

2 Allgemeines

2.1 Pharmakologie und Pathophysiologie

Jonas Boelsen

Frage 1

- ?** Beschreiben Sie das autonome Nervensystem!
- !** Das autonome Nervensystem besteht aus dem sympathischen und dem parasympathischen System.
- i** Es beeinflusst unbewusst gesteuerte physiologische Parameter, ermöglicht die Stressantwort und dient der Aufrechterhaltung der Homöostase. Kardiovaskuläre, pulmonale, endokrine, exokrine, gastrointestinale, urogenitale und zentralnervöse Strukturen werden innerviert, Metabolismus und Thermoregulation werden beeinflusst. Das sympathische Nervensystem ist bezogen auf die Zielorgane „aktivierend“ („fight, flight, fright“), das parasympathische System wirkt antagonistisch dazu. Aus dem Gegenpiel der Einflüsse ergibt sich ein Ruhetonus. Pharmakologisch kann auf unterschiedliche Art und Weise auf das autonome Nervensystem eingewirkt werden.

Frage 2

- ?** Welche kolloidalen Volumenersatzmittel stehen Ihnen zur Verfügung? Nennen Sie Vor- und Nachteile!
- !** Hydroxyethylstärke (HES) mit unterschiedlichen mittleren Molekulargewichten, Gelatine (Oxypolygelatine, harnstoffvernetzte Gelatine, Gelatinesuccinat), Dextrane und natürliche Kolloide (Humanalbumin, therapeutisches Plasma [FFP: „Fresh frozen Plasma“]).
- i** Für Humanalbumin gibt es als Volumenersatzmittel keine evidenzbasierte Indikation, es wird z.B. beim hepatorenenalen Syndrom gegeben. Dextrane sind in Deutschland nicht mehr erhältlich. Gelatine hat eine kürzere intravasale Verweildauer (renale Elimination), einen geringeren Volumeneffekt und möglicherweise eine höhere Rate anaphylaktischer und ana-

phylaktoider Reaktionen als HES. Die Anwendung von Gelatine und HES ist in den letzten Jahren stark zurückgegangen und die Indikation wird sehr eng gestellt. Seit 2013 ist die Anwendung von HES auf nicht durch kristalloide Lösungen beherrschbare Hypovolämie im Rahmen akuter Blutungen beschränkt. Insbesondere der Einsatz bei kritisch Kranken ist kontraindiziert. Therapeutisches Plasma (FFP) ist kein originäres Volumenersatzmittel, sondern ein Gerinnungspräparat. Bei Massenblutungen ist die Substitution von therapeutischem Plasma (FFP) im Rahmen des Therapiekonzeptes ein integraler Bestandteil.

Frage 3

- ?** Welche Form hat die Sauerstoffbindungskurve?
- !** Es handelt sich um eine S-Kurve mit sigmoidalem Verlauf.
- i** Die Kurve beschreibt die nicht lineare Affinität von O_2 zu Hämoglobin (Hb), abhängig vom paO_2 . Im oberen Bereich nähert sich die Kurve asymptotisch einer Sättigung von 100%, und die Sättigung des Hb ist bei einem paO_2 von 70–100 mmHg nur unwesentlich verändert; beim Abfall des paO_2 60 mmHg (z.B. im Kapillarbett) ist die Affinität geringer und die O_2 -Abgabe ans Gewebe erleichtert. Meist wenig beachtet wird der Halbsättigungsdruck P_{50} , der normalerweise 27 mmHg beträgt und über die Rechts-Links-Verlagerung Auskunft gibt.

Frage 4

- ?** Beschreiben Sie die wichtigsten Metabolisierungswege bei der Elimination der in der Anästhesie verwendeten Pharmaka!
- !** Man unterscheidet Phase-I-Reaktionen (Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, Decarboxylierung) und Phase-II-Reaktionen (Glukuronidierung, Azetylierung, Methylierung, Sulfatierung u. a.).
- i** In der Phase-I-Reaktion wird die Ausgangssubstanz in aktive oder inaktive Metabolite übergeführt, bei Phase-II-Reaktionen in inaktive, wasserlösliche Metabolite. Phase-I-Reaktionen können auch extrazel-

lulär durch unspezifische Enzymsysteme wie Esterasen vermittelt werden. Eine Sonderform der Phase-I-Reaktion ist die spontane nicht enzymatische Hydrolyse („Hoffmann-Elimination“, z.B. bei cis-Atracurium). Phase-II-Reaktionen (besonders die Glukuronidierung) sind die wichtigsten Prozesse zur Überführung von Arzneimitteln und Giftstoffen in eine wasserlösliche (ausscheidbare) Form.

Frage 5

- ? Welches Enzymsystem ist bei Phase-I-Reaktionen am wichtigsten?
- ! Das Cytochrom-P450-System (CYP), ein Oxidationssystem mit NADPH (Nicotinamidadenindinucleotidphosphat) als Koenzym. Es gibt etwa 12 relevante Untertypen, die beim Menschen eine Rolle spielen (z. B. CYP 1A2, CYP 3A4, ...).
- i CYP-katalysierte Phase-I-Reaktionen sind störanfälliger als Phase-II-Reaktionen. So kann z. B. durch Barbiturate oder Carbamazepin das System enzyminduziert (erhöhte Metabolisierungsrate für Pharmaka, Wirkminderung) oder z. B. Azolantimykotika oder Clarithromycin enzyminhibiert werden (verringerte Metabolisierung, verlängerte Wirkung).

Frage 6

- ? Welche Mechanismen sind für eine hepatische Schädigung durch Inhalationsanästhetika verantwortlich?
- ! Alle Inhalationsanästhetika können – sehr selten – Hepatozyten direkt oder durch ihre Metaboliten toxisch schädigen; dies ist am häufigsten (30%) für Halothan als geringgradige Leberfunk-

tionsstörung mit asymptomatischer Transaminasenerhöhung beschrieben. Die Inhalationsanästhetika werden oxidativ metabolisiert, das Cytochrom-P450-System spielt eine entscheidende Rolle. So werden Sevofluran, Isofluran, Enfluran und Halothan über den Cytochrom-Untertyp CYP 2E1 metabolisiert. Außer bei Sevofluran entsteht dabei die hepatotoxische Trifluoressigsäure, weshalb Sevofluran keine relevante Hepatotoxizität aufweist.

- i Die seltene (1:30 000) Halothanhepatitis ist immunologisch bedingt. Ein viel häufigeres Problem ist die Vasodilatation in der A. hepatica und den präportalen Gefäßen durch die Inhalationsanästhetika mit eingeschränkter Leberperfusion und direkter Abhängigkeit vom systemischen Blutdruck.

Frage 7

- ? Beschreiben Sie die Rezeptorwirkungen der üblichen Sympathomimetika!
- ! Man unterscheidet direkt wirkende Rezeptoragonisten und indirekte Sympathomimetika, bei denen die Wirkung durch die Freisetzung endogener Neurotransmitter aus den präsynaptischen Nervenendigungen erzielt wird (► Tab. 2.1).
- i Indirekte und gemischt wirksame Substanzen unterliegen einer Wirkungsabschwächung bei wiederholter Gabe durch Depletion der Neurotransmittervesikel. Durch Down-Regulation der Rezeptoren ist eine progrediente Dosissteigerung erforderlich.

Tab. 2.1 Rezeptorwirkungen der üblichen Sympathomimetika.

Substanz	Rezeptor	Wirkmechanismus
Adrenalin	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$	direkt
Dobutamin	$\beta 1$, $\beta 2$	direkt
Dopamin	$\alpha 1$, $\beta 1$, DA1, DA2	direkt und indirekt
Dopexamin	$\beta 1$, $\beta 2$, DA1, DA2	direkt
Ephedrin	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$	direkt und indirekt
Noradrenalin	$\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$	direkt
Phenylephrin	$\alpha 1$	direkt

Frage 8

- ? Was versteht man unter dosispezifischer Rezeptoraffinität? Nennen Sie Beispiele!
- ! Eine Affinität zu verschiedenen adrenergen Rezeptoren, die je nach Konzentration des Agens unterschiedlich ausgeprägt ist.
- i *Dopamin wirkt in Dosierungen bis 3 µg/kgKG/min dopaminerg (DA1), von 3–10 µg/kgKG/min β1-adrenerg und über 10 µg/kgKG/min α1-adrenerg. Damit sind dosisabhängig unterschiedliche Wirkungen zu erzielen. Adrenalin wirkt in einer Dosis unter 2 µg/min v.a. β2-mimetisch, bei 2–10 µg/min β1- und β2-mimetisch und über 10 µg/min α1-mimetisch.*

Frage 9

- ? Beschreiben Sie das Wirkprofil von Dobutamin und erklären Sie die „Pseudoselektivität“!
- ! Das als Razemat vorliegende Dobutamin wirkt stark β1- und schwach β2-agonistisch.
- i *Damit ist seine Hauptwirkung die Steigerung der Inotropie bei geringer Steigerung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Das R(+)-Enantiomer hat deutliche α1-antagonistische Wirkung, das S(-)-Enantiomer ist stark α1-agonistisch wirksam. Die beiden Wirkungen heben sich gegenseitig auf, dadurch ist das Dobutamin-Razemat trotz seiner Effekte am α-Rezeptor ein klinisch „pseudoselektives“ β-Mimetikum.*

Frage 10

- ? Welcher Metabolisierung unterliegen Adrenalin und Noradrenalin?
- ! Noradrenalin und Adrenalin werden über Monoaminoxidase (MAO) und Katecholaminomethyltransferase (COMT) zu Vanillinmandelsäure, Metanephrin und Normetanephrin metabolisiert.
- i *Zur Entfernung von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt ist quantitativ die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen am wichtigsten.*

Frage 11

- ? Welche elementaren Funktionen übernimmt das parasympathische Nervensystem (PNS)? Beschreiben Sie die funktionelle Anatomie!
- ! Das PNS steuert die Funktionen der Zielorgane auf das Basisaktivitätsniveau herunter und wirkt antagonistisch zum sympathischen Nervensystem.
- Die präganglionären Fasern stammen aus den Hirnnerven III, VII, IX und X sowie aus den Sakralsegmenten S2–4, der Hauptnerv des PNS ist der N. vagus (X). Die Synapsen zur postganglionären Faser liegen dicht am Endorgan.
- i *Der prä- (1. Synapse) und postganglionäre (2. Synapse) Neurotransmitter des Parasympathikus ist Acetylcholin. Die präganglionären Synapsen sind zudem durch Nikotin stimulierbar (nikotinerge ACh-Rezeptoren), die postganglionären Synapsen durch Muskarin (muskarinerge ACh-Rezeptoren).*

Frage 12

- ? Welche Rezeptortypen finden Sie im parasympathischen Nervensystem und wie sehen die Wirkungen an den Erfolgsorganen aus?
- ! Neurotransmitter im PNS prä- und postganglionär ist Acetylcholin. Acetylcholinrezeptoren werden unterteilt in 2 Typen: nikotinsche (ganglionär und neuromuskulär) und muskarinsche (postganglionäre) cholinerge Rezeptoren. Wichtigste Zielorgane sind Herz, Atemtrakt, Leber, Milz, Auge, Urogenitaltrakt und der obere Gastrointestinaltrakt. Aktivierung des PNS führt zu Bradykardie, Bronchokonstriktion, Miosis, Sekretionssteigerung und Verstärkung der Peristaltik.

Frage 13

- ? Beschreiben Sie die Biosynthese und Metabolisierung von Acetylcholin!
- ! Acetylcholin wird in den Mitochondrien der präsynaptischen Nervenendigungen über Veresterung von Acetyl-CoA und Cholin durch die Cholinacetyltransferase synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Der Abbau durch Esterspaltung in die Ausgangssubstanzen erfolgt prinzipiell durch die membranständige Acetylcholinesterase (AChE) im synaptischen Spalt.

- i** In geringerem Ausmaß ist die Metabolisierung durch die ubiquitär vorkommende Plasmacholinesterase (PChE) möglich.

Frage 14

- ?** Welche Eigenschaften besitzen Parasympatholytika (Muskarinantagonisten)?
- !** Alle Parasympatholytika – mit Ausnahme der quartären Formen (Glykopyrrolat, Ipratropium), die nicht die Blut-Hirn-Schranke durchdringen – hemmen in gleichem Maße alle muskarinischen Rezeptoren.
- i** Am häufigsten werden Atropin, Scopolamin (Scopoderm TTS), Ipratropiumbromid (Atrovent, Itrop), Tiotropiumbromid (Spiriva) und Glykopyrrolat (Robinul) verwendet. Tachykardie, Bronchodilatation, Schweiß- und Speichelhemmung, Temperaturanstieg, Mydriasis sowie Spasmolyse im Gastrointestinaltrakt sind die wichtigsten peripheren Wirkungen. Zentral wirksame Parasympatholytika können psychische Veränderungen (delirante Zustände, zentrales anticholinerges Syndrom – ZAS) hervorrufen, Scopolamin wirkt zentral 10-mal stärker als Atropin.

Frage 15

- ?** Was versteht man unter autonomer Dysfunktion? Welches sind die Symptome? Nennen Sie die gängigsten Ursachen.
- !** Orthostatische Blutdruckschwankungen, Schwindel, vaso- und sudomotorische Störungen, Blasenfunktionsstörungen (Inkontinenz, Harnverhalt), gastrointestinale Probleme (Diarrhöe, Obstipation) und Impotenz.
- i** Die Symptome resultieren aus einer Fehlfunktion im Zusammenspiel von sympathischem und parasympathischem Nervensystem, meist durch die Schädigung eines und Überwiegen des anderen Systems. Typische Ursachen sind Diabetes mellitus, Alkoholabusus und -entzug, Hyperthyreose, Kollagenosen und Polyneuropathien.

Frage 16

- ?** Beschreiben Sie die pharmakologischen Wirkungen von Dopexamin!
- !** Dopexamin ist 10-fach stärker β_2 -adrenerg als β_1 -adrenerg und dopaminerg.
- i** Außerdem bewirkt es eine synaptische Reuptake-Hemmung für Noradrenalin. Damit wirkt die Substanz positiv-inotrop, allerdings bei Steigerung der Herzfrequenz und des myokardialen O_2 -Verbrauchs. Über die dopaminerge Wirkung werden (ähnlich wie bei Dopamin) die Nieren- und Splanchnikusgefäße dilatiert. Dopexamin hat bisher keinen Stellenwert in der klinischen Medizin.

Frage 17

- ?** Welche pharmakologischen Wirkungen haben die Phosphodiesterase-III-Hemmstoffe (PDE-III-Hemmer)?
- !** PDE-III-Hemmer (Inodilatoren) wie Milrinon, Enoximon und Amrinon erhöhen den intrazellulären cAMP-Spiegel über eine Hemmung des Abbaus.
- i** Die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration steigt an. Weiterhin wirken PDE-III-Hemmer vasodilatierend (NO-Freisetzung, Nachlastsenkung) und verbessern die diastolische Funktion des Herzens (sog. lusitroper Effekt), bei fehlender β_1 -Stimulation kommt es zu keinem erhöhten O_2 -Verbrauch. Zu nennen sind auch die additive Wirkung zu Katecholaminen und die mögliche Auslösung von Arrhythmien. Milrinon kann auch inhalativ appliziert werden (Off-Label-Use).

Frage 18

- ?** Beschreiben Sie die β_1 -rezeptorvermittelten Wirkungen!
- !** Die Stimulation dieser Adrenorezeptoren führt zur Erhöhung von intrazellulärem cAMP, zur Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und damit zur Steigerung der Inotropie und der Gewebepfusion.
- i** Cave: Der myokardiale O_2 -Verbrauch steigt!

Frage 19

? Ein 67-jähriger Patient im kardiogenen Schock bei dekompensierter Herzinsuffizienz erhält seit 48 h 10 µg/kgKG/min Dobutamin sowie Diuretika und Nitrate. Nach anfänglicher Stabilisierung verschlechtert sich die Pumpfunktion des Herzens zunehmend; eine Dosissteigerung auf 15 µg/kgKG/min bringt nur kurzfristige Besserung. Wie erklären Sie den Verlauf? Gibt es therapeutische Alternativen?

! Es liegt wahrscheinlich eine Down-Regulation der Adrenorezeptoren mit Abnahme der Rezeptordichte an der Zellmembran vor.

i Neben dem Einsatz mechanisch unterstützender Verfahren (Impella, ggf. vaECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung) kommt pharmakotherapeutisch der Einsatz von Inodilatoren (Phosphodiesterase-III-Hemmern) oder Kalziumsensitizern infrage.

Frage 20

? Nennen Sie einige Substanzgruppen, die Nebenwirkungen im autonomen Nervensystem haben!

! Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva und Antihistaminika haben anticholinerge (parasympatholytische) Nebenwirkungen.

i Die Gabe von Sympathomimetika bei laufender Therapie mit MAO-(A)-Hemmern oder bei Einnahme zentral stimulierender Substanzen wie Kokain oder Amphetaminen kann zu überschießender sympathomimetischer Antwort führen.

Frage 21

? Beschreiben Sie die Wirkungen von Levosimendan!

! Levosimendan ist der erste klinisch eingesetzte Kalziumsensitizer. Die Kalziumsensitivität von Troponin C wird erhöht. Daraus resultiert eine positiv inotrope Wirkung (ohne Zunahme des myokardialen O₂-Verbrauchs). Gleichzeitig induziert Levosimendan die Öffnung von Kaliumkanälen an der glatten Muskulatur mit nachfolgender Vasodilatation. In der Summe kommt es zur

Steigerung des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz, sowie der Abnahme des arteriellen Mitteldrucks und des PCWP.

i Levosimendan wird zur Therapie der prolongierten dekompensierten Herzinsuffizienz eingesetzt, in der Regel, wenn andere Pharmakotherapeutika keinen ausreichenden Effekt haben. Die Wirkung hält nach Applikation für etwa 1 Woche an. Die Applikation erfolgt in der Regel ohne Bolusgabe über eine 24-stündige Infusion.

Frage 22

? Nennen Sie Medikamente, die in den letzten 10 Jahren in der Kardiologie neu eingeführt wurden, und beschreiben Sie die Einsatzgebiete.

- !
- SGLT2-Inhibitor: Dapagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz.
 - Neuere Thrombozytenaggregationshemmer: Ticagrelor und Prasugrel bei KHK.
 - If-Kanal-Blocker: Ivabradin zur Behandlung der Herzinsuffizienz.
 - Anitanginosa: Ranolazin zur Symptomkontrolle bei refraktärer Angina pectoris.
 - Aldosteronantagonist: Eplerenon bei Herzinsuffizienz.
 - Renininhibitor: Aliskiren zur Behandlung der Hypertonie.
 - Neprilysininhibitor: Sacubitril zur Behandlung der Herzinsuffizienz.
 - Direkte Thrombin- bzw. Xa-Inhibitoren (DOAK): Apixaban, Edoxaban, Dabigatran und Rivaroxaban zur Antikoagulation.

Frage 23

? Wie diagnostiziert und behandelt man ein Phäochromozytom? Was ist bei der Narkoseführung zu beachten?

! Dieser catecholaminproduzierende Tumor aus chromaffinem Gewebe ist meist in den Nebennieren lokalisiert, andere Lokalisationen (z.B. Grenzstrang) sind möglich. Typische Symptome sind krisenhafte Blutdruckanstiege, Schwitzen, Palpitationen, Hautrötung und Kopfschmerz. Die Diagnose erfolgt über die Bestimmung der Catecholaminspiegel in Urin und Plasma sowie der Menge der Abbauprodukte (Vanillinmandelsäure, Metanephrin und Normetanephrin) im Urin.

Die Therapie ist die operative Entfernung. Präoperative Vorbereitung erfolgt durch Infusionstherapie und α_1 -Blocker sowie bei Tachykardien zusätzlich Betablocker. Invasives Blutdruckmonitoring ist obligat; bei intraoperativen Blutdruckanstiegen Gabe von α_1 -Blockern als Infusion oder Na^+ -Nitroprussid.

i Nach Entfernung des Tumors sind Hypotonien und Hypoglykämien häufig.

Frage 24

? Geben Sie einen Überblick über die Antiarrhythmika!

! Die erweiterte Klassifikation nach Vaughan-Williams in 5 Klassen ist heute klinisch unbedeutend. Nach den Erkenntnissen aus großen Studien (z.B. CAST: Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) wurde die Therapie mit Antiarrhythmika auf wenige Substanzen zur Akut- und Langzeittherapie beschränkt: Betarezeptorenblocker, Lidocain und Amiodaron sind die wichtigsten, Ajmalin gilt als Reservemedikament bei Kammerflimmern oder ventrikulärer Tachykardie.

i Letztendlich haben alle Antiarrhythmika proarrhythmogene Wirkungen, diese sind bei Amiodaron am geringsten. Eine Alternative ist Dronedaron (Multaq), das jodfrei und dem Amiodaron in Bezug auf Struktur und Wirkmechanismus nahe verwandt ist. Kalziumantagonisten (Verapamil, Diltiazem) und Digitalis werden zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern eingesetzt. Adenosin (Adrekar) ist das Mittel der Wahl zur Terminierung einer AV-Reentry-Tachykardie. Ivabradin reduziert die Hospitalisierungsrate bei Patienten mit Sinusrhythmus, einer Ejektionsfraktion $< 35\%$ und Herzfrequenz $> 70/\text{min}$ unter adäquater Betablockertherapie. Eine weitere Indikation ist die stabile Angina pectoris bei Betablocker-Unverträglichkeit. Magnesium wird bei der Torsades-de-pointes-Tachykardie eingesetzt. Zur Behandlung des Kammerflimmerns werden in den aktuellen Leitlinien zur Wiederbelebung Amiodaron oder Lidocain empfohlen.

Frage 25

? Wodurch ist die antiarrhythmische (frequenzsenkende) Wirkung von Digitalis und Ivabradin verursacht?

! Die antiarrhythmische Wirkung von Digitalis ist auf einen parasympathomimetischen Effekt am Sinus- und AV-Knoten zurückzuführen. Ivabradin bewirkt eine selektive Hemmung des Ionenstroms am Sinusknoten (intrinsischer Schrittmacher). Die Wirkung ist spezifisch für den Sinusknoten (kein Einfluss auf die PQ-Zeit, die intraventrikuläre Erregungsausbreitung, die Kontraktilität und die Repolarisation). Daraus resultiert eine Frequenzsenkung.

Die – geringe – positiv inotrope Wirkung von Digitalis wird durch einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration (Hemmung der Na^+ - K^+ -ATPase) erreicht und spielt in der Therapie der Herzinsuffizienz keine entscheidende Rolle mehr.

Frage 26

? Beschreiben Sie die chemische Struktur von Lokalanästhetika!

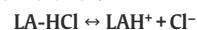
! Alle Lokalanästhetika haben eine gemeinsame 3-teilige amphotere (sowohl lipophile als auch hydrophile Eigenschaften) Molekülstruktur:

- aromatischer Ring (lipophiler Anteil)
- Zwischenkette (Esterbindung oder Amidbindung)
- Aminogruppe (hydrophiler Anteil)

Frage 27

? Wie gelangt das Lokalanästhetikum (LA) nach der Injektion an seinen Wirkort?

! Die meisten LA sind schlecht wasserlöslich und werden als LA-Hydrochlorid (LA-HCl) gelöst zubereitet. In wässriger Lösung liegt das Salz dissoziiert vor:



i LAH⁺ dissoziiert bei Körper-pH zu LA und H⁺. Das Verhältnis von dissoziierter zu undissoziierter Base hängt vom pKa der Substanz ab (bei Lokalanästhetika: $\text{pKa} > 7,4$; je größer der pKa, desto mehr ungelad-

dene Base). Der pK_a -Wert entspricht demjenigen pH -Wert, bei dem die Substanz zu 50% ionisiert und zu 50% nicht ionisiert vorliegt. Der pH -Wert und der pK_a -Wert sind über die Henderson-Hasselbalch-Gleichung miteinander verknüpft. Es gilt:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{LA}{LAH^+} \right)$$

Falls die Konzentration von LA und LAH^+ gleich ist, ist $pH = pK_a$, da der Logarithmus von 1 Null ist.

Nur die ungeladene Base penetriert das Epineurium und die axonale Membran. Im Zellinneren (wässriges Milieu) liegen dann wieder LAH^+ und LA dissoziiert vor. Die geladene Form interagiert mit schnellen Natriumkanälen und blockiert so die Depolarisation. Die freie Base LA trägt durch einen Quelleffekt und dadurch bedingter Verengung der Na^+ -Kanäle zur lokalanästhetischen Wirkung bei.

Frage 28

? Welchen Einfluss hat eine Entzündung der Gewebe am Injektionsort der LA?

! Bei einer Entzündung ist der Gewebe-pH erniedrigt, d. h. die Konzentration an H^+ ist erhöht. Betrachtet man die Gleichung



so liegt im sauren Milieu ($H^+ \uparrow$) mehr Kation (LAH^+) als Base vor. Nur die Base penetriert die Membran, sodass es unter den genannten Bedingungen zu einer Wirkungsabschwächung kommt.

Frage 29

? Wie definieren Sie einen Differenzialblock?

! Beim Differenzialblock sind die verschiedenen Anteile eines gemischten Nervs (motorisch, sensibel, sympathisch – unterschiedliche Faserdurchmesser) unterschiedlich stark blockiert.

i Dies ist von der Konzentration des Lokalanästhetikums und der Struktur (Durchmesser, Verteilung der Fasern im Nerv) des Nervs abhängig. So sind z. B. bei Verwendung einer 0,2%igen Ropivacain-Lösung am peripheren Nerven die (dünneren) sensiblen Fasern blockiert, während die (dickeren) motorischen Fasern weitgehend unblockiert sind.

Frage 30

? Gibt es Höchstdosen für Lokalanästhetika? Diskutieren Sie den Sinn einer Höchstdosis!

! Alle Pharmakopöen enthalten Angaben über Höchstdosen für Lokalanästhetika (LA). Der Sinn einer solchen Angabe darf zu Recht bezweifelt werden; die Applikation einer „Höchstdosis“ eines LA ist eng mit der korrekten Applikation, der Zeitdauer der Applikation und der Anatomie verbunden.

i Lokalanästhetika sind Medikamente, die gezielt lokal (in hoher lokaler Konzentration) eingesetzt werden und selten in systemischen Konzentrationen relevante Wirkungen haben (Ausnahme: systemische Toxizität und Nebenwirkungen). So führt die (Bolus-)Gabe einer „normalen“ Dosis bei akzidenteller intravenöser oder intraarterieller Applikation bereits zu toxischen Reaktionen, während die korrekte Applikation der 1,5-fachen „Höchstdosis“ in ein schlecht perfundiertes Areal ohne jede systemische Reaktion bleibt. Zu beachten ist die Metabolisierungsrate der Leber bei Perfusor-Applikation im Rahmen einer postoperativen Katheter-Regionalanästhesie: Beim gesunden Erwachsenen können etwa 30–35 mg Bupivacain oder 35–40 mg Ropivacain stündlich hepatisch metabolisiert werden!

Frage 31

? Welche Vasokonstriktorzusätze werden für Lokalanästhetika verwendet? In welcher Dosis werden Vasokonstriktoren zugesetzt?

! Adrenalin, selten Noradrenalin, Octapressin (Felypressin – in der Zahnmedizin eingesetzt) und Ornipressin.

i Alle Vasokonstriktorzusätze können systemische Reaktionen hervorrufen, speziell bei intravasaler Injektion. Ein üblicher Zusatz ist Adrenalin 1:200 000 bis max. 250 µg. Die Maximaldosis für Ornipressin beträgt 1 IE.

Frage 32

- ? Welche Effekte haben Vasokonstriktorzusätze zum Lokalanästhetikum (LA)?
- ! Verlängerung der Wirkdauer und geringere systemische Konzentrationen sind die Haupteffekte.
- i *Die langsamere Elimination vom Wirkort verlängert die Wirkung, höhere Dosierungen sind möglich und systemisch toxische Wirkungen werden reduziert. Eine geringere Blutung im Operationsgebiet und die Aufhebung der durch manche Lokalanästhetika induzierten Vasodilatation sind zusätzlich vorteilhaft. Bei der Epiduralanästhesie kann bei Verwendung adrenalinhaltiger LA bei der ersten Injektion (Testdosis) eine intravasale Lage anhand der systemischen Reaktion leichter entdeckt werden.*

Frage 33

- ? Was unterscheidet Glykopyrrolat von Atropin oder Scopolamin?
- ! Quartäre Ammoniumverbindungen wie Glykopyrrolat überwinden die Blut-Hirn-Schranke nicht.
- i *Die Substanz hemmt die Speichelsekretion ohne Beeinflussung der Herzfrequenz und des Zerebrums (im Gegensatz zu Atropin oder Scopolamin).*

Frage 34

- ? Wie sehen die Anforderungen an ein ideales Inhalationsanästhetikum aus?
- ! Das klinische Anforderungsprofil beinhaltet die voraussagbare Wirkung mit guter Einschätzbarkeit der Konzentration am Wirkort, ein schnelles Einsetzen der narkotischen Wirkung und schnelles Erwachen, Muskelrelaxation, gute Analgesie sowie die Gewährleistung von kardiovaskulärer Stabilität, Bronchodilatation und normaler Hirndurchblutung. Weiterhin sollte es keine Triggersubstanz für die maligne Hyperthermie darstellen, nicht metabolisiert werden, nicht entflammbar sein und keine unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen haben. Zudem sollte Umweltverträglichkeit gegeben sein.
- i *Keine der verfügbaren Substanzen erfüllt alle Anforderungen.*

Frage 35

- ? Begründen Sie, warum die älteren volatilen Anästhetika nicht mehr verwendet werden.
- ! Ältere Inhalationsanästhetika hatten unerwünschte Wirkungen: Entflammbarkeit (Cyclopropan, Diethylether), Hepatotoxizität (Chloroform, Fluroxen, Halothan), Kardiotoxizität (Chloroform), Nephrotoxizität (Methoxyfluran). Ein weiterer Aspekt ist die bessere Steuerbarkeit der modernen Substanzen.
- i *Von den älteren volatilen Anästhetika wird Isofluran noch in Deutschland regelmäßig verwendet.*

Frage 36

- ? Wie kann man die anästhetische Wirksamkeit verschiedener Anästhetika vergleichen?
- ! Zum Vergleich wird die MAK (minimale alveoläre Konzentration) verwendet. Sie ist als diejenige Konzentration (bei 1 bar Atmosphärendruck) definiert, bei der 50% der Patienten auf einen Schmerzreiz (Hautschnitt) bei Monoanästhesie mit dem Pharmakon nicht mehr mit einer motorischen Abwehrreaktion reagieren.
- i *Bei der Messung der MAK wird vorausgesetzt, dass die alveoläre Konzentration mit dem Partialdruck des Anästhetikums am Wirkort direkt korreliert und im Äquilibrium ist.*
Merke: Eine endotracheale Intubation ist ein stärkerer Reiz als ein Hautschnitt!

Frage 37

- ? Welcher Nutzen ergibt sich außerdem aus der MAK?
- ! Die MAK ermöglicht eine Einschätzung der für einen Patienten benötigten Dosis.
- i *Die Beurteilung der Wirkung zusätzlich verwendeter Medikamente wie z.B. von Opioiden (Senkung der MAK) ist möglich.*

Frage 38

- ? Welche Faktoren beeinflussen die MAK?
- ! **Alter, Körpertemperatur, atmosphärischer Druck, Schwangerschaft, Medikamente, Hyponatriämie, Verwendung eines zweiten Inhalationsanästhetikums (N₂O), wobei Letzteres kaum noch Anwendung findet.**

- i Die MAK ist am höchsten beim 6 Monate alten Kind und sinkt mit zunehmendem Alter, aber auch beim Frühgeborenen. Für jeweils 1 °C Senkung der Körpertemperatur sinkt die MAK um etwa 2–5%. Nach der Formel

$\text{Partialdruck} = \text{Konzentration} \times \text{atmosphärischer Druck}$

sinkt der Partialdruck bei zunehmender Höhe (= abnehmender barometrischer Druck) und die MAK steigt. In der Schwangerschaft, bei der Therapie mit Kalziumantagonisten, Opioiden oder Barbituraten sowie bei einer Hyponatriämie ist die MAK erniedrigt. Da die MAK ausschließlich auf die Wirkung bezogen ist, können MAK-Werte addiert werden: 0,7 MAK Isofluran + 0,3 MAK N₂O sind 1,0 MAK Isofluran gleichwertig (wohlgemerkt nur bezüglich der Wirkung, nicht jedoch der substanzspezifischen Nebenwirkungen).

Frage 39

- ? Welche Theorien zur Wirkung der volatilen Anästhetika kennen Sie?
- ! Theorien zur Wirkung gibt es reichlich – keines der bisher vorgestellten Modelle erklärt die Wirkung umfassend. Ein überzeugendes Wirkmodell ließe sich ableiten, wenn eine Substanz gefunden würde, die die Wirkung der volatilen Anästhetika aufhebt. Ein solcher Wirkstoff (analog beispielsweise zu Opioidrezeptorantagonisten) ist derzeit nicht bekannt.
- i Die alte Meyer-Overton-Theorie beinhaltet die Zunahme der Wirkstärke der Anästhetika mit zunehmender Fettlöslichkeit und erklärt die Wirkung durch die Einlagerung in Lipidmembranen – dieses Modell ist nur in einem begrenzten Bereich von Molekülgrößen schlüssig. Volumenzunahme der Zellen am Wirkort durch Expansion an Membranen mit Beeinflussung von Ionenkanälen ist der Mechanis-

mus in der Hypothese der kritischen Volumina. Ab einem kritischen Zellvolumen wird die anästhetische Wirkung erreicht. Weiterhin werden Wirkungen über Neurotransmittersysteme (GABA) und durch die Beeinflussung intrazellulärer Strukturen (z. B. Mitochondrien) angenommen.

Frage 40

- ? Definieren Sie den Begriff Verteilungskoeffizient und geben Sie Beispiele für anästhesierelevante Verteilungskoeffizienten!
- ! Ein Verteilungskoeffizient beschreibt die Verteilung einer beliebigen Substanz in einem äquilibrierten Gemisch zweier anderer Substanzen/Gewebe bei gleicher Temperatur, gleichem Druck und Volumen.
Beispiele:
- BGVK (Blut-Gas-Verteilungskoeffizient)
 - GBVK (Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizient)
 - FBVK (Fett-Blut-Verteilungskoeffizient)
 - ÖGVK (Öl-Gas-Verteilungskoeffizient)
- i Besonders der BGVK unterscheidet moderne volatile Anästhetika von den älteren Substanzen.

Frage 41

- ? Beschreiben Sie den Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten (BGVK)!
- ! Durch den BGVK wird die Verteilung eines volatilen Anästhetikums zwischen Blut und Alveolen bei gleichem Partialdruck ausgedrückt.
- i Hohe BGVK (> 1) ergeben eine höhere Konzentration im Blut (höhere Löslichkeit); dadurch wird mehr Anästhetikum im Blut gespeichert und weniger zum Wirkungsort (Gehirn) transportiert; die Wirkung tritt langsamer ein und das Anästhetikum wird langsam abgeatmet („slow wash in, slow wash out“). Bei niedrigem BGVK (< 1) tritt die Wirkung schnell ein und das Anästhetikum wird schnell eliminiert („fast wash in, fast wash out“). Das Gleichgewicht zwischen den Partialdrücken im Inspirationsgas und in der Alveole wird ähnlich schnell erreicht wie zwischen Alveole und arteriellem Blut und auch zwischen arteriellem Blut und dem Gehirn; somit sind die alveoläre Konzentration und (adäquate Ventilation vorausgesetzt) die inspirato-

rische Konzentration die Haupteinflussgröße für den Wirkungseintritt. Beispiele bei 37 °C:

- Lachgas 0,47
- Desfluran 0,42
- Sevofluran 0,69
- Halothan 2,54
- Ether 12,1

Frage 42

- ? Beschreiben Sie den Fett-Blut-Verteilungskoeffizienten (FBVK)!
- ! Die Fettlöslichkeit der volatilen Anästhetika ist aus zwei Gründen relevant: Erstens besteht zwischen der anästhetischen Potenz eines Anästhetikums und seiner Fettlöslichkeit ein linearer Zusammenhang – je besser die Löslichkeit, desto potenter ist das Narkotikum. Zweitens ist die Fettlöslichkeit für die Eliminationskinetik von Bedeutung.
- i Beispiele für FBVK:
- Lachgas 2,3
 - Desfluran 27
 - Sevofluran 48
 - Halothan 51
 - Ether 5

Frage 43

- ? Welche Faktoren außer der Erhöhung der alveolären Konzentration beschleunigen die Narkoseeinleitung?
- ! Alle Einflüsse, die die alveoläre Konzentration aufrechterhalten oder steigern, wie z.B. hoher Frischgas-Flow, beschleunigen die Narkoseeinleitung.
- i Die wichtigste Einflussgröße ist die alveoläre Ventilation (expiratorisches Atemminutenvolumen – Totraumventilation). Bei Substanzen mit hohem Blut-Gas-Verteilungskoeffizient wird fortlaufend Anästhetikum aus der Alveole aufgenommen und nur mit hoher alveolärer Ventilation kann die Einleitung beschleunigt werden.

Frage 44

- ? Welchen Stellenwert hat Lachgas (N₂O) heute?
- ! Lachgas ist ein schwaches Anästhetikum mit guter analgetischer Wirkung und schneller An- und Abflutung. In der modernen balancierten Anästhesie hat sich Lachgas als verzichtbar herausgestellt. N₂O wird wegen der aufwendigen Logistik (wartungspflichtige, zentrale Lachgasversorgung) zunehmend seltener eingesetzt. Gleichzeitig hat N₂O einen klimaschädlichen Effekt, der etwa 265-fach höher ist als eine vergleichbare Menge CO₂.
- i N₂O ist preiswert, die Versorgungsanlagen hingegen sind teuer im Unterhalt. Derzeit verfügen nach einer DGAI-Umfrage nur noch etwa 30% der Anästhesieabteilungen über eine zentrale Lachgasversorgung. In letzter Zeit werden vermehrt Fertiggemische aus N₂O/O₂ über Masken zur Analgosedierung bei Kindern, bei Zahnbehandlungen oder in der Geburtshilfe – v. a. durch Nicht-Anästhesisten – verwendet. Besonders für die Anwendung in der Geburtshilfe fehlen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung.

Frage 45

- ? Welche Wirkung haben die volatilen Anästhetika auf die pulmonale hypoxische Vasokonstriktion (HPV)?
- ! Die HPV, auch Euler-Liljestrand-Mechanismus genannt, ist ein lokal in der Lunge durch Mediatoren initiiertes Mechanismus, der bei Minderbelüftung von Lungenabschnitten (lokale Hypoxie) die Perfusion in diesen Abschnitten durch Vasokonstriktion herunterreguliert und damit in erster Linie zur Vermeidung eines Shunts dient.
- i Volatile Anästhetika verringern die HPV, was bei einer Ein-Lungen-Anästhesie die Perfusion der nicht ventilierten Lunge erhöht. Dies ist jedoch klinisch bei normalen Dosierungen < 1 MAK nicht relevant.