

Medikamente in der Anästhesie

1. Injektionsanästhetika

Medikament	Dosis	Bemerkungen
<p>Propofol Disoprivan Propofol-Lipuro</p> <p>Zubereitung: 1%ige Lösung (10 mg/ml) 2%ige Lösung (20 mg/ml)</p> <p>Öl/Wasseremulsion (mit Sojaöl)</p>	<p><u>Einleitung:</u> Erw.: 1,5-2,5 mg/kg i.v. Kinder: < 8 J.: 2,5-4 mg/kg i.v. > 8 J.: 2,5 mg/kg i.v.</p> <p><u>Aufrechterhaltung:</u> - 25-50 mg ca. alle 10 min - Perfusor: 6-12 mg/kg/h (0,1-0,2 mg/kg/min) - Sedierung: 1-4 mg/kg/h</p>	<p>WM: Hemmung am GABA-Rezeptor → Hemmung der exzitatorischen AS Glutamat; Hemmung des Natriumkanal-abhängigen Natriumeinstroms in die Zelle NW: Atemdepression; neg. Inotropie, RR↓, Vasodilatation, Bradykardie; Injektionsschmerz; nichtepileptische Myoklonien; sexuelle Enthemmung; zusätzl. Fettzufuhr (Cave: LZ-Gabe); Laktatazidose, Leberverfettung, Leberversagen (bes. bei Kleinkindern unter kontinuierlicher Infusion); Gefahr der bakteriellen Kontamination bereits 6 Std. nach Ampullenöffnung, deshalb nur für den sofortigen Gebrauch aufziehen KI: Schwangerschaft, Fettstoffwechselstörungen</p>
<p>Etomidat Hypnomidate Etomidat-Lipuro</p>	<p><u>Einleitung:</u> 0,15-0,3 mg/kg i.v.</p>	<p>WM: dämpfend auf Formatio reticularis durch GABA-mimetischen Effekt NW: Übelkeit/Erbrechen; <u>Myoklonien</u>; keine LZ-Anwendung (reversible Hemmung der Kortisolsynthese; hält nach Einleitungsdosis mind. 4-6 Std. an, ggf. bis 24 Std.); deshalb möglichst nicht in der Routine einsetzen, nur noch auf Anfrage aus der Bevorratung, Injektionsschmerz; Ind.: kurze schmerzlose Eingriffe (z.B. Kardioversion); kreislauf- und leberschonend (Koronardilatation, -durchblutung um 20%↑, daher bei Risikopatienten eingesetzt), geringe kardiovaskuläre Beeinträchtigung im Vgl. zu anderen Einleitungssubstanzen</p>

<p><u>Barbiturate</u> KH Düren: Thiopental (Trapanal)</p>	<p><u>Einleitung:</u> Erw.: 3-5 mg/kg i.v. Kinder: bis 7 mg/kg i.v.</p>	<p>WM: globale Dämpfung aller erregbaren Gewebe, bes. ZNS-Dämpfung (funktionelle Hemmung der Formatio reticularis im Hirnstamm) NW: dosisabh. kardiovaskuläre Depression (neg. Inotropie, Vasodilatation (art./ven.), RR↓, HMV↓); reflektorische Tachykardie, dosisabh. Atemdepression (zentral); Laryngo-/Bronchospasmus, Singultus; allerg. Reaktion (Histaminfreisetzung); Venenreizung; Myoklonien; Enzyminduktion in Leber (Porphyrinsynthese gesteigert); versehentliche intraarterielle Injektion → Gefäßspasmus, Gangrän; paravasale Injektion → Gewebsnekrose KI: akute hepatische Porphyrie (Kunstfehler!); schwerer Leberschaden → deutliche Wirkungsverlängerung; schwere Hypovolämie, Schock; manifeste Herzinsuffizienz; Mitralklappenstenose; Atemwegsobstruktion Ind.: Narkoseeinleitung, kurze schmerzlose Eingriffe, Kramp fzustände</p>
<p>Ketamin Ketanest Ketanest S</p>	<p><u>Analgesie in Notfallmedizin:</u> 0,25-1 mg/kg i.v. oder 0,5-2 mg/kg i.m. <u>Analgesie mit Beatmung:</u> 0,5-1 mg/kg i.v. oder 2-4 mg/kg i.m. <u>Einleitung:</u> 1-2 mg/kg i.v. oder 4-6-(8) mg/kg i.m. (evtl. halbe Initialdosis nach 10-15 min) <u>Analgesedierung:</u> 0,3-1,0 mg/kg/h (kombiniert mit Midazolam 0,03-0,15 mg/kg/h)</p>	<p>WM: „dirty drug“, da unterschiedl. Effekte und Wirkmechanismen, u.a.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opioid-Rezeptoragonist - NMDA-Rezeptorantagonist (L-Glutamat) - Hemmung spannungsgesteuerter Natriumkanäle (lokalanästhetische Wirkung) - zentrale und periphere Sympathikusaktivierung - keine echte Hypnose, sondern dissoziative Bewusstlosigkeit - (Alb-)Traumerlebnisse, Halluzinationen, v.a. in Aufwachphase (Kombination mit Benzodiazepinen oder Propofol) <p>KI: manifeste Herzinsuffizienz, KHK, Aorten-/Mitralklappenstenose; ausgeprägte art. Hypertonie; erhöhter intrakranieller Druck; perforierende Augenverletzung; Präeklampsie/Eklampsie, Uterusruptur, Nabelschnurvorfal l; Epilepsie, psychiatrische Erkrankungen; manifeste Hyperthyreose Anmerkung: Dosen von 2-3 mg/kg KG führen zur Uteruskontraktion</p>

Wirkung auf das kardiovaskuläre System

	MAP	HF	HZV	SVR	Venodilatation
Propofol	↓	↓	↔↓	↓	↑
Etomidat	↔	↔	↔	↔	↔
Thiopental	↓	↑	↓	↔↑	↑
Ketamin	↑↑	↑↑	↑	↑	↔

Wirkung auf das ZNS

	zerebr. Blutfluss	zerebr. Metabolismus	intrakr. Druck
Propofol	↓↓	↓↓	↓↓
Etomidat	↓↓	↓↓	↓↓
Thiopental	↓↓	↓↓	↓↓
Ketamin	↑↑	↑	↑

Wirkung auf die Atmung

	Atemdepression	Atemwegswiderstand
Propofol	↑↑	↔
Etomidat	↑	↔
Thiopental	↑↑	↔
Ketamin	↔	↓↓

2. Opiode

Opioidrezeptoren und Wirkung von Opioiden

Rezeptor	Lokalisation	wahrsch. Wirkung
μ_1 μ_2	supraspinal	supraspinale Analgesie Atemdepression kardiovaskuläre Wirkungen Skelettmuskelrigidität Prolaktinsekretion↑
μ_2	spinal	spinale Analgesie gastrointestinale Wirkungen Euphorie, Sucht
μ	peripher	periphere Analgesie gastrointestinale Wirkungen Pruritus
Kappa	supraspinal spinal peripher spinal	periphere Analgesie Sedierung ADH-Freisetzung↓
Delta	supraspinal spinal peripher	gastrointestinale Wirkungen Modulation der μ -Rezeptoren, Anzahl nimmt nach der Geburt noch zu
unbekannt		Miosis, Übelkeit/Erbrechen

Einteilung der Opiode

- reine Agonisten
- IIa Agonisten-Antagonisten
- IIb Agonisten-Antagonisten
- III reine Antagonisten

Wirkungen

ZNS	Analgesie Euphorie Sedierung Atemdepression Miosis Hustenreflex↓ Harnverhalt Vagusstimulation Übelkeit/Erbrechen Krampfanfälle, Myoklonien Schwitzen, Ödembildung
kardiovaskulär	Bradykardie geringe arterielle und venöse Dilatation
respiratorisch	dosisabhängige zentrale Atemdepression (verstärkt bei älteren Patienten oder bei Kombination mit anderen Anästhetika) Hypoventilation → Hirndruckanstieg
gastrointestinal/ hepatorenal	Sphinktertonus↑ (Sphincter Oddi) Minderung der gastrointestinalen Motilität Harnretention (Tonus des Blasensphinkters) bei Harndrang (M. detrusor)
muskulär	Tonus der Bronchialmuskulatur↑ in hohen Dosen Muskelrigidität (bes. Remifentanyl, Alfentanyl, Sufentanyl) bei schneller Injektion und älteren Patienten
andere	Toleranz, Abhängigkeit Juckreiz (Histaminfreisetzung) allergische Reaktion (selten)

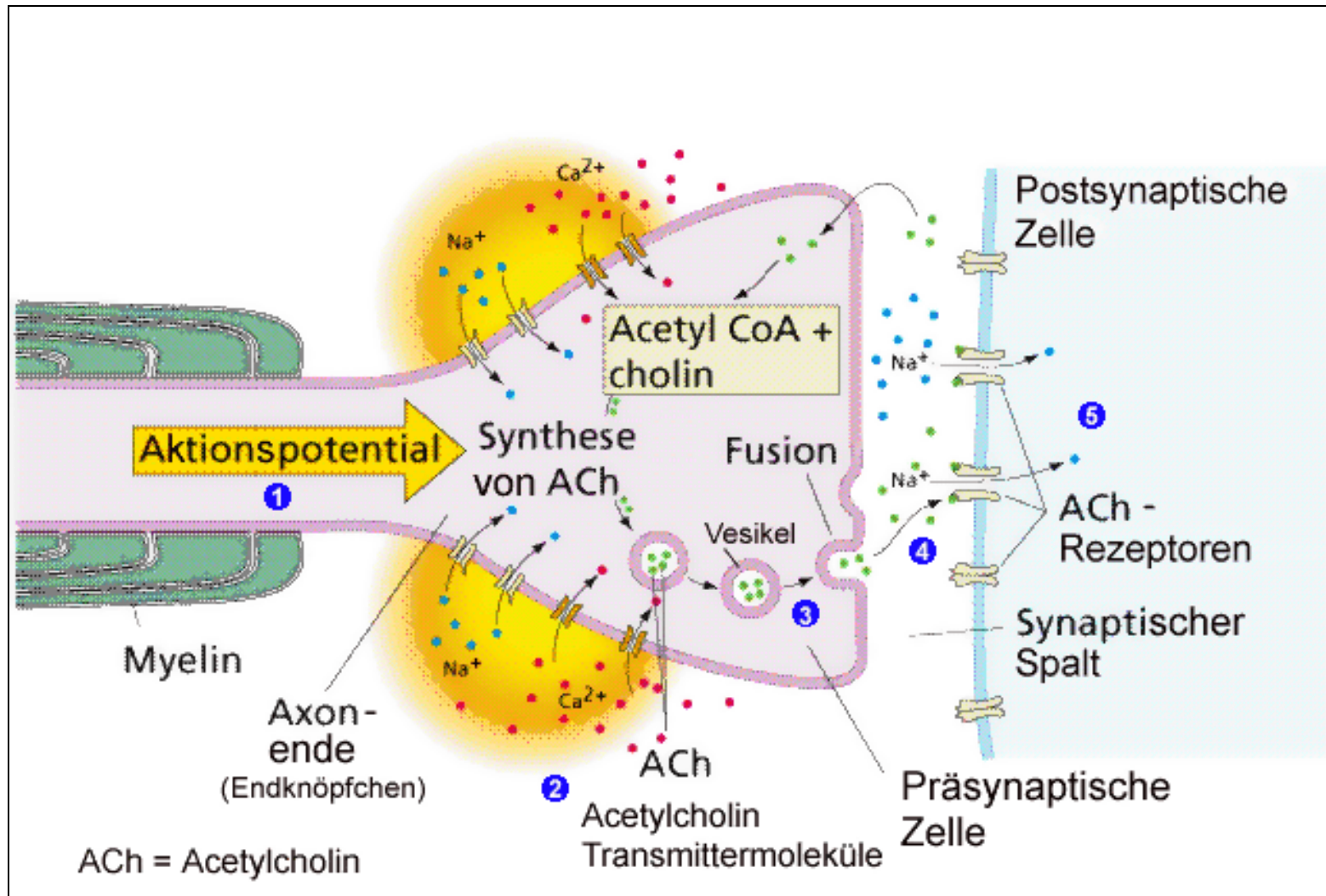
Agonisten

Medikament	Dosis	Bemerkungen
Fentanyl Fentanyl-Janssen Potenz*: 100-300	initial: 1-5µg/kg (0,1-0,3 mg/70kg) i.v. repetitiv: 1-3 µg/kg (0,05-0,2 mg/70 kg) i.v.	Anschlag: 4-5 min analgetische Wirkdauer: 20-30 min Rebound-Effekt möglich (postoperative Überwachung) KI: Schwangerschaft und Stillzeit, Hypovolämie, Schock, Asthma bronchiale
Sufentanil Sufenta Potenz*: 500-1000	initial: 0,3-1 µg/kg repetitiv: 0,15-0,7 µg/kg	Anschlag: 2-3 min stärkstes Opioid KI: Schwangerschaft und Stillzeit
Alfentanil Rapifen Potenz*: 40-50	initial: 10-30 µg/kg (0,5-2 mg/70kg) i.v. repetitiv: 10 µg/kg (0,5-1 mg/70 kg je nach Bedarf)	schnelle Anschlagszeit (ca. 1 min) Wirkdauer ca. 11 min verstärkte Thoraxrigidität und Bradykardie KI: Schwangerschaft, Stillzeit
Remifentanil Ultiva Potenz*: 75-100	Gabe über Perfusor!!! Einleitung: 0,3-1 µg/kg/min Aufrechterhaltung: 0,2-0,5 µg/kg/min	schnelle Anschlagszeit (1-1,5 min) EMO (Esterasemetabolisierte Opioide): zu 98% extrahepatischer Abbau durch unspezifische Blut- und Gewebsesterasen, Esterhydrolyse

*analgetische Potenz im Vgl. zum Morphin

3. Muskelrelaxanzien

Neuromuskuläre Endplatte



Begriffe:

ED_x: ED = effektive Dosis; die Dosis eines Muskelrelaxans, die eine Hemmung der neuromuskulären Überleitung um x % des Ausgangswertes bewirkt.

ED₉₅: Dosis, die zu einer 95%igen neuromuskulären Blockade führt; **Intubationsdosis = 2-fache ED₉₅.**

Anschlagszeit: Zeit vom Ende der Injektion eines MR bis zum Erreichen des maximalen, neuromuskulär blockierenden Effekts.

Erholungsindex (recovery index): Zeit zwischen 25% bis 75%iger Erholung von einer neuromuskulären Blockade.

Klinische Wirkdauer: Zeit vom Ende der Injektion des MR bis zu einer Erholung auf 25% des Ausgangswertes.

Einteilung

Muskelrelaxanzien	
depolarisierend	nicht depolarisierend
Suxamethoniumchlorid <ul style="list-style-type: none">• Succinylcholin®• Lysthenon®• Pantolax®	KH Düren: <ul style="list-style-type: none">• Mivacurium (Mivacron®)• Atracurium (Tracrium®)• Rocuronium (Esmeron®)• Pancuroniumbromid (Pancuronium®)
Hauptwirkungsort: neuromuskuläre Endplatte mit nikotinischen Acetylcholinrezeptoren Rezeptor: Glykoprotein mit 5 Untereinheiten (Ionenkanal) Relaxanzien: reversible Lähmung der Muskulatur, wenn 70-80% der Rezeptoren durch das Relaxans besetzt sind, komplette Blockade bei Besetzung von 90-95% (s. ED 95)	

Dosierungen

Succinylcholin	1-1,5 mg/kg	<p>Wirkung nach ca. 30-60 sec Wirkdauer ca. 3-5 min WM: besetzt Ach-Rezeptoren an motorischer Endplatte, Auslösung von Depolarisation (unkoordinierte Muskelkontraktion); wird langsamer abgebaut als Ach (Depolarisation bleibt zunächst bestehen, keine Erregbarkeit); stimuliert alle cholinergen autonomen Ganglien (s. NW)</p> <p>Pha:</p> <ul style="list-style-type: none">- Abbau durch Pseudo-Cholinesterase (CHE) im Plasma (nur kleiner Anteil erreicht die motor. Endplatte)- kein Antidot- Wirkung nach 60-90 s- Wirkdauer: 7-12 min- nicht plazentagängig <p>NW:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hyperkaliämie- Bradykardie- HRST- Speichel- und Bronchialsekretion ↑- Druckanstieg intragastral, intrakraniell, im Auge- Muskelkater- Histaminfreisetzung- maligne Hyperthermie <p>KI:</p> <ul style="list-style-type: none">- maligne Hyperthermie- Hyperkaliämie- schwere Verbrennungen und Polytrauma- schwere abdominelle Infektionen ab 1 Woche, Sepsis (katabole Phase), Bettlägerigkeit, Nierenversagen- atypische CHE, stark verminderte Pseudo-CHE- perforierende Augenverletzung- neuromuskuläre Störungen
-----------------------	-------------	---

Mivacurium	initial: 0,15-0,2 mg/kg Wdh.: 0,05-0,1 mg/kg alle 15-20 min	Wirkung nach 3-5 min Wirkdauer 13-25 min
Atracurium	initial: 0,3-0,5 mg/kg Wdh.: 0,1-0,2 mg/kg alle 15-20 min	Wirkung nach 3-4 min Wirkdauer 35-45 min 1/3 Hofmann-Elimination (unabhängig von Leber- und Nierenfunktion) NW: - Histaminfreisetzung am ausgeprägtesten
Rocuronium	initial: 0,5-0,6 mg/kg Wdh.: 0,05-0,1 mg/kg	Wirkung nach 1,5-3 min Wirkdauer 30-40 min NW: keine Histaminfreisetzung
Pancuronium	initial: 0,07-0,1 mg/kg Wdh.: 0,015 mg/kg	Wirkung nach ca. 3-4 min Wirkdauer 60-90 min

4. Inhalationsanästhetika

WM: Verstärkung inhibitorischer Funktionen oder Dämpfung der Erregungsübertragung in Synapsen oder Nervenendigungen von Axonen.

Wirkort und –mechanismus auf molekularer Ebene mit Störung des Ionentransports ist bisher noch nicht abschließend geklärt!

→ **verschiedene Theorien:**

Theorie des kritischen Volumens	<u>1954 Mullins</u> Absorption der Anästhetika in die doppelschichtige Phospholipidschicht der neuronalen Membran → Volumenexpansion mit Obstruktion der Proteinkanäle für den Natriumeinstrom → Erregbarkeit ↓
Fluidisationstheorie (Verflüssigungstheorie)	<u>1973 Trudell</u> Störung der parallel angeordneten Fettalkylketten und deren Mobilität innerhalb der Phospholipidmembran → Störung der Membranproteine (Ionophorenkanäle)
Gashydrattheorie	<u>1961 Pauling und Miller</u> Bildung von hydratisierten Mikrokristallen in der hydrophilen Schicht der Zellmembran → Wechselwirkung mit Membranproteinen
Proteinvermittelte Wirkung	Hemmung des Abbaus von γ -Aminobuttersäure (GABA) → Verschiebung des GABA/NMDA-Gleichgewichts zugunsten der GABAergen Hemmung (NMDA = N-Methyl-D-Aspartat)

Allgemeines

Dampfdruck	jedes Inhalationsanästhetikums besitzt seinen eigenen, spezifischen Dampfdruck , der temperaturabhängig ist (je höher die Temperatur, desto höher der Dampfdruck)
Dalton-Gesetz	<ul style="list-style-type: none">der Gesamtdruck eines Gasgemisches ergibt sich aus der Summe der Partialdrucke aller im Gemisch vorhandenen Gase $p_G = p_1 + p_2 + \dots + p_n$ (p_G = Gesamtgasdruck, p_1 = Gasdruck 1, p_2 = Gasdruck 2, p_n = Gasdruck n)die Beimischung eines Fremdgases vermindert anteilmäßig den Partialdruck der physiologischen Atemgase im Inhalationsgemischder Partialdruck bestimmt die Geschwindigkeit, mit der sich ein Gleichgewicht zwischen Konzentration des Anästhetikums in der Atemluft und im Blut einstelltdie im Blut physikalisch gelöste Gasmenge (n) ist direkt proportional dem Partialdruck (p) des Anästhetikums im Blut, d.h. die Löslichkeit nimmt mit steigendem Partialdruck zu
Henry-Gesetz	$p = n \times K(T)$ p = Gasdruck n = Anzahldruck der in der Flüssigkeit gelösten Gasmoleküle K = Löslichkeitskoeffizient T = Temperatur
Meyer-Overton-Regel	die Potenz eines volatilen Anästhetikums ist zu seiner Lipophilie proportional
Ferguson-Regel	der Dampfdruck ist umgekehrt proportional zur biologischen Wirksamkeit

Aufnahme und Verteilung

Beginn der Anästhesie wenn im Gehirn der entsprechende Partialdruck (p_{br}) erreicht ist, als Maß hierfür dient der alveoläre Partialdruck (p_A)

Gradienten des Partialdruckes der Einleitungsphase („Gaskaskade“):

Verdampferdruck > p_i (inspiratorisch) > p_A (alveolär) > p_a (arteriell) > p_{br} (Gehirn)

Blut-Gas-Verteilungskoeffizient und Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient

bei einem hohen Blut-Gas-VK wird viel Gas im Blut gespeichert und der zerebrale Partialdruck (p_{br}) gleicht sich nur langsam dem alveolären Partialdruck (p_A) an, d.h.:

je größer die Löslichkeit (Blut-Gas-VK), desto langsamer Ein- und Ausleitung und umgekehrt!

Aufnahme eines Anästhetikums		
	abhängig von	modifizierende Faktoren
in die Lunge (p_A)	<ul style="list-style-type: none"> • Löslichkeit im Blut (= Blut-Gas-VK) • HZV (hohes HZV → langsame Anflutung) • alveolopulmonalvenöse Partialdruckdifferenz des Anästhetikums 	<ul style="list-style-type: none"> • Konzentration in der Inspirationsluft (second-gas-effect) • Ventilation (besonders bei gut löslichen Anästhetika) • Größe des HZV (und Verteilung auf einzelne Gewebe)
in das Gewebe (p_{Gewebe}) (Gehirn, Fett, Muskulatur)	<ul style="list-style-type: none"> • Löslichkeit im Gewebe (= Gewebe-Blut-VK) • Durchblutung des Gewebes: während gut durchblutete Gewebe [Gehirn, Herz, Nieren (45% des HZV)] bereits aufgesättigt sind (10 bis 15 min), nehmen andere noch lange das Anästhetikum auf [z. B. Haut, Muskulatur (90 min), Fett (bis zu Stunden)] • Partialdruckdifferenz des Anästhetikums zwischen Blut und Gewebe 	

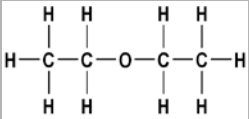
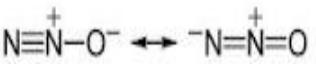
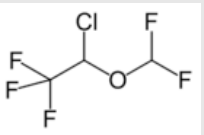
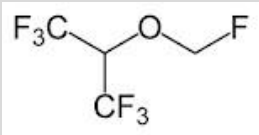
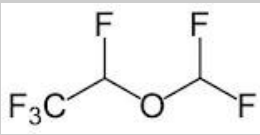
Konzentrationseffekt Je höher die inspiratorische Gaskonzentration, desto rascher der Anstieg der alveolären Konzentration (rasche Diffusion ins Blut bei hoher Konzentration führt zur Konzentrationserniedrigung im verbleibenden kleineren Volumen; durch das entstehende „Vakuum“ wird umso schneller neues Anästhetikum in die Alveolen gesaugt).

second-gas-Effekt Durch Kombination von volatilen Anästhetika mit Lachgas steigt deren alveoläre Konzentration rascher an als wenn das Anästhetikum allein zugeführt würde. Die rasche Diffusion des Lachgases führt zu Volumenverlust in den Alveolen, durch den die Konzentration der volatilen Anästhetika im verbleibenden kleineren Volumen erhöht wird.

MAC-Wert

Definition	= minimale alveoläre Konzentration <ul style="list-style-type: none"> • alveoläre Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50% aller Patienten auf die Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren • der MAC-Wert aller volatilen Anästhetika ist von verschiedenen Faktoren abhängig! 							
MAC ↓			MAC ↑			MAC ±		
<ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft, Neugeborene, hohes Alter • Hypothermie, Hypotension (MAP < 40mmHg), Hypoxie ($p_aO_2 < 38$ mmHg) • Anämie, Hyponatriämie • zentral wirksame Medikamente z. B. Opiate (außer bei Abhängigkeit und Toleranz), Barbiturate, Benzodiazepine, α_2-Agonisten, Lithium, akute Alkoholintoxikation 			<ul style="list-style-type: none"> • Säuglinge, Kleinkinder • Hyperthermie, Hypernatriämie • chronischer Alkoholismus, Fieber, MAO-Hemmer 			<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht, Anästhesiedauer • Hyper-, Hypothyreose • Hyper-, Hypokaliämie • $p_aO_2 > 38$ mmHg • p_aCO_2 von 15-95 mmHg 		
Die in der Literatur angegebenen MAC-Werte beziehen sich auf Patienten in der Altersgruppe zwischen 35 und 40 Jahren								

Übersicht

<u>Äther*</u> (zum Formelvergleich)	<u>Lachgas*</u>	<u>Isofluran*</u>	<u>Sevofluran</u>	<u>Desfluran</u>
				
bei Raumtemperatur	gasförmig	flüssig	flüssig	noch flüssig
Siedepunkt	-88,5°C	48,5°C	58,5°C	22,8°C (23,5°C)
Dampfdruck bei 20°C	39.000 mmHg	238	160	669
Molekulargewicht	44	184,5	200,5	168
MAC (Erw.) in O2	104 Vol.-%	1,15 Vol.-%	2,05	6-7
MAC (Kinder) in O2		1,4-1,6	2,03-2,49	8,6-9,1
Blut-Gas-VK	0,47	1,4	0,69	0,42
Gehirn-Blut-VK	1,1	2,6	1,7	1,3
Fettgewebe-Blut-VK	2,3	45	47,5	27,2
Narkoseein- und ausleitung		relativ rasch	schnell	schnell
Besonderheiten	<ul style="list-style-type: none"> - gute Analgesie über μ-Opioidrezeptoren, allein keine Narkose - Diffusion in luftgefüllte Räume, Diffusionshypoxie möglich - bei Anwendung > 6h Knochenmarkdepression/-aplasie durch Oxidation des Cobaltions im Vit.B₁₂-Molekül - Einsatz in ersten beiden SS-Dritteln in Frage gestellt 	<ul style="list-style-type: none"> - Schleimhautreizung - Einleitung durch Atemdepression und Atemanhalten verlängert - ausgeprägtester Vasodilatator; Coronary-steal-Syndrom - gelegentl. Tachykardie bei 2 MAC% → isoelektrisches EKG 	<ul style="list-style-type: none"> - reagiert mit Atemkalk → Entstehung von Compound A → Abbau zu nephrotoxischer Verbindung ↓ Fluoridionenanstieg (bisher keine Nephrotoxizität erwiesen, auch nicht bei Niereninsuffizienz) - kein stechender Geruch, keine Schleimhautreizung - kardiale Wirkung ähnlich Isofluran - hohe Löslichkeit im Fettgewebe 	<ul style="list-style-type: none"> - sehr stabil; Dampfdruck entspricht nahezu atmosph. Druck (760 mmHg) bei Raumtemperatur → spezieller Verdampfer notwendig; - stechender Geruch (hohe Inzidenz für Laryngospasmus bei Maskeneinleitung bei Kindern) - kardiale Wirkung ähnlich wie Isofluran - starke Sympathikus-Stimulation bei schneller Konzentrationsänderung

* nicht mehr im klinischen Gebrauch im Krankenhaus Düren gem. GmbH