

Injektionsanästhetika

M. Heck, M. Fresenius, C. Busch

M. Heck et al., *Klinikmanual Anästhesie*,
DOI 10.1007/978-3-642-55440-7_2,
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

2.1 Wirkmechanismen und Pharmakologie

2.1.1 Wirkmechanismus

- biophysikalische Theorie (direkte Beeinflussung der Zellmembran)
- Transmittertheorie (Interaktion mit Neurotransmittern), z. B. Veränderung der GABA-mimetischen Übertragung

2.1.2 Pharmakologie

- Beendigung der hypnotischen Wirkung durch **Umverteilung**
- Reduktion der Durchblutung und des Metabolismus der Leber (Clearance vermindert, HWZ erhöht)
- geringere Einleitungs-dosis bei älteren Patienten notwendig

2.2 Barbiturate

- Derivate der Barbitursäure mit Substitution an C₂
- Synthese aus Harnstoff und Malonsäure
- sog. Schlaferzwinger

2.2.1 Wirkmechanismus

- globale Dämpfung aller erregbaren Gewebe, besonders des ZNS
- Senkung des ICP (Reduktion um 50 % des Ausgangsdrucks)
- O₂-Bedarf des Gehirnstoffwechsels vermindert
- antikonvulsiv

- schneller Wirkungseintritt (10–20 s)
- kurze Wirkdauer weniger durch Eliminationshalbwertszeit als vielmehr durch Umverteilungsphänomene bedingt
- hohe Plasmaeiweißbindung
- Aufgrund der hohen Proteinbindung (>90 %) werden nur <1 % unverändert renal ausgeschieden.

2.2.2 Indikationen

- Narkoseeinleitung
- kurze, schmerzlose Eingriffe (z. B. Kardioversion mit Methohexital)
- Krampfstörungen (früher Narkoanalyse, Elektrokrampftherapie)

2.2.3 Nebenwirkungen

- dosisabhängige kardiovaskuläre Depression
- reflektorische Tachykardie
- dosisabhängige Atemdepression (zentral) mit Apnoe
- Laryngo-, Bronchospasmus und Singultus
- allergische Reaktion (Histaminfreisetzung)
- Venenreizung
- Enzyminduktion in der Leber (Porphyrinsynthese gesteigert, daher Induktion eines Porphyrleanfalls und Beeinflussung des Metabolismus zahlreicher Pharmaka)
- unwillkürliche Muskelbewegungen, keine Muskelrelaxierung
- keine Analgesie, vielmehr Hyperalgesie im niedrigen Dosisbereich
- Kumulation
- versehentliche intraarterielle Injektion bedingt Gefäßspasmus/Gangrän; paravasale Injektion führt zu Gewebenekrose (ggf. Umspritzung mit 250–300 IE Hyaluronidase s. c.)

2.2.4 Kontraindikationen

- akute hepatische Porphyrie (Kunstfehler per se)!
- schwerer Leberschaden (deutliche Wirkungsverlängerung)
- schwere Hypovolämie, Schock
- manifeste Herzinsuffizienz (akuter Myokardinfarkt)
- Mitralklappenstenose

- Atemwegsobstruktion (Asthma bronchiale) und Dyspnoe
- Barbituratallergie

**Vorsicht bei**

- **Myasthenie**
- **Antabus-Gebrauch**
- »schlechten Venen« mit Gefahr der paravenösen Injektion

2.2.5 Methohexital (Brevimytal)

- 1 Fl. à 100 mg oder à 500 mg – 1%ige bzw. 5%ige Lösung (10 oder 50 mg/ml)
- stark alkalisch (pH-Wert von etwa 11)

Pharmakologie

- kürzere Wirkdauer als Thiopental – Bei Gabe von 100 mg ist der Patient nach 5–10 min wach, und zwar durch rasche Umverteilung in das Gewebe
- HWZ: (1,5–)3,9(–5) h

Dosis der Narkoseeinleitung			
<ul style="list-style-type: none">— Erwachsene: 1–1,5 mg/kg KG i. v.— Kinder: bis 2 mg/kg KG i. v.— Rektal: 20–30 mg/kg KG— l. m.: 5 mg/kg KG			

Nebenwirkungen

- weniger kreislaufdepressiv als Thiopental

2.2.6 Thiopental (Trapanal)

- 1 Fl. à 0,5 g oder à 2,5 g – 2,5%ige bzw. 5%ige Lösung (25 oder 50 mg/ml)
- stark alkalisch (pH-Wert von etwa 10,6)
- HWZ: 10–12 h

Dosis bei Narkoseeinleitung

- Erwachsene: 3–5 mg/kg KG i. v.
- Kinder: bis 7 mg/kg KG i. v.
- Rektal (Kinder ab 10 kg): 30 mg/kg KG (1%ige oder 2,5%ige Lösung), max. 1 g

Nebenwirkungen

- stärker kreislaufdepressiv als Methohexital

2.2.7 Phenobarbital (Luminal, Luminaletten)

- Amp. à 1 ml = 200 mg auf 10–20 ml verdünnt (1 ml = 10–20 mg)
- 1 Tbl. = 100 mg
- Luminaletten 1 Tbl. = 15 mg
- stark alkalisch (pH ≈ 11)

Pharmakologie

- hypnotische Wirkung (8–16 h)
- 30%ige renale Elimination

! Vorsicht bei Niereninsuffizienz!

Dosis

- für intermittierende Sedierung: z. B. bei beatmeten Kindern: 5 mg/kg i. v.
- als Antikonvulsivum: Erwachsene: 1–3 mg/kg in 2 Dosen tgl. p. o., Kinder: 3–4 mg/kg in 2 Dosen tgl. p. o.

Nebenwirkungen

- starke Enzyminduktion!

2.3 Etomidat (Hypnomidate, Etomidat-Lipuro)

- carboxyliertes Imidazolderivat
- 1 Amp. à 10 ml, entsprechend 20 mg (2 mg/ml)

2.3.1 Wirkmechanismus

- dämpfender Effekt auf Formatio reticularis durch GABA-mimetischen Effekt

2.3.2 Pharmakologie

- sehr kurz wirkendes i. v.-Narkotikum
- Wirkeintritt: nach 30–60 s
- Wirkdauer: 3–5 min (Umverteilung)
- HWZ: etwa 4,6 h
- rasche Metabolisierung (Abbau hauptsächlich hepatisch und durch Plasmaesterasen)
- geringe Senkung des ICP (um etwa 36 % vom Ausgangswert)

2.3.3 Indikationen

- kurze, schmerzlose Eingriffe (z. B. Kardioversion)
- zur Einleitung für Inhalationsanästhesien weniger geeignet, da kurze Wirkdauer und keine analgetische Potenz (evtl. mit genügend Opiat und Nachinjektion, bevor Inhalationsanästhetikum anflutet)
- kreislauf- und leberschonend (Koronardilatation und -durchblutung um 20 % erhöht – »Luxusperfusion«, daher besonders bei Risikopatienten eingesetzt)
- große therapeutische Breite (kann beim Herzkranken auch zur Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems führen, aber weniger als andere Einleitungssubstanzen; MAP um 10 % ↓, SVR um 12 % ↓, HF um 10 % ↑)
- bei septischen Patienten gibt es Daten mit negativem Outcome nach einmaliger Gabe von Etomidat, nach Leitlinien nicht die erste Wahl beim Polytrauma

Dosis der Narkoseeinleitung			
0,15–0,3 mg/kg KG i. v.			

2.3.4 Nebenwirkungen

- Übelkeit und Erbrechen
- Myoklonien
- nicht zur Langzeitanwendung geeignet, und zwar wegen konzentrationsabhängiger und reversibler Hemmung der Kortisolsynthese (11- β -Hydroxylase)
- Injektionsschmerz (30–80 %)! –bei Etomidat-Lipuro deutlich geringer ausgeprägt
- keine Histaminausschüttung

2.4 Propofol (Disoprivan, Propofol, Propofol-Lipuro)

- 2,6-Diisopropylphenol
- Wirksubstanz in Öl/Wasser-Emulsion gelöst (10 % Sojaöl, 1,2 % Eiphsphatid, 2,5 % Glycerin); bei Propofol-Lipuro 1%ig (Sojaöl, mittelkettige Triglyzeride, Glycerol, Eilecithin, Natriumoleat)
- 0,5%ige Lösung (5 mg/ml) evtl. weniger Injektionsschmerzen; 1%ige Lösung (10 mg/ml) und 2%ige Lösung (20 mg/ml) – mehr Propofol bei weniger Fett (1%ig: 0,1 g/ml; 2%ig: 0,05 g/ml)
- pH-Wert: 6–8,5

2.4.1 Wirkmechanismus

Propofol beeinflusst die Transmission an der α -Untereinheit des GABA-Rezeptors und hemmt die Freisetzung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat. Darüber hinaus hemmt Propofol den natriumkanalabhängigen Natriumeinstrom in die Zelle.

2.4.2 Pharmakologie

- in Leber metabolisiert (mit Glukuronsäure konjugiert)
- extrahepatische Metabolisierung
- kurze Wirkdauer (4–6 min) durch schnelle Umverteilung
- HWZ: etwa 55 min
- Senkung des ICP
- keine Analgesie
- antiemetische Wirkung, z. B. postoperativ: 10-mg-Boli oder 1 mg/kg KG/h während des Eingriffs zur Reduktion der Inzidenz

von Übelkeit und Erbrechen (von 65 % auf 10 %) in der postoperativen Frühphase

2.4.3 Indikationen

- Narkoseeinleitung (auch bei akuter hepatischer Porphyrie!) und Narkoseaufrechterhaltung
- kurze, schmerzlose Eingriffe (z. B. Kardioversion)
- TIVA (Alfentanil, Remifentanil-Perfusor)
- Larynxmaske (gute Reflexdämpfung des Hypopharynx)
- Langzeitsedierung im Rahmen der Intensivbehandlung
- Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen

Dosis der Narkoseeinleitung

- langsam nach Wirkung injizieren
- Erwachsene: 1,5–2,5 mg/kg KG i. v.
- Kinder:
 - >8 Jahre: etwa 2,5 mg/kg KG i. v.
 - < 8 Jahre: 2,5–4 mg/kg KG i. v.

Dosis der Narkoseaufrechterhaltung

- 25 bis 50 mg-Boli (2,5–5 ml), etwa alle 10 min
- Perfusor: 6–12 mg/kg KG/h (0,1–0,2 mg/kg KG/min), etwa 30–50 ml/h
- Sedierung: 1–4 mg/kg KG/h
- eventuell höhere Dosierung bei Einsatz der Larynxmaske notwendig
- geringere bzw. langsamere Dosierung bei:
 - älteren Patienten und Patienten der Risikogruppen ASA III und ASA IV
 - Atem-, Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörung
 - Hypovolämie (möglichst vorher kompensieren)

2.4.4 Nebenwirkungen

- Atemdepression (vorübergehende Apnoe)
- kardiovaskuläre NW: dosisabhängige RR-Senkung infolge negativer Inotropie und Vasodilatation
- Bradykardie (besonders unter β -Blocker-Therapie)
- **Injektionsschmerz** – Vorgabe von 2 ml Lidocain 1 % in gestaute Vene; bei Propofol-Lipuro deutlich geringer ausgeprägt
- zu 10 % Muskelzuckungen und unwillkürliche Bewegungen bei Einleitung (nichtepileptische Myoklonien!)
- sexuelle Enthemmung
- Hustenreiz in 5 % der Fälle; nasaler Juckreiz
- **zusätzliche Fettzufuhr** (besonders bei 1%iger Lösung) bei Langzeitgabe wichtig
- Laktatazidose, Leberverfettung, Leberversagen (besonders bei Kleinkindern unter kontinuierlicher Infusion)
- Pankreatitis

2.4.5 Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Soja- und Erdnussallergie

 **Vorsicht bei Fettstoffwechselstörungen!**

2.4.6 Zulassungsbeschränkung von Propofol 1 %

- Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung von Kindern unter einem Lebensmonat (in der Schweiz unter 6 Lebensmonaten)
- Sedierung während der Intensivbehandlung und bei chirurgischen sowie diagnostischen Eingriffen bei Kindern unter 16 Jahren

2.4.7 Zulassungsbeschränkung von Propofol 2 %

- Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung von Kindern unter 3 Jahren (in der Schweiz unter 6 Lebensmonaten)
- Sedierung während der Intensivbehandlung und bei chirurgischen sowie diagnostischen Eingriffen bei Kindern unter 16 Jahren

2.4.8 Bakterielle Kontamination

Gefahr der bakteriellen Kontamination der lipidhaltigen Propofollösung bereits 6 h nach Ampullenöffnung! Die Infusion aus einem Infusionssystem darf eine Dauer von 12 h nicht überschreiten.

2.4.9 Vorteile

- angenehmes Einschlafen (besonders bei Perfusornarkoseeinleitung)
- keine Kumulation (ideal zur Kurzzeitsedierung)

2.4.10 Propofolinfusionssyndrom (PRIS)

Definition

Das PRIS ist eine

- meist durch »Langzeitgabe« (aber auch bei Propofolanästhesie mit einer Dauer von >5 h) von hochdosiertem Propofol ausgelöste
- Störung der Fettsäureoxidation sowie eine Störung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien aufgrund einer Entkopplung der Atmungskette. Diese führt zu einem intrazellulären Energiedefizit mit Laktatazidose und Muskelnekrose. In einem Großteil der Fälle führt sie zum Tod des Patienten (Letalität: bis zu 85 %)

Risikofaktoren

- hochdosierte Langzeitsedierung (>48 h) mit Propofol (>5 mg/kg KG/h)
- Kinder und Säuglinge
- Infektionen des oberen Respirationstrakts
- Polytrauma oder Schädel-Hirn-Trauma
- endogener Stress oder Zufuhr von Katecholaminen und/oder Glukokortikoiden
- unzureichende Glukosezufuhr

Klinik

Das PRIS ist u. a. charakterisiert durch:

- Herz-Kreislauf-Störungen (etwa 90 %): therapierefraktäre Bradykardien, Arrhythmien, ventrikuläre Tachykardien (häufiger bei Erwachsenen), Kammerflimmern, arterielle Hypotonie
- metabolische Azidose (Frühmarker)
- Rhabdomyolyse
- lipämisches Serum mit Anstieg der Triglyzeridwerte (etwa 90 %)

- Lebervergrößerung mit eventuellem Anstieg der Transaminasenwerte (etwa 80 %)
- progredientes Nierenversagen

Therapie

- sofortige Beendigung der Propofolzufuhr
- Umstellung der Sedierung auf alternative Hypnotika, z. B. Midazolam
- Azidosekorrektur
- Herz-Kreislauf-Stabilisierung mit Volumengabe und/oder Katecholaminen/Phosphodiesterase-Inhibitoren – bei therapierefraktären Bradykardien: Schrittmacherstimulation

Hämofiltration/-dialyse zur Elimination von Propofol und toxischen Metaboliten, insbesondere bei Hyperkaliämie und Überwässerung

- ausreichende Kalorienzufuhr: hochkalorische Ernährung in Form von Kohlenhydraten sowie evtl. Glukagongaben
- **Prävention**
 - keine Langzeitsedierung (>48 h) von schwerstkranken Patienten mit Propofol in höheren Dosen (>4–6 mg/kg KG/h)
 - Limitierung der max. Propofolkonzentration im Rahmen der Langzeitsedierung für alle Patienten auf 4 mg/kg KG/h; Anwendungsdauer: max. 7 Tage
 - keine Langzeitsedierung von Kindern unter 16 Jahren mit Propofol
 - regelmäßige Laborkontrollen (insbesondere Laktat- und pH-Wert)
 - evtl. präventive Gabe von Glukose in einer Dosis von 6–8 mg/kg KG/min

2.5 Ketamin (Ketanest, Ketanest S)

- Ketanest 1%ige oder 5%ige Lösung (10 mg/ml oder 50 mg/ml)
 - 1 Amp. à 5 ml (50 mg) oder 1 Inj.-Fl. à 20 ml (200 mg; 10 mg/ml)
 - 1 Amp. à 2 ml (100 mg) oder 1 Inj.-Fl. à 10 ml (500 mg; 50 mg/ml)
- Ketanest S 0,5%ige oder 2,5%ige Lösung (5 mg/ml oder 25 mg/ml)
 - 1 Amp. à 5 ml (25 mg) oder 1 Inj.-Fl. à 20 ml (100 mg; 5 mg/ml)
 - 1 Amp. à 2 ml (50 mg) oder 1 Inj.-Fl. à 10 ml (250 mg; 25 mg/ml)
- Phenziklidin-Derivat, chemisch verwandt mit Halluzinogenen
- Razemat aus S(+) - und R(-) - Ketamin
- pH-Wert: 3,5–5,5

2.5.1 Wirkmechanismus

Ketamin wird auch als »dirty drug« bezeichnet, da es unterschiedliche Effekte und Wirkmechanismen aufweist.

2.5.2 Theorien

- zentraler Muskarinrezeptorenantagonist
- Opioidrezeptorantagonist
- nichtkompetitiver N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonist
- Hemmung spannungsgesteuerter Natriumkanäle
- zentrale und periphere Sympathikusaktivierung
- keine echte Hypnose, sondern »dissoziative Bewusstlosigkeit«
- Assoziationen bis zur Bewusstlosigkeit zerschlagen (Traumerlebnisse und Halluzinationen, besonders in der Aufwachphase, daher Kombination mit Benzodiazepin sinnvoll; bei Kindern weniger häufig vorkommend)

2.5.3 Pharmakologie

- Razemat
 - Wirkeintritt: bei i. v. Gabe nach etwa 30 s, nach i. m. Gabe nach 5–10 min
 - Wirkdauer: bei i. v. Gabe 5–15 min, bei i. m. Gabe 10–25 min
 - HWZ: 2–3 h –hohe Lipophilie (5- bis 10-mal größer als die von Thiopental)
 - Abbau hauptsächlich in der Leber
 - langsam injizieren (Kreislaufstimulation)
 - potentes Analgetikum; Kreuztoleranz mit Opioiden (wirkt möglicherweise partiell an den Opiatrezeptoren)
 - Amnesie
 - laryngeale und pharyngeale Reflexe sowie genereller Muskeltonus relativ gut erhalten (jedoch kein Aspirationsschutz!)
- S(+)-Ketamin
 - besitzt im Vergleich zum Razemat signifikant kürzere Aufwachzeiten, geringere psychomimetische Reaktionen und eine bessere analgetische Nachwirkung bei unveränderten Kreislauf- und endokrinen Reaktionen
 - etwas größeres Verteilungsvolumen
 - leicht erhöhte Clearance

- anästhetisches Verhältnis zwischen S(+)-Ketamin, Razemat und R(-)-Ketamin: 3 : 1,7 : 1

2.5.4 Indikationen

- kleinere chirurgische Eingriffe an der Körperoberfläche
- Narkoseeinleitung bei Patienten im Schock und bei Asthma bronchiale
- gelegentlich bei unkooperativen Kindern zur i. m. Narkoseeinleitung
- Notfalltherapie: Verbrennungen, Bergung (i. m.)
- Alagosedierung in der Intensivmedizin, besonders bei Patienten mit Störungen der gastrointestinalen Motilität, obstruktiven Ventilationsstörungen oder kardialer Instabilität

Dosis

Ketamin (Ketanest)

- Analgesie (in der Notfallmedizin): 0,25–1 mg/kg KG i. v. oder 0,5–2 mg/kg KG i. m.
- Analgesie (mit Beatmung): 0,5–1 mg/kg KG i. v. oder 2–4 mg/kg KG i. m.
- Narkoseeinleitung: 1–2 mg/kg KG i. v. oder 4–6 mg/kg KG i. m. (evtl. halbe Initialdosis nach 10–15 min)
- Alagosedierung: 0,3–1 mg/kg KG/h (kombiniert mit Midazolam: 0,03–0,15 mg/kg KG/h)
- S(+)-Ketamin (Ketanest S): halbe Dosis des Razemats

2.5.5 Nebenwirkungen

- einzige Einleitungssubstanz, die eine Stimulation des kardiovaskulären Systems bewirkt
- Sensibilisierung des Herzens gegenüber Katecholaminen
- zentraler Sympathikotonus erhöht – Tachykardie, RR-Anstieg (Pulmonalis- und Hirndruckerhöhung; CO₂-Reagibilität der Hirngefäße jedoch erhalten)
- Anstieg des myokardialen O₂-Verbrauchs
- Bronchodilatation
- Uteruskontraktion
- verstärkte Schleimsekretion (Atropingabe empfohlen)

- wegen psychomimetischer Wirkung nicht als Monoanästhetikum geeignet; stattdessen »**Ataranalgesie**« (Sedierung und Analgesie) in Kombination mit Benzodiazepinen
- in der Regel keine Atemdepression (jedoch bei hohen Dosen oder bei Kombination mit hohen Dosen von Benzodiazepinen möglich)
- Steigerung des Muskeltonus, unfreiwillige Spontanbewegungen
- Übelkeit und Erbrechen relativ häufig

2.5.6 Kontraindikationen

- manifeste Herzinsuffizienz, KHK, Aorten- und Mitralstenose
- ausgeprägte arterielle Hypertonie
- erhöhter ICP (unter Spontanatmung)
- perforierende Augenverletzungen
- Präeklampsie, Eklampsie, Uterusruptur, Nabelschnurvorfall
- Epilepsie und psychiatrische Erkrankungen
- manifeste Hyperthyreose
- Hinweise auf neuroprotektiven Effekt

2.6 γ -Hydroxybuttersäure (Somsanit)

- 1 Amp. à 10 ml = 2 g (200 mg/ml)
- natürliches Stoffwechselprodukt, 1964 von Laborit klinisch eingeführt
- hoher Natriumgehalt (18 mval/g)

2.6.1 Wirkmechanismus

- wirkt wahrscheinlich über eigenen Rezeptor mit Hyperpolarisation infolge Erhöhung der Chlorid-Leitfähigkeit → keine gegenseitige Kompetition von γ -Hydroxybuttersäure (GHB) und GABA
- Wirkort: Gyrus postcentralis, unspezifisches thalamisches Projektions-system und ARAS (aufsteigendes retikuläres aktivierendes System)
- Elimination nach Umwandlung der GHB über Succino-Semialdehyd und Bernsteinsäure im Zitronensäurezyklus zu $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$ und zu einem geringen Teil über β -Oxidation ($2 \times \text{GHB} + 2 \text{H}^+ + 9 \text{O}_2 \rightarrow 8 \text{CO}_2 + 8 \text{H}_2\text{O} + 2 \text{Na}^+$)
- Ausbildung einer metabolischen Alkalose → +0,5 mM/l pro Gramm γ -Hydroxybuttersäure

- erhaltene Spontanatmung AMV ↑, AF ↓, überproportionale Zunahme des VT ↑, erhaltene CO₂-Reagibilität
- kardiale Wirkung: HF sinkt um 10–15 % vom Ausgangswert bei beatmeten Patienten; leichter Anstieg des systolischer RR → gute Kreislaufstabilität!
- bei Hypovolämie oder hämorrhagischem Schock: Anstieg von MAP und HZV (Anstieg des venösen Rückstroms, Steigerung der myokardialen Kontraktilität sowie »small volume resuscitation« [23%iges NaCl!])
- Einsatz bei erhöhtem Hirndruck vorteilhaft (Reduktion des Ödems, ICP ↓)
- Induktion von REM- und Non-REM-Schlaf
- Radikalfänger
- fehlende Beeinträchtigung der Darmmotilität und der Leberfunktion

2.6.2 Pharmakologie

- HWZ: 30–40 min nach Bolus von 60 mg/kg jedoch interindividuell unterschiedliche Aufwachzeiten bei Serumkonzentration von 90–100 µg/ml
- Wirkdauer eines Einmal-Bolus ca. 1–2 h

2.6.3 Indikationen

- Langzeitsedierung

Dosis				
— narkotische Dosis: 60–90 mg/kg				
— Analgosedierung: 5 Amp. Somsanit a 2 g/10 ml (= 10 g)				
— initialer Bolus: 50 mg/kg, dann 10–20 mg/kg/h ~3–10 ml/h				

2.6.4 Nebenwirkungen

- Hypernatriämie
- Erbrechen, spontaner Urinabgang
- metabolische Alkalose → +0,5 mmol/l pro Gramm Somsanit
- Myoklonien, prokonvulsiver Effekt

! Epileptiker!

- pharmakonbedingte reversible Mydriasis

2.6.5 Kontraindikationen

- bekannte Epilepsie

2.7 Dexmedethomidin (Dexdor)

- 1 ml = 100 µg (Amp. à 2 ml = 200 µg, à 4 ml = 400 µg, à 10 ml = 1000 µg Dexmedetomidin = 1 mg).

2.7.1 Wirkmechanismus

- selektiver α_2 -Rezeptor-Agonist
- klare, farblose Lösung, pH 4,5–7,0

2.7.2 Pharmakologie

- hepatische Metabolisation, vorwiegend über CYP2B6
- bindet zu 94 % an Plasmaproteine
- mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt etwa 1,9 bis 2,5 h

2.7.3 Indikationen

- Sedierung erwachsener Intensivpatienten, mit einer geringen Sedierungstiefe (Erwecken durch verbale Stimulation erlaubt, entspricht einer Klassifikation von 0 bis –3 nach der Richmond Agitation-Sedation Scale [RASS]) oder Analgosedierung, z. B. zur Wachkraniotomie (off label use)

Dosis				
— 0,2–1,4 µg/kg/h				

2.7.4 Nebenwirkungen

- Hypotonie, Hypertonie und Bradykardie

2.7.5 Kontraindikationen

- Patienten mit AV-Block 2. oder 3. Grades ohne Schrittmacher
- Hypotonie, Bradykardie
- akute zerebrovaskuläre Ereignisse

2.8 Benzodiazepine

Tranquilizer, keine Anästhetika im eigentlichen Sinne

2.8.1 Wirkmechanismus

- wirken als spezifische Benzodiazepinrezeptoragonisten, hauptsächlich zentral – besonders am limbischen System (Formatio reticularis) – durch Verstärkung der Wirkung hemmender GABAerger Rezeptoren
- sedierend, hypnotisch (dosisabhängig)
- anxiolytisch
- anterograde Amnesie
- antikonvulsiv
- kortikale Depression bei hohen Dosen
- zentral muskelrelaxierend (auf Rückenmarkebene)
- keine analgetische Wirkung

Nicht nur Hypnotika wie Barbiturate führen zu einem veränderten Schlafmuster (Reduktion der Anzahl und der Dauer der tiefen Schlafstadien), sondern auch die potenten Benzodiazepine (Midazolam, Flunitrazepam, Triazolam) verändern den physiologischen Schlafrhythmus: Abnahme der prozentualen Verteilung des REM-Schlafes in der ersten Nachthälfte und Zunahme des REM-Anteils in der zweiten Hälfte, dadurch unruhiger Schlaf in den frühen Morgenstunden.

2.8.2 Pharmakologie

- hohes Verteilungsvolumen (1–3 l/kg)
- hohe Proteinbindung (80–90 %), dadurch Wirkungsverlängerung bei Niereninsuffizienz – Dosisreduktion, evtl. Akkumulation aktiver Metabolite
- Lipophilie
- intensiver First-pass-Effekt
- Metabolisierung über 3 verschiedene Stoffwechselwege:
 - Demethylierung und Dealkylierung
 - Hydroxylierung
 - einfache Glukuronidierung
- überwiegende hepatische Verstoffwechselung, dadurch Kumulation und Wirkungsverlängerung bei Leberzirrhose
- Ausscheidung z. T. biliär, dadurch enterohepatische Re-Zirkulation aktiver Metaboliten (besonders bei Diazepam möglich)
- HWZ ■ Tab. 2.1

2.8.3 Vorteile

- in niedrigen Dosen wenig Einfluss auf Bewusstseinslage
- wenig unerwünschte Nebenwirkungen
- geringe Toxizität

2.8.4 Indikationen

- Sedierung, Schlafmittel bei Regionalanästhesie (Midazolam)
- Kombination mit Ketamin
- intraoperativ in Kombination mit Opioiden
- Therapie von Krämpfen und Epilepsien
- Prämedikation (Midazolam, Dikaliumclorazepat, Flurazepam, Flunitrazepam)
- Einleitung bei Risikopatienten
- Antikonvulsivum (z. B. bei durch Lokalanästhetika induzierten Krämpfen)

Tab. 2.1 Übersicht der Halbwertszeit von Benzodiazepinen

Generic name	HWZ (h)
	HWZ >24 h = lang wirkend
Diazepam	32
Nitrazepam	28
Clonazepam	34
Flurazepam	(Metabolit 87)
Dikaliumclorazepat	18 (30–65)!
	HWZ 5–24 h = mittellang wirkend
Flunitrazepam	15
Lorazepam	14
Lormetazepam	9
Chlordiazepoxid	18
Temazepam	12
Oxazepam	12
Bromazepam	12
	HWZ <5 h = kurz wirkend
Midazolam	2,5
Triazolam	2,3

2.8.5 Nebenwirkungen

- geringe kardiovaskuläre Wirkung

! Beispielsweise ist bei Midazolam eine verstärkte Wirkung möglich, besonders bei alten Patienten.

- Atemdepression gering (in Kombination mit Opioiden verstärkt und verlängert)
- große therapeutische Breite

! Gewöhnung/Sucht bedenken!

- Kumulation einiger Präparate (besonders bei eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion)

- paradoxe Reaktionen bei Kinder und geriatrischen Patienten möglich (Inzidenz bei Midazolam: etwa 1 %); ! Missdeutung als unzureichende Prämedikation

2.8.6 Kontraindikationen

- Myasthenia gravis
- Alkoholintoxikation
- Sectio caesarea

2.8.7 Diazepam (Valium, Diazemuls)

- 1 Amp. ml (10 mg)
- wasserunlöslich; enthält Propylenglykol (fällt mit anderen Medikamenten aus)
- pH-Wert: 6,6–6,9, daher schmerzhaft Injektion (nicht bei in Fett gelöstem Diazepamemulsion)

Pharmakologie

- HWZ: 24–57 h
- sehr lang wirksam
- Abbau über pharmakologisch wirksame Metabolite (HWZ: 2–4 Tage!)

Nebenwirkungen

- Venenreizung, Thrombophlebitis

Dosis				
<ul style="list-style-type: none">— Einleitung: etwa 0,1–0,2 mg/kg KG i. v.— Prämedikation: 0,2 mg/kg KG i. m. oder p. o.				

2.8.8 Flunitrazepam (Rohypnol)

- 1 Amp. à 1 ml (2 mg)
- wasserunlöslich; enthält Propylenglykol (fällt mit anderen Medikamenten aus)
- BTM-pflichtig

Pharmakologie

- HWZ: 16–22 h
- mittellang wirksam
- Wirkdauer: etwa 1½–4 h

Nebenwirkungen

- periphere Vasodilatation

Dosis

- Einleitung: 0,015–0,03 mg/kg i. v.
- Prämedikation: 1–2 mg/70 kg KG p. o.

2.8.9 Midazolam (Dormicum)

- 1 Amp. à 1 ml (5 mg), 1 Amp. à 3 ml (15 mg)
- 1 Amp. à 5 ml (5 mg)
- 1 Tbl. à 7,5 mg
- wasserlöslich
- pH-Wert: 3,5

Pharmakologie

- HWZ: 1–3 h
- kurz wirksam
- Wirkdauer: etwa 45(–90) min

Dosis

- Einleitung: etwa 0,1–0,2 mg/kg KG i. v. (langsam)
- Perfusor: 2–5 µg/kg KG/min, entsprechend etwa 0,1–0,3 mg/kg KG/h
- Sedierung: etwa 0,03–0,1 mg/kg KG i. v.
- Prämedikation:
 - Erwachsene: 3,75–7,5 mg p. o. (20–45 min präoperativ) oder 0,1–0,2 mg/kg KG i. m. (5–15 min präoperativ)
 - Kinder: 0,4–0,5 mg Midazolamsaft/kg KG p. o.
 - nasal: 0,2–0,4 mg/kg KG (bitterer Geschmack)
 - rektal: 0,5–0,75 mg/kg KG

Nebenwirkungen

- leichter RR-Abfall

! Erhöhte Gefahr des Blutdruckabfalls vor allem bei alten Patienten!

- Ko-Induktion:
 - Grundlage ist die synergistische und supraadditive Wirkung kombinierter Medikamente
 - die Vorgabe von **Midazolam** (0,02–0,05 mg/kg KG) etwa 1–3 min vor der eigentlichen Hypnotikumgabe führt zur **Reduktion** der notwendigen **Induktionsdosis** von Propofol, Barbiturat oder Inhalationsanästhetika und zur Reduktion des zur **Aufrechterhaltung** notwendigen Anästhetikabedarfs. Dieser Effekt hält für ca. 30 – 40 min an
 - neben einer verbesserten Intubationsqualität kommt es auch zur Verbesserung der Insertionsbedingungen der Larynxmaske
 - Verlängerung der Wirkdauer
 - Reduktion der Midazolamwirkung

Verschiedene Applikationsformen zur Prämedikation von Kindern

- Verlängerung der Wirkdauer (Hemmung des Midazolammetabolismus) durch folgende Substanzen: Cimetidin, Erythromycin, Iso-niazid, Ketoconazol, Metoprolol, Propranolol und Valproinsäure
- Reduktion der Midazolamwirkung durch Theophyllin (fragliche Adenosinblockade) und Beschleunigung des hepatischen Midazolammetabolismus durch Rifampicin

2.8.10 Dikaliumclorazepat (Tranxilium)

- 1 Amp. à 50 mg ode à 100 mg
- 1 Tbl. à 20 mg oder à 50 mg
- 1 Kps. à 5 mg, à 10 mg oder à 20 mg

Pharmakologie

- HWZ: 30–65 h
- lang wirksam

Dosis

- Prämedikation: 10–40 mg p. o.
- bei Angstzuständen: 50–100 mg i. v. (max. 300 mg/Tag)

2.8.11 Oxazepam (Adumbran)

- 1 Tbl. à 10 mg oder à 50 mg

Pharmakologie

- HWZ: 12–14 h
- mittellang wirksam

Dosis

- Prämedikation: 5–20 mg p. o.

2.8.12 Flurazepam (Dalmadorm)

- 1 Tbl. à 30 mg

Pharmakologie

- HWZ des Metaboliten: bis 87 h
- lang wirksam

Dosis

- Prämedikation: 30 mg abends p. o.

2.9 Benzodiazepinantagonist

2.9.1 Flumazenil (Anexate)

- Imidazolbenzodiazepin
- spezifischer Benzodiazepinantagonist
- 1 Amp. à 5 ml (0,5 mg)
- HWZ: 15 min

Indikationen

- benzodiazepinbedingter Narkoseüberhang
- Differenzialdiagnostik verzögerter Aufwachreaktionen

Dosis				
<ul style="list-style-type: none"> — initial 0,2 mg, dann 0,1 mg-weise bis zu ausreichender Wirkung (max. 1 mg) — eventuell Perfusor mit 10 Amp. Flumazenil à 0,5 mg/5ml (entsprechend 5 mg): mit 2–4 ml/h beginnend, dann 1–2 ml/h (entsprechend 0,1–0,2 mg/h) 				

Kontraindikationen

- Benzodiazepintherapie aufgrund einer Epilepsie sowie aufgrund von Angstzuständen und Selbstmordneigung
- strenge Indikationsstellung bei Kindern unter 15 Jahre sowie während Schwangerschaft und Stillperiode

2.10 Chloralhydrat

2.10.1 Chloralhydrat-Rektiole

- 1 Miniaturklistier (Rektiole) à 3 ml enthält 0,6 g
- Umwandlung zum hypnotisch wirksamen Trichlorethanol
- Sensibilisierung von Katecholaminrezeptoren

Wirkmechanismus

- Wirkung auf das Großhirn beschränkt: beruhigend, einschläfernd, entkrampfend; rascher Abbau (HWZ: 4 min; Metaboliten: 6–10 min)

Indikationen

- Narkoseeinleitung
- Sedierung
- Akutbehandlung von Krampfanfällen jeglicher Genese (Fieberkrämpfe, Status epilepticus)

Dosis				
<ul style="list-style-type: none"> — 30–50 mg/kg KG (Säuglinge: 1/2–1 Rektiole; Kleinkinder: 1–2 Rektiole; Schulkinder: 2–3 Rektiole) 				

Nebenwirkungen

- selten Schleimhautreizungen am Anwendungsort

2.11 Anhang: Neuroleptikum

2.11.1 Droperidol (Dehydrobenzperidol, DHB)

- 1 Amp. à 2 ml (5 mg), 1 Amp. à 10 ml (25 mg); 1 ml entspricht 2,5 mg
- Butyrophenonderivat (Neuroleptikum)
- kein Hypnotikum, daher Kombination mit Einleitungsanästhetikum notwendig
- pH-Wert: 7,4
- Produktion wurde 2001 eingestellt
- ab Juni 2008 als Xomolix neu auf dem deutschen Markt. 1 Amp. à 1 ml (2,5 mg)
 - Ind.: Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahre
 - Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen durch Opioide bei PCA

2.11.2 Xomolix (Dehydrobenzperidol, DHB)

1 Amp. à 1 ml = 2,5 mg

Pharmakologie

- kompetitive Hemmung zentraler Rezeptoren (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin, GABA), v. a. in Hirnstamm, limbischem System, Nucleus niger und Hypothalamus
- Distanzierung gegenüber Umgebung (»mineralisierend« – Patienten wirken äußerlich ruhig)
- antipsychotisch
- HWZ: 2,5 h; dennoch Wirkdauer bis 2–6–24 h
- hohe Plasmaproteinbindung von 90 %

Indikationen

- Neuroleptanästhesie
- Supplementierung anderer Anästhetika
- Antiemese
- gelegentlich intraoperativ zur Blutdrucksenkung

Dosis				
Klassische Neuroleptanästhesie <ul style="list-style-type: none">— initial 0,1–0,3 mg/kg KG i. v. (5–25 mg/70 kg KG)— Wiederholungen (möglichst vermeiden): 2,5–5 mg/70 kg KG Antiemese <ul style="list-style-type: none">— 1,25 (–2,5 mg) i. v. (20–50 µg/kg)				

Nebenwirkungen

- RR-Senkung durch α -Blockade (Vasodilatation)
- Auslösung von Blutungen, besonders bei Augen- und HNO-OP
- meist vorübergehende Tachykardie
- antiemetisch
- Blockade der zentralen Dopaminrezeptoren
- (gelegentlich) **extrapyramidale Bewegungsstörungen** (Dyskinesien, parkinsonartige Muskelrigidität, Blickkrämpfe) und paradoxe Wirkung (einige Patienten reagieren mit Angst, Verwirrtheit, Dysphorie und innerer Unruhe)
- Verminderung des Suchtpotenzials anderer Medikamente

Kontraindikationen

- Hypovolämie, Schock, AV-Block Grad II, Digitalisintoxikation
- Epilepsie, Enzephalitis, endogene Depression
- Geburtshilfe
- Parkinsonismus, extrapyramidale Symptomatik
- Phäochromozytom
- Kinder



<http://www.springer.com/978-3-642-55439-1>

Klinikmanual Anästhesie

Heck, M.; Fresenius, M.; Busch, C.

2015, XVII, 769 S., Softcover

ISBN: 978-3-642-55439-1