivstation	23	27
Keine "Neuro"-Intensivstation	22	26
Gemischte Neuro-Intensivstation	18	21
Neurologische und neurochirurgische Intensivstation	16	19
Neurochirurgische Intensivstation	7	8

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Dann wurde erfragt, wie die Intensivstation am besten zu kategorisieren sei.
Von den 51 spezialisierten neurologischen Intensivstationen antworteten 36 (70%), von den spezialisierten neurochirurgischen Intensivstationen 8 (38%) und von den verbleibenden

154 Intensivstationen antworteten 41 (27%). Diese letzteren 41 Stationen wurden anhand der gegebenen Antworten in 13 gemischte Neuro-Intensivstationen ohne direkte Trennung zwischen neurologischem und neurochirurgischem Fachgebiet, 15 internistische und 13 operative-/anästhesiologische Intensivstationen eingeteilt. Die beiden letzteren gaben an, neurologische und neurochirurgische Patienten zu behandeln. Siehe auch Tabelle 7.

Tabelle 7 Rücklauf auf die Frage: "Wie kann man Ihre Intensivstation am besten kategorisieren?"

Art	Anzahl N = 85	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 85 Antworten)
Neurologische Intensivstation	36	42
Medizinische Intensivstation mit Behandlung von Neuro-Patienten	15	18
Gemischte Neuro-Intensivstation ohne Fachgebietstrennung	13	15
Operative Intensivstation mit Behandlung von Neuropatienten	13	15
Neurochirurgische Intensivstation	8	9

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Um die Größe der Station einzuschätzen, wurde außerdem die zur Verfügung stehende Bettenanzahl erfragt.
Die Bettenanzahl war wie folgt: 44 (53%) der antwortenden Stationen hatten mehr als 12 Intensivbetten, 38 (46%) 8-12 und eine (1%) hatte weniger als acht Betten. Siehe auch Tabelle 8.

Tabelle 8 Rücklauf auf die Frage: "Wie viele Betten hat Ihre Intensivstation?"

Art	Anzahl n= 83	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 83 Antworten)
<8 Betten	1	1
8-12 Betten	38	46
>12 Betten	44	53

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Des Weiteren sollte die genaue Fachzuordnung der Intensivstation erfragt werden.
Als neurologisch wurden 15 (14%), als neurochirurgisch wurden 13 (21%), als anästhesiologisch wurde 22 (35%), als internistisch 11 (17%) und als chirurgisch 2 (3%) der Stationen eingeordnet. Siehe auch Tabelle 9.

Tabelle 9 Rücklauf auf die Frage: "Welchem Fach/Fächern wird Ihre Intensivstation zugeordnet?"

Art	Anzahl n=63	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 63 Antworten)
Anästhesiologie	22	35
Neurologie	15	24
Neurochirurgie	13	21
Innere Medizin	11	17
Chirurgie	2	3

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Neben der Fachzuordnung der Station wurde nach der Facharztausbildung des Leiters der Intensivstation gefragt.
Hier waren Mehrfachantworten möglich, daher resultierten n=124 Antworten. In den meisten Fällen besitzt der Leiter der Intensivstation die Facharztbezeichnung Neurologie (n= 58, 47%), dann in absteigender Reihenfolge in 28 (23%) Anästhesiologie, 20 (16%) Neurochirurgie, 12 (10%) Innere Medizin, und weitere nicht näher spezifizierte Gebiete in 6 Antworten (5%). Siehe auch Abbildung 9.

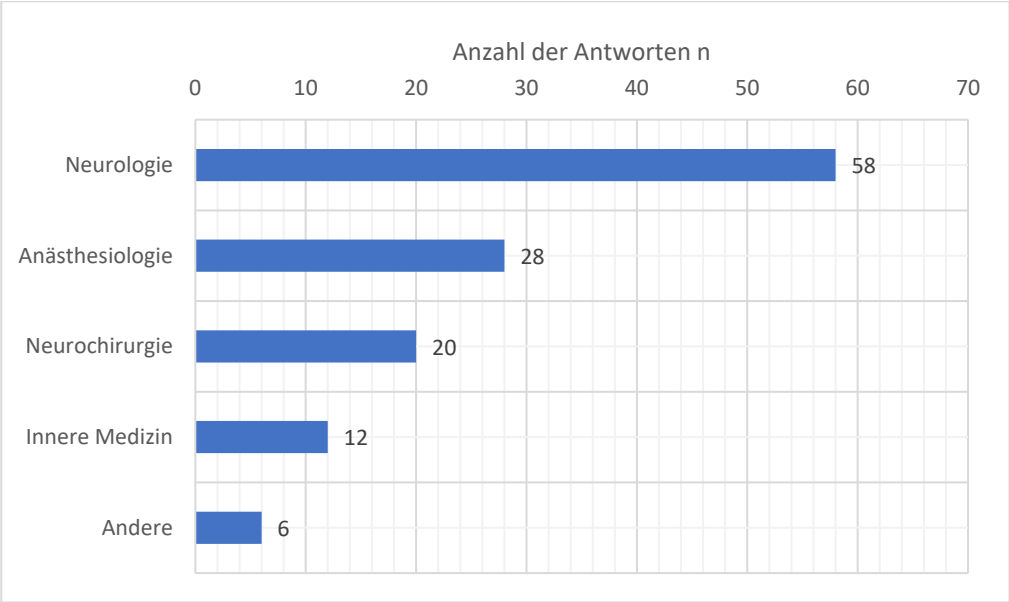


Abbildung 9 Rücklauf auf die Frage: "Welche Facharztausbildung haben Sie, bzw. die Leitung der Intensivstation?"
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten (Mehrfachantworten möglich).

Auch wurde erfragt, welche Fachrichtungen unter den ständigen Mitarbeitern vertreten waren.
Hier waren Mehrfachantworten möglich, daher resultierten n=166 Antworten.
Zur ärztlichen Zusammensetzung: Die Neurologie ist dabei am häufigsten vertreten (n=63, 38%), dann in absteigender Reihenfolge folgen die Anästhesiologie (n=42, 25%), die Neurochirurgie (n=29, 17%), die Innere Medizin (n=20, 12%), die Chirurgie (n=9, 5%), und 3 (2%) weitere nicht näher angegebene. Siehe auch Abbildung 10.

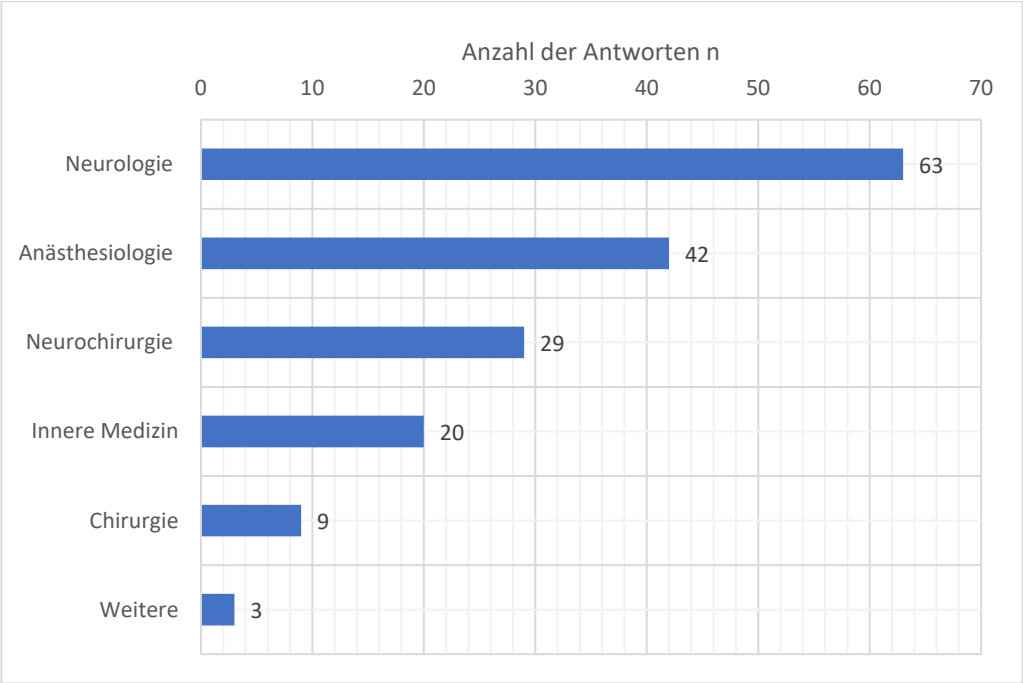


Abbildung 10 Rücklauf auf die Frage: "Zu den ständigen Mitarbeitern auf der Intensivstation gehören Vertreter folgender Fachrichtungen an:"
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten (Mehrfachantworten möglich).

3.3 Spezieller Teil

Hier folgen zunächst die Antworten auf die Fragen zur Nutzung von Narkosegasen.
Von den Teilnehmenden (n=81) bejahten die Mehrzahl, nämlich 53 (65%) die Nutzung von Narkosegasen auf ihrer Intensivstation, 28 (35%) gaben an, kein Narkosegas zu nutzen. Siehe auch Tabelle 10.

Tabelle 10 Rücklauf auf die Frage: "Nutzen Sie inhalative Sedierung auf der Intensivstation?"

Art	Anzahl n=81	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 81 Antworten)
Ja	53	65
Nein	28	35

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Den Teilnehmenden wurden nun entweder die Fragebögen für Nutzer oder die für Nicht-Nutzer dargeboten. Dies war im Programm so programmiert, um die beiden Gruppen nicht zu mischen.

Die Darstellung hier beginnt mit den 2 Fragen für die Teilnehmenden, die angaben keine Narkosegase einzusetzen. Die Fragen lauteten “Hätten Sie prinzipiell Interesse Narkosegase auf Intensivstation einzusetzen und sehen in deren Nutzung eine Relevanz?” und “Können Sie bitte kurz nennen, warum Sie kein Narkosegas zur Sedierung einsetzen?”

Bezüglich des Interesses an der Nutzung ergab sich, dass von den 28 (35%) Antwortenden, die keine Narkosegase nutzen, 17 (61%) prinzipiell Interesse an der Nutzung und 11 (39%) kein Interesse an der Nutzung hätten. Siehe auch Tabelle 11 und Abbildung 11.

Tabelle 11 Rücklauf auf die Frage: “Hätten Sie prinzipiell Interesse Narkosegase auf Intensivstation einzusetzen und sehen in deren Nutzung eine Relevanz?”

Art	Anzahl n=28	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 28)
Ja	17	61
Nein	11	39

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antworten und in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

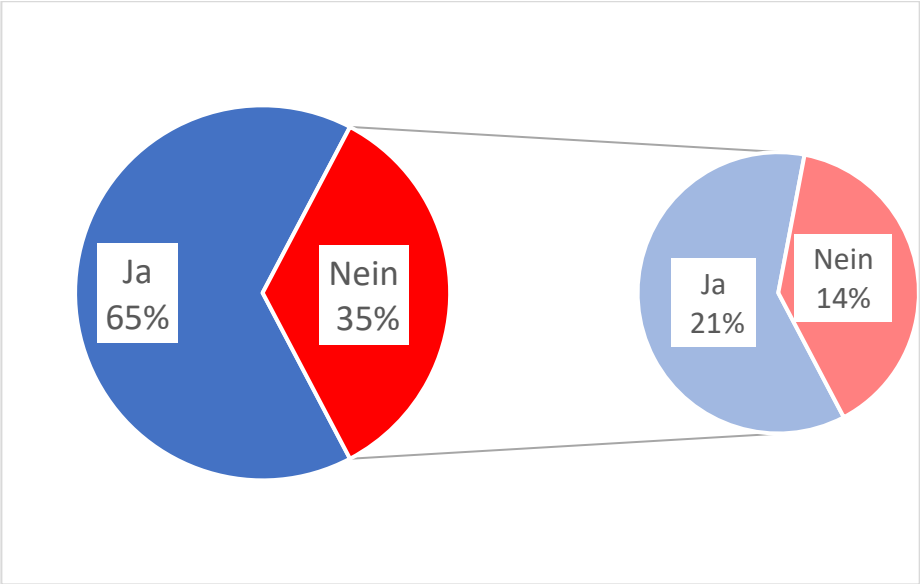


Abbildung 11 Graphische Darstellung der Auswertung auf die Frage: "Hätten Sie prinzipiell Interesse Narkosegase auf Intensivstation einzusetzen und sehen in deren Nutzung eine Relevanz?"
Im linken Kreisdiagramm wird die prozentuale Verteilung der Nutzer und Nichtnutzer von Narkosegasen dargestellt (Antworten auf die Hauptfragestellung), im rechten Diagramm wird aus den Nicht-Nutzern die prozentuale Verteilung des Interesses oder Desinteresses an der Verwendung von Narkosegasen abgebildet.

In der zweiten Frage an diese Teilnehmergruppe wurde nach den Gründen der Nichtnutzung gefragt.
Mehrfachantworten bei der Angabe, warum kein Narkosegas genutzt wird, waren möglich, daher resultierten n=54 Antworten, bei 28 Stationen die angaben, kein Narkosegas zu nutzen. Die Prozentangaben hier sind auf die Anzahl der Teilnehmer (n=28) bezogen und addieren sich daher auf >100%. Als häufigster Grund der Nichtnutzung wurde ein Fehlen der notwendigen Ausrüstung angegeben (n=19, 68%). Als weitere Gründe wurden ein fehlender Nutzen der Anwendung von inhalativen Sedativa gesehen (n=6, 21%), eine fehlende Akzeptanz im Team (n=6, 21%), die Befürchtung vor unerwünschten Wirkungen (n=5, 18%), höhere Kosten (n=5, 18%), Mehraufwand (n=8, 29%) sowie Umweltprobleme (Treibhausgase) (n=4, 14%). Siehe auch Tabelle 12.

Tabelle 12 Rücklauf auf die Frage: "Können Sie bitte kurz nennen, warum Sie kein Narkosegas zur Sedierung einsetzen?"

Art	Anzahl N	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 28 Teilnehmern)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 53 Antworten)
Es gibt für Narkosegase keinen Grund	6	21	11
Fehlende technische Ausstattung	19	68	36
Fehlende Akzeptanz im Team	6	21	11
Befürchtung vor unerwünschten Wirkungen	5	18	9
Höhere Kosten	5	18	9
Mehraufwand	8	29	15
Umweltprobleme (Treibhausgase)	4	14	8

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antwortenden, in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antwortenden und in der 4. die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Nun folgen die Fragen, deren Beantwortung bei Antwort "Ja" in der Frage "Nutzen Sie inhalative Sedierung auf der Intensivstation?" möglich und vorgesehen war.

Zunächst wurde erfragt, welche Gase genutzt werden.
Mehrfachantworten waren möglich, daher resultierten 60 Antworten bei 53 Teilnehmenden, die eine Nutzung von Narkosegasen angaben. Die Prozentangaben hier sind auf die Anzahl der Teilnehmer (n=53) bezogen und addieren sich daher auf >100%. Gründe warum welches Gas genutzt wurde, wurden nicht erfragt. Auf 53 (65%) der Stationen werden Narkosegase, davon Isofluran 43 (81%), Sevofluran 15 (28%), Desfluran 2 (4%), eingesetzt. Siehe auch Tabelle 13.

Tabelle 13 Rücklauf auf die Frage: "Welche(s) Gas(e) setzen Sie ein?"

Art	Anzahl n	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 53 Teilnehmern)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 60 Antworten)
Isofluran	43	81	72
Sevofluran	15	28	25
Desfluran	2	4	3

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antwortenden, in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antwortenden und in der 4. die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Nun wurde erfragt, welcher Applikator/ welche Applikationsform genutzt wird.
Mehrfachantworten waren möglich. Die Prozentangaben hier sind auf die Anzahl der Teilnehmer (n=53) bezogen und addieren sich daher auf >100%. Der Einsatz eines Anästhesiekreisteils aus dem Operationssaal ist für eine langfristige Sedierung nicht sinnvoll und wurde hier auch nicht erfragt. Die meisten Teilnehmer verwenden das Gerät Sedaconda / AnaConDa® (Sedana Medical, Stockholm, Schweden) (51, 96 %) und sieben das Gerät Mirus™ (TIM Medical, Koblenz, Deutschland) (13 %). Siehe auch Tabelle 14.

Tabelle 14 Rücklauf zu der Frage: "Welche Applikationsform nutzen Sie?"

Art	Anzahl N	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 53 Teilnehmern)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 58 Antworten)
AnaConDa®/SedaConDa®	51	96	88
Mirus™	7	13	12

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antwortenden, in der 3. wird die prozentuale Verteilung der Antwortenden und in der 4. die prozentuale Verteilung der Antworten gezeigt.

Als nächstes werden die Antworten auf die Frage "Beobachten Sie Schwierigkeiten in der Handhabung bzw. vermehrt Komplikationen im Vergleich zur iv-Sedierung?" wiedergegeben.
Es gaben von 53 Teilnehmern 40 (75%) keine Komplikationen an, während Komplikationen von 13 von 53 Teilnehmern (25%) angegeben wurden. Siehe auch Abbildung 12.

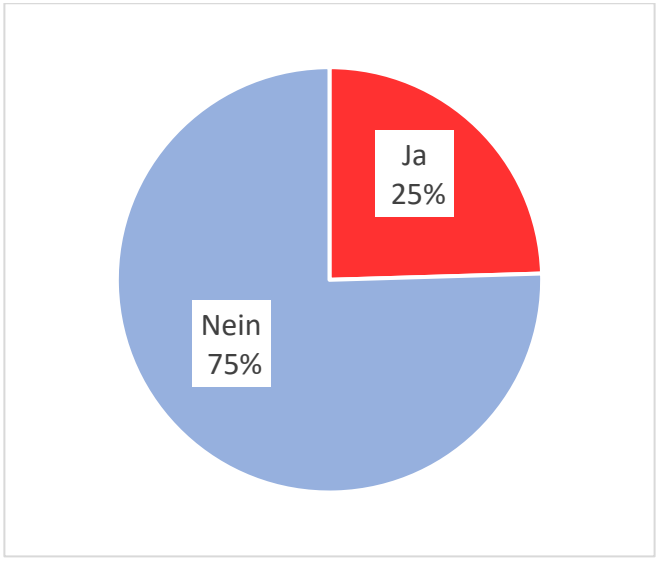


Abbildung 12 Graphische Darstellung im Kreisdiagramm mit prozentualer Verteilung der Antworten auf die Frage: "Beobachten Sie Schwierigkeiten in der Handhabung bzw. vermehrt Komplikationen im Vergleich zur iv.-Sedierung?

Wenn im vorherigen Punkt "Beobachten Sie Schwierigkeiten in der Handhabung bzw. vermehrt Komplikationen im Vergleich zur iv.-Sedierung?" die Frage mit "Ja" beantwortet wurde, wurden spezifische Komplikationen erfragt und konnten als Freitext eingegeben werden.

Mehrfachantworten waren möglich, daher resultieren bei 13 Teilnehmern die diese Frage mit ja beantwortet hatten 18 Antworten. Am häufigsten wurden Hypotension und Mydriasis in je 5 Antworten, Decarboxylierungsstörungen, ICP-Anstieg, Magen-Darm-Funktionsstörungen und technische Schwierigkeiten mit der AnaConDa® in je 2 Antworten berichtet. Siehe auch Abbildung 13.

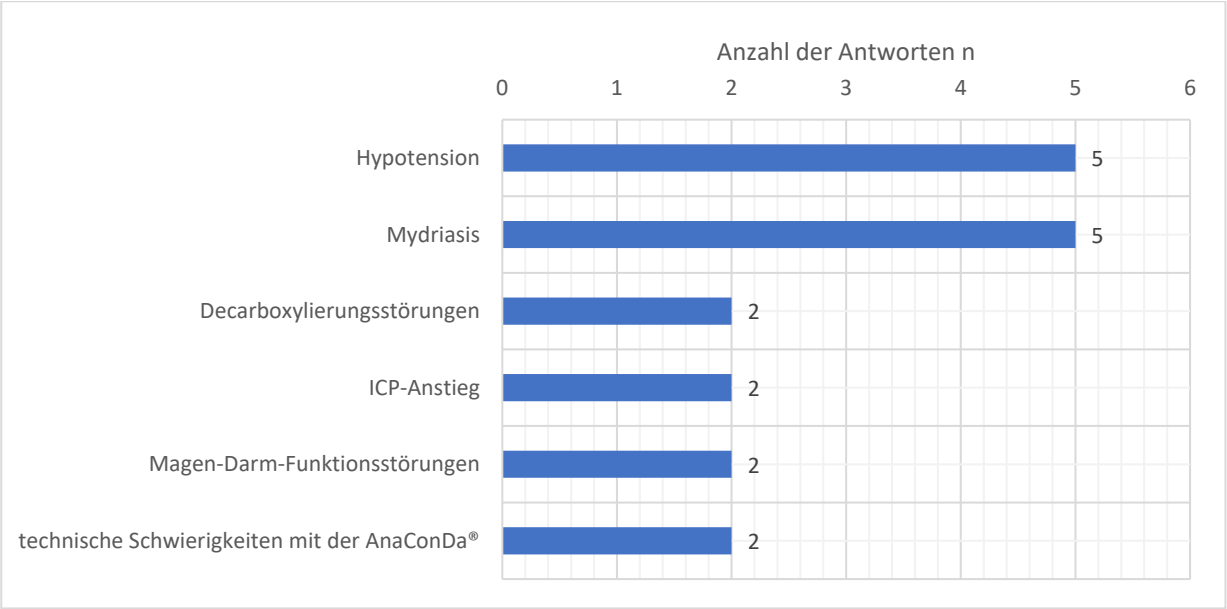


Abbildung 13 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: "Können Sie bitte typische Probleme bei der Handhabung bzw. Komplikationen kurz spezifizieren."
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten.

Nun wurden spezifische Indikationen und Kontraindikationen erfragt.
Es folgen zuerst die spezifischen Indikationen.
Mehrfachantworten waren möglich. Es resultierten 149 Antworten der 53 Teilnehmer, die angaben inhalative Sedierung zu benutzen. Die Prozentangaben hier sind auf die Anzahl der Teilnehmer (n=53) bezogen und addieren sich daher auf >100%. Bezüglich der spezifischen Indikationen fanden sich die meisten Antworten der Teilnehmenden (32/53, 70%) für eine Verwendung inhalativer Sedativa beim Status epilepticus, dann nachfolgend gaben 21 / 53 (40%) der Teilnehmenden an, dass sie keine spezifischen Indikationen für die Anwendung haben. Siehe auch Abbildung 14.

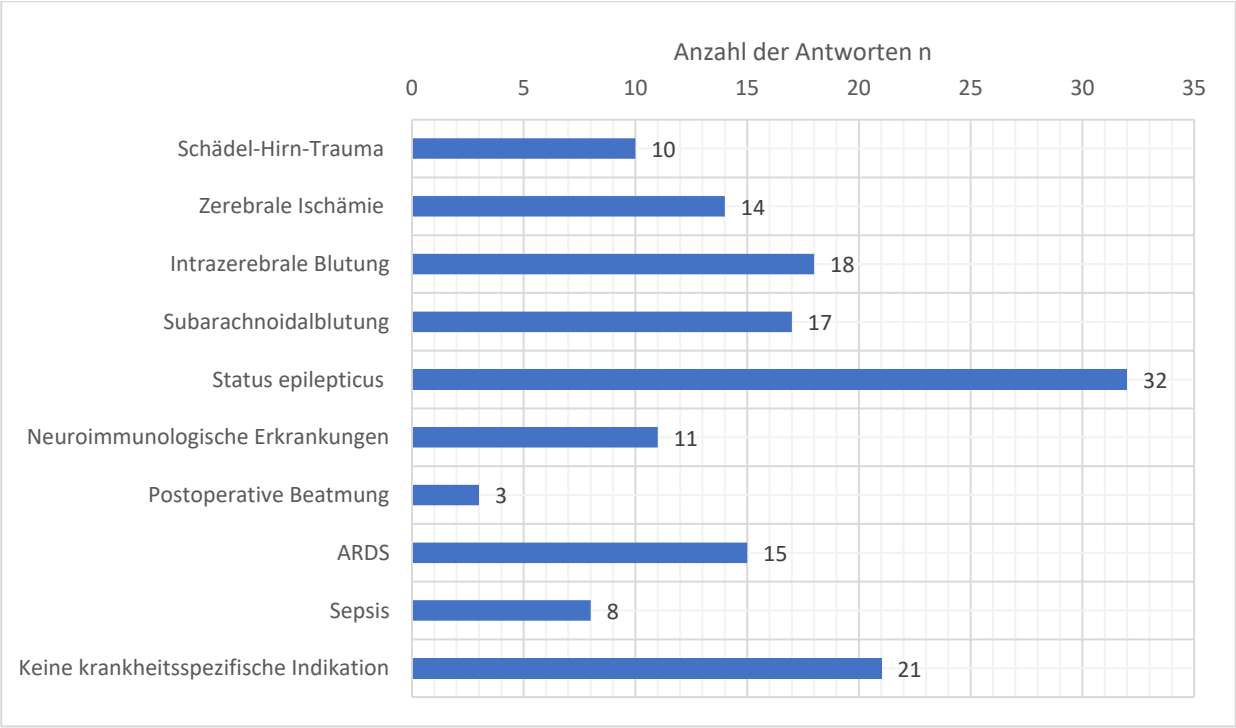


Abbildung 14 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: "Bei welchen Krankheitsbildern setzen Sie Narkosegase ein?"
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten.

Es folgen die Antworten auf die Frage: „Bei welchen Krankheitsbildern würden Sie kein Narkosegas einsetzen?" um zu ermitteln ob die Teilnehmenden besondere Erkrankungsgruppen bewusst nicht mit inhalativen Sedativa behandeln.
Mehrfachantworten waren möglich. Es resultierten 85 Antworten der 53 Teilnehmer, die angaben inhalative Sedierung zu benutzen. Von den 53 Antwortenden gaben 26 (49 %) an, dass sie keine Kontraindikationen für die Verwendung von inhalativen Sedativa haben. Siehe auch Abbildung 15.

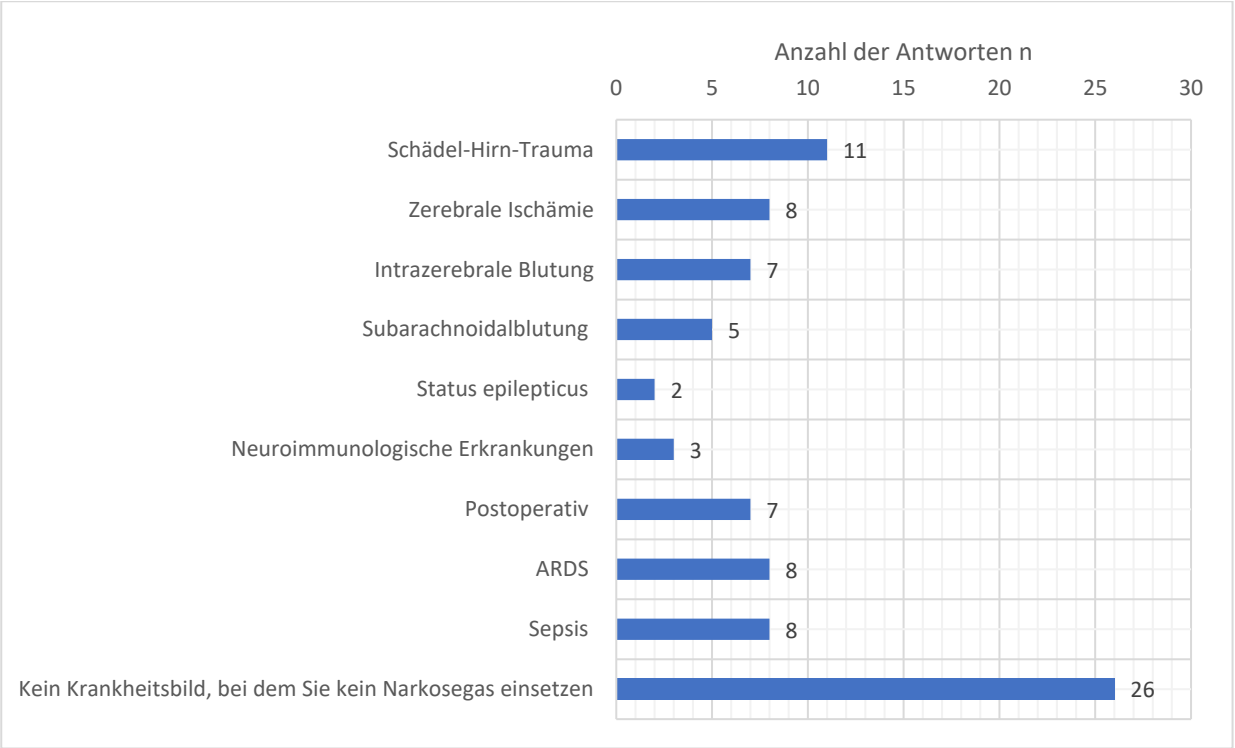


Abbildung 15 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: "Bei welchen Krankheitsbildern würden Sie kein Narkosegas einsetzen?"
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten.

Außerdem wurden Fragen zur Nutzung von speziellem Neuromonitoring in Bezug auf den Einsatz inhalativer Sedativa gestellt.
Von den 50 Antwortenden gaben 48 (96%) an spezifisches Neuromonitoring zu nutzen.
Siehe auch Tabelle 15.

Tabelle 15 Rücklauf auf die Frage: "Nutzen Sie spezielles Neuromonitoring?"

Art	Anzahl N	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 50)
Ja	48	96
Nein	2	4

In der ersten Spalte ist die originale Antwortmöglichkeit (Einfachantwort) genannt, in der 2. die Anzahl n der Antwortenden und in der 3. wird die prozentuale Verteilung gezeigt.

Es folgen nun die Antworten derer, die angaben ein spezielles Neuromonitoring zu verwenden. Eine Beantwortung dieser Frage war nur bei Antwort “Ja” in der Frage “Nutzen Sie spezielles Neuromonitoring?” möglich.

Mehrfachantworten waren möglich, die Prozentangaben hier sind auf die Anzahl der Teilnehmer, die ein spezielles Neuromonitoring nutzen (n=48) bezogen und addieren sich daher auf >100%. Es resultierten n=84 Antworten von den 48 Teilnehmenden, die eine Nutzung von speziellem Neuromonitoring angaben. Spezialisiertes Neuromonitoring wurde von 48 der 50 Teilnehmer genutzt, 20 von diesen 48 (42%) gaben an, dass dies nicht zwingend erforderlich sei. Die häufigsten Antworten zu verwendeten Modalitäten waren EEG (n=24, 50%) und ICP-Messung (n=17, 35%). Siehe auch Abbildung 16.

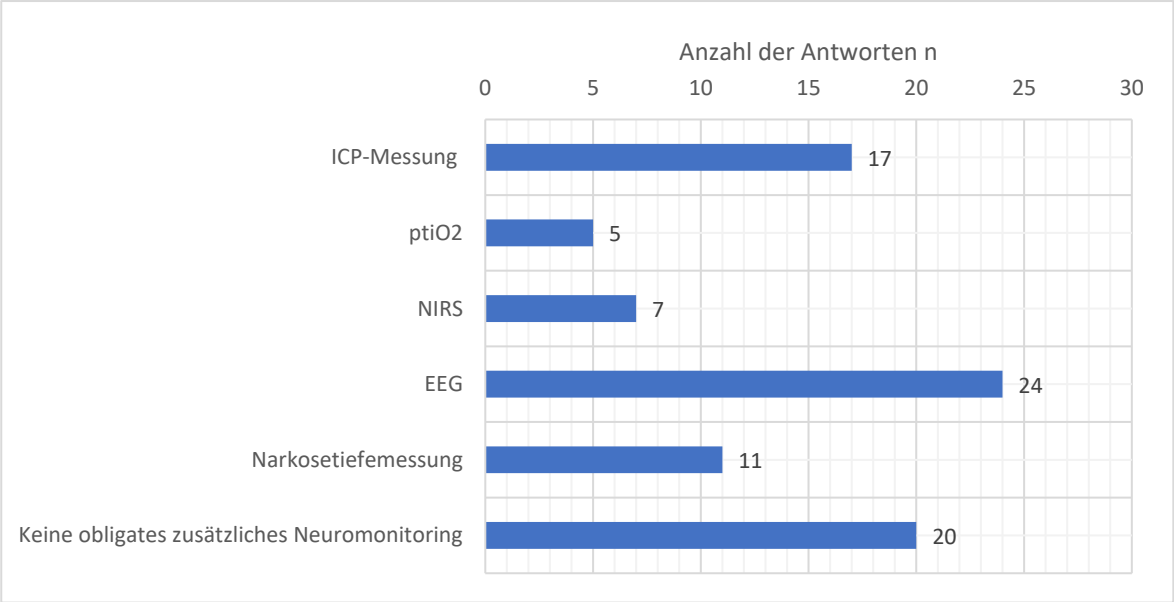


Abbildung 16 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: “Welches Neuromonitoring ist für Sie obligat bei der Nutzung von Narkosegasen?”
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten.

Auch wurde erfragt, wie die Sedierungstiefe unter Sedierung mit Narkosegasen geregelt wurde.

Mehrfachantworten waren möglich, es resultierten n=84 Antworten. Für das Monitoring tiefer Sedierung wurde in 44 Fällen (44/53 Teilnehmern, 83%) klinische Parameter wie der RASS, in 21 prozessiertes EEG (21/53 Teilnehmern, 40%) und in 19 Mehrkanal-EEG (19/53 Teilnehmern, 36%) angegeben. Siehe auch Abbildung 17.

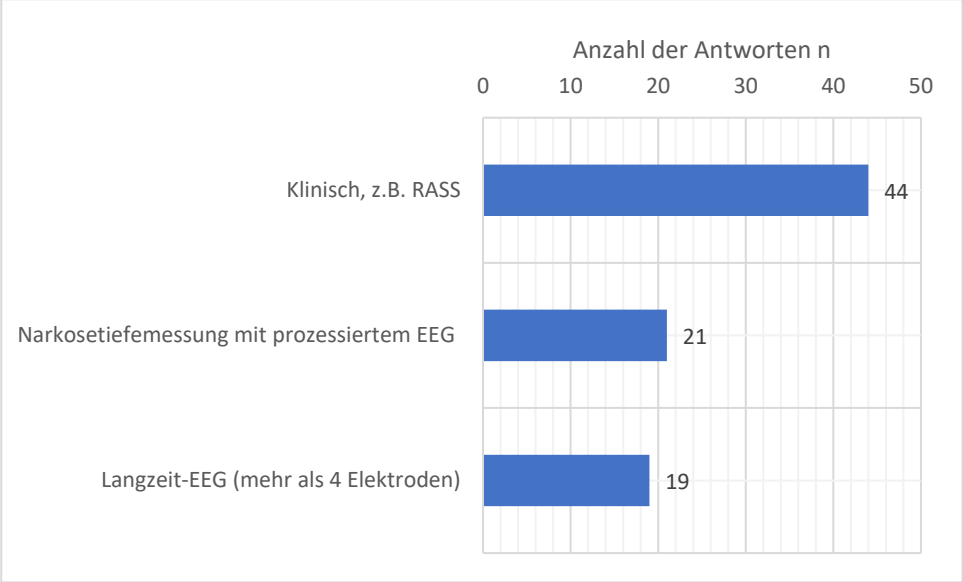


Abbildung 17 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: "Wie steuern Sie die Sedierungstiefe während einer Sedierung mit Narkosegasen?"
Auf der vertikalen Achse ist die originale Antwortmöglichkeit (Mehrfachantworten möglich) genannt, in der horizontalen Achse die Anzahl n der Antworten.

Als letztes wurde erfragt, wie viele Applikatoren auf den Stationen vorhanden waren, und ob diese als ausreichend betrachtet wurden.
Bei der Frage wie viele Applikatoren vorhanden waren resultierten 50 Antworten (= 50 Teilnehmer), es war nur die Eingabe von natürlichen Zahlen (einschließlich der 0) möglich. Im Mittel besitzen die Stationen 2,5 Applikatoren [Minimum 1 und Maximum 12]. Dies ist in Tabelle 16 dargestellt. Von den Antwortenden gaben 14 (27%) an, mehr Applikatoren gebrauchen zu können, während 37 (73%) ihre Anzahl als ausreichend ansahen. Dies ist als Kreisdiagramm in Abbildung 18 dargestellt.

Tabelle 16 Auswertung der Frage: "Wie viele Patienten können Sie gleichzeitig mit Narkosegasen sedieren?"

Summe aller Applikatoren	186
Durchschnitt	3,71
Minimum	1
1. Viertelwert (Q1 unteres Quartil)	2
2. Viertelwert (mittleres Quartil) / Median	2,5
3. Viertelwert (Q3 oberes Quartil)	5,25
Maximum	12

Es ist oben die Summe aller angegebenen Applikatoren (186) dargestellt, sowie die Werte für den Durchschnitt, das Minimum, Maximum und die Quartilen.

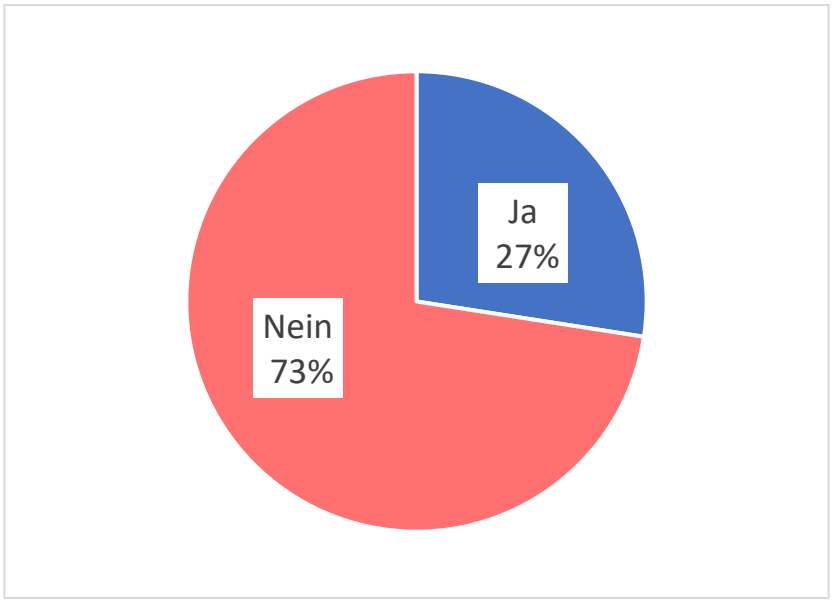


Abbildung 18 Graphische Darstellung im Kreisdiagramm mit prozentualer Verteilung der Antworten "ja/nein" auf die Frage: "Würden Sie gerne mehr Patienten gleichzeitig behandeln können?"

4 Diskussion

Diese Studie zeigte, dass die Anwendung der inhalativen Sedierung bei Neuro-Intensivpatienten von einer relevanten Anzahl neurologischer, neurochirurgischer, anästhesiologischer und internistischer Intensivstationen in Deutschland genutzt wird. Darüber hinaus waren die meisten Teilnehmer, die keine inhalativen Sedativa verwendeten, daran interessiert, diese zu verwenden. Isofluran wird von den meisten verwendet, gefolgt von Sevofluran. Nur 1/4 der Teilnehmer, die inhalative Sedativa verwendeten, beobachteten unerwünschte Wirkungen; keiner berichtete über lebensbedrohliche Nebenwirkungen. Als Gründe für die Nichtnutzung wurden als zumeist das Fehlen der notwendigen Ausstattung und der höhere technische Aufwand benannt.

4.1 Teilnehmer

Das Verzeichnis der Intensivstationen, die Neuro-Intensivpatienten versorgen, ist eine freiwillige Liste von Krankenhäusern und Intensivstationen der DGNI und keine offizielle Liste der Regierung oder des Deutschen Krankenhausbundes. Daraus folgt, dass die angeschriebenen Leiter der Einheiten nicht der Grundgesamtheit aller Intensivstationen mit Behandlung neurologischer Patienten entsprechen kann. Auch ist in der Auflistung keine Graduierung der Patienten möglich, so kann es sein, dass zahlreiche der angeschriebenen Leiter der Intensivstationen keine so schwer erkrankten neurologischen Patienten behandeln, dass die Überlegung einer tiefen Sedierung zutreffen würde. Die hier vorgelegten Ergebnisse des Surveys können also nur als relativ betrachtet werden.
Einschränkend zum aktuellen Survey ist außerdem zu erwähnen, dass o.g. Liste der DGNI zuletzt von Oktober 2011 bis Dezember 2012 aktualisiert wurde und keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Daher wurde zusätzlich jeder Eintrag der Liste der DGNI gegen die Internetseite der jeweiligen Klinik gegengeprüft. Eine vollständige Erfassung der relevanten Stationen oder Aktualität der entsprechenden Adressen konnte auch damit nicht sicher gewährleistet werden.

Die meisten gelisteten Stationen sind interdisziplinär (69%) und befinden sich in Krankenhäusern der Primärversorgung. Von diesen wurde der neurologische oder neurochirurgische Abteilungsleiter aufgeführt, obwohl er die Intensivstation nicht selbst leitete. Es ist daher davon auszugehen, dass viele der angeschriebenen Personen nicht in der Versorgung von schwer hirngeschädigten Patienten tätig sind und aus diesem Grund nicht an der Umfrage teilgenommen haben. Potentiell auch dadurch ergab sich eine recht niedrige Rücklaufrate von 39%. Ein Non-Responder-Bias ist daher nicht auszuschließen.

Die mit Abstand meisten Antworten kamen von Maximalversorgern oder universitären Krankenhäusern (86%) mit mehr als 8 Intensivbetten auf der einzelnen Station. Dies kann daran liegen, dass diese eher über die Möglichkeit einer Spezialisierung in Fachgebiete und z.B. dem Vorhandensein einer speziellen Neuro-Intensivstation verfügen und damit eher an der Behandlung von Neuro-Intensivpatienten beteiligt sind.

Außerdem gab die Mehrzahl der Antwortenden (64, 74%) das Vorhandensein einer oder mehrerer spezialisierter Neuro-Intensivstationen an, was höher ist, als an der Gesamtheit der Befragten zu erwarten wäre (in der Liste der DGNI sind nur 72 von 226 (32%) Stationen als neurologisch oder neurochirurgisch klassifiziert). Damit ist ebenfalls anzunehmen, dass v.a. Stationen mit der tatsächlichen Behandlung von Neuro-Intensivpatienten antworteten und somit die Zielgruppe doch erreicht wurde. Es ist daher davon auszugehen, dass trotz der mäßigen Rückmeldungen (89 von 226, 39%) eine signifikante Anzahl der relevanten Kliniken, die schwer hirnverletzte Patienten behandeln, auf die Umfrage antworteten.

4.2 Verwendung inhalativer Sedativa

Die vorliegende Studie deutet auf einen relevanten Einsatz von inhalativen Sedativa in Deutschland bei der Behandlung von schwer hirnverletzten Patienten hin, unabhängig von der Facharztausbildung des Intensivmediziners. In der hier vorgestellten Studie gaben die Mehrzahl (65%) eine Nutzung von Narkosegasen an und weitere 17 von 28 Teilnehmern, die kein Narkosegas verwendeten, hatten Interesse an der Nutzung.
Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu einer französischen Beobachtungsstudie, in der die Art von Sedativa beobachtet wurde, die in einer eintägigen Beobachtung (Punktprävalenz- Studie) des Sedierungsmanagements bei hirnverletzten Patienten auf 30 Intensivstationen in Frankreich verwendet wurden, wo keiner der Patienten mit inhalativen Sedativa behandelt wurde (Poignant S et al, 2022).
Dies könnte ein Zufallseffekt sein, da nur eine Punktprävalenz erhoben wurde, da die eine andere französische Umfrage von Blondonnet et al. mit 187 teilnehmenden Intensivstationen über die Verwendung von inhalativen Sedativa bei einem gemischten Kollektiv, aber auch bei hirnverletzten Patienten berichtete (Blondonnet R et al, 2021) oder auch der Tatsache geschuldet sein, dass nur eine geringe/ selektive Anzahl an Patienten mit inhalativen Sedativa behandelt.
So geben in der o.g. Studie von Blondonnet et al. zwar 73% (137/187) der Befragten an, Kenntnisse über inhalative Sedierung zu haben, aber eine routinemäßige Nutzung wurde

nur von 21% berichtet, und 75% der Nutzer gaben an, weniger als 20 Patienten pro Jahr mit Narkosegasen zu behandeln und 63% tun dies weniger als fünf Jahre.
Es wurden keine weiteren Veröffentlichungen in anderen Ländern über den Einsatz von inhalativen Sedativa auf der Intensivstation, insbesondere nicht bei hirnverletzten Patienten ermittelt.
Die aktuelle hier vorgelegte und die französische Umfrage zeigten jedoch, dass inhalative Sedativa verwendet werden, obwohl es keine großen vergleichenden randomisierten Studien gibt und auch die europäische Zulassung der Substanz Isofluran erst kürzlich erfolgte (Meiser A et al, 2021)[4]. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit, diese Substanzen in Hinblick auf den Einsatz bei Neuro-Intensivpatienten weiter zu untersuchen.

4.3 Begründung der Nichtnutzung

Als häufigster Grund der Nichtnutzung wurde ein Fehlen der notwendigen Ausrüstung angegeben (n=19, 68%). Dies mag an der Notwendigkeit des Einsatzes spezifischer Applikatoren und damit des höheren technischen Aufwandes und/ oder höherer Kosten liegen. Der höhere technische Aufwand/ Mehraufwand wurde in 8 Antworten (29%) und die höheren Kosten in 5 (18%) Antworten als Grund der Nichtnutzung genannt. Der Aufbau des Reflexionssystems ist mit höherem Aufwand verbunden, bei regelmäßiger Nutzung und Kenntnis des verwendeten Systems, sollte dieser jedoch tragbar sein.
Bezüglich der Kosten zwischen intravenöser und inhalativer Sedierung sind unterschiedliche Angaben in Fallberichten/ kleinen Studien zu finden. So scheinen (wenn auch bei unterschiedlichen Sedierungszielen und Patientengruppen) Midazolam und Propofol günstiger als inhalative Sedativa mit einem Reflexionssystem (v.a durch die höheren Gerätekosten) zu sein (Bisbal M et al, 2011; L'her E et al, 2008; Meiser A et al, 2003; Röhm KD et al, 2008).
In den beschriebenen Untersuchungen fehlen aber konkrete Angaben, ob die Anschaffungskosten der Geräte, denn auch für die i.v. Sedierung sind Perfusoren notwendig, sowie das Verbrauchsmaterial bei beiden Gruppen komplett und vergleichend eingerechnet wurde. Es ist weiter zu untersuchen, ob durch eine kürzere Zeit bis zur Extubation und kürzeren intensivstationären Aufenthalt die höheren Kosten für die Sedation sich amortisieren. Es ist außerdem beschrieben, dass bei schwierig zu sedierenden Patienten mit z.B. einer Alkohol- und/ oder Drogenananmese und Versagen anderer Substanzen, mit Inhalationsanästhetika eine adäquate Sedierung ermöglicht wurde (Meiser A & Laubenthal H, 2005). Bei solchen Patienten könnte durch eine geringere Menge an verwendeten Substanzen ein Kostennutzen und eine insgesamt angenehmere und nebenwirkungsärmere Sedierung erreicht werden.

Als weitere Gründe wurden ein fehlender Nutzen der Anwendung von inhalativen Sedativa (n=6, 21%), eine fehlende Akzeptanz im Team (n=6, 21%), die Befürchtung vor unerwünschten Wirkungen (n=5, 18%), sowie Umweltprobleme (Treibhausgase) (n=4, 14%) gesehen. Als Begründung der Angabe des fehlenden Zusatznutzens und auch der fehlenden Akzeptanz ist a.e. die bereits etablierte Anwendung intravenöser Sedativa im Gegenzug der relativ neuen Anwendung von inhalativen Sedativa anzunehmen. Auf die möglichen Nebenwirkungen wird unten näher eingegangen.

Bezüglich des Umwelteinflusses ist zu sagen, dass die hochfluorierten Gase Sevofluran, Desfluran und Isofluran Treibhausgase, ozonabbauende Mittel oder beides sind. Desfluran und Sevofluran werden wegen der vollständigen Fluorierung als weniger schädigend auf die Ozonschicht eingeschätzt als chlorierte Inhalationsanästhetika wie Isofluran (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 110–112). Die durchschnittliche Konzentration der Narkosegase im Patientenzimmer beträgt jedoch weniger als 2 ppm, was als maximale Arbeitsplatzkonzentration, abgekürzt MAK (festgesetzter Wert, ab der besondere Maßnahmen zum Gesundheitsschutz ergriffen werden müssen) für Isofluran festgelegt wurde. Für Sevofluran wurde noch kein Grenzwert festgestellt (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 111).

Daher sollten bei korrekter Benutzung und Nutzung von Restgaskanistern Narkosegase nur in geringem Maße in die Umwelt entweichen (Herzog-Niescery J et al, 2018; Herzog-Niescery J et al, 2019). Die Restgaskanister können einem Recyclingprozess zugeführt werden, so dass die Narkosegase und auch die Aktivkohle wieder in den Nutzungskreislauf zurückkommen. Insgesamt ist daher von einer geringen Gefährdung am Arbeitsplatz und verglichen mit aus industriell oder privaten Haushalten freigesetzten Treibhausgasen geringen Anteil der Inhalationsanästhetika daran auszugehen. Auch muss erwähnt werden, dass auch bei intravenösen Sedativa eine Abwasserbelastung mit Abbauprodukten (z.B. Phenolderivaten) entsteht (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 121).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen des französischen Surveys, die meistgenannte Antwort war dort ebenfalls ein Fehlen der notwendigen Ausrüstung (40%), und auch wie in unserem Survey wurden häufig fehlendes Interesse/ kein Zusatznutzen (37%) und höhere Kosten benannt (20%), zusätzlich wurden noch von 35% eine fehlende Erfahrung mit der Technik benannt (Blondonnet R et al, 2021).

4.4 Art des inhalativen Anästhetikums

Die Teilnehmenden der Umfrage verwenden meist Isofluran (81%) als inhalatives Sedativum. Sevofluran wurde von 28% und Desfluran von 4% eingesetzt.

Im Gegensatz dazu wurde in der französischen Studie von Blondonnet et al. Sevofluran (88%) vor Isofluran (20%) verwendet, Gründe für diese Präferenz wurden nicht angegeben (Blondonnet R et al, 2021).

Anhand der aktuellen Studienlage scheint Isofluran, insbesondere bei Neuro-Intensivpatienten, bevorzugt zu sein. So fand sich bei der Untersuchung eines Kollektivs von 19 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen Isofluran als sicher in Hinblick auf den ICP mit einer bekannten senkenden Wirkung auf den mittleren arteriellen Druck (MAP) und den zerebralen Perfusionsdruck (CPP) (Bösel J et al, 2012). Die Senkung des MAP ist allen Sedativa in unterschiedlichem Maße inhärent und kann mit vasokonstriktiven Medikamenten behandelt werden (Jerath A et al, 2017; Mo J, 2019; Yassen KA et al, 2023). In einer anschließenden Untersuchung in einem Kollektiv von 25 Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen führte die Applikation von Sevofluran bei 5 dieser Patienten zu einem relevanten Anstieg des ICP und zu einem notwendigen vorzeitigen Stopp der Applikation von Sevofluran. Interessant war, dass nach Umstellung von Sevofluran auf Isofluran bei 2 dieser 5 Patienten kein Anstieg des ICP mehr zu beobachten war (Purrucker JC et al, 2015). In einer Cross-over-Studie mit 13 Patienten mit Subarachnoidalblutungen (SAB) führte die einstündige Behandlung mit Isofluran im Vergleich zu Propofol zu einer Erhöhung des zerebralen Blutflusses bei konstantem ICP (Villa F et al, 2012). In einer weiteren Studie von 7 Patienten mit aneurysmatischer SAB, die aufgrund eines erhöhten ICP einer dekompressiven Hemikraniektomie unterzogen wurden und mit intravenösen Substanzen keine adäquate Analgosedierung erreicht wurde, konnte nach Wechsel auf Isofluran eine adäquate Sedierung ohne relevante Wirkung auf die zerebrale Hämodynamik erreicht werden (Lehmann F et al, 2020).

Es ist zu erwähnen, dass es in einer retrospektiven Studie von Müller et al. bei einem Kollektiv von 36 Patienten mit aneurysmatischer SAB bei 9 dieser Patienten zu einem Abbruch der Sedierung mit Isofluran aufgrund eines erhöhten ICP (5/36) oder erhöhten p_aCO_2 (4/36) kam. Diese Patienten wiesen im Vergleich mit den Patienten ohne ICP Erhöhung oder Hyperkapnie jedoch höhere Beatmungsdruckparameter und eine eingeschränkte Lungencompliance auf, daher konnte aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie und Fehlen einer Kontrollgruppe nicht sicher auf eine Kausalität zwischen inhalativer Sedierung und unerwünscht auftretenden Ereignis geschlossen werden (Müller MB et al, 2023).

Trotz der geringen Anzahl von Patienten in diesen Studien und der o.g. Studie von Müller et al. scheint Isofluran bei Patienten mit potenziell erhöhtem ICP sicher zu sein und gegenüber Sevofluran zu bevorzugen.

Neben der sicheren Anwendung bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen war die Behandlung mit Isofluran bei Patienten mit refraktärem Status epilepticus in einer retrospektiven Untersuchung sicher und effizient (Stetefeld HR et al, 2021).

Dies spiegelt sich in den Ergebnissen dieser Umfrage wider, wo Isofluran das am häufigsten verwendete inhalative Sedativum ist. Die breitere Verwendung von Isofluran wird außerdem dadurch unterstützt, dass es in Europa zugelassen ist und Sevofluran potenziell nephrotoxisch sein könnte (L'Heudé M et al, 2019; Sneyd JR, 2022). Die geringe Verwendung von Desfluran kann an dem geringen Siedepunkt von Desfluran und damit der Unmöglichkeit der Verwendung mit dem ACD liegen, sowie daran, dass es sich um das schwächste der verwendeten volatilen Anästhetika handelt, woraus ein höherer Verbrauch resultiert und damit auch deutlich erhöhten Kosten in der Anwendung ohne einen Mehrwert zu haben. Auch wird durch die stärker vasodilatativen Eigenschaften mit Zunahme des cerebralen Blutflusses und Blutvolumens ein ICP-Anstieg eher als bei Isofluran oder Sevofluran befürchtet (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 97-99).

4.5 Applikationssystem

Die meisten Teilnehmenden (96%) gaben an, dass sie das Sedaconda, früher AnaConDa® genannt, System von Sedana Medical (Stockholm, Schweden) zur Anwendung der inhalativen Sedativa verwenden. Dieses Gerät ist seit Anfang des 21. Jahrhunderts verfügbar und seit 2021 in Kombination mit Isofluran für die Sedierung von Intensivpatienten zugelassen (Meiser A et al, 2021)[24]. Im Gegensatz dazu wurde 2013 der MIRUS-Controller™ (TIM GmbH, Koblenz, Deutschland)[3] eingeführt. Dieser wurde von 13% der Antwortenden eingesetzt. Beide Systeme basieren auf einer unterschiedlichen Handhabung und erfordern unterschiedliche technische Ausstattung (Bellgardt M et al, 2019; Meiser A et al, 2021). Es gab keine Frage nach dem Grund, welches Gerät verwendet wurde. Es ist davon auszugehen, dass das länger verfügbare Gerät häufiger verwendet wird. Auch in der französischen Umfrage (Blondonnet R et al, 2021) wurde deutlich häufiger das AnaConDa® System verwendet (90%), der MIRUS™ von 10%, vermutlich aufgrund der o.g. Gründe[3].

Im Mittel besitzen die Stationen 2,5 Applikatoren, die meisten (73%) gaben ihre Anzahl als ausreichend an. Die geringe, aber zumeist als ausreichend angegebene Anzahl der Applikatoren könnte darin begründet sein, dass nur Patienten, welche eine tiefe Sedierung benötigen oder solche, bei denen mit der i.v. Sedierung keine ausreichende Sedierungstiefe erzielt werden kann, mit Narkosegasen sediert werden und die Narkosegase aktuell eine Nischenlösung oder Back-up Lösung für spezielle Patienten darstellen.

4.6 Unerwünscht auftretende Wirkungen

Nebenwirkungen von Sedativa, intravenös oder inhalativ, sind häufig, insbesondere im Zusammenhang mit kritisch kranken Patienten. In dieser Umfrage wurden von 25% der Antwortenden Probleme bei der Nutzung inhalativer Sedativa angegeben, am häufigsten in je 5 Antworten Hypotension und Mydriasis, in je 2 Antworten wurden Decarboxylierungsstörungen, ein ICP-Anstieg, Magen-Darm-Funktionsstörungen und technische Schwierigkeiten mit der AnaConDa angegeben. Die Studie von Blondonnet et al. ergab eine vergleichbare Nebenwirkungsrate von 28% bei 11 der Befragten. Keine wurde dort als lebensbedrohlich beschrieben (Blondonnet R et al, 2021).

Inhalationsanästhetika haben eine kreislaufdepressive Wirkung und Vasopressoren müssen regelhaft eingesetzt werden, um die vasodilatatische Wirkung sowohl der intravenösen als auch der inhalativen Sedativa zu kompensieren. Vergleichende objektive Untersuchungen zur Notwendigkeit der Vasopressoreneinsatz bei verschiedenenen Sedierungsformen existieren derzeit nicht. Insgesamt scheint aber die hämodynamische Stabilität nicht schlechter als bei Propofol (Mo J, 2019; Yassen KA et al, 2023).

Pupillenveränderungen können zu unnötigen notfälligen Computertomographien (CT) und dadurch zu einer erhöhten Arbeitsbelastung, Exposition gegenüber Röntgenstrahlen und potenziellen Schäden durch den Transport führen. Die tatsächliche Häufigkeit von pupillomotorischen Störungen ist nicht bekannt, wurde aber in Fallberichten erwähnt (Korf EM et al, 2017; Nowak S et al, 2017). Der Mechanismus ist bisher nicht sicher geklärt, könnte aber an den bekannten Pupillomotikstörungen in der Exzitationsphase begründet sein. Auch eine Dosis, ab welcher eine Mydriasis auftreten kann, konnte bisher nicht festgelegt werden. Es bedarf jedoch weiterer Studien, um die Relevanz solcher Ereignisse einzuordnen und ob sie eine Beeinträchtigung der Verwendung von Narkosegasen bedeuten (Korf EM et al, 2017; Nowak S et al, 2017). Das Auftreten pupillomotorischer Störungen wurde bei weniger als 10% der Teilnehmer der aktuellen Umfrage berichtet. Das Wissen um diese Nebenwirkung kann hilfreich sein, um CT-Untersuchungen in dieser Situation kritisch zu indizieren, und die Indikation kann durch multimodales Neuromonitoring unterstützt werden.

Der berichtete Anstieg vom $paCO_2$ ist durch den zusätzlichen Totraum aufgrund des Applikationssystems erklärbar und kann idR. mit einem angepassten höheren Tidalvolumen oder Anpassung der Atemfrequenz behandelt werden. Nützlich ist hier die Totraumerhöhung von dem gemessenen Tidalvolumen abzuziehen, um sicher eine Schädigung der Lunge durch ein Volutrauma zu vermeiden (DGAI, 2017, S. 89-94).

Ein ICP-Anstieg könnte einerseits durch die Grundkrankheit an sich oder die vasodilatativen Eigenschaften der Inhalationsanästhetika entstehen. Bei den auftretenden Nebenwirkungen wurde nicht zusätzlich nach der Art des verwendeten

Inhalationsanästhetikums gefragt und ob der ICP-Anstieg zu einer Änderung der bestehenden Sedation führte. Auch dies sollte in weiterführenden Studien untersucht werden.

Es wurde nicht weiter berichtet, welche Art von gastrointestinalen Nebenwirkungen auftraten, und wurde auch nur von 2 der Antwortenden, also einer geringen Anzahl angegeben. Eine gastrointenstinale Nebenwirkung, die unter Verwendung von inhalativen Sedativa auftritt, ist das PONV (postoperative nausea and vomiting), also das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen unter inhalativer Sedierung, was insbesondere im Exzitationsstadium auftritt. Bei prädisponierten Patienten für ein PONV sollten Maßnahmen zur Risikoreduktion z.B. mit Antiemetika unternommen werden (Thiel H & Roewer N, 2021, S. 370–371). Eine Gastroparese kann an der intrinsisch muskelrelaxierenden Wirkung der inhalativen Sedativa liegen, oder an der Komedikation (z.B. Opiaten) und tritt auch unter intravenöser Sedierung auf.
Technische Schwierigkeiten mit den Reflektorsystemen wurden nur von 2 der Antwortenden angegeben. Bei dem häufiger verwendeten ACD ist die Einstellung des MAC nicht automatisiert und nach Ablesen des Gasmonitors muss die Anpassung der Spritzenpumpe manuell erfolgen. Daher sind eine hinreichende Einweisung und durchgehende Routine in der Anwendung wichtig, um solche Schwierigkeiten zu vermeiden. Insgesamt ist der Einsatz trotz dieses technischen Mehraufwandes in der Mehrzahl der Antwortenden wohl problemlos möglich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die berichteten Nebenwirkungen von geringer Inzidenz sind und die Verwendung von inhalativen Sedativa bei hirnverletzten Patienten als sicher angenommen wird.

Interessanterweise berichtete keiner der Teilnehmer über eine maligne Hyperthermie als beobachtete oder erwartete Nebenwirkung. Die maligne Hyperthermie ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Nebenwirkung bei genetisch bedingter Veranlagung und Kontakt mit inhalativen Sedativa. Es wird empfohlen, ein Standardverfahren zur Früherkennung der klinischen Symptome einer malignen Hyperthermie festzulegen und die Exposition umgehend abzubrechen und die Behandlung mit Dantrolen einzuleiten. Die Frage nach einer solchen Handlungsanweisung bzw. nach dem Vorhalten von Dantrolen wurde in dieser Studie nicht explizit gestellt und daher kann zur Umsetzung der Empfehlung keine Antwort gegeben werden.

4.7 Indikationen und Kontraindikationen

Es gibt keine klaren Empfehlungen für die Verwendung verschiedener Sedativa bei verschiedenen Hirnverletzungen. Darüber hinaus gibt es keine konfirmatorischen Studien, in denen verschiedene Sedativa bei Hirnverletzungen hinsichtlich des Outcomes untersucht wurden. Dieses Fehlen von klaren Indikationen bzw. Kontraindikationen spiegelt sich in den Antworten dieser Umfrage wider. Von den Teilnehmern gaben 40% keine spezifische Indikation und 49% keine spezifische Kontraindikation an.
Eine klare Tendenz für eine Verwendung inhalativer Sedativa fand sich nur beim Status epilepticus für eine Verwendung inhalativer Sedativa (32/53, 70%). Dies kann z.B. an der Tatsache liegen, dass die S2k Leitlinie “Status epilepticus im Erwachsenenalter” beim superrefraktären Status epilepticus eine Verwendung von Inhalationsanästhetika als offene Empfehlung angibt (Rosenow F et al, 2020). In einer multizentrischen retrospektiven Analyse von neun Neuro-Intensivstationen deutscher Universitätskliniken bei 45 Patienten mit RSE oder SRSE zwischen 2011-2018 und Therapie mit Isofluran über das AnaConDa-System lag die Responderrate von Isofluran (nachhaltige Beendigung des SE) bei 51% und damit unter der von Midazolam (78%), Propofol (68%) und Thiopental (64%). Diese niedrigere Responderrate könnte daran liegen, dass Isofluran häufig spät als Salvage-Mittel verwendet wird. In der o.g. Studie wurden in 70% der Fälle schon andere Substanzen verwendet, so dass potenziell bessere Effekte aufgrund der Isofluran-Induktion zu einem früheren Zeitpunkt denkbar scheinen und weiter untersucht werden sollten (Stetefeld HR et al, 2021).

Die übrigen Teilnehmer gaben bestimmte Erkrankungen als indiziert oder kontraindiziert an, was letztlich eher zufällig erscheint und eher auf subjektiven pathophysiologischen Einschätzungen und Erfahrungen beruht.

4.8 Neuromonitoring und Überwachung der Sedierungstiefe

Neuromonitoring wird routinemäßig auf Intensivstationen eingesetzt, auf denen Neuro-Intensivpatienten behandelt werden. Dies spiegelt sich in den Antworten der aktuellen Befragung wider, 91% gaben die Nutzung von speziellem Neuromonitoring an, obwohl viele Teilnehmer das Neuromonitoring nicht ausschließlich für inhalative Sedativa einsetzten und dies auch von 42% nicht als mandatorisch angesehen wurde.
Es wird empfohlen, die Tiefe der Sedierung zu überwachen, um sicherzustellen, dass die niedrigste erforderliche Sedierungsstufe erreicht wird, um eine Übersedierung zu verhindern (Devlin JW et al, 2018). Dies sollte entweder durch eine klinische Prüfung, z. B.

unter Verwendung des RASS für eine leichte Sedierung, oder durch EEG- und EEG-abgeleitete Indizes für die Anästhesietiefe bei Patienten, die eine tiefe Sedierung benötigen, durchgeführt werden (Devlin JW et al, 2018; Ely EW et al, 2003; Olson DM et al, 2009). Insbesondere bei Patienten mit schwerer Hirnverletzung und potenziellem fokalem oder globalem Anstieg des ICP wird eine tiefe Sedierung empfohlen, um die Hirnaktivität und damit das zerebrale Blutvolumen und den ICP zu reduzieren (Hawryluk GWJ et al, 2019). Dieser Effekt der Senkung des ICP beschränkt sich auf die Reduzierung der Gehirnaktivität auf ein Burst-Suppressions-EEG, während eine zusätzliche Sedierung zu verstärkten Nebenwirkungen führen kann, ohne zusätzliche Auswirkungen auf das ICP zu haben (Devlin JW et al, 2018; Olson DM et al, 2009). Das Wissen und die Umsetzung dieser notwendigen gezielten Sedierungskontrolle waren den Teilnehmern dieser Befragung bekannt, was sich in mehr als 75% der Nutzung von EEG und EEG-abgeleitetem Monitoring widerspiegelte (21 (40%) prozessiertes EEG, 19 Mehrkanal-EEG (36%)). Die klinische Überwachung mit dem RASS wurde auch von den meisten Teilnehmern 44 (83%) berichtet. Die Nutzung sowohl von EEG als auch klinischen Scores zur Überwachung der Sedierungstiefe liegt sehr wahrscheinlich daran, dass bei tiefer Sedierung das EEG und bei flacherer Sedierung die klinischen Scores eine bessere Auflösung haben. Bei der Studie von Blondonnet et al. ist bei einem Versuch des Vergleiches zu berücksichtigen, dass es sich dort um hauptsächlich medizinische oder chirurgische Intensivpatienten handelt. Dort wurden von den meisten Nutzern von Narkosegasen der RASS (90%) und von 35% der BIS genutzt, was trotz des unterschiedlichen Patientenkollektivs ähnliche Monitoring-Methoden der Sedierungstiefe ergab. Auch dort wurde nicht in der Befragung zwischen Überwachung bei unterschiedlichen Sedierungstiefen unterschieden (Blondonnet R et al, 2021).

Zusammenfassend wird Neuromonitoring von allen Teilnehmern des Surveys häufig eingesetzt, insbesondere zur Messung der Sedierungstiefe.

4.9 Vorteile und Limitationen

Es konnte mit dieser Umfrage eine Einschätzung gewonnen werden, dass inhalative Sedierung eine weite Verbreitung in Deutschland in der Behandlung von Neuro-Intensivpatienten hat und weitere vergleichende Studien wissenschaftlich begründet sind. Allerdings gibt es einige Limitationen, die bereits in der Diskussion aufgegriffen worden sind. Viele beruhen auf der Anwendung eines anonymisierten Surveys, der keine Rückverfolgung erlaubte.

Insbesondere stellte diese Anonymisierung eine Limitation in der Hinsicht dar, dass eine Frage-zu-Frage- Zuordnung z.B. Vergleich der unterschiedlichen Krankenhaus- oder Stationstypen und mögliche Unterschiede bezüglich der konkreten Nutzung inhalativer Sedativa nicht möglich war.
Auch war geplant, eine möglichst vollständige Erfassung der in Deutschland vorhandenen Neuro-Intensivstationen durchzuführen. Hierzu wurde mangels offiziellen Verzeichnisses von Neuro-Intensivstationen eine freiwillige Seite der DGNI verwendet, die zuletzt von Oktober 2011 bis Dezember 2012 aktualisiert wurde und keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Jeder Eintrag der Liste der DGNI wurde gegen den Internetauftritt der jeweiligen Klinik gegengeprüft, eine vollständige Erfassung der relevanten Stationen oder Aktualität der entsprechenden Adressen konnte auch damit nicht sicher gewährleistet werden.
Der Survey ergab eine recht niedrige Rücklaufrate von 39%, was an dem Format eines Online-Surveys liegen kann, ein Non-Responder-Bias kann nicht ausgeschlossen werden.
Des Weiteren bezog sich die offene Frage zu den aufgetretenen Nebenwirkungen nicht spezifisch auf die Schweregrade der Nebenwirkungen, z.B. ob eine Medikation mit inhalativen Sedativa durch die auftretenden Nebenwirkungen abgebrochen werden musste, und hätte präziser formuliert werden können.

Insgesamt ist die Hauptfragestellung aus den gewonnenen Daten zu beantworten und das Ziel des Survey erreicht worden.

4.10 Schlussfolgerungen

Diese bundesweite Online-Befragung zeigte, dass inhalative Sedativa in Deutschland von einer hohen Anzahl relevanter Krankenhäuser bei der Behandlung von Neuro-Intensivpatienten Patienten eingesetzt werden. Die Rücklaufquote war wie für einen Online-Survey typisch moderat mit 39%, konzentrierte sich aber auf Universitätskliniken und Maximalversorger und damit auf die Zentren, die diese Patienten vorrangig auch behandeln. Ein Non-Responder-Bias kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.
Von den Teilnehmern, die antworteten, verwendeten 65 % inhalative Sedativa, hauptsächlich Isofluran (88%). Lediglich 25 % berichteten über moderate und nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen, darunter am meisten eine Mydriasis und/ oder Hypotension. Weitere 2/3 der Teilnehmer, die keine inhalativen Sedativa gebrauchten, gaben Interesse an deren Nutzung an. Diese Ergebnisse unterstreichen den Nutzen von zukünftigen Studien, die den Wert von inhalativen Sedativa im Vergleich zu intravenösen Sedativa weiter untersuchen.

5 Zusammenfassung

Neuro-Intensivpatienten benötigen häufig eine tiefere Sedierung, um einen erhöhten Hirndruck zu verhindern oder zu behandeln und damit eine sekundäre Schädigung des Gehirns zu vermeiden. Bisher wurden hauptsächlich intravenöse Substanzen wie Propofol und Midazolam eingesetzt. Diese besitzen jedoch vor allem bei längerer Anwendung einige unerwünschte Wirkungen und eine lange kontextsensitive Halbwertszeit. Daher sind volatile Anästhetika theoretisch von Vorteil da diese kaum metabolisiert werden und dadurch eine kurze kontextsensitive Halbwertszeit haben. Auf Grund des möglichen Vorteils werden diese volatilen Anästhetika zwar eingesetzt, es existieren aber keine konfirmatorischen Studien zum Einsatz der unterschiedlichen Sedativa bei Neuro-Intenivpatienten. Über die Verbreitung des Einsatzes inhalativer Sedierung auf deutschen Intensivstationen existieren keine Daten, so dass die Sinnhaftigkeit von konfirmatorischen Studien nicht abgeschätzt werden kann. Daher soll mit dieser Studie die Frage nach der Verbreitung des Einsatzes inhalativer Sedierung auf deutschen Intensivstationen in der Behandlung von Neurointensivpatienten untersucht werden.

Zur Beantwortung der Frage wurde eine deutschlandweite Umfrage mit 21 Fragen durchgeführt. Eine Einladung zur Befragung wurde an 226 Leiter von Intensivstationen verschickt, die Neuro-Intensivpatienten behandeln. Diese wurden anhand eines Verzeichnisses von Neuro-Intensivstationen der Deutschen Gesellschaft für Neurointensivmedizin (DGNI) eruiert. Von den eingeladenen Leitern der Intensivstationen beantworteten 89 (39%) den Fragebogen. Die meisten (88 %) waren Leiter von Intensivstationen an Universitätskliniken oder Maximalversorgern und/ oder Leiter von spezialisierten Neuro-Intensivstationen (67 %). Von diesen verwenden 53/81 (65%) eine inhalative Sedierung, und von den 28 Teilnehmenden ohne Nutzung berichteten 17 über Interesse an dieser Art der Sedierung. Isofluran wird von 43/53 (81%), Sevofluran von 15/53 (28%) und Desfluran von 2% verwendet. Insgesamt berichteten nur 25 % über unerwünschte, aber nicht lebensbedrohliche Wirkungen, führend wurde eine Hypotonie und Mydriasis angegeben. Das Indikationsspektrum umfasst neurologische und neurochirurgische Erkrankungen, das ARDS (akutes Atemnotsyndrom) und die Sepsis. Von den meisten (96%) wurde der Einsatz von speziellem Neuromonitoring berichtet. Diese Studie zeigte, dass die Anwendung inhalativer Sedierung bei Neuro-Intensivpatienten von einer relevanten Anzahl neurologischer, neurochirurgischer, anästhesiologischer und konservativer Intensivstationen in Deutschland genutzt wird. Darüber hinaus waren die meisten Teilnehmer, die keine inhalativen Sedativa verwendeten, daran interessiert, diese zu verwenden. Somit begründen die Ergebnisse dieser Umfrage die weitere Planung von konfirmatorischen Studien zum Stellenwert der inhalativen Sedierung bei Neuro-Intensivpatienten.

6 Summary

Neuro-intensive care patients often require deeper sedation to prevent or treat increased intracranial pressure and thereby avoid secondary brain injury. So far, intravenous substances such as propofol and midazolam have mainly been used. However, these have some undesirable effects, especially with prolonged use, and have a long context-sensitive half-life. Therefore, volatile anaesthetics are theoretically advantageous because they are hardly metabolized, resulting in a short context-sensitive half-life. Despite the potential advantages, there are no confirmatory studies on the use of different sedatives in neuro-intensive care patients. There is no data on the prevalence of the use of inhalative sedation in German intensive care units, making it difficult to assess the need for confirmatory studies. Therefore, this study aims to investigate the prevalence of the use of inhalative sedation in German intensive care units for the treatment of neuro-intensive care patients.

To answer this question, a nationwide survey with 21 questions was conducted. Invitations to participate in the survey were sent to 226 heads of intensive care units treating neuro-intensive care patients, which were identified by using a directory of neuro-intensive care units from the DGNI. Of the invited intensive care unit heads, 89 (39%) completed the questionnaire. Most (88%) were heads of intensive care units at university hospitals or tertiary care centers and/or heads of specialized neuro-intensive care units (67%). Of these, 53/81 (65%) reported a usage of inhalative sedation, and among the 28 participants who did not use it, 17 expressed interest in this type of sedation. Isoflurane was used by 43/53 (81%), sevoflurane by 15/53 (28%), and desflurane by 2%. Overall, only 25% reported undesirable but not life-threatening effects, with hypotension and mydriasis being the most common. The indications included neurological and neurosurgical diseases, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and sepsis. Most (96%) reported the use of specialized neuromonitoring. This study showed that the use of inhalative sedation in neuro-intensive care patients is utilized by a significant number of neurological, neurosurgical, anaesthesiologic, and general intensive care units in Germany. Furthermore, most participants who did not use inhalative sedatives were interested in using them. Thus, the results of this survey justify the further planning of confirmatory studies on the importance of inhalative sedation in neuro-intensive care patients.

7 Abkürzungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis

7.1 Abkürzungen

ACD	Anaesthetic Conserving Device (AnaConDa®)
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispektralindex
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
$CMRO_2$	zerebraler Sauerstoff-Umsatz
CPP	zerebraler Perfusionsdruck
CVR	zerebraler Gefäßwiderstand
DAS-LL	S3-Leitlinie “Sedierung, Analgesie, Delir in der Intensivmedizin”
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGNI	Deutsche Gesellschaft für Notfall- und Intensivmedizin
DIVI	Deutsche interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
EEG	Elektroenzephalographie
F_iO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HWZ	Halbwertszeit
kHWZ	Kontextsensitive Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
ICP	intrakranieller Druck
MAC	minimale alveoläre Konzentration
MAK	maximale Arbeitsplatzkonzentration
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
N	Anzahl
p_aCO_2	arterieller CO_2 Partialdruck
pCO_2	Kohlendioxidpartialdruck im Blut
$p_{et}CO_2$	exspiratorischer Partialdruck von CO_2
PEEP	positive endexpiratory pressure
pO_2	Sauerstoffpartialdruck im Blut
PONV	post-operative nausea and vomiting
ppm	parts per million
PRIS	Propofol-Infusionssyndrom
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
RSE	Refraktärer Status epilepticus
SAB	Subarachnoidalblutung

SRSE	Superrefraktärer Status epilepticus
TPR	totaler peripherer Widerstand
Vol.%	Volumenprozent
UAW	unerwünscht auftretende Wirkungen
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verteilung von Substanzen aus dem Blutplasma 3
Abbildung 2 kontextsensitive Halbwertszeiten verschiedener Sedativa 4
Abbildung 3 Strukturformel von Propofol 9
Abbildung 4 Strukturformel von Midazolam 12
Abbildung 5 Schematische Darstellung der Verteilung von Inhalationsanästhetika im Organismus..... 15
Abbildung 6 Strukturformeln von Isofluran, Desfluran und Sevofluran 17
Abbildung 7 Schematische Zeichnung eines AnaConDa®-Reflexionssystems..... 20
Abbildung 8 Schematische Zeichnung des MIRUS™-Reflexionssystems..... 21
Abbildung 9 Rücklauf auf die Frage: “Welche Facharztausbildung haben Sie, bzw. die Leitung der Intensivstation?”..... 33
Abbildung 10 Rücklauf auf die Frage: “Zu den ständigen Mitarbeitern auf der Intensivstation gehören Vertreter folgender Fachrichtungen an:”..... 34
Abbildung 11 Graphische Darstellung der Auswertung auf die Frage: “Hätten Sie prinzipiell Interesse Narkosegase auf Intensivstation einzusetzen und sehen in deren Nutzung eine Relevanz?”..... 36
Abbildung 12 Graphische Darstellung im Kreisdiagramm mit prozentualer Verteilung der Antworten auf die Frage: “Beobachten Sie Schwierigkeiten in der Handhabung bzw. vermehrt Komplikationen im Vergleich zur iv.-Sedierung? 39
Abbildung 13 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: “Können Sie bitte typische Probleme bei der Handhabung bzw. Komplikationen kurz spezifizieren.”..... 40
Abbildung 14 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: “Bei welchen Krankheitsbildern setzen Sie Narkosegase ein?” 41
Abbildung 15 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: “Bei welchen Krankheitsbildern würden Sie kein Narkosegas einsetzen?”..... 42
Abbildung 16 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: “Welches Neuromonitoring ist für Sie obligat bei der Nutzung von Narkosegasen?” 43
Abbildung 17 Graphische Darstellung der Auswertung der Frage: “Wie steuern Sie die Sedierungstiefe während einer Sedierung mit Narkosegasen?”..... 44

Abbildung 18 Graphische Darstellung im Kreisdiagramm mit prozentualer Verteilung der Antworten “ja/nein” auf die Frage: “Würden Sie gerne mehr Patienten gleichzeitig behandeln können?” 45

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Steckbrief Propofol 8
Tabelle 2 Steckbrief Midazolam 11
Tabelle 3 Eigenschaften von Isofluran, Sevofluran und Desfluran 15
Tabelle 4 Steckbrief inhalative Sedativa 19
Tabelle 5 Rücklauf auf die Frage: „Welcher Versorgungsstufe gehört Ihr Krankenhaus an?” 30
Tabelle 6 Rücklauf auf die Frage: “Besitzt Ihr Krankenhaus eine spezialisierte Neuro-Intensivstation?” 30
Tabelle 7 Rücklauf auf die Frage: “Wie kann man Ihre Intensivstation am besten kategorisieren?” 31
Tabelle 8 Rücklauf auf die Frage: “Wie viele Betten hat Ihre Intensivstation?” 31
Tabelle 9 Rücklauf auf die Frage: “Welchem Fach/Fächern wird Ihre Intensivstation zugeordnet?” 32
Tabelle 10 Rücklauf auf die Frage: “Nutzen Sie inhalative Sedierung auf der Intensivstation?” 34
Tabelle 11 Rücklauf auf die Frage: “Hätten Sie prinzipiell Interesse Narkosegase auf Intensivstation einzusetzen und sehen in deren Nutzung eine Relevanz?” 35
Tabelle 12 Rücklauf auf die Frage: “Können Sie bitte kurz nennen, warum Sie kein Narkosegas zur Sedierung einsetzen?” 37
Tabelle 13 Rücklauf auf die Frage: “Welche(s) Gas(e) setzen Sie ein?” 38
Tabelle 14 Rücklauf zu der Frage: “Welche Applikationsform nutzen Sie?” 38
Tabelle 15 Rücklauf auf die Frage: “Nutzen Sie spezielles Neuromonitoring?” 42
Tabelle 16 Auswertung der Frage: “Wie viele Patienten können Sie gleichzeitig mit Narkosegasen sedieren?” 44

8 Referenzen

8.1 Fußnoten

[1] Fachinformation (baxter.at), Stand 2018 unter https://www.baxter.at/sites/g/files/ebysai1641/files/2020-11/fi-at-sevofluran.pdf, aufgerufen am 25.12.23.

[2] Sedana Medical, Stockholm, Schweden unter https://sedanamedical.com/de/produkte/sedaconda-acd/, aufgerufen am 03.09.2023

[3] Mirus™, Technologie Institut Medizin GmbH (TIM) unter https://tim-gmbh.de, aufgerufen am 01.03.2023.

[4] Sedana Medical, Stockholm, Schweden unter https://sedanamedical.com/de/produkte/sedaconda-isofluran/sedaconda-isofluran/, aufgerufen am 09.01.2023.

[5] Verzeichnis Neurointensivstationen der DGNI unter https://www.dgni.de/verzeichnis-neurointensivstationen.html, aufgerufen am 02.06.2022.

[6] LimeSurveyGmbH unter https://www.limesurvey.org/de/hilfe/faq, aufgerufen zuletzt am 28.02.2024.

8.2 Literaturverzeichnis

Artru AA, Lam AM, Johnson JO & Sperry RJ (1997). Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. Anesth Analg, 85(3), 587–592.

Arzneimittelkommission (2004). Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach Propofol-Infusionen zur Sedierung. Deutsches Ärzteblatt, 101(50), A-3447 / B-2911 / C-2759.

Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gelinas C & Dasta JF et al (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. Crit Care Med, 41, 263–306.

Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuena-Boy R & Ayensa-Rincon A (1997). Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. Crit Care Med, 25(1), 33–40.

Bellgardt M, Georgevici AI, Klutzny M, Drees D, Meiser A, Gude P, Vogelsang H, Weber TP & Herzog-Niescery J (2019). Use of MIRUS™ for MAC-driven application of isoflurane, sevoflurane, and desflurane in postoperative ICU patients: a randomized controlled trial. Ann Intensive Care, 9(1), 118.

Bienengraeber MW, Weihrauch D, Kersten JR, Pagel PS & Warltier DC (2005). Cardioprotection by volatile anesthetics. Vascul Pharmacol, 42(5-6), 243–252.

Bisbal M, Arnal JM, Passelac A, Sallée M, Demory D, Donati SY, Granier I, Corno G & Durand-Gasselin J (2011). Efficacy, safety and cost of sedation with sevoflurane in intensive care unit. Ann Fr Anesth Reanim, 30(4), 335–341.

Blondonnet R, Quinson A, Lambert C, Audard J, Godet T, Zhai R, Pereira B, Futier E, Bazin JE & Constantin JM et al (2021). Use of volatile agents for sedation in the intensive care unit: A national survey in France. PLoS One, 16(4), e0249889.

Bomberg H, Glas M, Groesdonk VH, Bellgardt M, Schwarz J, Volk T & Meiser A (2014). A novel device for target controlled administration and reflection of desflurane-the Mirus™. Anaesthesia, 69(11), 1241-50.

Bösel J, Purrucker JC, Nowak F, Renzland J, Schiller P, Pérez EB, Poli S, Brunn B, Hacke W & Steiner T (2012). Volatile isoflurane sedation in cerebrovascular intensive care patients using AnaConDa(®): effects on cerebral oxygenation, circulation, and pressure. Intensive Care Med, 38(12), 1955–1964.

Casault C, Soo A, Lee CH, Couillard P, Niven D, Stelfox T & Fiest K (2021). Sedation strategy and ICU delirium: a multicentre, population-based propensity score-matched cohort study. BMJ open, 11(7), e045087.

De Hert SG, Turani F, Mathur S & Stowe DF (2005). Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. Anesth Analg, 100(6), 1584–1593.

DEGAM (2020, Februar). S3-Leitlinie Schlaganfall: Version 3.3, 12. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-011l_S3_Schlaganfall_2023-05.pdf. Aufgerufen am 13.01.2024.

Deogaonkar A, Gupta R, DeGeorgia M, Sabharwal V, Gopakumaran B, Schubert A & Provencio JJ (2004). Bispectral index monitoring correlates with sedation scales in brain-injured patients. Crit Care Med, 32(12), 2403–2406.

Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochwerg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelman C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K & Alhazzani W (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med, 46(9), e825-e873.

Deyne C, Joly LM & Ravussin P (2004). Newer inhalation anaesthetics and neuro-anaesthesia: what is the place for sevoflurane or desflurane? Ann Fr Anesth Reanim, 23(4), 367–374.

DGAI (2017, November). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz: Version 1.0, S. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf. Aufgerufen am 28.02.24.

DGAI (2018, Februar). S1-Therapie-maligne-Hyperthermie: revidierte Version. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-008l_S1_Therapie-maligne-Hyperthermie_2018-03_1.pdf. Aufgerufen am 08.08.2023.

DGAI & DIVI (2021, März). S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie): Version 5.0. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-012l_S3_Analgesie-Sedierung-Delirmanagement-in-der-Intensivmedizin-DAS_2021-08.pdf. Aufgerufen am 08.12.2022.

Dirnagl U, Becker K & Meisel A (2009). Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use. Lancet Neurol, 8(4), 398–412.

Ditz C, Baars H, Schacht H, Leppert J, Smith E, Tronnier VM & Küchler J (2023). Volatile Sedation With Isoflurane in Neurocritical Care Patients After Poor-grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. World Neurosurg, 173, e194-e206.

Doogue MP & Polasek TM (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. Ther Adv Drug Saf, 4(1), 5–7.

Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). JAMA, 289(22), 2983-9.

Ferlisi M & Shorvon S (2012). The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain, 135(8), 2314–2328.

Garcia R, Salluh JIF, Andrade TR, Farah D, da Silva PSL, Bastos DF & Fonseca MCM (2021). A systematic review and meta-analysis of propofol versus midazolam sedation in adult intensive care (ICU) patients. J Crit Care, 64, 91–99.

Gorsky K, Cuninghame S, Jayaraj K, Slessarev M, Francoeur C, Withington DE, Chen J, Cuthbertson BH, Martin C, Chapman M, Ganesan SL, McKinnon N & Jerath A (2024). Inhaled Volatiles for Status Asthmaticus, Epilepsy, and Difficult Sedation in Adult ICU and PICU: A Systematic Review. Critical care explorations, 6(2), e1050.

Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, Anis AH (2001). Study Investigators. Propofol vs midazolam for ICU sedation : a Canadian multicenter randomized trial. Chest, 119(4), 1151-9.

Hawryluk GWJ, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, Arrastia RD, Diringer M, Figaji A, Gao G, Geocadin R, Ghajar J, Harris O, Hoffer A, Hutchinson P, Joseph M, Kitagawa R, Manley G, Mayer S, Menon DK, Meyfroidt G, Michael DB, Oddo M, Okonkwo D, Patel M, Robertson C, Rosenfeld JV, Rubiano AM, Sahuquillo J, Servadei F, Shutter L, Stein D, Stocchetti N, Taccone FS, Timmons S, Tsai E, Ullman JS, Vespa P, Videtta W, Wright DW, Zammit C & Chesnut RM (2019). A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). Intensive Care Med, 45(12), 1783–1794.

Herzer G, Mirth C, Illievich UM, Voelckel WG & Trimmel H (2018). Analgosedation of adult patients with elevated intracranial pressure : Survey of current clinical practice in Austria. Wiener klinische Wochenschrift, 130(1-2), 45–53.

Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Gude P, Seipp HM, Bartz H, Uhl W, Weber TP & Bellgardt M (2018). The impact of the anesthetic conserving device on occupational exposure to isoflurane among intensive care healthcare professionals. Minerva Anestesiol, 84(1), 25–32.

Herzog-Niescery J, Vogelsang H, Gude P, Seipp HM, Uhl W, Weber TP & Bellgardt M (2019). Environmental safety: Air pollution while using MIRUS™ for short-term sedation in the ICU. Acta Anaesthesiol Scand, 63(1), 86–92.

Hughes MA, Glass PS & Jacobs JR (1992). Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology, 76(3), 334-41.

Huttner H et al. Intrakranieller Druck (ICP), 2023, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Online: www.dgn.org/leitlinien. Aufgerufen am 05.10.2023.

Jackson DL, Proudfoot CW, Cann KF & Walsh T (2010). A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. Crit Care, 14(2), R59.

Jeffcote T, Weir T, Anstey J, Mcnamara R, Bellomo R & Udy A (2023). The Impact of Sedative Choice on Intracranial and Systemic Physiology in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. J Neurosurg Anesthesiol, 35(3), 265–273.

Jerath A, Panckhurst J, Parotto M, Lightfoot N, Wasowicz M, Ferguson ND, Steel A & Beattie WS (2017). Safety and Efficacy of Volatile Anesthetic Agents Compared With Standard Intravenous Midazolam/Propofol Sedation in Ventilated Critical Care Patients: A

Meta-analysis and Systematic Review of Prospective Trials. Anesth Analg, 124(4), 1190-1199.

Kollmar R (2019). Neuroprotektion in der Neurointensivmedizin. Med Klin Intensivmed Notfmed, 114(7), 635–641.

Korf EM, Tronnier VM, Gliemroth J & Küchler JN (2017). Isoflurane-Associated Mydriasis Mimicking Blown Pupils in a Patient Treated in a Neurointensive Care Unit. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 78(4), 403–406.

L'Heudé M, Poignant S, Elaroussi D, Espitalier F, Ferrandière M & Laffon M (2019). Nephrogenic diabetes insipidus associated with prolonged sedation with sevoflurane in the intensive care unit. Br J Anaesth, 122(5), e73–e75.

Larsen R, Annecke T & Fink T. (2018). Anästhesie (11. Auflage). Elsevier.

Lehmann F, Müller M, Zimmermann J, Güresir A, Lehmann V, Putensen C, Vatter H & Güresir E (2020). Inhalational Isoflurane Sedation in Patients with Decompressive Craniectomy Suffering from Severe Subarachnoid Hemorrhage: A Case Series. Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care, 7(01), 27–33.

L'her E, Dy L, Pili R, Prat G, Tonnelier JM, Lefevre M, Renault A & Boles JM (2008). Feasibility and potential cost/benefit of routine isoflurane sedation using an anesthetic-conserving device: a prospective observational study. Respir Care, 53(10), 1295–1303.

Martin J, Parsch A, Franck M, Wernecke KD, Fischer M & Spies C (2005). Practice of sedation and analgesia in German intensive care units: results of a national survey. Crit Care, 9(2), R117-23.

McKeage K & Perry CM (2003). Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. CNS Drugs, 17(4), 235-72.

Meiser A, Bellgardt M, Vogelsang H, Sirtl C & Weber T (2010). Funktionsweise des „Anaesthetic Conserving Device ". Der Anaesthesist, 59(11), 1029–1040.

Meiser A & Laubenthal H (2005). Inhalational anaesthetics in the ICU: theory and practice of inhalational sedation in the ICU, economics, risk-benefit. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 19(3), 523–538.

Meiser A, Sirtl C, Bellgardt M, Lohmann S, Garthoff A, Kaiser J, Hügler P & Laubenthal HJ (2003). Desflurane compared with propofol for postoperative sedation in the intensive care unit. Br J Anaesth, 90(3), 273-80.

Meiser A, Volk T, Wallenborn J, Guenther U, Becher T, Bracht H, Schwarzkopf K, Knafelj R, Faltlhauser A, Thal SC, Soukup J, Kellner P, Drüner M, Vogelsang H, Bellgardt M & Sackey P (2021). Sedaconda study group. Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. Lancet Respir Med, 9(11), 1231–1240.

Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M & Ali AM (2015). Propofol infusion syndrome in adults: a clinical update. Crit Care Res Pract, 2015, 260385.

Mo J (2019). Inhalation Sedation. A Systematic Review and Meta-Analysis. J Acute Care Surg, 9(2), 45–53.

Müller MB, Terpolilli NA, Schwarzmaier SM, Briegel J & Huge V (2023). Balanced volatile sedation with isoflurane in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a retrospective observational study. Frontiers in neurology, 14, 1164860.

Neag MA, Mitre AO, Catinean A & Mitre CI (2020). An Overview on the Mechanisms of Neuroprotection and Neurotoxicity of Isoflurane and Sevoflurane in Experimental Studies. Brain Res Bull, 165, 281–289.

Nguyen A, Mandavalli A, Diaz MJ, Root KT, Patel A, Casauay J, Perisetla P & Lucke-Wold B (2023). Neurosurgical Anesthesia: Optimizing Outcomes with Agent Selection. Biomedicines, 11(2), 372.

Nowak S, Rehberg S, Schroeder HWS & Fleck S (2017). Pupillary dilatation associated with volatile anaesthetics: a small case series. Br J Anaesth, 119(1), 169–170.

Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen JF & Taccone FS et al (2016). Optimizing sedation in patients with acute brain injury. Crit Care, 20(1), 128.

Olson DM, Thoyre SM, Peterson ED & Graffagnino C (2009). A randomized evaluation of bispectral index-augmented sedation assessment in neurological patients. Neurocrit Care, 11(1), 20–27.

Pandharipande P et al (2006). Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. Anesthesiology, 104(1), 21–26.

Paulino MC, Pereira IJ, Costa V, Neves A, Santos A, Teixeira CM, Coimbra I, Fernandes P, Bernardo R, Póvoa P & Granja C (2022). Sedation, analgesia, and delirium management in Portugal: a survey and point prevalence study. Revista Brasileira de terapia intensiva, 34(2), 227–236.

Petersen KD, Landsfeldt U, Cold GE, Pedersen CB, Mau S, Hauerberg J & Holst P (2002). ICP is lower during propofol anaesthesia compared to isoflurane and sevoflurane. Acta neurochirurgica. Supplement, 81, 89–91.

Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, Van Ness PH, Inouye SK (2009). Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. Crit Care Med, 37(1), 177-83.

Plans-Galván O, Daniel X, Rosich S, Blázquez-Alcaide V, Gil-Castillejos D, Bodí M (2023). Use of isoflurane as treatment for super-refractory status epilepticus. Rev Neurol, 76(9), 309-312.

Poignant S, Vigue B, Balram P, Biais M, Carillon R, Cottenceau V, Dahyot-Fizelier C, Degos V, Geeraerts T & Jeanjean P (2022). A One-Day Prospective National Observational Study on Sedation-Analgesia of Patients with Brain Injury in French Intensive Care Units: The SEDA-BIP-ICU (Sedation-Analgesia in Brain Injury Patient in ICU) Study. Neurocrit Care, 36, 266–278.

Preethi J, Bidkar PU, Cherian A, Dey A, Srinivasan S, Adinarayanan S & Ramesh AS (2021). Comparison of total intravenous anesthesia vs. inhalational anesthesia on brain relaxation, intracranial pressure, and hemodynamics in patients with acute subdural hematoma undergoing emergency craniotomy: a randomized control trial. European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society, 47(3), 831–837.

Purrucker JC, Renzland J, Uhlmann L, Bruckner T, Hacke W, Steiner T & Bosel J (2015). Volatile sedation with sevoflurane in intensive care patients with acute stroke or subarachnoid haemorrhage using AnaConDa(R): an observational study. British Journal of Anaesthesia, 114(6), 934–943.

Richards-Belle A, Canter RR, Power GS, Robinson EJ, Reschreiter H, Wunsch H & Harvey SE (2016). National survey and point prevalence study of sedation practice in UK critical care. Crit Care, 20(1), 355.

Röhm KD, Wolf MW, Schöllhorn T, Schellhaass A, Boldt J & Piper SN (2008). Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery. Intensive Care Med, 34(9), 1683–1689.

Rosenow F & Weber J et al. Status epilepticus im Erwachsenenalter, S2k-Leitlinie, 2020, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 6; 10. Online: www.dgn.org/leitlinien. Aufgerufen am 05.10.2023.

Rudolph U & Antkowiak B (2004). Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat Rev Neurosci, 5(9), 709–720.

Sackey PV, Martling CR, Granath F & Radell PJ (2004). Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device. Crit Care Med, 32(11), 2241–2246.

Sahinovic MM, Struys MMRF & Absalom AR (2018). Klinische Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Propofol. Clin Pharmakokinet, 57(12), 1539–1558.

Sharif S, Kang J, Sadeghirad B, Rizvi F, Forestell B, Greer A, Hewitt M, Fernando SM, Mehta S, Eltorki M, Siemieniuk R, Duffett M, Bhatt M, Burry L, Perry JJ, Petrosoniak A, Pandharipande P, Welsford M & Rochwerg B (2024). Pharmacological agents for procedural sedation and analgesia in the emergency department and intensive care unit: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. Br J Anaesth, 132(3), 491–506.

Sharma A, Minh Duc NT, Luu Lam Thang T, Nam NH, Ng SJ, Abbas KS, Huy NT, Marušić A, Paul CL, Kwok J, Karbwang J, de Waure C, Drummond FJ, Kizawa Y, Taal E, Vermeulen J, Lee GHM, Gyedu A, To KG, Verra ML, Jacqz-Aigrain ÉM, Leclercq WKG, Salminen ST, Sherbourne CD, Mintzes B, Lozano S, Tran US, Matsui M & Karamouzian M (2021). A Consensus-Based Checklist for Reporting of Survey Studies (CROSS). J Gen Intern Med, 36(10), 3179–3187.

Siddiqi AZ, Froese L, Gomez A, Sainbhi AS, Stein K, Park K, Vakitbilir N & Zeiler FA (2023). The effect of burst suppression on cerebral blood flow and autoregulation: a scoping review of the human and animal literature. Frontiers in physiology, 14, 1204874.

Sneyd JR (2022). Avoiding kidney damage in ICU sedation with sevoflurane: use isoflurane instead. Br J Anaesth, 129, 7-10.

Soliman HM, Mélot C & Vincent JL (2001). Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. Br J Anaesth, 87(2), 186–192.

Stetefeld HR, Schaal A, Scheibe F, Nichtweiß J, Lehmann F, Müller M, Gerner ST, Huttner HB, Luger S, Fuhrer H, Bösel J, Schönenberger S, Dimitriadis K, Neumann B, Fuchs K, Fink GR & Malter MP (2021). Isoflurane in (Super-) Refractory Status Epilepticus: A Multicenter Evaluation. Neurocrit Care, 35(3), 631–639.

Sun W, Yan Y, Hu S, Liu B, Wang S, Yu W & Li S (2022). The effects of midazolam or propofol plus fentanyl on ICU mortality: a retrospective study based on the MIMIC-IV database. Annals of translational medicine, 10(4), 219.

Talsi O, Kiiski Berggren R, Johansson G & Winsö O (2019). A national survey on routines regarding sedation in Swedish intensive care units. Upsala journal of medical sciences, 124(3), 199–202.

Tanaka LM, Azevedo LC, Park M, Schettino G, Nassar AP, Réa-Neto A, Tannous L, de Souza-Dantas VC, Torelly A, Lisboa T, Piras C, Carvalho FB, Maia Mde O, Giannini FP, Machado FR, Dal-Pizzol F, de Carvalho AG, dos Santos RB, Tierno PF, Soares M & Salluh JI (2014). Early sedation and clinical outcomes of mechanically ventilated patients: a prospective multicenter cohort study. Crit Care. 2014, 18(4):R156.

Thiel H & Roewer N. (2021). Anästhesiologische Pharmakotherapie (4. unveränderte Auflage). Georg Thieme Verlag.

Van Gelder TG, van Diem-Zaal IJ, Dijkstra-Kersten SMA, de Mul N, Lalmohamed A, Slooter AJC. The risk of delirium after sedation with propofol or midazolam in intensive care unit patients. Br J Clin Pharmacol. Epub ahead of print. 2024 Mar 14.

Vanlander AV, Okun JG & de Jaeger A et al (2015). Possible pathogenic mechanism of propofol infusion syndrome involves coenzyme Q. Anesthesiology, 122, 343–352.

Vespa PM, Nenov V & Nuwer MR (1999). Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: early findings and clinical efficacy. J Clin Neurophysiol, 16(1), 1–13.

Villa F, Iacca C, Molinari AF, Giussani C, Aletti G, Pesenti A & Citerio G (2012). Inhalation versus endovenous sedation in subarachnoid hemorrhage patients: effects on regional cerebral blood flow. Crit Care Med, 40(10), 2797–2804.

Vuyk J, Sitsen E & Reekers M (2015). Intravenous anesthetics. In: Miller RD, ed. Miller's Anesthesia (8th ed.). Elsevier.

Wappler F (2018). S1 guidelines on malignant hyperthermia : Update 2018. Anaesthesist, 67(7), 529–532.

White D (2003). Uses of MAC. Br J Anaesth, 91(2), 167–169.

Wolf A, Weir P, Segar P, Stone J, Shield J (2001). Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. Lancet, 357(9256), 606–607.

Yan K, Pang L, Gao H, Zhang H, Zhen Y, Ruan S, Wu W, Xu W, Gong K, Zhou X & Na H (2018). The Influence of Sedation Level Guided by Bispectral Index on Therapeutic Effects for Patients with Severe Traumatic Brain Injury. World Neurosurg, 110, e671-e683.

Yassen KA, Jabaudon M, Alsultan HA, Almousa H, Shahwar DI, Alhejji FY & Aljaziri ZY (2023). Inhaled Sedation with Volatile Anesthetics for Mechanically Ventilated Patients in Intensive Care Units: A Narrative Review. J Clin Med, 12(3).

Young CC & Prielipp RC (2001). Benzodiazepines in the intensive care unit. Crit Care Clin, 17(4), 843–862.

Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM & West M (2015). Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus. Can J Neurol Sci, 42(2), 106–115.

9 Anhang

9.1 Ethikvotum

JUSTUS-LIEBIG UNIVERSITÄT GIESSEN

FACHBEREICH 11 MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie), D-35385 Gießen

PD Dr. P. Schramm
Neurologische Klinik
Klinikstr. 33
32392 Gießen

ETHIK-KOMMISSION
des FB Medizin

Vorsitzender: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 29 (Alte Chirurgie)
D -35385 Gießen

Tel.: (0641)99-42470
Fax: (0641)99-42479
E-Mail: ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, den 23. Mai 2022

Dr. Kr./

Bestätigung der Ethik-Kommission AZ 94/22

Sehr geehrter Herr PD. Dr. Schramm,

das Projekt [AZ **94/22:** *Online Umfrage zur Nutzung von Narkosegasen bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten in Deutschland- IsoSurvey*.] wurde außerhalb der Sitzung der Ethikkommission begutachtet.

Hintergrund:
Zur Vorbereitung einer geplanten Studie nach AMG zur Verwendung von Narkosegasen bei neurologischen und neurrochirurgischen Intensivpatienten ist es erforderlich, die Relevanz des Einsatzes von Narkosegasen in Deutschland zu kennen und deren Verbreitung einordnen zu können. Es werden zwar immer wieder informell Informationen ausgetauscht, aber eine systematische Erhebung hat noch nicht stattgefunden. Die Antragsteller planen daher eine kurze Onlinebefragung, um zumindest einen groben Anhalt über die Ausdehnung der Nutzung von Narkosegasen abschätzen zu können. Die Planung, Durchführung und Auswertung wird von Frau Svea Roggenbuck als Promotionsarbeit zum Dr. med. durchgeführt werden.
Es handelt sich nicht um eine Prüfung am Menschen, aber sehr wohl um eine Datenerhebung in klinischem Kontext sowie um eine Promotionsarbeit.

Umfragestrategie: Die Umfrage wird mit der von der Justus-Liebig-Universität bereitgestellten Software LimeSurvey durchgeführt.
Zielgruppe: Es ist geplant, mehrere Email-Verteiler zu nutzen, um möglichst eine hohe Anzahl an Verantwortlichen von Intensivstationen mit neurologischen und neurochirurgischen Patienten anzusprechen. Hier werden die bestehenden Email-Verteiler der folgenden Arbeitsgruppen und Fachgesellschaften genutzt:

- Verzeichnis der Leiter der Neurologischen und Neurochirurgischen Intensivstationen in Deutschland der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin (DGNI);
- IGNITE-Netzwerk (Initiative of German NeuroIntensive Trial Engagement -Sektion Klinische Studien in der Neurointensivmedizin innerhalb der DGNI);
- Wissenschaftlicher Arbeitskreis NeuroAnästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI);
- Wissenschaftlicher Arbeitskreis Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

Da es Ärzt*innen mit mehrfachen Mitgliedschaften gibt, wird in dem Anschreiben gebeten, für eine Intensivstation nur einmalig Daten einzugeben.
Inhalt der Befragung: Die Fragen beziehen sich neben kurzen Angaben zur Klinik und der Intensivstation auf die Nutzung von Narkosegasen sowie die Anwendung bei verschiedenen Patienten. Weiterhin wird, losgelöst von den Umfragedaten, die Bereitschaft zur Teilnahme an der geplanten konfirmatorischen Studie mit freiwilligen Angaben der Kontaktdaten erfragt. Der komplette Fragebogen liegt vor.
Auswertung und Publikation: Die Auswertung der Daten erfolgt rein deskriptiv und soll als Promotionsarbeit sowie in einem Publikationsorgan mit wissenschaftlichem Beirat publiziert werden.
Datenschutz: Die Firma, welche die Software für die Datenerfassung und Aufbereitung bereitstellt (LimeSurvey) ist eine deutsche Firma mit Sitz in Hamburg (LimeSurvey GmbH, Hamburg, Germany. URL http://www.limesurvey.org). Die deutsche LimeSurvey Cloud unterliegt den Vorgaben der DSGVO (https://www.limesurvey.org/de/hilfe/faq/17-datenschutz-datensicherheit/65-ich-komme-aus-europa-und-oder-moechte-europaeische-teilnehmer-befragen-ist-ihr-limesurvey-cloud-service-mit-der-dsgvo-kompatibel). Die Umfrage wird anonym durchgeführt, so dass die Antworten nicht einer bestimmten Person und auch nicht einer bestimmten IP-Adresse zugeordnet werden können.

Aufgrund dieser Sachlage (keine Patientendaten, anonyme Befragubg ärztlicher Kollegen) ist kein Votum der Ethikkommission erforderlich.
Ungeachtet dessen stimmt die Ethikkommission dem klinisch wichtigen Vorhaben ohne sonstige Einwände zu und wünscht gutes Gelingen.

Mit freundlichen Grüßen

H.-J. Krämer

Dr. H.-J. Krämer
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

9.2 Auflistung der einzelnen gestellten Fragen und Antworten des Survey und die Antwortverteilung

Es werden die Fragen des Survey und Verteilung der Antworten tabellarisch abgebildet.

Allgemeiner Teil (allen Teilnehmern werden diese Fragen gezeigt).
Die Angaben in Prozent werden auf ganze Zahlen gerundet.

1. „Welcher Versorgungsstufe gehört Ihr Krankenhaus an?"

Antwort	n =87 (Anzahl der Teilnehmer)
Universitätsklinikum	46 (53%)
Maximalversorgung	29 (33%)
Grund- und Regelversorgung	12 (14%)
Neurologische Frührehabilitation	0

2. "Besitzt Ihr Krankenhaus eine spezialisierte Neuro-Intensivstation?"

Antwort	n =86 (Anzahl der Teilnehmer)
Neurologische Intensivstation	23 (27%)
Keine "Neuro"-Intensivstation	22 (26%)
Gemischte Neuro-Intensivstation	18 (21%)
Neurologische und neurochirurgische Intensivstation	16 (19%)
Neurochirurgische Intensivstation	7 (8%)

3. "Wie kann man Ihre Intensivstation am besten kategorisieren?"

Antwort	n = 85 (Anzahl der Teilnehmer)
Neurologische Intensivstation	36 (42%)
Medizinische Intensivstation mit Behandlung von Neuro-Patienten	15 (18%)
Gemischte Neuro-Intensivstation ohne Fachgebietstrennung	13 (15%)
Operative Intensivstation mit Behandlung von Neuropatienten	13 (15%)
Neurochirurgische Intensivstation	8 (9%)

4. *“Wie viele Betten hat Ihre Intensivstation?”*

Antwort	n= 83 (Anzahl der Teilnehmer)
<8 Betten	1 (1%)
8-12 Betten	38 (46%)
>12 Betten	44 (53%)

5. *“Welchem Fach/Fächern wird Ihre Intensivstation zugeordnet?”*

Art	n=63 (Anzahl der Teilnehmer)
Anästhesiologie	22 (35%)
Neurologie	15 (24%)
Neurochirurgie	13 (21%)
Innere Medizin	11 (17%)
Chirurgie	2 (3%))

6. *“Welche Facharztausbildung habe Sie, bzw. die Leitung der Intensivstation?”*

Art	n=124 (Anzahl der Antworten)
Neurologie	58 (47%)
Anästhesiologie	28 (23%)
Neurochirurgie	20 (16%)
Innere Medizin	12 (10%)
Andere	6 (5%)

7. *“Zu den ständigen Mitarbeitern auf der Intensivstation gehören Vertreter folgender Fachrichtungen an:”*

Art	n=166 (Anzahl der Antworten)
Neurologie	63 (38%)
Anästhesiologie	42 (25%)
Neurochirurgie	29 (17%)
Innere Medizin	20 (12%)
Chirurgie	9 (5%)
Weitere	3 (2%)

Spezieller Teil

Das nächste Item wurde allen Teilnehmern dargeboten.

8. "Nutzen Sie inhalative Sedierung auf der Intensivstation?"

Art	n=81 (Anzahl der Teilnehmer)
Ja	53 (65%)
Nein	28 (35%)

Der nächste Teil spaltet sich in die Items für die Nutzer und die Nichtnutzer.

Die nächsten 2 Items wurden nur den Teilnehmern, die „Nein" bei „Nutzen Sie inhalative Sedierung auf der Intensivstation?" angaben gezeigt.

9. "Hätten Sie prinzipiell Interesse Narkosegase auf Intensivstation einzusetzen und sehen in deren Nutzung eine Relevanz?"

Art	n=28 (Anzahl der Teilnehmer)
Ja	17 (61%)
Nein	11 (39%)

10. "Können Sie bitte kurz nennen, warum Sie kein Narkosegas zur Sedierung einsetzen?"

Art	n=53 (Anzahl der Antworten)	Prozentzahl (% von 28 Teilnehmern)	Prozentzahl (% von 53 Antworten)
Es gibt für Narkosegase keinen Grund	6	21	11
Fehlende technische Ausstattung	19	68	36
Fehlende Akzeptanz im Team	6	21	11
Befürchtung vor unerwünschten Wirkungen	5	18	9
Höhere Kosten	5	18	9
Mehraufwand	8	29	15
Umweltprobleme (Treibhausgase)	4	14	8

Nun folgen die Fragen, deren Beantwortung bei Antwort “Ja” in der Frage “Nutzen Sie inhalative Sedierung auf der Intensivstation?” möglich und vorgesehen war.

11. “Welche(s) Gas(e) setzen Sie ein?”

Art	n=60 (Anzahl der Antworten)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 53 Teilnehmern)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 60 Antworten)
Isofluran	43	81	72
Sevofluran	15	28	25
Desfluran	2	4	3

12. “Welche Applikationsform nutzen Sie?”

Art	n=58 (Anzahl der Antworten)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 53 Teilnehmern)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 58 Antworten)
AnaConDa®/SedaConDa®	51	96	88
Mirus™	7	13	12

13. “Beobachten Sie Schwierigkeiten in der Handhabung bzw. vermehrt Komplikationen im Vergleich zur iv.-Sedierung?“

Art	n=53 (Anzahl der Teilnehmer)
Ja	40 (75%)
Nein	13 (25%)

14. "Können Sie bitte typische Probleme bei der Handhabung bzw. Komplikationen kurz spezifizieren."

Art	n=18 (Anzahl der Antworten)
Hypotension	5
Mydriasis	5
Decarboxylierungsstörungen	2
ICP-Anstieg	2
Magen-Darm-Funktionsstörungen	2
technische Schwierigkeiten mit der AnaConDa®	2

15. "Bei welchen Krankheitsbildern setzen Sie Narkosegase ein?"

Art	n=149 (Anzahl der Antworten)
Schädel-Hirn-Trauma	10
Zerebrale Ischämie	14
Intrazerebrale Blutung	18
Subarachnoidalblutung	17
Status epilepticus	32
Neuroimmunologische Erkrankungen	11
Postoperative Beatmung	3
ARDS	15
Sepsis	8
Keine krankheitsspezifische Indikation	21

16. “Bei welchen Krankheitsbildern würden Sie kein Narkosegas einsetzen?”

Art	n=85 (Anzahl der Antworten)
Schädel-Hirn-Trauma	11
Zerebrale Ischämie	8
Intrazerebrale Blutung	7
Subarachnoidalblutung	5
Status epilepticus	2
Neuroimmunologische Erkrankungen	3
Postoperative Beatmung	7
ARDS	8
Sepsis	8
Keine krankheitsspezifische Kontraidikation	26

17. “Nutzen Sie spezielles Neuromonitoring?”

Art	n=50 (Anzahl der Teilnehmer)	Prozentzahl bereinigt und gerundet (% von 50)
Ja	48	96
Nein	2	4

Ein nächstes Item wurde den Teilnehmern, die “Ja” in der Frage
“Nutzen Sie spezielles Neuromonitoring?” antworteten.

18. “Welches Neuromonitoring ist für Sie obligat bei der Nutzung von Narkosegasen?”

Art	n=84 (Anzahl der Antworten)
ICP-Messung	48
$PtiO_2$	2
NIRS	7
EEG	24
Narkosetiefemessung	11
Kein obligates zusätzliches Neuromonitoring	20

19. “Wie steuern Sie die Sedierungstiefe während einer Sedierung mitNarkosegasen?”

Art	n=84 (Anzahl der Antworten)
Klinisch, z.B. RASS	44
Narkosetiefemessung mit prozessiertem EEG	21
Langzeit-EEG (mehr als 4 Elektroden)	19

20. “Wie viele Patienten können Sie gleichzeitig mit Narkosegasen sedieren?”

Summe aller Applikatoren	186
Durchschnitt	3,71
Minimum	1
1. Viertelwert (Q1 unteres Quartil)	2
2. Viertelwert (mittleres Quartil) / Median	2,5
3. Viertelwert (Q3 oberes Quartil)	5,25
Maximum	12

21. “Würden Sie gerne mehr Patienten gleichzeitig behandeln können?”

Art	(Anzahl der Teilnehmer) n=50
Ja	14 (27%)
Nein	37 (73%)

10 Publikationsverzeichnis

10.1 Originalveröffentlichungen in Zeitschriften mit wissenschaftlichen Beirat

Roggenbuck SR, Worm A, Juenemann M, Claudi C, Alhaj Omar O, Tschernatsch M, Huttner HB, Schramm P on behalf of the IGNITE Study Group. Usage of Inhalative Sedative for Sedation and Treatment of Patient with Severe Brain Injury in Germany, a Nationwide Survey. *Journal of Clinical Medicine*. 2023; 12(19):6401.

10.2 Veröffentliche Abstracts

Roggenbuck S, Schramm P. Einsatz von Narkosegasen bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten in Deutschland -IsoSurvey-. DIVI22-Abstractbuch: EP/03/04.

10.3 Präsentation eigener wissenschaftlicher Arbeiten

Roggenbuck, Einsatz von Narkosegasen bei neurologischen und neurochirurgischen Intensivpatienten in Deutschland -IsoSurvey-, DIVI22, 01.12.2022, Hamburg.

11 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort/ Datum Unterschrift

_____ _____