

Anaesthesist

<https://doi.org/10.1007/s00101-018-0520-8>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

Redaktion

A. Heller, Augsburg

G. Breuer, Coburg



C. Dumps · D. Bolkenius

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland

# 67/m nach Verkehrsunfall zur Versorgung im Schockraum

## Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 7

### Fallschilderung für den Prüfungskandidaten

Ein 67-jähriger Fahrradfahrer, Körperlänge 183 cm, Körpergewicht 108 kg, wird Ihnen zur weiteren Versorgung durch den Notarzt in den Schockraum zuverlegt. Der Patient war unbehelmt in der Innenstadt mit dem Vorderrad seines E-Bikes in eine Straßenbahnschleife gelangt und zu Boden gestürzt. Der nachfolgende Pkw konnte nicht mehr ausweichen und überrollte das rechte Bein des Patienten. Vom eintreffenden Rettungsdienst wurden dem Patienten initial 11 Punkte auf der Glasgow Coma Scale (GCS) attestiert. Der Patient litt initial aufgrund des Überrolltraumas unter stärksten Schmerzen. Vom Notarzt erhielt er während des Transports fraktioniert 0,35 mg Fentanyl und 2 l kristalloide Lösungen. Nach erfolgter Schockraumspirale trübt Ihr Patient ein; sie notieren zudem einen tachykarden Puls (120 bpm) und eine Hypotension (80/35 mm Hg). Auf Ihre Nachfragen beim Radiologen werden Ihnen die vorläufigen Diagnosen mitgeteilt: rechtsseitige intrakranielle frontotemporale Blutung und multiple Frakturen des rechten Femurs. Sie entschließen sich zur zügigen Intubation des Patienten.

### Thematik

Der folgende Fragenkomplex bezieht sich auf:

- die heterogenen Substanzgruppen der derzeit verfügbaren Induktionshypnotika,
- die hypothetischen Anforderungen an das ideale Induktionshypnotikum,
- die Pharmakodynamik der gebräuchlichen Substanzen,
- die Pharmakokinetik der gebräuchlichen Substanzen,
- das Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Induktionshypnotika,
- die Antizipation und das Beherrschen von Nebenwirkungen,
- mögliche pharmakologische Ansätze für künftige Induktionshypnotika.

### Prüfungsfragen

- Zu welchen Stoffgruppen gehören die gängigen Induktionshypnotika?
- Welche Anforderungen stellen Sie an das ideale Induktionshypnotikum?
- Welche Rezeptoren werden durch die Induktionshypnotika moduliert?
- Welches pharmakokinetische Modell eignet sich zur Beschreibung der Wirkdauer?
- Wie ordnen Sie die kardiovaskulären Effekte der jeweiligen Hypnotika ein?
- An welche substanzspezifischen Nebenwirkungen muss bei der jeweiligen Anwendung stets gedacht werden, und welche Kontraindikationen leiten Sie daraus insbesondere in Bezug auf das vorliegende Szenario ab?
- Welches Hypnotikum wählen Sie in diesem Fall, und wie dosieren Sie?
- Welcher pharmakologische Kniff wird bei der Weiterentwicklung moderner Hypnotika angewandt?

▶ Antworten

**?** Zu welchen Stoffgruppen gehören die gängigen Induktionshypnotika?

Die heute im klinischen Gebrauch befindlichen Hypnotika und Sedativa entstammen keiner homogenen chemischen Stoffgruppe. Dennoch verfügen sie über eine gemeinsame charakteristische Schnittmenge. Diese besteht darin, dass sie dosisabhängig eine Sedierung und letztlich eine Hypnose induzieren. Im Wesentlichen müssen folgende 5 Induktionshypnotika benannt werden, die in der Klinik derzeit zur Anwendung kommen:

- Propofol,
- Thiopental,
- Etomidat,
- Ketamin und
- Midazolam.

Propofol ist, chemisch gesehen, ein substituierter Phenolring. Die Hydroxylgruppe in Orthoposition reduziert den proteindenaturierenden Effekt von Phenol und verleiht ihm die hypnotische Eigenschaft. Die bestmögliche Pharmakokinetik wird durch die beiden

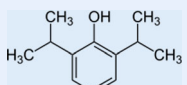
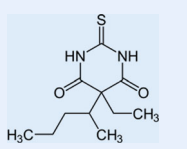
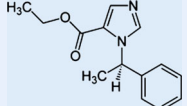
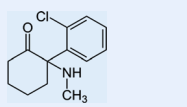
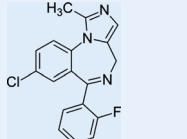
Propylgruppen in den Positionen 2 und 6 erzielt.

Thiopental ist ein Barbitursäurederivat und wird aufgrund des Vorhandenseins eines Schwefelatoms an Position 2 zu den Thiobarbitursäurederivaten gezählt. Das v.a. noch in der Intensivmedizin zum Einsatz kommende Methohexital hingegen verfügt an Position 2 über ein Sauerstoffatom und wird folglich zu den Oxybarbituraten gerechnet. Die Barbitursäure zählt zu den Derivaten des Harnstoffs und kann daraus mit einem Malonsäureester synthetisiert werden. Sie ist selbst nicht hypnotisch aktiv, erst die Substitution am 2. und insbesondere am 5. Ringatom generiert pharmakologisch aktive Barbiturate [1].

Etomidat ist ein Imidazolderivat und verfügt über ein chirales Carbonatom. Daher existiert das Molekül in Form von 2 Enantiomeren. Besonders das R(+)-Isomer ist hypnotisch aktiv, das S(-)-Enantiomer weist eine 20-fach geringere hypnotische Potenz auf. Etomidat war das erste Medikament mit stereogenem Charakter, das in aufgereinigter Form vertrieben wurde [2].

Ketamin wurde als Nachfolger von Phencyclidin (PCP) entwickelt und ist ein Arylcycloalkylamin mit den Stereoisomeren S(+)-Ketamin und R(-)-Ketamin. Es wird v.a. das eutomere und aufgereinigte S(-)-Ketamin vertrieben.

Midazolam ist ein Benzodiazepin. Sein Alleinstellungsmerkmal unter den heutigen ca. 35 verfügbaren Benzodiazepinen beruht auf seiner Imidazolringstruktur. Midazolam ist ein weißlicher, kristalliner und eigentlich nicht-wasserlöslicher Stoff. Zur Erhaltung des Pharmakons in wässriger Lösung muss diese angesäuert und die Substanz hydrochloriert werden. Unter diesen Bedingungen stellt sich ein Gleichgewicht von 2 Molekülzuständen ein. Der Imidazolring öffnet sich bei einem angestrebten pH-Wert von 3 bei 25% aller Moleküle. Es entsteht ein gut wasserlösliches primäres Amin. Nach dem Überführen des Pharmakons in humanes Milieu schließt sich der Imidazolring [3]. Das Molekül ist dann wieder lipophil und wird leicht transmembranös absorbiert. Der fluoridierte Benzolring ist ursächlich für den im Vergleich mit anderen Benzodiazepinen stärkeren hypnotischen Effekt (Tab. 1).

Tab. 1 Chemische Charakteristika der Induktionshypnotika		
Induktionshypnotikum	Stoffgruppe	Strukturformel
Propofol	Substituierter Phenolring	
Thiopental	Substituierte Thiobarbitursäure	
Etomidat	Imidazolderivat	
Ketamin	Arylcycloalkylamin; Phencyclidinderivat	
Midazolam	Benzodiazepin	

**?** Welche Anforderungen stellen Sie an das ideale Induktionshypnotikum?

Parallel mit der klinischen Anwendung von Hypnotika mehrte sich auch das Wissen um unerwünschte, oftmals unvermeidbare Nebenwirkungen. Mitunter begründet sich die moderne Narkose auf den Erfahrungen im Umgang mit und der Antizipation dieser Nebenwirkungen. Seit jeher wird daher der Ruf nach einem Induktionshypnotikum laut, das alle positiven Eigenschaften in sich vereint [2]. Das ideale Induktionshypnotikum hat einen schnellen Wirkeintritt binnen einer Kreislaufzeit mit einem gut kalkulierbaren Wirkende aufgrund eines organunabhängigen Metabolismus und besticht durch einen eindeutigen im Elektroenzephalogramm (EEG) sichtbaren Effekt, der das Erkennen einer suffizienten Hypnose ermöglicht.

**Tab. 2** Auswahl der Erwartungen an das ideale Induktionshypnotikum [2]

Physikalische und chemische Eigenschaften	Hohe Stabilität der Substanz (in wässriger Lösung)
	Wasserlöslichkeit
	Hohe Lipophilie
	Lagerungsbeständigkeit ohne Kühlungsnotwendigkeit
	Kompatibilität mit anderen Pharmaka oder Lösungen
	Bakterizidie oder Bakteriostatik
	Antimykotische Eigenschaften
Pharmakodynamische und pharmakokinetische Aspekte	Schmerzfreiheit bei Injektion
	Niedriges Thrombophlebitisrisiko
	Unbedenklichkeit bei extravasaler oder intraarterieller Applikation
	Keine negative Wirkung auf Organperfusionen
	Möglichst organunabhängige Elimination
	Antiemetische, analgetische und antikonvulsive Eigenschaften
	Kardiorespiratorische Stabilität durch Aufrechterhaltung des Sympathikotonus
	Kurze Wirkdauer
	Kurze Zeit bis zum Wirkeintritt
	Dosisadaptiertes, schnelles und sanftes Erwachen (kein Hangover): Reversibilität
	Unwirksame Metaboliten
	Unproblematische Anwendbarkeit in der Schwangerschaft bei fehlender Teratogenität und Embryotoxizität
	Kein Übertritt in Kolostrum und Muttermilch
	Mögliche Langzeitinfusion (TIVA) durch deutliche Dosis-Wirkung-Beziehung
	Keine Kumulationsneigung
	Wirkungseintritt ohne Exzitationserscheinungen
	Senkung des zerebralen Stoffwechsels, entsprechend Senkung der Hirndurchblutung, keine Steigerung des intrakraniellen Drucks
	Periphere Vasokonstriktion durch $\alpha_2$ -Rezeptoren
	Hoher therapeutischer Index ( $LD_{50}/ED_{50}$ )
	Ableitbarer EEG-Effekt
Wirtschaftlichkeit	Niedriger Preis
Nachhaltigkeit	Keine umweltschädigenden Einflüsse

$ED_{50}$  die pharmakologische Dosis, bei der bei 50 % der Personen der gewünschte Effekt auftritt, **EEG** Elektroenzephalogramm,  $LD_{50}$  Dosis, deren letaler Effekt sich auf 50 % der beobachteten Population bezieht, **TIVA** totale intravenöse Anästhesie

Auch wünschenswert sind eine gute Reflexsuppression und ausgezeichnete hämodynamische Stabilität, insbesondere beim kritisch kranken Patienten. Die Dämpfung laryngealer Reflexe ist ebenso erstrebenswert, sodass eine pharyngeale oder supraglottische Instrumentierung zur Sicherung des Atemwegs problemlos toleriert wird. Ferner entscheidend ist eine große Sicherheitsbreite. Die Zielkonzentration im Zentralnervensystem (ZNS), bei der es zu einer Suppression des Bewusstseins kommt, sollte um ein Vielfaches unterhalb der Konzentrationen liegen, bei der vitale Funktionen wie die Regulation des Kreislaufs, der Temperatur oder des Elektrolythaushalts gestört werden. Patientenspezifische Faktoren sind neben dem angenehmen „Einschlafen“ ein angenehmes Wiedererwachen ohne Halluzinationen und das Vermeiden eines Injektionsschmerzes. Eine Auswahl der beinahe unbegrenzten Fülle an Erwartungen an das ideale Induktionshypnotikum findet sich in

Tab. 2 [2].

## ? Welche Rezeptoren werden durch Induktionshypnotika moduliert?

Propofol, Thiopental, Etomidat und auch die Benzodiazepine vermitteln ihre hypnotische und amnestische Wirkkomponente und ebenso die Depression spinaler Reflexe über eine Interaktion mit dem inhibitorischen  $\gamma$ -Aminobuttersäure-A-(GABA<sub>A</sub>)-Rezeptor. Kennzeichen der Superfamilie der pentameren ligandengesteuerten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren („pentameric ligand-gated ion channel“, pLGIC) ist deren Modulation durch die physiologisch im ZNS vorkommende GABA. Daher rührt auch der Name der Rezeptoren. Aufgebaut aus 5 transmembranären Proteinuntereinheiten bilden die GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren einen Chloridionenkanal aus. Deshalb werden sie zu den ionotropen und schnell agierenden Rezeptoren gezählt. Im Fall einer Bindung von GABA an die Bindungsstelle des Rezeptorkomplexes kommt es durch einen Chloridioneneinstrom zur Hyperpolarisation der Zellmembran und zur konsekutiven Inhibition der Signaltransmission [1]. Die benannten Hypnotika potenzieren allesamt substanz- und dosisspezifisch die Öffnungswahrscheinlichkeit des Chloridionenkanals als allosterische Modulatoren. Insbesondere von den Barbitursäurederivaten ist bekannt, dass selbst hohe Pharmakonzentrationen an sich im Ruhezustand befindlicher Rezeptoren nur eine mäßige Aktivierung und damit eine eingeschränkte Hyperpolarisation bewirken. Bisher sind 19 unterschiedliche Proteinuntereinheiten identifiziert worden. Rein kombinatorisch ergibt sich somit eine Vielzahl an Möglichkeiten, wie sich ein GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zusammensetzt. Mittlerweile ist ebenfalls bekannt, dass je nach Zusammensetzung eines solchen Chloridionenkanals spezifische Wirkungen vermittelt werden. Insbesondere im Gehirn exprimierte GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Subtypen, die über 2  $\alpha_1$ - und 2  $\beta_2$ -Untereinheiten verfügen, vermitteln die amnestische und sedierende Wirkung von Benzodiazepinen, Etomidat und Propofol [4]. Die Anzahl, der in der Membran zentraler Nervenzellen im Gehirn und im Rückenmark exprimierter GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren ist von zahlrei-

chen Faktoren abhängig. Systemische inflammatorische Prozesse, kritische Krankheit, Schädel-Hirn-Traumata und auch eine Schwangerschaft modulieren deren Expression. Konklusiv ändert sich die Sensitivität für Hypnotika in der jeweiligen Klientel.

Ketamin ist das einzige der benannten Hypnotika, das über eine Interaktion mit N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren wirkt. Die NMDA-Rezeptoren werden zur Familie der ionotropen Glutamatrezeptoren gerechnet. Ätiologisch stammt der Name „NMDA-Rezeptor“ von einem nichtphysiologisch vorkommenden Liganden, der in vitro zu einer Öffnung des Ionenkanals führt. Die NMDA-Rezeptoren sind heteromere Komplexe aus 4 Proteinuntereinheiten. Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren durch Glutamat erfordert die gleichzeitige Bindung von Glycin und D-Serin. Während des Ruhezustands ist der NMDA-R-Kanal durch Magnesium blockiert. Die Öffnung erfolgt ausschließlich bei gleichzeitiger Depolarisation und Agonistenbindung.

### ? Welches pharmakokinetische Modell eignet sich zur Beschreibung der Wirkdauer?

Alle gängigen Induktionshypnotika können nach dem Dreikompartimentmodell beschrieben werden. Nach Überführung des Hypnotikums in die Blutbahn über eine Venenverweilkanüle oder einen zentralen Venenkatheter ist die pharmakokinetische Phase der Absorption abgeschlossen. Die Bioverfügbarkeit beträgt in diesem Fall ideale 100%. Aufgrund der guten Durchblutung der Organe Herz, Lungen, Nieren und Gehirn stellt sich schnell ein hoher transmembranärer Konzentrationsgradient ein. In Abhängigkeit von der Lipophilie des Hypnotikums kommt es nun zum zügigen Konzentrationsausgleich zwischen den Kompartimenten Blut und Gehirn. Aufgrund der weniger guten Durchblutung und der damit einhergehenden niedrigeren Konzentrationsgradienten gegenüber der Muskulatur und der Haut dauert die Aufsättigung hier länger. Während die Haut und die Muskulatur sich noch in der Phase der Aufsättigung befinden, kehrt sich der Konzentrations-

gradient im Gehirn bereits um. Die sehr gut durchbluteten Organe werden konklusiv zum Donator des Pharmakons ins Blut. Zu den beiden beschriebenen Kompartimenten gesellt sich noch ein drittes. Dieses ist gekennzeichnet durch eine, gemessen am Herzzeitvolumen, sehr schlechte Durchblutung: das Fettgewebe. Hier werden initial die niedrigsten Konzentrationsgradienten beschrieben. Entsprechend langsam geht die Umverteilung von Hypnotika ins Fettgewebe vonstatten. Das Fettgewebe gewinnt damit aber insbesondere bei repetitiver oder kontinuierlicher Verabreichung als Depot an Bedeutung. Die kontextsensitive Halbwertszeit eines Hypnotikums ist folglich durch die Mechanismen der Umverteilung und Elimination an die Speicherfähigkeit im Fettgewebe gekoppelt. Wird eine patientenspezifische zerebrale Gewebekonzentration unterschritten, endet zunächst die Hypnose, gefolgt von der sedierenden Wirkung des Medikaments. Komplizierterweise laufen die zentralen pharmakokinetischen Prozesse der Distribution, der Elimination und der Metabolisierung alle zugleich mit der Verabreichung des Hypnotikums ab. Solange also kein Hypnotikum entwickelt wird, das unmittelbar vor und nach Interaktion am ZNS-Rezeptor metabolisiert wird, ist das Dreikompartimentmodell als nahezu ideal anzusehen.

### ? Wie ordnen Sie die kardiovaskulären Effekte der jeweiligen Hypnotika ein?

Propofol wirkt myokardial negativ-inotrop. Der mittlere arterielle Blutdruck fällt daneben durch Sympathikolyse und periphere Vasodilatation bei Applikation von 2 mg/kgKG beim Erwachsenen um ca. 30% und bei Komedikation mit Fentanyl um 47% ab. Höhere Dosierungen führen zur weiteren Reduktion des peripheren arteriellen Widerstands. Regelmäßig wird außerdem eine teilweise ausgeprägte Bradykardie beobachtet. Ursächlich hierfür ist die Suppression des Barorezeptorreflexes. Insgesamt sind die negativen kardiovaskulären Auswirkungen bei Propofol am stärksten ausgeprägt.

Thiopental wirkt ebenfalls direkt myokardial dämpfend bzw. negativ-inotrop. Übliche Induktionsdosen füh-

ren zur Abnahme des Herzzeitvolumens um 10–25%. Eine periphere Vasodilatation resultiert in einer Vorlastsenkung. Der periphere Widerstand wird von Thiopental kaum oder nur moderat beeinflusst. Thiopental löst eine moderate Steigerung der Herzfrequenz durch den erhaltenen Barorezeptorreflex aus. Eine kompensatorische Herzfrequenzsteigerung von 10–30% kann regelhaft beobachtet werden.

Etomidat besticht durch seine hämodynamische Stabilität. Das Herzzeitvolumen und die Kontraktilität bleiben erhalten. Wenn überhaupt, wird der mittlere arterielle Druck nur sehr marginal beeinträchtigt.

Ketamin steigert über seine sympathikomimetische Stimulation das Herzzeitvolumen, den mittleren arteriellen Druck und die Herzfrequenz. Damit unweigerlich verbunden, v.a. bei repetitiver Gabe, sind aber auch eine Erhöhung des pulmonalen Gefäßwiderstands und der Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Im Fall ausgeschöpfter sympathischer Reserven dominieren eine gegensätzliche negativ-inotrope Wirkung und ein kardiodepressiver Effekt.

Midazolam hat kaum kreislaufdepressive Eigenschaften. Weder der mittlere arterielle Blutdruck noch das Herzzeitvolumen werden stärker negativ beeinflusst. Die Herzfrequenz kann dezent abfallen.

In **Tab. 3** findet sich eine Übersicht zur Pharmakodynamik der 5 Hypnotika.

### ? An welche substanzspezifischen Nebenwirkungen muss bei der jeweiligen Anwendung stets gedacht werden, und welche Kontraindikationen leiten Sie daraus insbesondere in Bezug auf das vorliegende Szenario ab?

Die wesentlichen Nebenwirkungen von Propofol sind Blutdruckabfall und Bradykardie, die zudem ausgeprägter als bei allen anderen genannten Substanzen auftreten. Daher stellt der bestehende hypovolämische Schock des Beispielpatienten eine relative Kontraindikation für Propofol dar [5].

Trotz der günstigen Effekte von Etomidat auf die Hämodynamik wird bei kritisch Kranken wegen der auch noch bei weit subhypnotischen Plasmaspiegeln

**Tab. 3** Pharmakodynamik. (Aus Teil IV der Induktionshypnotikareihe/insbesondere rote Herz- und Kreislaufparameter [3])

Pharmakodynamik	Propofol	Etomidat	Thiopental	S-Ketamin	Midazolam
<i>Hauptwirkungen</i>					
Hypnose, Amnesie	++	++	++	+	+
Analgesie	(+)	0	(+)	++	0
Muskelrelaxation	0	0	0	0	(+)
<i>Herz und Kreislauf</i>					
Systolischer Blutdruck	↓↓ (um 32%)	→	↓	↑	↓/→
MAP	↓↓	→	↓	↑↑	(↓)
PCWP	↓↓ (um 44%)	Nicht untersucht	↑	↑	→
CVP	↓ (um 16%)	→	↑	Nicht untersucht	Nicht untersucht
Venöses Pooling	++	0	++	0	+
SVRI	↓ (um 21–25%)	→	↓/→	↑	(↓)
HR	↓/→	→	↑	↑↑	(↓)
HZV bzw. HI	↓ (um 13–32%)	→	↓ (um 10–25%)	↑	→/↓
Myokardkontraktilität	↓	→	↓	↓	→
Myokardialer O <sub>2</sub> -Verbrauch	↓	→	↑	↑↑	→/(↓)

*CVP* „central vein pressure“ (zentraler Venendruck), *HI* Herzindex, *HR* „heart rate“ (Herzrate), *HZV* Herzzeitvolumen, *MAP* „mean arterial pressure“ (mittlerer arterieller Druck), *PCWP* „pulmonary capillary wedge pressure“ (pulmonalkapillärer Wedge-Druck), *SVRI* „systemic vascular resistance index“ (systemischer vaskulärer Widerstandsindex)

auftretenden und bis zu 72 h anhaltenden Nebennierenrindensuppression von seiner Anwendung abgeraten. Es kann addierend argumentiert werden, dass bedingt durch das Überrolltrauma eine zweizeitige Sepsis durch Bakteriendisklokation nicht ausgeschlossen werden kann. Da es sich bei dem vorgestellten Radfahrer mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen postoperativ intensivstationspflichtigen Patienten handelt, sollte Etomidat in diesem Fall nicht zur Anwendung kommen [2].

Die Verwendung von Ketamin kann bei Schädel-Hirn-Traumatisierten benefizielle Effekte wie Neuroprotektion und Antikonvulsion bewirken. Dies trifft allerdings nur dann zu, wenn eine kontrollierte Beatmung mit Normoventilation durchgeführt wird. Ziel bei dem älteren Unfallpatienten mit frontotemporaler Blutung sollte zur „damage control surgery“ allerdings sein, ihn direkt postoperativ zwecks besserer neurologischer Beurteilbarkeit zu extubieren. Daher ist

auch Ketamin nicht das favorisierte Induktionshypnotikum.

Midazolam wirkt bei Greisen relativ stark delirogen und ist außerdem als Monosubstanz zur Induktion weniger geeignet, zumindest, wenn die zeitnahe postoperative Extubation angestrebt wird.

Damit bleibt als Favorit Thiopental mit seinen relativ moderaten, gut therapierbaren hämodynamischen Effekten und seinem schnellen Wirkeintritt, der bei der „rapid sequence induction“ des nüchternen Traumapatienten unabdinglich ist. Ein weiteres Ziel muss es sein, einer sekundären Schädigung des Gehirns entgegenzuwirken. Es erweist sich daher von Vorteil, dass Barbiturate dosisabhängig den zerebralen Funktionsstoffwechsel supprimieren. Der zerebrale Sauerstoffwechsel kann um bis zu 55 % reduziert werden [1].

## ? Welches Hypnotikum wählen Sie in diesem Fall, und wie dosieren Sie?

Aus der Kasuistik und den vorliegenden Herz-Kreislauf-Parametern kann man ableiten, dass der Patient aufgrund des Blutverlusts unter einem Volumenmangel leidet. Dem Patienten gelingt es trotz physiologischer Gegenregulation nicht mehr, ein adäquates Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten. Dementsprechend ist der Anteil der zerebralen Perfusion, gemessen am normalen Herzzeitvolumen des Patienten, erhöht. In der Folge kann eine Dosisreduktion bei erhaltener Äquipotenz vorgenommen werden. Diese Annahme gilt für alle Induktionshypnotika. Die Crux besteht nun darin, schnell eine adäquate Narkosetiefe zu erlangen, ohne eine zwangsläufige Hypotonie zu aggravieren. Bei der Verwendung von Thiopental muss des Weiteren bedacht werden, dass sich der Anteil der freien Säure mit Zunahme der Azidität des umgebenden Milieus (Blut) erhöht. Ursächlich hierfür ist deren pK<sub>s</sub>-Wert (7,4–7,6). Die freie Säure ist die pharmakodynamisch aktive Substanz. Eine azidotische Blut-pH-Verschiebung um 0,1 verändert konsekutiv den freien Anteil der Säure um ca. 10%. Da der Fahrradfahrer wahrscheinlich eine azidotische pH-Verschiebung aufweist, sollte dies bei Verwendung von Thiopental berücksichtigt werden [1].

## ? Welcher pharmakologische Kniff wird bei der Weiterentwicklung moderner Hypnotika angewandt?

Bezüglich der Pharmakokinetik wird durch die Entwicklung von „soft drugs“ angestrebt, die Elimination organunabhängig und zeitnah bereits im Plasma oder im Zielgewebe beginnen zu lassen. Dadurch wird zum einen die Steuerbarkeit verbessert, und zum anderen werden die hämodynamischen Nebenwirkungen abgeschwächt. Den Muttersubstanzen werden zu diesem Zweck Esterverbindungen implementiert, die nach Spaltung durch Plasma- oder Gewebeesterasen zur ihrer hypnotischen Inaktivität führen. Vielversprechend ist das noch nicht auf dem Arzneimittelmarkt verfügbare Benzodiazepin Remimazolam.

Bei Etomidat steht die Verringerung der Nebennierenrindensuppression im Fokus der Bestrebungen. Die Substanz Methoxycarbonyl(MOC)-Etomidat wird durch unspezifische Esterasen rasch gespalten, wodurch Metaboliten entstehen, die weder hypnotisch noch nebennieren-suppressiv wirken.

Ein ähnlicher Trick – wenngleich mit anderer Zielsetzung – wurde bei der Weiterentwicklung von Propofol angewandt: Fospropofol ist ein wasserlösliches Pro-Drug mit Substitution an der OH-Gruppe, das erst in vivo durch die alkalische Phosphatase aktiviert wird. Dadurch wurde versucht, zahlreiche Nachteile, die mit der fehlenden Wasserlöslichkeit der Substanz zusammenhängen, zu eliminieren. Allerdings wird durch den Eingriff auch die Pharmakokinetik ungünstig beeinflusst, und es fallen toxische Metabolite an, sodass sich der Nettogewinn in engen Grenzen hält. In Bezug auf den Injektionsschmerz waren Modifikationen der Emulsion erfolgreicher.

Um bei inhalativen Hypnotika wie Sevofluran oder Isofluran einen schnelleren Wirkeintritt unter Umgehung der Exzitationsphase herbeizuführen, wird an Emulsionen zur i.v.-Applikation der Substanzen gearbeitet. Die eliminationskinetischen Vorteile der Substanzen bleiben bestehen.

**Schlüsselwörter.** Hypnotika · Ideales Hypnotikum · Pharmakodynamik und Pharmakokinetik · Kardiovaskuläre Effekte · Nebenwirkungen

---

### Korrespondenzadresse

**Dr. C. Dumps, DESA**

Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Universität Augsburg  
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, Deutschland  
christian.dumps@klinikum-augsburg.de

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

### Literatur

1. Dumps C, Halbeck E, Bolkenius D (2018) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Barbiturate. *Der Anaesthesist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0440-7>
2. Dumps C, Halbeck E, Bolkenius D (2017) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Etomidat. *Der Anaesthesist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0381-6>
3. Halbeck E, Dumps C, Bolkenius D (2018) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Ketamin, Midazolam und Synopsis der gängigen Hypnotika. *Anaesthesist* 67:617–634. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0469-7>
4. Antkowiak B, Rudolph U (2016) New insights in the systematic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by gamma-aminobutyric acid A receptors. *Curr Opin Anesthesiol* 29:447–453
5. Bolkenius D, Dumps C, Halbeck E (2018) Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Propofol. *Der Anaesthesist*. <https://doi.org/10.1007/s00101-017-0397-y>

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Dumps und D. Bolkenius geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.