

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
1 Molekulare Mechanismen der Anästhetikwirkungen	
B. M. GRAF	1
1.1 Einleitung	3
1.1.1 Grundlagen	3
1.1.2 Narkosetheorien	4
1.1.2.1 Meyer-Overton-Regel	4
1.1.2.2 Proteintheorie	5
1.1.2.3 Lipid-Protein-Theorie	6
1.1.2.4 MAS-Hypothese	7
1.2 Physiologischer Erregungsablauf	8
1.3 Effekte von Anästhetika auf das Aktionspotenzial	10
1.4 Effekte von Anästhetika auf die präsynaptische Transmitterfreisetzung	13
1.5 Effekte von Anästhetika auf die postsynaptische Membran	15
1.5.1 Effekte von Anästhetika an exzitatorischen Rezeptoren	16
1.5.2 Effekte von Anästhetika an inhibitorischen Rezeptoren	18
1.5.2.1 Benzodiazepine	20
1.5.2.2 Barbiturate	21
1.5.2.3 Etomidat	21
1.5.2.4 Propofol	21
1.5.2.5 Volatile Anästhetika	22
1.5.3 Effekte von Anästhetika an neuronalen Acetylcholinrezeptoren	23
1.5.3.1 Allgemeinanästhetika	24
1.5.3.2 Ketamin	25
1.5.3.3 Lokalanästhetika	25
1.5.4 Effekte von Anästhetika an Analgesie-vermittelnden Rezeptoren der postsynaptischen Membran	26
1.5.4.1 Allgemeinanästhetika	27
1.5.4.2 Ketamin	27
1.6 Direkte intrazelluläre molekulare Effekte der Anästhetika	29
Zusammenfassung	29
Literatur	29

2 Grundlagen der Klinischen Pharmakologie

R. PREIB 37

2.1	Pharmakodynamik	39
2.1.1	Rezeptoren	39
2.1.2	Dosis- und Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen	42
2.2	Pharmakokinetik	45
2.2.1	Verhalten von Pharmaka im Körper	45
2.2.1.1	Resorption	45
2.2.1.2	Plasmaproteinbindung	47
2.2.1.3	Verteilung	50
2.2.1.4	Arzneimitteliminierung über die Leber	52
2.2.1.5	Arzneimitteliminierung über die Niere	56
2.2.1.6	Pulmonale Elimination	58
2.2.2	Pharmakokinetische Grundbegriffe	58
2.2.2.1	Grundzüge der linearen und nichtlinearen Kinetik	58
2.2.2.2	Bioverfügbarkeit	59
2.2.2.3	Halbwertszeit und mittlere Verweildauer	60
2.2.2.4	Clearance	60
2.2.2.5	Kumulation	60
2.2.2.6	Dosisoptimierung	61
2.2.2.7	Auswertung pharmakokinetischer Daten	62
2.3	Arzneimittelverhalten bei eingeschränkter Organfunktion von Leber und Niere	64
2.3.1	Eingeschränkte Organfunktion der Leber	64
2.3.2	Eingeschränkte Organfunktion der Niere	66
2.4	Besondere Situationen: Schwangerschaft, Stillzeit, Kindheit, Alter	71
2.4.1	Schwangerschaft und Stillzeit	71
2.4.2	Frühes Kindesalter	73
2.4.3	Höheres Lebensalter	75
2.5	Pharmakogenetik	78
2.5.1	Einführung und Typisierung	78
2.5.2	Genetische Polymorphismen in der Pharmakokinetik mit Bedeutung für die Anästhesiologie	79
2.5.2.1	Polymorphismen nicht-Cytochrom-P ₄₅₀ -abhängiger arzneimittelmetabolisierender Enzyme	79
2.5.2.2	Polymorphismen Cytochrom-P ₄₅₀ -abhängiger arzneimittelmetabolisierender Enzyme	79
2.5.3	Genetische Polymorphismen in der Pharmakodynamik mit Bedeutung für die Anästhesiologie	84
2.5.3.1	Enzymdefekte im Erythrozytenstoffwechsel	84
2.5.3.2	Porphyrien	85
2.5.3.3	Maligne Hyperthermie	86
2.5.3.4	Sonstige Formen	86

2.6	Arzneimittelinteraktionen mit besonderer Bedeutung für die Anästhesiologie	87
2.6.1	Pharmakokinetische Interaktionen	87
2.6.1.1	Absorption	87
2.6.1.2	Verteilung	88
2.6.1.3	Metabolismus und Elimination	88
2.6.2	Pharmakodynamische Interaktionen	92
2.6.3	Vermeidung von Interaktionen	93
2.7	Therapeutisches Drug Monitoring	94
	Literatur	96

3 Lokalanästhetika

H. WULF, S. PALM	97
------------------------	----

3.1	Geschichte der Regionalanästhesie und der Lokalanästhetika	99
3.1.1	Entwicklung der Lokalanästhetika	99
3.1.2	Entwicklung der Regionalanästhesieverfahren	99
3.2	Chemische Grundlagen	102
3.2.1	Estertyp – Amidtyp	102
3.2.2	Physikochemische Eigenschaften	104
3.2.2.1	Lipophilie – Hydrophilie	104
3.2.2.2	Proteinbindung	106
3.2.2.3	Molekulargewicht	107
3.2.3	Stereoisomerie	107
3.2.4	Entwicklung langwirkender Lokalanästhetika	109
3.3	Wirkmechanismus	110
3.3.1	Anatomie	110
3.3.1.1	Grundlagen	110
3.3.1.2	Differenzielle Blockade	113
3.3.2	Nervenmembran und Natriumkanal	114
3.3.3	Physiologie der Impulsleitung	115
3.3.4	Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden der Wirkung von Lokalanästhetika	119
3.3.5	Molekulare Wirkmechanismen	122
3.3.5.1	Rezeptorunabhängige Beeinflussung des Natriumkanals	123
3.3.5.2	Rezeptorvermittelte Hemmung der Natriumkanäle an der Membranoberfläche	124
3.3.5.3	Rezeptorvermittelte Hemmung der Natriumkanäle an der Membraninnenseite	126
3.4	Klinische Pharmakologie	133
3.4.1	Pharmakokinetik	133
3.4.1.1	Disposition – Resorption – Distribution	133
3.4.1.2	Metabolismus – Clearance	135
3.4.1.3	Elimination	136
3.4.1.4	Wirkungsverlängerung der Lokalanästhetika durch Zusatz von Vasokonstriktoren	136
3.4.2	Spezielle Pharmakologie der Arzneistoffe	138
3.4.2.1	Amidlokanalanästhetika	138
3.4.2.2	Esterlokanalanästhetika	143

3.5	Klinische Anwendung	146
3.5.1	Oberflächenanästhesie	146
3.5.2	Periphere Nervenblockaden	147
3.5.3	Rückenmarknahe Verfahren	150
3.5.3.1	Grundlagen	150
3.5.3.2	Rückenmarknahe Verfahren in der Geburtshilfe	151
3.5.4	Regionalanästhesie im Kindesalter	155
3.6	Unerwünschte Wirkungen der Lokalanästhetika	158
3.6.1	Allergische Reaktionen	158
3.6.2	Zentralnervöse Wirkungen der Lokalanästhetika	158
3.6.3	Kardiale Wirkungen der Lokalanästhetika	159
3.6.4	Sonstige unerwünschte Wirkungen der Lokalanästhetika	161
3.6.5	Regionalanästhesie: Versager und Punctionsschäden	161
3.7	Schlusswort	164
	Literatur	165

4 Inhalationsanästhetika

M. LOSCAR, P. CONZEN	167
----------------------------	-----

4.1	Einführung	169
4.1.1	Geschichte der Inhalationsanästhesie	169
4.1.2	Das „ideale“ Inhalationsanästhetikum	171
4.2	Wirkmechanismus der Inhalationsanästhetika	172
4.3	Physikalisch-chemische Eigenschaften der Inhalationsanästhetika	173
4.3.1	Chemische Struktur	174
4.3.2	Relative Molekülmasse	174
4.3.3	Siedepunkt, kritische Temperatur	174
4.3.4	Dampfdruck, Sättigungskonzentration	175
4.3.5	Stabilität	176
4.3.5.1	Konservierungsmittel	176
4.3.5.2	Interaktionen im Atemkalk	176
4.3.6	Explosivität, Entflammbarkeit	178
4.3.7	Geruch, Atemwegsirritation	178
4.4	Aufnahme und Verteilung der Inhalationsanästhetika	179
4.4.1	Aufnahme der Anästhetika	179
4.4.1.1	Inspiratorische Konzentration	179
4.4.1.2	Ventilation und Perfusion der Lunge	180
4.4.1.3	Blutlöslichkeit	181
4.4.2	Verteilung der Anästhetika im Gewebe	183
4.4.3	Diffusion in gasgefüllte Hohlräume	184
4.5	Elimination der Inhalationsanästhetika	186
4.5.1	Pulmonale Elimination	186
4.5.1.1	Einflussgrößen auf die Elimination	186
4.5.1.2	Diffusionshypoxie	188

4.5.2	Perkutane Elimination	188
4.5.3	Metabolisierung	188
4.6	Wirkungsstärke der Inhalationsanästhetika	189
4.6.1	Minimale alveoläre Konzentration	189
4.6.2	Beeinflussung des MAC-Werts	190
4.6.3	Erweiterung der MAC-Definition	191
4.7	Pharmakodynamische Charakteristika der Inhalationsanästhetika	192
4.7.1	Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	192
4.7.1.1	EEG	192
4.7.1.2	Zerebraler Sauerstoffverbrauch	192
4.7.1.3	Zerebraler Blutfluss	193
4.7.1.4	Zerebrale Autoregulation, CO ₂ -Reagibilität	193
4.7.1.5	Intrakranieller Druck	193
4.7.1.6	Sympathisches Nervensystem	194
4.7.2	Wirkungen auf das Herz	194
4.7.3	Wirkungen auf den Kreislauf	197
4.7.4	Wirkungen auf den Respirationstrakt	198
4.7.5	Wirkungen auf die Niere	200
4.7.6	Wirkungen auf die Leber	201
4.7.7	Wirkungen auf die Muskulatur	202
4.7.7.1	Maligne Hyperthermie	202
4.7.8	Übelkeit und Erbrechen	203
4.8	Metabolismus und Toxizität der Inhalationsanästhetika	204
4.8.1	Metabolisierung	204
4.8.2	Hepatotoxizität	208
4.8.2.1	Halothan	208
4.8.2.2	Andere Inhalationsanästhetika	209
4.8.3	Nephrotoxizität	209
4.8.3.1	Sevofluran	209
4.8.3.2	Enfluran	211
4.8.3.3	Andere Inhalationsanästhetika	211
4.8.4	Toxizität von Lachgas	211
4.8.5	Teratogenität	212
4.8.6	Langzeitexposition	212
4.9	Interaktionen mit anderen Pharmaka	213
4.10	Umweltbelastung durch Inhalationsanästhetika	214
4.10.1	Treibhauseffekt	214
4.10.2	Ozonzerstörung	214
4.11	Verdampfersysteme	216
	Literatur	216

5 Injektionsanästhetika

B. FREITAG 221

5.1	Grundlagen	223
5.2	Barbiturate	226
5.2.1	Struktureigenschaften und Galenik	226
5.2.2	Pharmakodynamik	228
5.2.3	Pharmakokinetik	234
5.2.4	Klinische Anwendung	238
5.2.5	Barbiturate und Porphyrine	241
5.2.5.1	Pathophysiologie	241
5.2.5.2	Präoperative Vorbereitung	244
5.2.5.3	Intraoperatives Vorgehen	244
5.2.5.4	Behandlung in der Krise	245
5.3	Etomidat	246
5.3.1	Struktureigenschaften und Galenik	246
5.3.2	Pharmakodynamik	247
5.3.3	Pharmakokinetik	252
5.3.4	Klinische Anwendung	253
5.4	Ketamin	255
5.4.1	Struktureigenschaften und Galenik	255
5.4.2	Pharmakodynamik	257
5.4.3	Pharmakokinetik	269
5.4.4	Klinische Anwendung	270
5.5	Propofol	273
5.5.1	Struktureigenschaften und Galenik	273
5.5.2	Pharmakodynamik	274
5.5.3	Pharmakokinetik	281
5.5.4	Klinische Anwendung	284
	Literatur	286

6 Benzodiazepine

A. DOENICKE 291

6.1	Historie	293
6.2	Neuropharmakologische Wirkung	294
6.3	Pharmakologie/Metabolismus	296
6.4	Spezielle Betrachtung einiger Benzodiazepine	304
6.4.1	Diazepam	304
6.4.2	Flunitrazepam	307
6.4.3	Lormetazepam	307
6.4.4	Dikaliumchlorazepat	311

6.4.5	Midazolam	311
6.4.6	Flumazenil	312
6.5	Benzodiazepine zur Prämedikation	315
6.5.1	Grundlagen	315
6.5.2	Physiologie und Pharmakologie des Schlafes	316
6.6	Indikationen	318
	Zusammenfassung	320
	Literatur	320

7 **Opioide**

D. OLTHOFF	323
------------	-----

7.1	Einleitung	325
7.2	Grundlagen der Substanzgruppe	327
7.3	Opioidrezeptoren	329
7.4	Rezeptorunabhängige Opioidwirkungen	334
7.5	Grundlagen der Opioidwirkungen	335
7.5.1	Opioidwirkungen am ZNS	335
7.5.2	Einflüsse auf die Atmung	339
7.5.3	Herz-Kreislauf-Wirkungen	341
7.5.4	Opioidanwendungen: metabolische und immunologische Folgen	344
7.5.5	Opioide und Nierenfunktion	344
7.5.6	Opioide und Gastrointestinaltrakt	345
7.5.7	Opioide und Schwangerschaft	346
7.6	Pharmakokinetik der Opioide	349
7.6.1	Pharmakokinetik bei Einzeldosierungen	349
7.6.2	Pharmakokinetik bei prolongierter Anwendung	350
7.6.3	Patientenbedingte Veränderungen der Opioidpharmakokinetik und -pharmakodynamik	353
7.6.4	Opioidwechselwirkungen mit anderen Substanzen	357
7.6.4.1	Pharmakodynamik	357
7.6.4.2	Pharmakokinetik	357
7.7	Anwendungsmöglichkeiten der Opioide	359
7.7.1	Opioide in der Anästhesie	359
7.7.2	Opioide in der Analgosedierung und der postoperativen Schmerztherapie	360
7.7.3	Spezielle Opioidpräparationen	361
7.8	Opioidtoleranz und -abhängigkeit	365
7.8.1	Opioidtoleranz	365
7.8.2	Opioidabhängigkeit	367

7.9	Einzelsubstanzen	368
7.9.1	Agonisten	368
7.9.2	Partielle Agonisten und gemischte Opioidrezeptoragonisten/-antagonisten	381
7.9.3	Antagonisten	383
	Literatur	386

8 Nichtopioidanalgetika und Koanalgetika

J. JAGE, I. JURNA	391
-------------------	-----

8.1	Nichtopioidanalgetika	393
8.1.1	Antipyretische Analgetika	393
8.1.1.1	Nichtsteroidale saure antiphlogistische Analgetika	395
8.1.1.2	Selektive COX-2-Hemmer	407
8.1.1.3	Pyrazolonderivate	410
8.1.1.4	Paracetamol	415
8.1.2	Flupirtin und Nefopam	418
8.2	Koanalgetika	420
8.2.1	Antidepressiva	420
8.2.1.1	Tricyclische Antidepressiva	420
8.2.1.2	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	432
8.2.2	Antikonvulsiva	437
8.2.3	Clonidin	446
8.2.4	Ketamin	449
	Literatur	450

9 Muskelrelaxanzien

G. HERTEL-GILCH	455
-----------------	-----

9.1	Historisches	457
9.2	Wirkmechanismen	460
9.2.1	Neurotransmission	460
9.2.2	Blockadeformen	462
9.3	Klinisch-pharmakologische Charakteristika	464
9.3.1	Begriffsbestimmung	464
9.3.2	Einteilung der Muskelrelaxanzien nach ihrer Wirkdauer	465
9.4	Präparateübersicht	467
9.4.1	Depolarisierende Muskelrelaxanzien: Succinylcholin	467
9.4.2	Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	470
9.5	Kontraindikationen für den Gebrauch der Muskelrelaxanzien	492

9.6	Methoden zur Verkürzung der Anschlagzeit nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien	493
9.6.1	Priming, Topping up, Timing und Megadosis	493
9.6.2	Potenzial der Induktionsmedikamente zur Verkürzung der Anschlagzeit	494
9.7	Wechselwirkungen mit anästhesierelevanten Medikamenten und Bedingungen	495
9.7.1	Wirkungsverstärkung	495
9.7.2	Wirkungsverminderung	496
9.7.3	Pseudocholinesterase	496
9.7.4	Muskelrelaxanzien und neuromuskuläre Erkrankungen	497
9.8	Neuromuskuläres Monitoring	498
9.8.1	Intra- und postoperatives Monitoring	498
9.8.2	Neuromuskuläres Monitoring zur Vorhersage des Intubationszeitpunktes?	498
9.9	Cholinesteraseinhibitoren	500
9.9.1	Wirkmechanismen	500
9.9.2	Präparateübersicht	500
9.9.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen	502
9.10	Spezielle Aspekte der Relaxanzienanwendung	504
9.10.1	Kinderanästhesie	504
9.10.2	Kardioanästhesie	505
9.10.3	Geburtshilfliche Anästhesie	506
9.10.4	Intensivmedizin	507
	Literatur	508
10	Antiemetika	
	D. OLTHOFF	511
<hr/>		
10.1	Geschichte	513
10.2	Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen	515
10.3	Inzidenzen und Risikofaktoren für postoperative Übelkeit/Erbrechen	518
10.4	Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit/Erbrechen	521
10.5	Antiemetische Substanzen	524
10.5.1	Phenothiazine	525
10.5.2	Butyrophenone	527
10.5.3	Benzamide	528
10.5.4	Serotoninrezeptorantagonisten	529
10.5.5	Antihistaminika	531
	Literatur	532

11 Anaphylaktoide Reaktionen

A. DOENICKE 535

11.1	Epidemiologie allergischer und pseudoallergischer Reaktionen	537
11.2	Histaminliberation in der anästhesiologischen Praxis	544
11.2.1	Allgemeine Ausführungen	544
11.2.2	Hämodynamische Veränderungen und Hautreaktionen nach Anästhetika	548
11.3	Patienten mit erhöhtem Histamingehalt	551
11.4	Antihistaminika	552
11.5	Therapie der anaphylaktoiden Reaktion	554
	Zusammenfassung	559
	Literatur	559
	Autorenverzeichnis	563
	Stichwortverzeichnis	565