

Der Effekt von Methohexital auf den intrakraniellen Druck in einem gemischten neurochirurgischen Krankengut

Ergebnisse einer monozentrischen Untersuchung

The effect of methohexital on intracranial pressure in a mixed population of neurosurgical patients. Results of a monocentric study

N. Carius¹ · M. Bauer² · H. Wrigge³ · B. Kern⁴ · P. Hilbert-Carius³ · J. Jakubetz³ · G. Hofmann^{5,6}

► **Zitierweise:** Carius N, Bauer M, Wrigge H, Kern B, Hilbert-Carius P, Jakubetz J et al: Der Effekt von Methohexital auf den intrakraniellen Druck in einem gemischten neurochirurgischen Krankengut. Ergebnisse einer monozentrischen Untersuchung. Anästh Intensivmed 2020;61:424–432. DOI: 10.19224/ai2020.424

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Einsatz von Barbituraten zur Therapie des erhöhten Hirndrucks bei Patienten, bei denen die intensivmedizinischen Standardmaßnahmen bis dato versagt haben, wird bei Patienten nach Schädelhirntrauma empfohlen. Hierfür werden international hauptsächlich Thiopental und Pentobarbital eingesetzt. Über den Effekt von Methohexital auf den Hirndruck ist wenig bekannt. Methohexital ist das einzige Barbiturat, welches in Deutschland zur kontinuierlichen i.v.-Gabe zugelassen ist. Daher wurde der Effekt von Methohexital auf den intrakraniellen Druck (ICP) in einem gemischten neurochirurgischen Krankengut untersucht.

Methode: Retrospektive Beobachtungsstudie im Zeitraum 2009 bis 2016 mit folgenden Einschlusskriterien: Alter >18 Jahre, Methohexitaltherapie zur Senkung des ICP aufgrund unterschiedlicher Ursachen der Hirndruckerhöhung. Methohexital wurde zusätzlich zur etablierten Analgosedierung in steigender Dosis von 2–4–6 mg/kgKG/h je nach Effekt auf den ICP verabreicht, wenn der ICP länger als 20–30 min über 20–25 mmHg lag und andere therapierbare Ursachen des Hirndruckanstiegs ausgeschlossen waren. Das Patienten-Daten-Management-System der Klinik wurde ausgewertet und der ICP und der cerebrale Perfusionsdruck wurden vor, während und nach der Methohexitalgabe verglichen. Eine Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit Schädelhirntrauma (SHT)

und aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) wurde zusätzlich durchgeführt. Zum Vergleich von Messwerten wurde der t-Test und von Häufigkeiten der Fisher-Exact-Test eingesetzt.

Ergebnisse: Im Untersuchungszeitraum erfüllten 108 Patienten die Einschlusskriterien, das mittlere Alter war 50,1±17,1, 70,4% waren Männer und 36% der Patienten sind verstorben. Für den ICP-Anstieg waren bei 56,6% ein schweres SHT, bei 20,4% eine aSAB, bei 12% eine intrazerebrale Blutung, bei 6,5% ein ischämischer Insult und bei 4,5% weitere Ursachen verantwortlich. In der Gesamtkohorte konnte keine signifikante ICP-Senkung nachgewiesen werden. Bei den 64% überlebenden Patienten zeigte sich unter Methohexital eine signifikante Senkung des ICP ($p<0,001$). Patienten mit SHT reagierten häufiger mit einer Senkung des ICP, hingegen kam es bei den Patienten mit aSAB oft zu einem ICP-Anstieg, der nach Therapieende signifikant war ($p=0,03$).

Schlussfolgerung: In einem gemischten neurochirurgischen Krankengut mit ICP-Erhöhung aufgrund unterschiedlicher Pathologien ist keine generelle ICP-Senkung durch Methohexital nachweisbar. Nur bei Patienten mit SHT zeigt sich ein Trend zur ICP-Senkung. Auf der anderen Seite ist das Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit Methohexital mit einem schlechten Outcome und das Ansprechen der Therapie häufig mit dem Überleben assoziiert.

- 1 Universitätsklinikum der Friedrich Schiller Universität Jena (Studiendekan: Prof. Dr. O. Guntinas-Lichius)
- 2 Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Friedrich Schiller Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. M. Bauer)
- 3 Klinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Bergmannstrost BG-Klinikum Halle gGmbH (Direktor: Prof. Dr. H. Wrigge)
- 4 Klinik für Neurochirurgie, Bergmannstrost BG-Klinikum Halle gGmbH (Direktor: Prof. Dr. H. J. Meisel)
- 5 Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Bergmannstrost BG-Klinikum Halle gGmbH (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Hofmann)
- 6 Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Friedrich Schiller Universität Jena (Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Hofmann)

Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Schlüsselwörter

Intrakranielle Druckerhöhung – Methohexital – Hirnverletzung – Intrakranieller Druck – Glasgow Coma Scale

Keywords

Intracranial Hypertension – Methohexital – Brain Injury – Intracranial Pressure – Glasgow Coma Scale

Summary

Background: Barbiturate coma therapy is a method recommended to control increased intracranial pressure (ICP) in patients with traumatic brain injury (TBI) if standard measures have failed to lower ICP. Thiopental and pentobarbital are commonly used in patients with intra-cranial hypertension. Little is known about the effect of methohexital, the only barbiturate in Germany approved for continued IV use, in lowering increased ICP. Therefore, the effect of methohexital on ICP was studied in patients in whom standard measures had failed to control elevated ICP.

Method: A retrospective observational study from 2009 to 2016 was carried out with the inclusion criteria of patient age ≥ 18 years and methohexital therapy for elevated ICP due to different causes of brain damage. Methohexital was given continuously in addition to standard analgesia and sedation in doses of 2–4 mg/kg body weight, depending on the ICP-lowering effect, when the ICP had risen above 20–25 mmHg for more than 20–30 min and otherwise manageable causes for the ICP increase had been ruled out. The hospital patient data management system was used to compare the ICP and CPP before, during and after termination of methohexital administration. The t-test was used to compare ordinal or continuous data, whereas Fisher's exact test was used to compare categorical data. A p-value of less than 0.05 ($p < 0.05$) was defined as being statistically significant. A subgroup analysis was performed for patients with TBI and aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH).

Results: During the study period 108 patients fulfilled the inclusion criteria. Their mean age was 50.1 ± 17.1 years, 70.4% of the patients were male and 39 patients (36%) died. The following causes of brain damage were responsible for increased ICP: 56.6% TBI, 20.4% aSAH, 12% intracerebral haemorrhage, 6.5% stroke and 4.5% different causes. No ICP lowering effect was observed in the overall study cohort, only in

survivors did methohexital show a significant ICP-lowering effect ($p < 0.001$). In patients with TBI, ICP decreased during barbiturate therapy and patients with aSAH showed an ICP rise despite barbiturate therapy, which proved to be significant after termination of barbiturate therapy ($p = 0.03$).

Conclusion: Methohexital did not reveal an ICP-lowering effect in an unselected patient cohort with different causes of brain damage. Only in patients with intracranial hypertension due to TBI was a trend towards lower ICP observed. Independent of the cause of brain damage ICP lowering during Methohexital therapy was a prognostic factor for survival. Patients not responding to methohexital therapy seemed to have an unfavourable outcome.

Hintergrund

Patienten mit Schädel-Hirn-Verletzungen, intrakraniellen Blutungen oder Hirninfarkten entwickeln in einigen Fällen einen deutlichen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP). Diese ICP-Anstiege, welche zum Teil auf verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beruhen, sind teilweise trotz entsprechender therapeutischer Standardmaßnahmen therapierefraktär und können zu weiteren sekundären Hirnschädigungen mit konsekutivem weiterem Druckanstieg führen und so in einem Circulus vitiosus enden. Zu den intensivmedizinischen Standardmaßnahmen zählen kontrollierte Beatmung mit Normoventilation unter tiefer Analgosedierung, Oberkörperhochlagerung zur Optimierung des venösen Abflusses bei Aufrechterhaltung eines ausreichenden cerebralen Perfusionsdrucks (CPD) und Osmotherapie. Eine Umsetzung der genannten Standardmaßnahmen und die konsequente Therapie des erhöhten ICP erscheinen zwingend notwendig, um weitere Hirnschädigungen zu verhindern. Dennoch ist die Evidenz für eine konsequente ICP-Senkung eher schwach, und auch der Sinn einer kontinuierlichen Hirndruckmessung wird teilweise noch kontrovers diskutiert [1–3].

Physiologische Grundlagen

Beim Schädel handelt es sich um einen mehr oder weniger abgeschlossenen Raum, in dem sich drei verschiedene Komponenten befinden. Der größte Teil des Schädels wird durch das Gehirn (ca. 80%) ausgefüllt, gefolgt vom im Schädel befindlichen (intrakraniellen) Blutvolumen (ca. 12%) und vom Liquor (ca. 8%). Aufgrund der nicht dehnbaren Hülle (Schädelknochen) kommt es bei Zunahme eines der drei Kompartimente (z.B. beim Hirnödem, einer epiduralen Blutung oder Liquoraufstau) nach Ausschöpfung der Kompensationsmechanismen zum Anstieg des ICP. Dieser als Monro-Kellie-Doktrin bekannte Zusammenhang, der bereits im 19. Jahrhundert erkannt wurde, basiert auf der Tatsache, dass die Schädelhöhle ein starrer Hohlraum mit definiertem Volumen ist [4,5]. Sie besagt, dass die Summe der Volumina der drei Komponenten (ca. 1.500–1.700 ml) Gehirngewebe, Blut und Liquor innerhalb der Schädelhöhle stets gleichbleiben muss, um den ICP konstant zu halten. Bei Zunahme einer der drei Komponenten kann der Druck durch die Abnahme einer anderen Komponente (Liquor und Blutvolumen) konstant gehalten werden. Sind diese Möglichkeiten erschöpft, kommt es auch bei kleinen Volumenzunahmen zum deutlichen Anstieg des ICP. Patienten, die ICP-Werte über dem Normalwert von < 15 mmHg aufweisen, befinden sich häufig bereits an der Grenze der Kompensationsmöglichkeiten, sodass ein weiterer ICP-Anstieg ein schnelles und konsequentes Handeln erfordert, um beispielsweise eine mögliche Einklemmung und damit eine entsprechende sekundäre Hirnschädigung zu verhindern.

Bei Ausschöpfung der oben genannten intensivmedizinischen Standardmaßnahmen zur Kontrolle des ICP, aber auch bereits im Rahmen der Notfallnarkose, kommen nicht selten Barbiturate zum Einsatz [6]. Dass Barbiturate einen ICP-senkenden Effekt haben, ist seit den 30-er Jahren des letzten Jahrhunderts bekannt und immer wieder publiziert worden [7–10]. Eine kontinuierliche Anwendung von Thiopental, wie es häufig

praktiziert wird, stellt einen „Off-Label-Use“ im Rahmen eines ärztlichen Heilversuchs dar, da dieses Medikament nicht zur kontinuierlichen Infusion zugelassen ist. Die kontinuierliche Anwendung von Methohexital im Rahmen der Narkoseaufrechterhaltung (Sedierung) hingegen ist kein „Off-Label-Use“. Allgemein ist der Einsatz von Barbituraten zur Senkung des erhöhten ICP nicht unumstritten, da eine kontinuierliche Anwendung von Barbituraten auch negative Effekte zeigen kann. Es muss daher konstatiert werden, dass die Anwendung von Barbituraten zur Senkung des ICP einen individuellen Heilversuch durch den Arzt darstellt, der entsprechend gut begründet und nachvollziehbar sein muss. Verschiedene Cochrane Reviews konnten keinen eindeutigen Beweis für eine Outcome-Verbesserung durch die Anwendung verschiedener therapeutischer Strategien (z.B. von Barbituraten, hypertoner Kochsalzlösung oder Progesteron) zeigen [9–13].

Fragestellung

Methohexital wurde im Untersuchungs-zentrum im Rahmen eines individuellen Heilversuchs als Barbiturat zur Therapie des erhöhten ICP nach Ausschöpfung der Möglichkeiten der intensivmedizinischen Basismaßnahmen angewendet. Bisher stehen jedoch nur wenige Daten zur ICP-Therapie mit Methohexital zur Verfügung [8,14,15]. Es wurde daher untersucht, ob sich anhand der zur Verfügung stehenden Daten ein Hirndruck-senkender Effekt durch Methohexital nachweisen ließ und ob es Pathologien gab, die eventuell besser oder schlechter auf diese Therapie ansprechen.

Methode

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Ärztekammer Sachsen-Anhalt (Nr. 13/16) wurden anhand einer retrospektiven Untersuchung die im Patienten-Daten-Management-System (PDMS) des Bergmannstrost BG-Klinikum Halle gespeicherten Daten ausgewertet. Es wurden alle Patienten, die im Zeitraum 2009–2016 Methohexital zur Therapie des erhöhten ICP erhalten haben, iden-

tifiziert und hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Einschlusskriterien für die Datenauswertung waren ein Alter von 18 Jahren und älter, Notwendigkeit der kontinuierlichen Methohexitalgabe zur Senkung des erhöhten ICP (unabhängig von der Dauer der Methohexitalgabe) und das Vorhandensein einer ICP-Messung. Die Patienten mussten zu Beginn der Therapie mit Methohexital noch über Hirnstammreflexe verfügen.

Ausschlusskriterien waren ein Alter <18 Jahre, Kontraindikationen gegen die Anwendung von Methohexital, wie sie in der Fachinformation aufgeführt sind (sofern diese beim Patienten bekannt waren), Zeichen des Hirntods vor Beginn der Barbiturattherapie.

Um eventuelle Effektunterschiede für Methohexital bei unterschiedlichen Ursachen des Hirndruckanstiegs aufzudecken, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Es existieren sowohl für schwerverletzte Patienten (einschließlich SHT) mit der Revised Injury Severity Classification II (RISC II) als auch für Patienten mit aneurysmatischer Subarachnoidalblutung (aSAB) mit dem WAP-Score (World Federation of Neurological Surgeons Grades, Age and Pupillary reactivity) Prognosescores, mit deren Hilfe ein Vergleich zwischen beobachtetem und prognostiziertem Outcome möglich ist [16,17]. In der Subgruppenanalyse wurde daher das beobachtete Outcome mit dem durch die beiden Scores vorhergesagten Outcome verglichen.

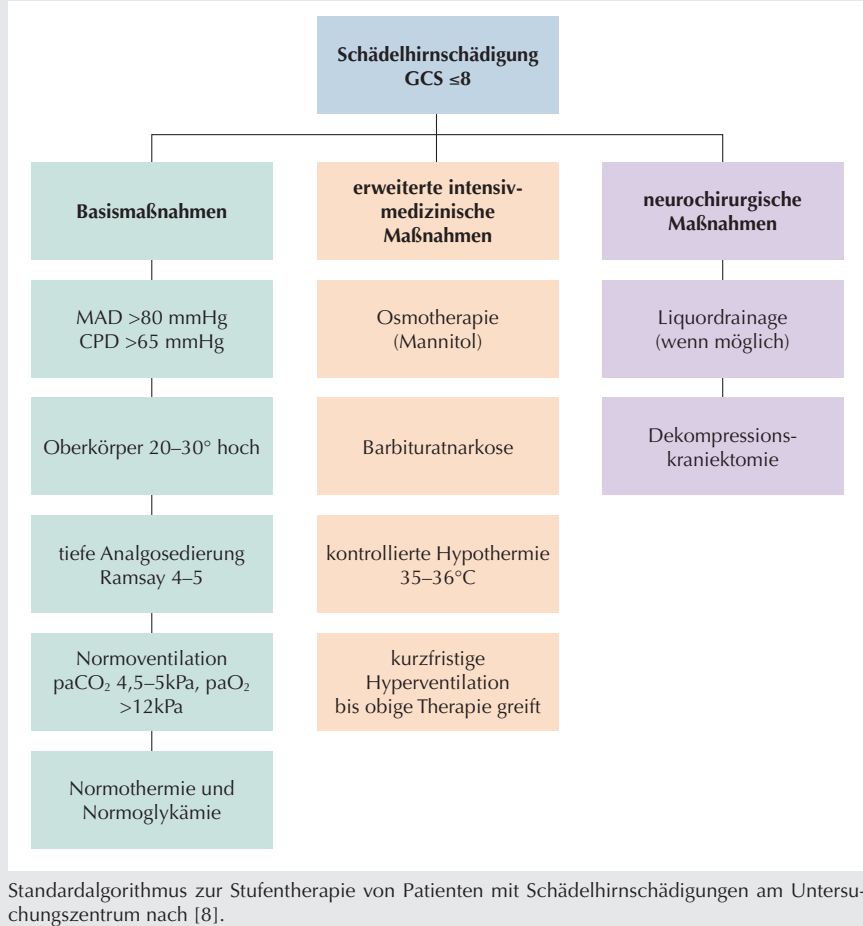
Neben einer deskriptiven Statistik mit Darstellung von Häufigkeiten als Zahlen- und teilweise Prozentwert, der Angabe von Messwerten als Median (Min – Max), Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) und 95%-Konfidenzintervall wurden zum Vergleich der Messwerte (Mittelwerte $\pm$ SD) der t-Test und zum Vergleich von Häufigkeiten der Fisher-Exact-Test eingesetzt und das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Microsoft Corporation). Als Statistik-Software wurde SPSS 17.0 (IBM, Armonk NY, USA) verwendet.

Standardtherapie des Untersuchungs-zentrums bei Patienten mit eingeschränkter intrakranieller Compliance

Die Therapie des erhöhten ICP erfolgte standardisiert nach dem in Abbildung 1 angegebenen Algorithmus. Die Aufrechterhaltung eines ausreichenden CPD hatte eine hohe Priorität, sodass regelhaft eine entsprechende balancierte kristalloide Volumentherapie und Noradrenalin als Vasopressor zum Einsatz kamen. Bei Erreichen kritischer ICP-Werte (>20 mmHg) erfolgte die Methohexitalgabe zusätzlich zur bis dato eingesetzten Analgosedierung. Die Analgosedierung erfolgte nach einem Stufenschema, wobei im Untersuchungszeitraum Midazolam in Kombination mit Fentanyl eingesetzt wurde. War hierunter die angestrebte Sedierungstiefe nicht oder nicht mehr zu erreichen, erfolgte die zusätzliche Gabe von Ketamin. Eine regelhafte Relaxation der Patienten erfolgte nicht. Kurzfristige ICP-Anstiege über 20 mmHg im Rahmen intensivmedizinischer Maßnahmen wurden durch Boli von 125–250 mg Thiopental therapiert. Eine Barbituratnarkose mit Methohexital wurde begonnen, wenn trotz Ausschöpfung der Basismaßnahmen und der Osmotherapie der ICP länger als 20 Minuten zwischen 20–25 mmHg lag und anderweitig therapierbare Ursachen für die ICP-Erhöhung ausgeschlossen waren. Die intravenöse Methohexitalgabe erfolgte über einen separaten venösen Zugang via Spritzenpumpe mit einer Dosis von 2–4–6 mg/kgKG/h, je nach Erfolg der ICP-Senkung. Auf die Gabe eines Initialbolus wurde verzichtet. Die Dosissteigerung von Methohexital erfolgte hinsichtlich des ICP-senkenden Effekts. Zeigte sich unter der Methohexitalgabe ein Abfall des ICP unter 20 mmHg, wurde die Barbituratdosis in umgekehrter Reihenfolge (z.B. 6–4–2mg/kgKG/h) reduziert. Blieb der ICP auch hierunter unter 20 mmHg, wurde die Therapie beendet.

Folgendes intensivmedizinisches Monitoring wurde regelhaft etabliert: invasive RR-Messung, ZVK (Zentraler Venenkatheter) mit intermittierender ZVD (Zentraler Venendruck) und $cvSpO_2$ -

Abbildung 1



(Zentralvenöse Sauerstoffsättigung) Messung, kontinuierliches ICP-Monitoring mittels Parenchymsonde bzw. über eine liegende externe Ventrikeldrainage, EKG (Elektrokardiogramm), SpO₂ (Sauerstoffsättigung), kontinuierliche Temperaturmessung sowie im Großteil der Fälle eine EEG-Überwachung. Weiterhin erfolgte eine engmaschige Kontrolle der Blutgase mit eventuell notwendiger Anpassung der Ventilation, um den PaCO₂ in den in Abbildung 1 aufgeführten Grenzen zu halten.

Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum erfüllten 108 Patienten die Einschlusskriterien und standen somit für die Datenauswertung zur Verfügung. Das Durchschnittsalter betrug 50,1±17,06 Jahre (min 18/max 88)

und 76 Patienten (70,4%) waren männlich. Folgende primäre Pathologien waren der Grund für die Anlage einer ICP-Messung und im Weiteren für den Einsatz von Methohexital wegen erhöhter ICP-Werte: schwere Schädelhirntraumata in 61 Fällen (56,5%), aSAB in 22 Fällen (20,4%), intrakranielle Blutungen in 13 Fällen (12%), Mediainfarkte in 7 Fällen (6,5%), in 2 Fällen stattgehabte Krampfanfälle (1,85%) mit generalisiertem Hirnödem, in 2 Fällen erfolgreiche Reanimationen (1,85%) und in einem Fall ein Kleinhirnininfarkt (0,9%). 39 Patienten sind im Untersuchungszeitraum verstorben, von den 69 Überlebenden wurden 61 Patienten (88%) in eine Rehabilitationseinrichtung, 7 Patienten (10,1%) in ein externes Krankenhaus und ein Patient (1,4%) nach Hause verlegt.

Die folgende Tabelle 1 vergleicht die Kohorte der Überlebenden mit den Verstorbenen bezüglich demografischer Daten und allgemeinen Untersuchungsparametern. Wie zu sehen ist, waren verstorbene Patienten im Mittel älter und hatten weniger Beatmungs- und Intensivtage sowie seltener eine Sepsis. In der Gruppe der Patienten mit SHT überlebten signifikant mehr Patienten. Bei den in der Tabelle 1 aufgeführten Patienten mit Hirninfarkten (7x Mediainfarkt, 1x Kleinhirnininfarkt) war die sekundäre Ödematisierung der Grund der Hirndrucktherapie.

Tabelle 2 veranschaulicht wichtige intensivmedizinische Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden. Bei allen aufgeführten Parametern (mit Ausnahme des PEEP) waren die Unterschiede signifikant.

Die folgenden Tabellen 3–5 vergleichen den Effekt der Therapie mit Methohexital auf den ICP und den dazugehörigen CPD. In der Gesamtkohorte (Tab. 3) und bei den Verstorbenen (Tab. 4) kam es zu einem signifikanten Anstieg des ICP und konsekutivem Abfall des CPD trotz signifikantem höheren Vasopressorsupport und höherer Methohexitaldosierung in der Gruppe der Verstorbenen (Tab. 2). Bei den Überlebenden (Tab. 5) zeigte sich unter der Methohexitalgabe ein signifikanter Abfall des ICP bis in den Normbereich.

Im Therapieverlauf zeigte sich in der Gesamtkohorte unter der Methohexitaltherapie im Vergleich zu der Zeit vor der Methohexitalgabe ein nicht signifikanter Anstieg der notwendigen Noradrenalin-dosis von 0,63 mg/h auf 0,67 mg/h. Nach Ende der Methohexitaltherapie kam es zu einem nicht signifikanten Abfall der Noradrenalin-dosen auf 0,62 mg/h.

Subgruppenanalyse

In die Subgruppenanalyse wurden die beiden größten Subgruppen (SHT und aSAB) inkludiert.

Tabelle 6 vergleicht beide Subgruppen hinsichtlich wichtiger intensivmedizinischer Parameter. Signifikante Unterschiede ergaben sich beim Alter, dem Geschlecht, hinsichtlich des initialen

Tabelle 1

Vergleich demografischer Daten und allgemeiner Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden.

	Gesamtkohorte	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Allgemeine Daten				
Häufigkeit	N=108	N=69	N=39	
Alter (Jahre)	50,1±17	45,5±16,1	57,61±15,26	<0,001
männlich	N=76 (70,4%)	N=49 (71%)	N=27 (69%)	0,999
initiale GCS	8,4±4,8	8,5±4,78	8,17±5,04	0,7
GOS	2,5±1,5	3,45±0,99	1±0	<0,001
Ursache des ICP-Anstiegs				
SHT	N=61 (56,5%),	N=44 (63,8%)	N=17 (43,6%)	0,04
SAB	N=22 (20,4%),	N=12 (17,4%)	N=10 (25,6%)	0,3
ICB	N=13 (12%)	N=6 (8,7%)	N=7 (17,9%)	0,2
Mediainfarkt	N=7 (6,5%)	N=4 (5,8%)	N=3 (7,7%)	0,7
Hirnödeme nach Krampfanfall	N=2 (1,8%)	N=2 (2,9%)	N=0	0,5
Hirnödeme nach CPR	N=2 (1,8%)	N=0	N=2 (5,1%)	0,1
Kleinhirnininfarkt	N=1 (0,9%)	N=1 (1,4%)	N=0	0,999
wichtige Intensivmedizinische Parameter				
Beatmungstage	18,4±11,6	23,28±10,97	9,87±6,7	<0,001
Intensivtage	19,8±12,5	25,33±11,7	10±6,68	<0,001
Sepsis	N=56 (51,8%)	N=44 (63,8%)	N=12 (30,7%)	<0,01
MODS	N=57 (52,8)	N=33 (47,8%)	N=18 (46,1%)	0,999
DCC	N=57 (52,8%)	N=38 (55%)	N=19 (48,7%)	0,6

Die Prozentangaben in den Klammern beziehen sich jeweils auf die Kohorten der einzelnen Spalten.

Tabelle 2

Vergleich intensivmedizinischer Parameter zwischen Verstorbenen und Überlebenden.

	Gesamtkohorte N=108 MW±SD	Überlebende N=69 MW±SD	Verstorbene N=39 MW±SD	p-Wert
Brevimytal (mg/h)	285±155	215±85	378,5±177,5	<0,001
Noradrenalin (mg/h)	0,69±0,63	0,505±0,25	0,95±0,85	<0,001
CPD (mmHg)	64,4±19,5	78,3±5,3	45,9±15,7	<0,001
ICD (mmHg)	25,99±17,97	13±2,13	43,4±14,3	<0,001
Temp. °C	37,4±0,8	37,6±0,27	37,03±1,09	<0,001
HF/min	89,9±14,8	85,9±10	95,1±18,1	<0,01
ART.sys (mmHg)	135,4±8,85	139,7±6,6	129,8±8,2	<0,001
ART.mean (mmHg)	88,9±6,5	90,5±4,7	86,8±7,8	<0,01
ART.dias (mmHg)	66,3±6,1	67,4±4,8	64,9±7,2	0,03
Puls/min	90,2±15,3	87±11,4	94,5±18,5	0,01
PEEP (mbar)	6,19±1,78	6,3±1,4	6,1±2,2	0,56
SpO ₂ %	96,2±1,3	96,6±1,01	95,7±1,5	<0,001
ZVD (mmHg)	8,8±2,3	8,4±1,6	9,5±3,03	0,03

GCS, der Noradrenalinindosierung sowie beim Auftreten eines MODS.

In Tabelle 7 erfolgt der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Effekts von Methohexital auf den ICP bzw. den CPD. Wie zu erkennen kommt es bei Patienten mit SHT im Mittel zu einer Abnahme des ICP mit leichtem CPD-Anstieg. Bei Patienten mit aSAB war trotz der Therapie im Mittel ein progredienter ICP-Anstieg mit konsekutivem CPD-Abfall zu beobachten. Der gewünschte Effekt der Therapie mit Methohexital war somit nur diskret in der Patientengruppe mit schwerem SHT zu erkennen. Abbildung 2 vergleicht die Patienten mit SHT und SAB.

Im Vergleich des prognostizierten Outcomes mit dem beobachteten Outcome ergab sich Folgendes: Die prognostizierte Überlebenswahrscheinlichkeit laut RISC-II bei Patienten mit SHT lag bei 58,7%, hingegen überlebten mit 72,1% mehr Patienten, was jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl noch nicht signifikant ist. Der WAP-Score für Patienten mit SAB ergab im Mittel einen Wert von 1,5. Dies entspricht einem prognostizierten schlechten Outcome (im Sinne einer Glasgow Outcome Scale (GOS) von 1 und 2) bei 50–75% der Patienten. Ein schlechtes Outcome hatten 14 (63,6%) Patienten (10 Verstorbene = GOS 1, 4 Überlebende = GOS 2).

Diskussion

Barbiturate werden schon lange bei der Therapie des erhöhten ICP eingesetzt und haben hier nach den aktuellen Richtlinien der Brain Trauma Foundation eine Klasse-2-Empfehlung [18]. Diese Empfehlung gilt jedoch ausschließlich für Patienten, die eine ICP-Erhöhung im Rahmen eines SHT erleiden. Welches Barbiturat eingesetzt werden soll, ist nicht geklärt, jedoch liegen die meisten Untersuchungen zu Pentobarbital und Thiopental vor. Die meisten klinischen Studien zum Einsatz von Barbituraten bei Patienten mit erhöhtem ICP sind aus dem letzten Jahrhundert. Aktuell existieren nur wenige Arbeiten zur ICP-Senkung durch Barbiturate [7,19–21]. Unsere Suche in den verschiedenen

Datenbanken (PubMed, MedPilot) zu klinischen Studien hinsichtlich des Einsatzes von Methohexital bei erhöhtem ICP blieb ohne relevante Ergebnisse. Es existieren eine ältere Arbeit hinsichtlich des Einflusses von Methohexital auf den ICP während Narkoseeinleitung zu neurochirurgischen Eingriffen im Vergleich mit Etomidat und Thiopental, eine kleinere Arbeit zur Anwendung bei erhöhten ICP-Werten und eine allgemeine Umfrage zum Barbiturateinsatz bei SHT auf europäischen Intensivstationen [8,15,22]. Damit muss konstatiert werden, dass die Evidenz hinsichtlich Methohexital sehr begrenzt ist. Auf der anderen Seite ist Methohexital in Deutschland das einzige Barbiturat, das zur Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung zugelassen ist. Das häufig verwendete Thiopental ist ausschließlich zur Narkoseinduktion zugelassen und eine kontinuierliche Gabe z.B. zur ICP-Senkung ist ein „Off-Label-Use“ im Rahmen eines ärztlichen Heilversuchs. Neben nachweisbaren günstigeren Eigenschaften hinsichtlich der Immunsuppression (siehe unten) weist Methohexital auch weitere pharmakologische Eigenschaften auf, die es gegenüber Thiopental vorteilhafter erscheinen lassen [8]. Die Eliminationskinetik nach Langzeitanwendung ist deutlich schneller als bei Thiopental [23]. Der Einsatz von Barbituraten bei Patienten mit erhöhtem ICP ist jedoch kritisch zu werten, so konnten Barbiturate als Risikofaktoren für das Auftreten von frühen Pneumonien beim SHT identifiziert werden [24]. Die Odds Ratio bei SHT-Patienten für eine Ventilator-assoziierte Pneumonie unter Barbiturattherapie liegt bei 3,52 (1,68–7,4 KI) [25]. Ein Grund hierfür ist der eben beschriebene negative Effekt besonders von Thiopental und Pentobarbital, also der beiden am häufigsten zur ICP-Senkung eingesetzten Barbiturate, auf die Leukozytenfunktion und den Immunstatus [8,26,27]. Arbeiten, die sich mit dem Einfluss von Methohexital auf die Leukozytenfunktion beschäftigen, beschreiben hierzu andere Ergebnisse [8,26,28]. Die Beeinflussung des „oxidative burst“ der Neutrophilen durch Methohexital ist deutlich geringer ausgeprägt als durch Thiopental und auch

Tabelle 3

Vergleich von ICP und CPD vor, während und nach der Therapie mit Methohexital bei allen Patienten.

N = 108	ICP			CPD		
	24 h vor	mit	24 h nach	24 h vor	mit	24 h nach
	Methohexitalgabe			Methohexitalgabe		
MW	17*	24,2*, [‡]	30,6 [‡]	72,6*	70,3*, [‡]	59 [‡]
SD	6,6	14,9	25,9	7,7	17,2	29,6
95% KI	15,6–18,6	20,7–27,7	24,5–36,7	70,8–74,4	66,3–74,3	52,1–65,9
Median	15,7	18,2	14,2	73	75,4	73,6
min–max	8,7–30,8	8,68–64,5	9,2–90,4	45,8–86,6	15,2–85,9	-14,4–94,3

*ICP: p<0,001; [‡]ICP: p=0,03; *CPD: p=0,2; [‡]CPD: p<0,001.**Tabelle 4**

Vergleich von ICP und CPD vor, während und nach der Therapie mit Methohexital der Verstorbenen.

N = 39	ICP			CPD		
	24 h vor	mit	24 h nach	24 h vor	mit	24 h nach
	Methohexitalgabe			Methohexitalgabe		
MW	21,1*	36,3*, [‡]	54,6 [‡]	70*	59,1*, [‡]	30,8 [‡]
SD	8,6	15,6	21,7	9,7	20,1	21,1
95% KI	18–24,2	30,7–41,9	46,8–62,4	66,5–73,5	51,9–66,3	22,9–38,7
Median	19	32	60	71	67	24
min–max	16,6–25,5	14,2–64,5	13,5–90,4	45,8–82,1	15,2–81,5	-14,4–84,9

*ICP: p<0,001; [‡]ICP: p<0,001; *CPD: p=0,003; [‡]CPD: p<0,001.**Tabelle 5**

Vergleich von ICP und CPD vor, während und nach der Therapie mit Methohexital der Überlebenden.

N = 69	ICP			CPD		
	24 h vor	mit	24 h nach	24 h vor	mit	24 h nach
	Methohexitalgabe			Methohexitalgabe		
MW	17*	15*, [‡]	11,6 [‡]	74*	78,8*, [‡]	81,2 [‡]
SD	4,5	3,4	2,5	5,6	7,1	8
95% KI	15,6–18,4	14–16	10,9–12,5	72,3–75,7	76,6–81	78,7–83,7
Median	17	15	12	74	79	80
min–max	8,7–30,8	8,68–20,8	9,2–17,7	54,5–86,6	60,2–85,9	59,8–94,3

*ICP: p=0,004; [‡]ICP: p<0,001; *CPD: p<0,001; [‡]CPD: p=0,06.

geringer als durch Propofol, und im Vergleich zu Propofol weist es keine höhere Pneumonierate auf [26,28]. Weiterhin zeigt sich bei hohen Dosen von Barbituraten eine hämodynamische Instabilität, die einen höheren Vasopressoreinsatz fordert [15]. Durch die Interaktionen von Barbituraten mit Cytochrom P 450 sind entsprechende Änderungen im Plasmaspiegel von Medikamenten (z.B.

Theophyllin, Steroide) möglich [29]. Folgende Probleme können weiterhin durch den hochdosierten Barbiturateinsatz auftreten: Hypothermie, Bradykardie, Störungen der Pupillenreaktion, reduzierte Urinproduktion [29,30].

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen keinen signifikanten ICP-senkenden Effekt bei der untersuchten gemischten Gesamtkohorte, wie sie für neurochi-

Tabelle 6

Vergleich allgemeiner Parameter zwischen Patienten mit SHT und aSAB.

	SHT	aSAB	p-Wert
Häufigkeit	N=61 (56,5%)	N=22 (20,4%)	<0,001
Alter	44,2±16,9	52,4±14,05	0,045
männlich	N=54 (88,5%)	N=7 (31,8%)	<0,001
initiale GCS	7,1±4,46	12,5±3,54	<0,001
verstorben	N=17 (27,9%)	N=10 (45,5%)	0,2
Hirntod	N=11 (18%)	N=8 (36,4%)	0,1
MOV	N=6 (9,8%)	N=1 (4,5%)	0,7
Beatmungstage	20,46±12,82	15,9±8,24	0,12
Intensivtage	21,9±13,66	17,23±9,16	0,14
Sepsis	N=32 (52,45%)	N=11 (50%)	0,999
MODS	N=34 (55,7%)	N=6 (27,3%)	0,03
DCC	N=35 (57,4%)	N=13 (59%)	0,999
Noradrenalin mg/h	0,6±0,55	0,78±0,69	<0,001

Tabelle 7

Vergleich von ICP und CPD vor, während und nach der Therapie mit Methohexital bei Patienten mit SHT und SAB. Bei Patienten mit SHT kommt es zu keinen signifikanten Änderungen, jedoch bei Patienten mit aSAB zu einer signifikanten Zunahme des ICP mit konsekutiver signifikanter Abnahme des CPD nach Therapieende.

		SHT N=61		aSAB N=22	
		MW ± SD	Median (min–max)	MW±SD	Median (min–max)
ICP	24 h vor	19,4±6,7	19 (8,7–30,8)	18,3±6,1*	18 (10–30)
	mit	18,1±12,2	16 (8,68–40)	24,5±15,5	20 (12–64,5)
	24 h danach	19,8±17,4	15 (10–60)	35,1±34,2*	19 (9,2–90,4)
CPD	24 h vor	70,5±8,5	73 (45,8–84)	71,6±10,2*	75 (50–86,6)
	mit	71,3±12,2	76 (30–82)	62,3±20,5*	70 (15,2–85,9)
	24 h danach	68,3±22,8	73 (–5–85)	45,1±30,1*	74 (–14,4–94,3)

* ICP-Anstieg in der Gruppe der Patienten mit SAB p=0,03;

CPD-Abfall in der Gruppe der Patienten mit SAB ist über alle drei Beobachtungszeiträume signifikant p<0,05.

urgische Intensivpatienten üblich ist. Ein längerfristiger senkender Effekt auf den ICP konnte nur in der Gruppe der Überlebenden nachgewiesen werden. In der Gruppe der Verstorbenen kam es trotz Therapie mit Methohexital in signifikant höheren Dosen (Tab. 2) zu einer weiteren Zunahme des ICP. Trotz signifikant höherer Dosen an Noradrenalin in dieser Gruppe (Tab. 2), kam es unter steigendem ICP zu einer konsekutiven und kritischen Abnahme des CPD. Daher war innerhalb der Gruppe der Verstorbenen beim größten Teil der Patienten

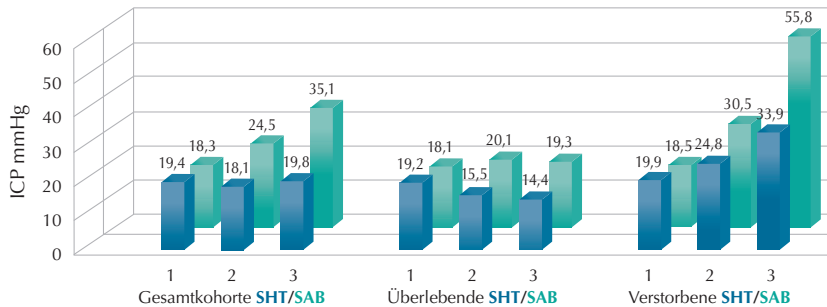
ein therapierefraktärer Hirndruckanstieg mit konsekutiver Einklemmung die unmittelbare Todesursache. In der Gruppe der Überlebenden konnte zwar eine Senkung des ICP durch Methohexital gezeigt werden, aber durch den exzessiven Anstieg des Hirndrucks bis hin zur Einklemmung bei den Verstorbenen war somit in der Gesamtkohorte kein ICP-senkender Effekt nachweisbar. Damit stellt sich die Frage, ob ein genereller Einsatz von Methohexital bei jeglicher ICP-Erhöhung überhaupt gerechtfertigt ist oder ob diese individuelle Therapie-

entscheidung abhängig von der Ursache des Hirndruckanstiegs getroffen werden sollte. Eventuell gibt es Pathologien des ICP-Anstiegs, bei denen Hirndrucksenkende Effekte nachweisbar sind und andere, die kaum auf die Therapie mit Barbituraten reagieren. Betrachtet man die Tabelle 1 fällt auf, dass bei den häufigsten Ursachen der ICP-Erhöhung (SHT, SAB) nur beim SHT signifikant mehr Patienten (>72%) überleben. Ist der ICP-senkende Effekt beim schweren SHT eher nachweisbar als bei anderen Ursachen des ICP-Anstiegs? Die klinische Erfahrung und die Daten dieser Arbeit legen nahe, dass Patienten mit ICP-Anstiegen im Rahmen eines schweren SHT wahrscheinlich besser auf eine Barbiturattherapie ansprechen als z.B. Patienten mit Hirndruckerhöhung im Rahmen einer aSAB. Der sehr gute validierte Prognosescore RISC-II [16] prognostizierte in der Kohorte der SHT-Patienten eine Mortalität von 41,3%, es verstarben aber lediglich 27,9%. Ob die Barbiturnarkose ursächlich für den erkennbaren Trend zu einer günstigeren Prognose war, bleibt spekulativ und kann mit den erhobenen Daten nicht sicher belegt werden. Das Outcome der Patienten mit aSAB liegt genau im Vorhersagebereich des jedoch deutlich weniger gut validierten WAP-Score [17], der eigens für Patienten mit aSAB entwickelt wurde.

Ein häufiger Grund des ICP-Anstiegs im Rahmen einer aSAB ist der Untergang von Hirngewebe mit konsekutivem Ödem, hervorgerufen durch die vasospastischen Infarkte [31]. Der Hirndruckanstieg im Rahmen einer aSAB nach Aneurysmaverschluss ist ein bekanntes Phänomen und führt zu einem schlechten Outcome [32,33]. Es gibt jedoch keine anerkannte Leitlinie zur Therapie dieses erhöhten ICP bei SAB, sodass viele Zentren, wie auch das der vorliegenden Untersuchung, auf die Empfehlungen für Patienten mit SHT zurückgreifen, obwohl diese für Patienten mit aSAB wenig belegt sind [32–34]. Eine generelle Empfehlung für den Einsatz von Barbituraten bei ICP-Anstiegen im Rahmen einer aSAB gibt es bisher nicht und die mit Barbituraten assoziierten Nebenwirkungen könnten die eventuell

Abbildung 2

Vergleich der ICP-Werte zwischen SHT- und SAB-Patienten



Vergleich des Effektes der Methohexitaltherapie in der Gruppe der Patienten mit SHT und der Gruppe der Patienten mit SAB.

1 = vor, 2 = mit, 3 = nach Methohexitaltherapie.

positiven Barbiturateffekte konterkarieren [33]. Der Einsatz von Barbituraten zur ICP-Senkung bei aneurysmatischer SAB ist also als individueller Heilversuch zu verstehen, der einer individuellen Risiko-Nutzenabwägung bedarf.

Das Ansprechen erhöhter ICP-Werte auf die Therapie mit Methohexital könnte als möglicher Hinweis hinsichtlich eines positiven Outcomes (Überleben) gewertet werden. Der größte Teil der Patienten, die eine ICP-Senkung unter Barbituratcoma aufwiesen, überlebte, und der ICP-senkende Effekt war hier signifikant. Daher sollte aus Sicht der Autoren bei Patienten mit erhöhten ICP-Werten ein individueller Heilversuch mittels Barbituratcoma unternommen werden.

Eine Narkosetiefenüberwachung mittels prozessiertem EEG (z.B. Narcotrend®, BIS-Bispectral Index) erfolgte nicht bei allen Patienten, da es im Verlauf des Untersuchungszeitraums zu einem Wechsel des Monitoringsystems auf der entsprechenden Intensivstation kam, sodass nicht immer an allen Bettplätzen entsprechende Überwachungsmöglichkeiten bestanden.

Limitationen

Die vorgestellte Arbeit weist eine Reihe von Limitationen auf, auf die an dieser Stelle kurz eingegangen werden soll. Es handelt sich um eine monozentrische,

retrospektive Untersuchung über einen längeren Zeitraum, sodass die Daten nicht ohne weiteres auf andere Zentren übertragbar sind. Die Untersuchungskohorte ist völlig gemischt mit unterschiedlichen Ursachen der ICP-Erhöhung, was für wissenschaftliche Fragestellungen ungünstig ist, jedoch die Realität auf Intensivstationen mit neurochirurgischem Patientengut darstellt und somit sogenannte „Real Live“-Daten widerspiegelt. Die Patientenzahl ist relativ klein, was die statistische Power der Arbeit zur Beantwortung der untersuchten Fragestellung deutlich einschränkt. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen im gleichen Kontext erscheint die Arbeit jedoch hinreichend groß und aussagekräftig [20–22,35,36]. Eine EEG-Kontrolle fand nicht in allen Fällen statt, sodass nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, ob Methohexital in einem kleinen Teil der Fälle unter- oder überdosiert war. Aufgrund des untersuchten kritischen Krankengutes, in dem die Anwendung von Methohexital nach Ausschöpfung aller konservativen intensivmedizinischen Maßnahmen zur Senkung des ICP als individueller Heilversuch für den jeweiligen Patienten erfolgte, fehlt der Untersuchung die Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung

Der Einsatz von Methohexital zur Kontrolle des erhöhten Hirndrucks in einem gemischten neurochirurgischen Kran-

kengut mit unterschiedlichen Ursachen des ICP-Anstiegs zeigte in der Gesamtkohorte keinen signifikanten Effekt. Ein Ansprechen auf die Methohexitalgabe könnte ein möglicher Prädiktor für eine gute Prognose hinsichtlich des Überlebens sein. Ein Nichtansprechen scheint im größten Teil der Fälle mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet. Patienten mit Hirndruckanstieg im Rahmen einer aSAB reagieren deutlich schlechter auf die Therapie als z.B. Patienten mit SHT, bei denen sich unter der Therapie ein Rückgang des ICP zeigte. Aufgrund der deletären Folgen eines ausgeprägten Hirndruckanstiegs erscheint dennoch eine Therapie mit Methohexital im Rahmen eines individuellen ärztlichen Heilversuchs gerechtfertigt.

Abkürzungen

ART.:	arterieller Blutdruck
CPD:	cerebraler Perfusionsdruck
CPR:	cardiopulmonale Reanimation
DCC:	dekompressive Kraniektomie
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
GCS:	Glasgow Coma Scale
GOS:	Glasgow Outcome Scale
HF:	Herzfrequenz
ICB:	intrakranielle Blutung
ICP:	intrakranieller Druck
i.v.:	intravenös
KI:	Konfidenzintervall
MODS:	Multifunktionsdysfunktionssyndrom
MW:	Mittelwert
PEEP:	positiver end-expiratorischer Druck
aSAB:	aneurysmatische Subarachnoidalblutung
SD:	Standardabweichung
SpO₂:	Sauerstoffsättigung
SHT:	Schädelhirntrauma
Temp.:	Temperatur
ZVD:	zentralvenöser Druck

Literatur

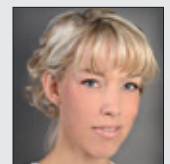
1. Forsyth RJ, Raper J, Todhunter E: Routine intracranial pressure monitoring in acute coma. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD002043
2. Kirkman MA, Smith M: Multimodal intracranial monitoring: implications for clinical practice. Anesthesiol Clin 2012;30:269–287

Original Articles

Intensive Care Medicine

3. Kirkman MA, Smith M: Intracranial pressure monitoring, cerebral perfusion pressure estimation, and ICP/CPP-guided therapy: a standard of care or optional extra after brain injury? *Br J Anaesth* 2014;112:35–46
4. Neff S, Subramaniam RP: Monro-Kellie doctrine. *J Neurosurg* 1996;85:1195
5. Wilson MH: Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36:1338–1350
6. Michael M, Hossfeld B, Häske D, Bohn A, Bernhard M: Analgesie, Sedierung und Anästhesie in der Notfallmedizin. *Anästh Intensivmed* 2020;61:51–65
7. An HS, Cho BM, Kang JH, Kim MK, Oh SM, Park SH: Efficacy of low dose barbiturate coma therapy for the patients with intractable intracranial hypertension using the bispectral index monitoring. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;47:252–257
8. Hilbert P, Kern BC, Langer S, Jakubetz J, Stuttmann R: Methohexital for treatment of intracranial hypertension. *Anaesthesist* 2011;60:819–826
9. Roberts I: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD000033 DOI: 10.1002/14651858.CD000033
10. Roberts I, Sydenham E: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD000033
11. Chen H, Song Z, Dennis JA: Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD010904
12. Ma J, Huang S, Qin S, You C, Zeng Y: Progesterone for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD008409
13. Martin-Saborido C, Lopez-Alcalde J, Ciapponi A et al: Indomethacin for intracranial hypertension secondary to severe traumatic brain injury in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019
14. Carius N, Hilbert-Carius P: Outcome von Patienten unter Methohexitaltherapie zur Behandlung des erhöhten intrakraniellen Drucks. *Anästh Intensivmed* 2019;60:S53
15. Majdan M, Mauritz W, Wilbacher I, Brazinova A, Rusnak M, Leitgeb J: Barbiturates use and its effects in patients with severe traumatic brain injury in five European countries. *J Neurotrauma* 2013;30:23–29
16. Lefering R, Huber-Wagner S, Nienaber U, Maegele M, Bouillon B: Update of the trauma risk adjustment model of the TraumaRegister DGU: the Revised Injury Severity Classification, version II. *Crit Care* 2014;18:476
17. Zheng K, Zhong M, Zhao B, et al: Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Risk Factors Affecting Clinical Outcomes in Intracranial Aneurysm Patients in a Multi-Center Study. *Front Neurol* 2019;10:123
18. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2017;80:6–15
19. Kim YI, Park SW, Nam TK, Park YS, Min BK, Hwang SN: The effect of barbiturate coma therapy for the patients with severe intracranial hypertension: a 10-year experience. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44:141–145
20. Perez-Barcena J, Barcelo B, Homar J, et al: Comparison of the effectiveness of pentobarbital and thiopental in patients with refractory intracranial hypertension. Preliminary report of 20 patients. *Neurocirugia (Astur)* 2005;16:5–12
21. Perez-Barcena J, Llompart-Pou JA, Homar J, et al: Pentobarbital versus thiopental in the treatment of refractory intracranial hypertension in patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2008;12:R112
22. Cunitz G, Danhauser I, Wickbold J: Comparative investigations on the influence of etomidate, thiopentone and methohexitone on the intracranial pressure of the patient. *Anaesthesist* 1978;27:64–70
23. Schickendantz J, Funk W, Ittner KP, Gruber M, Taeger K, Kees F: Elimination of methohexitone after long-term, high-dose infusion in patients with critically elevated intracranial pressure. *Crit Care Med* 1999;27:1570–1576
24. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G, et al: Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology* 2004;100:234–239
25. Li Y, Liu C, Xiao W, Song T, Wang S: Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in Traumatic Brain Injury: A Meta-analysis. *Neurocrit Care* 2020;32:272–285
26. Huettemann E, Jung A, Vogelsang H, Hout N, Sakka SG: Effects of propofol vs methohexital on neutrophil function and immune status in critically ill patients. *J Anesth* 2006;20:86–91
27. Humar M, Andriopoulos N, Pischke SE et al: Inhibition of activator protein 1 by barbiturates is mediated by differential effects on mitogen-activated protein kinases and the small G proteins ras and rac-1. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;311:1232–1240
28. Huettemann E, Jung A, van Hout N, Sakka SG: Effects of propofol and methohexital on neutrophil function in cardiac surgical patients. *Ann Card Anaesth* 2006;9:126–131
29. Lewis CB, Adams N: Phenobarbital. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2020
30. Suddock JT, Cain MD: Barbiturate Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL) 2020
31. Yeo N, Terrett L, Gupta AK: Contemporary Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Literature Review. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care* 2019;6:131–139
32. Alotaibi NM, Wang JZ, Pasarikovski CR et al: Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus? *Neurosurg Focus* 2017;43:E13
33. Mak CH, Lu YY, Wong GK: Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:353–359
34. Ravishankar N, Nuoman R, Amuluru K, et al: Management Strategies for Intracranial Pressure Crises in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of intensive care medicine* 2018;885066618813073
35. Shapiro HM, Galindo A, Wyte SR, Harris AB: Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Br J Anaesth* 1973;45:1057–1062
36. Marshall GT, James RF, Landman MP, et al: Pentobarbital coma for refractory intra-cranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients. *The Journal of trauma* 2010;69:275–283.

Korrespondenz- adresse



Nadine Carius

Medizinische Fakultät der Friedrich Schiller Universität Jena
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena, Deutschland
Tel.: 0176 20044699
Fax: 03212 6823881
E-Mail: Nadinecarius@yahoo.de
ORCID-ID: 0000-0001-8529-8122