

Pharmakologie für Anästhesisten

Pharmacology for the anaesthetist

P. H. Tonner

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit soll eine aktuelle Übersicht über allgemeine pharmakologische Grundprinzipien bieten, die die Grundlage für das Verständnis der Wirkung von in der Anästhesie und Intensivmedizin gebräuchlichen Medikamenten darstellen. Grundlagen der Pharmakokinetik werden ebenso dargestellt wie die Effekte von Medikamenten auf Rezeptorebene und auch deren Beeinflussung durch genetische Faktoren.

Schlüsselwörter: Pharmakologie – Pharmakodynamik – Pharmakokinetik – Pharmakogenetik – Anästhetika

Summary

This review provides a current overview of basic principles of pharmacology, which are necessary to understand the effects of agents used in anesthesiology and critical care medicine. Furthermore, pharmacokinetic and pharmacodynamics principles as well as pharmacogenetic aspects are discussed.

Keywords: Pharmacology – Pharmacodynamics – Pharmacokinetics – Pharmacogenetics – Anaesthetic agents

Lernziele

- Grundprinzipien der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Anästhetika
- Mechanismen der Wirkung von Anästhetika
- pharmakogenetische Grundlagen und interindividuelle Variabilität der Anästhetikawirkungen

Einleitung

In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis der Anästhesie und wie sie durch Medikamente hervorgerufen wird, auf molekularer Ebene deutlich erweitert. Daneben haben sich auch in anderen Fachgebieten viele neue Entwicklungen ergeben, die die tägliche anesthesiologische Praxis zunehmend komplexer und herausfordernder werden lassen. Die daraus entstehende Lücke zwischen der klinischen Praxis und dem grundlagenbasierten Hintergrund soll mit diesem Kapitel geschlossen oder zumindest überbrückt werden. Angesichts der Fülle von vorliegenden Studien und klinischen Daten kann in dem zur Verfügung stehenden Raum allerdings nur eine grobe Übersicht gegeben werden, für den interessierten Leser können die Verweise des Literaturverzeichnisses aber einen weiteren Einstieg bieten.

Für ein besseres Verständnis der medikamentösen Wirkung von Anästhetika ist zunächst eine genaue Betrachtung ihrer Effekte notwendig.

Wie wird die Wirkung von Anästhetika definiert?

Auf diese unter klinischen Gesichtspunkten zunächst einfach erscheinende Frage gibt es leider keine einfache Antwort. Von Eger et al. wurde eine zunächst radikal anmutende Definition gegeben [1]. Anästhetika können zwar eine Analgesie und auch Änderungen des Bewusstseinszustandes hervorrufen, dies sind jedoch Wirkungen, die wie die Analgesie auch an wachen Menschen beobachtet werden können bzw. kann ein Bewusstseinsverlust weder introspektiv noch apparativ sicher nachgewiesen werden. Allein die Immobilität und die gleichzeitig auftretende Amnesie sind allen Anästhetika gemeinsam, treten regelhaft nach Verabreichung von Hypnotika auf und können daher den Zustand der Anästhesie definieren. Eine Muskelrelaxierung, die häufig als Teil einer Anästhesie angesehen wird, kann zum Beispiel durch peripher wirkende Muskelrelaxantien hervorgerufen werden, auch ohne dass ein Patient eine Anästhesie verabreicht bekommt. Daher ist die Muskelrelaxierung kein notwendiger Teil der Anästhesie und kann unter strengen Kriterien nicht zu ihrer Definition beitragen. Ein weiteres Beispiel einer Wirkung von Anästhetika, die nicht zu der Definition der Anästhesie beiträgt, ist die Atemdepression. So können Opioide auch bei Patienten eine Atemdepression hervorrufen, die keine Anästhesie haben, wie jeder, der postoperative Patienten betreut, aus eigener Erfahrung berichten kann [2].

Anästhetika

Die wesentlichen Medikamente, mit denen eine klinische Anästhesie induziert wird, sind Hypnotika (das Wort Anästhetika wird synonym verwendet), Analgetika und Muskelrelaxantien, die gegeben werden, um einen Bewusstseinsverlust, eine Analgesie und eine Unterdrückung hämodynamischer und motorischer Reflexe hervorzurufen. Dazu werden je nach zu erzielendem Effekt Medikamente in einer individuellen, auf den jeweiligen Patienten und den klinischen Bedarf angepassten Dosis verabreicht. Die Wirkung der Medikamente sollte einen schnellen Bewusstseinsverlust bei der Anästhesieeinleitung erzielen, die Analgesie sollte dem operativen Geschehen angepasst sein und die muskuläre Erschlaffung ein zügiges

Mai 2019 · Leipzig

operatives Arbeiten ermöglichen. Diese Wirkungen sind aber so zu erzielen, dass sie am Ende einer Operation schnell abklingen, dass Patienten schnell erwachen, schmerzfrei und nicht restlaxiert sind. Die intraoperativ erwünschten oder tolerierten Effekte wie zum Beispiel eine Atemdepression verwandeln sich somit postoperativ in unerwünschte Nebenwirkungen. Eine wesentliche Kunst der Anästhesie besteht also darin, die Dauer einer Operation abzuschätzen und die Wirkungen der verabreichten Medikamente an die operativen Bedürfnisse und die Dauer anzupassen.

Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist es die Aufgabe der Anästhesie, den zeitlichen Ablauf von Medikamenten zu kontrollieren. Wesentliche Einflussgrößen sind dabei die Art und Geschwindigkeit der Verabreichung, die Verteilung im Körper, die Elimination sowie die Sensitivität von Patienten zum jeweiligen Medikament. Die vielartigen anatomischen, physiologischen und biochemischen Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, sind im Einzelnen nur sehr schwer zu überblicken. Zur Vereinfachung dieser Situation werden pharmakokinetische Modelle herangezogen, die unter mathematischen Gesichtspunkten beschreiben, wie die Konzentrationen von Medikamenten über die Zeit verlaufen. Die Pharmakodynamik beschreibt die Effekte, die durch die Konzentration eines Medikaments ausgeübt werden.

Wie verteilt sich ein Medikament im Körper?

Einer der wesentlichen Parameter beschreibt die Verteilung eines Medikaments im Körper, das sogenannte *Verteilungsvolumen*. Im einfachsten Fall kann das Verteilungsvolumen als Funktion der Konzentration im Plasma aufgefasst werden. Das Verteilungsvolumen berechnet sich dann als:

$$\text{Verteilungsvolumen} = \text{Menge/Konzentration.}$$

Dies gilt jedoch nur dann, wenn die Substanz im Plasma nicht an Proteine gebunden wird und nicht in andere Gewebe umverteilt wird und ist daher eine starke Vereinfachung. Da die meisten Medikamente sich an andere Gewebe binden, kann die Konzentration im Plasma im Gleichgewicht sehr gering sein und dennoch das Verteilungsvolumen sehr groß. Dabei ist wichtig, dass das Verteilungsvolumen keine anatomisch nachvollziehbare Größe darstellt. So kann das Verteilungsvolumen von Substanzen, die sehr stark fettlöslich sind, sehr groß sein und das tatsächliche Volumen des Körpers um ein Vielfaches überschreiten. Zum Beispiel beträgt das Volumen eines 70 kg schweren Menschen ca. 74 l, das Verteilungsvolumen von Propofol wird aber mit 387–1587 l berechnet [3].

Die zweite wichtige Größe, die die Konzentration eines Medikaments im Körper beeinflusst, ist die *Clearance*. Die Clearance ist definiert als das Plasmavolumen, das innerhalb einer bestimmten Zeit vollständig von einem Medikament gereinigt wird, die Einheit entspricht damit Volumen/Zeit, also einem Fluss. Der Anteil des Volumens, das gereinigt wird, ist proportional abhängig von der Konzentration des Medikaments. Die *Eliminationsrate* wird dementsprechend beschrieben als

$$\text{Eliminationsrate} = \text{Clearance} * \text{Konzentration.}$$

Die Menge des Medikaments, die in einer bestimmten Zeit aus dem Plasma entfernt wird, ist damit:

$$\text{Menge} = \text{Eliminationsrate} * \text{Zeit, also Menge} = \text{Clearance} * \text{Konzentration} * \text{Zeit.}$$

Das Produkt aus Konzentration * Zeit entspricht der Fläche unterhalb der Konzentrationskurve im Intervall auch AUC (area under the curve) genannt. Summiert man alle Flächen von der Zeit 0 bis zur Unendlichkeit auf, bildet also das Summenintegral der Kurve, erhält man die gesamte Menge des verabreichten Medikaments, also die Dosis. Die Dosis kann daher auch beschrieben werden als:

$$\text{Dosis} = \text{Clearance} * \text{AUC}$$

Entsprechend kann die Clearance berechnet werden als:

$$\text{Clearance} = \text{Dosis} / \text{AUC}$$

Diese Berechnungen setzen voraus, dass sich ein Medikament ausschließlich im Plasma verteilt. Leider entspricht die Realität nicht diesem idealen Bild. Für eine realitätsnähere Betrachtung ist es notwendig, weitere Einflussgrößen wie die *Kompartimente* zu betrachten. Zur Veranschaulichung der Funktion von Kompartimenten wird gern ein Modell von großen flüssigkeitsgefüllten Gefäßen, die über Röhren miteinander kommunizieren, herangezogen, ein sogenanntes hydraulisches Modell [4]. Dabei entspricht dem Volumen eines Gefäßes das Verteilungsvolumen, die Höhe des Wasserstands der Konzentration eines Medikaments und die Menge des eingefüllten Wassers der Menge des verabreichten Medikaments also der Dosis.

Ist das Gefäß sehr groß oder die Menge des Wassers klein, ist der Wasserstand niedrig, also die Konzentration niedrig. Umgekehrt gilt, dass bei einem kleinen Gefäß oder einer großen Menge Wassers hohe Konzentrationen erreicht werden. Hat das Gefäß ein Loch, wird darüber eine Menge an Wasser abfließen, die der Höhe des Wasserstands entspricht, das heißt die Konzentration fällt über die Zeit exponentiell ab (Abb. 1, Kurve A). Üblicherweise verteilen sich Medikamente verschieden schnell in mehreren Kompartimenten, im Modell entspricht dies neben einem zentralen Gefäß mehreren anderen Gefäßen, die über verschieden dicke Röhren mit dem zentralen Gefäß verbunden sind (auch als Säugetiermodell bezeichnet, unter der Voraussetzung, dass die peripheren Gefäße kein Loch aufweisen und jedes periphere Gefäß ausschließlich mit dem zentralen Gefäß kommuniziert). Wird jetzt Wasser in das zentrale Gefäß gefüllt (ein Medikament ins Plasma verabreicht) läuft es über den Abfluss ab (Elimination) und verteilt sich gleichzeitig über die Röhren in die anderen Kompartimente (Verteilung). Da der Durchmesser der Röhren typischerweise größer ist als das Abflussloch (das heißt, die Verteilung schneller ist als die Elimination, eine typische Konstellation bei der Verabreichung von Anästhetika), kommt es nach dem Befüllen des zentralen Gefäßes (einer Injektion eines Medikaments in das Plasma) zunächst zu einer schnelleren Umverteilung in die Behälter als zu dem Abfluss über das Loch. Man unterscheidet daher auch zwischen einer *Verteilungsphase*

und einer *Eliminationsphase* obwohl beide Prozesse simultan ablaufen. Es ist klar, dass sich die Eliminationsphase durch die Anwesenheit peripherer Gefäße (Kompartimente) verzögert, da das Wasser zunächst wieder in das zentrale Gefäß zurückkehren muss, bevor es endgültig abfließt.

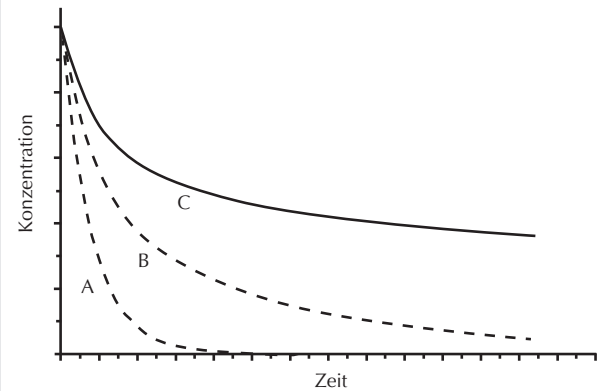
Der Anteil, den die peripheren Behälter an der Verteilung des Wassers haben, wird mit einer Konstante k beschrieben. Diese Konstante kann, je nach Richtung, in die das Wasser fließt, unterschiedlich sein, daher wird die Richtung von Gefäß 1 nach 2 oder von Gefäß 2 nach 1 durch Tiefstellungen beschrieben: k_{12} , k_{21} . Typische *Kompartimentmodelle* besitzen ein, zwei oder drei Kompartimente. Entsprechend weist zum Beispiel ein Drei-Kompartiment-Modell eine Plasmakonzentrationskurve auf, die über die Zeit mit drei verschiedenen Steigungen abfällt und auch mit einer polyexponentiellen Gleichung beschrieben werden kann (Abb. 1. Kurven B und C).

Vergleicht man ein Ein-Kompartiment Modell mit einem Zwei-Kompartiment Modell sieht man, dass in dem Ein-Kompartiment Modell das initiale Verteilungsvolumen dem endgültigen Verteilungsvolumen entspricht, wogegen sich das Verteilungsvolumen im Zwei-Kompartiment Modell aus den beiden Volumina V_1 und V_2 zusammensetzt und die entsprechende Konzentrationskurve zweiphasig verläuft. Daraus folgt, dass Medikamente mit einem identischen Verteilungsvolumen im Steady-State bei gleicher Dosierung vollkommen unterschiedliche Konzentrationen nach gleichen Zeitintervallen aufweisen können. Bei weiteren Kompartimenten ist die Situation noch komplizierter, so dass auch näherungsweise Abschätzungen des Konzentrationsverlaufs ohne Berechnung durch einen Computer nicht möglich erscheint [5].

Die Bestimmung der *Konzentrationshalbwertszeit* ist ebenfalls nur bei einem einzelnen Kompartiment trivial. Da der Abfall der Konzentration ausschließlich der Elimination unterliegt, wird diese Zeit auch als *Eliminationshalbwertszeit* bezeichnet, da sie tatsächlich die Elimination einer Substanz aus dem Körper beschreibt. Je mehr Kompartimente aber hinzukommen, desto komplizierter wird es. Für die Konzentrationskurve ergibt sich dann eine Kombination aus mehreren exponentiellen Funktionen mit mehreren Exponenten (λ), die auch als α , β , γ usw. Halbwertszeiten bezeichnet werden. Insbesondere wenn keine Bolusdosierung, sondern eine längere Verabreichungsdauer gewählt wird, kann die Eliminationshalbwertszeit nicht mehr als verlässlicher Parameter zur Abschätzung der Dauer eines Effekts einer Substanz herangezogen werden. Neuere Konzepte wie die *Kontext-sensitive Halbwertszeit* (siehe unten) oder die relative *Abfallzeit* (Englisch: decrement time) sind besser geeignet, die Wirkdauer einer Substanz auch unter klinischen Bedingungen abzuschätzen.

Beim Menschen wie bei Säugetieren lassen sich die Konzentrationsverläufe der meisten Medikamente mittels eines Drei-Kompartiment Modells beschreiben. Unter vereinfachenden Gesichtspunkten wird angenommen, dass das erste Kompartiment dem Plasma entspricht, das zweite Kompartiment ein schnell equilibrierendes Kompartiment aus gut perfundierten

Abbildung 1



Schematisierter Konzentrationsverlauf einer Substanz in einem Ein-Kompartimentmodell (A), Zwei-Kompartimentmodell (B) oder Drei-Kompartimentmodell (C), mit einem ein-, zwei- oder dreiphasigen Konzentrationsabfall.

Gewebe darstellt, wie zum Beispiel Muskeln, und das dritte Kompartiment ein langsam equilibrierendes Kompartiment ist, dass im Wesentlichen aus schlecht perfundierten Geweben wie Fettgewebe besteht. Werden die pharmakokinetischen Eckdaten eines Medikaments bestimmt, werden aber ausschließlich Konzentrationen im Plasma gemessen, Konzentrationsverläufe im Muskelgewebe oder im Fettgewebe werden nicht gemessen, es handelt sich um eine einfache Modellbildung.

Einschränkungen der pharmakokinetischen Modelle

Die Annahme, dass die Elimination eines Medikaments wie oben beschrieben proportional zu seiner Konzentration ist, ist aber nicht für alle Medikamente zutreffend. So werden einige Medikamente über Enzyme abgebaut, die eine maximale Reaktionskapazität aufweisen. Wird ein solches Enzymsystem gesättigt, ist die Elimination nicht mehr abhängig von der Konzentration des Medikaments, sondern nur noch von der Kapazität des Enzyms, aus einer exponentiell verlaufenden Konzentrationskurve wird in einem solchen Fall eine Gerade, das heißt eine die Substanz unterliegt einer linearen Kinetik. Ein gut bekanntes Beispiel ist die Elimination von Ethylalkohol, aber auch Alfentanil unterliegt einer solchen Sättigungskinetik.

Alle beschriebenen Modelle gelten nur bei direkter Injektion eines Medikaments in das Gefäßsystem, also bei einer Bioverfügbarkeit von 100% (zum Beispiel bei der intravenösen Verabreichung). Bei anderen Applikationsformen wie zum Beispiel oral, subkutan oder transdermal sind die zu berücksichtigenden Einflussgrößen auf die Kinetik nochmals deutlich komplizierter.

Eine weitere Vereinfachung, die bei der Betrachtung pharmakokinetischer Modelle häufig vorgenommen wird, ist die Annahme, dass die Konzentration eines Medikaments im Plasma immer auch der Konzentration am Wirkort (*Biophase*) entspricht. In der Realität ist dies jedoch nicht der Fall, das

Mai 2019 · Leipzig

heißt, dass auch bei der Konzentration am Wirkort eine Equilibriationskonstante angenommen werden muss, die zu einer Verzögerung der Anflutung einer Substanz sowie deren Abklingen beiträgt (Abb. 2). So weiß jeder Anästhesist, dass er nicht unmittelbar nach der Injektion von Propofol intubieren kann, sondern, dass der Effekt auf das Gehirn eines Patienten zunächst abgewartet werden muss (Abb. 3). Das Zeitintervall zwischen der Spitzenkonzentration im Plasma und der Spitzenkonzentration in der Biophase wird als Hysterese bezeichnet. Die *Hysterese* ist die klinische Manifestation des Umstands, dass das Plasma nicht den Wirkort eines Anästhetikums darstellt, sondern das Transportmedium. Die Biophase befindet sich bei Anästhetika im Gehirn und beinhaltet Zellmembranen, Rezeptoren und Enzyme.

Die Konzentrationen einer Substanz in der Biophase können nicht gemessen werden. Zum einen ist die Biophase zumindest beim Menschen nicht zugänglich. Außerdem verteilen sich Medikamente in der Biophase nicht gleichmäßig, das heißt, die Konzentrationen einer Substanz können in Zellmembranen oder Rezeptoren von der Gesamtkonzentration zum Beispiel von zerkleinertem Hirngewebe abweichen. Diesem Umstand kann man nur Rechnung tragen, indem ein pharmakodynamisches Maß des Effekts erfasst wird, wie zum Beispiel eine Wirkung auf das Enzephalogramm, mittels dessen der Ausgleich der Konzentration zwischen Plasma und Biophase abgeschätzt werden kann.

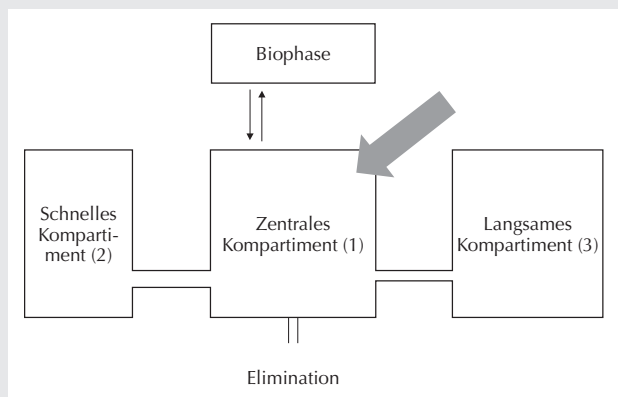
Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt den Effekt eines Medikaments in Abhängigkeit von seiner Konzentration. Für die Anwendung eines pharmakodynamischen Modells muss der jeweilige erwünschte Effekt quantitativ erfasst werden können. Leider ist es nicht immer einfach, die Wirkung eines Medikaments exakt zu erfassen. Während die Messung eines Train of Four relativ leicht zu bewerkstelligen ist, kann die Wirkung von Hypnotika nur über Surrogatparameter erfasst werden, zum Beispiel mittels einer Elektroenzephalographie. Wieder andere Effekte können nur als ja/nein-Antwort erfasst werden, wie zum Beispiel bei der Messung des MAC-Wertes eines Inhalationsanästhetikums, bei der die Reaktion auf einen Schmerzreiz erfasst wird. Nur bei genauer Betrachtung der Messmethode und deren Auswertung sind verlässliche Beurteilungen der Wirkung von Medikamenten möglich.

Die wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Pharmakodynamik einer Substanz sind die Wirkstärke (Englisch: efficacy) und die Potenz (Englisch: potency). Die Wirkstärke beschreibt, welchen Effekt man mit einem Medikament maximal erreichen kann, also zum Beispiel die Wirkstärke eines Analgetikums (Acetylsalicylsäure schwach, Sufentanil stark). So kann eine Substanz ein partieller Agonist sein, bei dem aufgrund der widerstrebenden Wirkungen nur ein geringerer Maximaleffekt erreicht wird, während ein voller Agonist eine deutlich stärkere Wirkung aufweist (zum Beispiel Clonidin (partiell) vs. Dexmedetomidin (voll)) [6]. Die Potenz einer Substanz beschreibt dagegen, welche Menge (oder wie viele Moleküle) einer Substanz benötigt werden, um einen bestimmten Punkt auf der Konzentrations-Wirkungskurve zu erreichen. Im Gegensatz zur Wirkstärke einer Substanz ist die Potenz unter klinischen Gesichtspunkten meist nur von untergeordneter Bedeutung, da im Allgemeinen eine ausreichende Menge einer Substanz bis zur Erreichung der gewünschten Wirkung gegeben werden kann. Für einige Substanzen werden nur Mengen im Mikrogrammbereich benötigt, für andere Mengen im Grammbereich, solange der erwünschte Effekt erreicht wird, ist die absolute Menge klinisch meist nicht von Bedeutung.

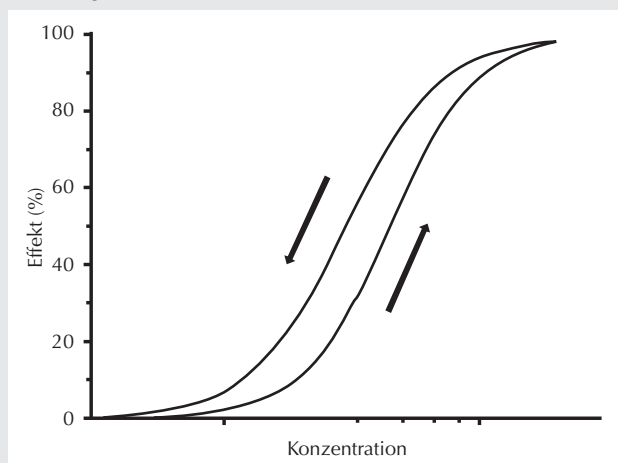
Wie bereits im Abschnitt Pharmakokinetik dargestellt, unterliegen viele Medikamente dem Effekt der Hysterese. Ist die

Abbildung 2



Hydraulisches Modell der Pharmakokinetik einer Substanz, bei dem verschiedene große Gefäße die Kompartimente repräsentieren, die miteinander über verschieden dicke Röhren kommunizieren.

Abbildung 3



Um einen Effekt in der Biophase zu erreichen, müssen die Konzentrationen einer Substanz höher liegen (Kurve nach rechts verschoben). Dagegen sind sie für den Verlust des Effekts reduziert (linksverschoben). Dieses Phänomen wird auch als Hysterese bezeichnet.

Hysterese nicht gegen den Uhrzeigersinn gerichtet, sondern mit dem Uhrzeigersinn, bedeutet dies, dass mehr Substanz benötigt wird, wenn eine Substanz über einen längeren Zeitraum verabreicht wird. Das heißt, dass die Substanz mit der Zeit ihre Wirkstärke verliert, also eine Toleranz entwickelt wird. Die Entwicklung einer akuten Toleranz ist vor allem von Opioiden bekannt, bei denen nach längerer Verabreichung die verabreichte Menge deutlich gesteigert werden muss, um den gleichen Effekt zu erzielen [7].

Kumulation

Wird ein Medikament in regelmäßigen Intervallen gegeben, ist immer noch eine Restmenge im Körper, wenn eine neue Dosis appliziert wird. Unter theoretischen Gesichtspunkten wird sich auch bei einer Bolusgabe nach sehr langer Zeit immer eine Restmenge einer Substanz im Körper befinden, da sich die Exponentialkurve in einem Ein-Kompartiment Modell erst nach unendlicher Zeitdauer der x-Achse und damit dem Wert von 0 annähert. Bei mehrfachen schnell aufeinander folgenden Gaben einer Substanz wird sich die Konzentration langsam einem Steady-State annähern, also akkumulieren. Alle Medikamente unterliegen in unterschiedlicher Ausprägung diesem Effekt. Wie stark der Kumulationseffekt einer Substanz ist, lässt sich nur in einem Ein-Kompartiment Modell anhand des Verhältnisses von dem Intervall zwischen zwei Dosen und der Eliminationshalbwertszeit abschätzen. So werden bei Intervallen, die kürzer als die Eliminationshalbwertszeit sind, Steady-State Konzentrationen erreicht, die höher sind als die Konzentration nach einer Bolusgabe, sind sie dagegen länger, wird nach und nach die Konzentration nach Bolusgabe erreicht.

Interindividuelle Variabilität

Die individuell richtige Dosierung für einen Patienten zu finden, ist nicht immer einfach, da zwischen einzelnen Patienten eine zum Teil erhebliche Variabilität bestehen kann. Insbesondere bei intravenösen Substanzen können Dosisunterschiede von mehr als dem Fünffachen beobachtet werden, um einen vergleichbaren Effekt zu erzielen [8]. Bei Patienten, die eine Toleranz entwickelt haben, können sogar weitaus größere Unterschiede bestehen. Sofern Substanzen auch bei höherer Dosierung keine wesentlichen Nebenwirkungen entwickeln, wie zum Beispiel Muskelrelaxantien, kann durch eine einheitliche Dosierung, die bei einer zwei – dreifachen ED_{95} liegt, bei allen Patienten eine ausreichende Wirkung erzielt werden. Es ergeben sich dann aber deutliche Unterschiede in der Dauer der Wirkung oder dem Bedarf an repetitiven Dosen.

Wenn ein Medikament nach Effekt dosiert wird, ist es sehr wichtig, dass die Geschwindigkeit der Applikation angepasst wird. Zum Beispiel kann durch eine langsame Gabe von Propofol bis zum Verlust des Bewusstseins (oder anderer Endpunkte wie dem Lidreflex) eine relativ niedrige, aber individuell angepasste Dosis erreicht werden, während bei einer schnellen

Gabe eine relative Überdosierung stattfindet, da ein Equilibrium zwischen Plasmakonzentration und Konzentration in der Biophase noch nicht stattgefunden hat (siehe auch *Hysterese*).

In der täglichen Praxis wird häufig nach Körpergewicht dosiert. Eine solche Dosierung erfolgt unter der Annahme, dass Parameter wie Verteilungsvolumen und Clearance proportional vom Gewicht abhängig sind. Für die meisten Medikamente ist diese Annahme nicht korrekt, auch wenn es auf den ersten Blick plausibel erscheint, dass ein 60 kg schwerer Patient geringer dosiert werden sollte, als ein 100 kg schwerer Patient. Es ist aber unwahrscheinlich, dass die Funktion von Leber, Nieren sowie das Volumen von Blut, Muskeln und Fettgewebe direkt abhängig vom Körpergewicht sind. Darüber hinaus ist zu beachten, dass bei jüngeren Menschen und Kindern der Metabolismus sehr aktiv sein kann, ist dies bei Älteren mit zum Teil vergleichbarem Gewicht aber nicht der Fall. Eine Dosierung nach Körpergewicht ist daher im Einzelfall nicht korrekt und sollte je nach klinischer Einschätzung oder mit Hilfe von direkten Messparametern (zum Beispiel Narkosetiefenmessung, Train of Four) angepasst werden.

Aufwachzeiten

Wesentliche Determinanten der Aufwachzeit nach einer Anästhesie werden nach Beendigung der Verabreichung durch die Umverteilung eines Anästhetikums aus dem Wirkkompartiment in das zentrale Kompartiment, die Umverteilung aus den peripheren Kompartimenten, der Elimination sowie der Pharmakodynamik bestimmt. Wie oben bereits angemerkt, gibt die Eliminationshalbwertszeit nur einen sehr groben Anhalt über die tatsächliche Wirkdauer, beschreibt prinzipiell nur den Konzentrationsabfall in einem Ein-Kompartiment-Modell und erlaubt daher keine Aussagen über Substanzen, die sich in mehrere Kompartimente verteilen und bei mehrfachen oder kontinuierlichen Gaben kumulieren. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden neue Konzepte zur Berechnung der Wirkdauer entwickelt [9]. Der Begriff der *Kontext-sensitiven Halbwertszeit* wurde erstmals von Hughes eingeführt [10]. Diese Halbwertszeit beschreibt, anders als die statische Eliminationshalbwertszeit den dynamischen Konzentrationsabfall einer Substanz auf die Hälfte der Ausgangskonzentration nach Beendigung der kontinuierlichen Verabreichung in Abhängigkeit von der Dauer der Verabreichung, dem sogenannten Kontext. Damit stellt die Kontext-sensitive Halbwertszeit einen speziellen Fall einer *Konzentrationsabfallzeit* dar (*decrement time*), da prinzipiell Abfallzeiten auf jeden beliebigen Prozentsatz der Ausgangskonzentration berechnet werden können. Bei näherer Betrachtung der Kontext-sensitiven Halbwertszeiten unterschiedlicher Substanzen zeigt sich, dass auch vermeintlich kurz wirksame Anästhetika wie zum Beispiel das Thiopental mit zunehmender Dauer der Verabreichung sehr lange Kontext-sensitive Halbwertszeiten aufweisen und sich daher nicht für eine kontinuierliche Gabe eignen [10]. Verlässliche Pumpensysteme für die *Target-Controlled Infusion* sind ohne Modelle, die auf Kontext-sensitiven Abfallzeiten beruhen nicht denkbar.

Mai 2019 · Leipzig

Pharmakodynamische Aspekte sowie Aspekte der Interaktion mit anderen Substanzen bleiben in einem solchen pharmakokinetischen Modell jedoch notwendigerweise unberücksichtigt, daher kann auch die Kontext-sensitive Halbwertszeit nur Anhaltswerte für die Aufwachzeit nach einer Anästhesie geben.

Target-Controlled Infusion

Im Gegensatz zu den volatilen Anästhetika, deren Konzentration im Plasma und am Wirkort über die endexpiratorische Konzentration abgeschätzt werden kann, ist dies bei den intravenösen Anästhetika zurzeit noch nicht möglich. Aus diesem Grund wurden Infusionspumpen entwickelt, die anhand von Computersimulationen die Konzentrationen eines Anästhetikums am Wirkort (target, daher Target-Controlled Infusion) berechnen. Dabei wird zur Dosierung an der Pumpe die erwünschte Konzentration gewählt (vergleichbar dem Wählen der Konzentration am Vapor) und die Pumpe steuert die verabreichte Menge anhand der Berechnungen im zugrundeliegenden Modell. Es sind verschiedene pharmakokinetische Modelle für eine individuell angepasste möglichst optimale Dosierung entwickelt worden, von denen keines bislang allgemeine Akzeptanz gefunden hat. Anhand von Konzentrationsmessungen im Blut wurde gezeigt, dass zwischen berechneter Konzentration und gemessener Konzentration Abweichungen von +/- 20% auftreten können [11].

Biotransformation

Viele Medikamente und insbesondere Anästhetika/Hypnotika sind relativ lipophil. In vielen Fällen werden sie daher im Körper durch Biotransformation zu mehr polaren, hydrophilen Substanzen umgewandelt, die dann leichter über die Nieren oder seltener über den Gastrointestinaltrakt eliminiert werden können. Biochemische Reaktionen, die im Rahmen einer Biotransformation auftreten, werden im Allgemeinen in zwei Typen eingeteilt, *Phase I - und Phase II - Reaktionen*.

Phase I-Reaktionen sind sogenannte *Umwandlungsreaktionen*, bei denen funktionelle Gruppen zugänglich oder eingefügt werden, wie zum Beispiel eine Hydroxyl-, Säure- oder Aminogruppe. Diese Reaktionen erleichtern dann den zweiten Schritt, der in einer Konjugationsreaktion besteht. Durch die Konjugation wird eine stark hydrophile Gruppe in das zu eliminierende Molekül eingefügt. Beide Typen von Reaktionen können sequentiell aber auch einzeln ablaufen. In der Anästhesie verwendete Medikamente, die stark einer Biotransformation unterliegen, sind Opioide, Benzodiazepine, Lokalanästhetika, Muskelrelaxantien, Barbiturate, Propofol aber auch Inhalationsanästhetika. Schon vor der endgültigen Elimination einer Substanz aus dem Körper werden viele Substanzen durch die Biotransformation funktionell eliminiert. Bekannt ist dies zum Beispiel vom Remifentanil, dessen Hauptprodukt der Biotransformation, die Remifentanilsäure, nur noch 5000-mal schwächer wirksam ist, als Remifentanil selbst [12].

Wesentliches Enzymsystem der Phase I-Reaktionen ist das Cytochrom P450 (CYP) System, eine Superfamilie von membrangebundenen Enzymen, die sowohl endogene wie exogene Substanzen metabolisieren. Sie werden auch als Monooxygenasen bezeichnet, da sie ein einzelnes Sauerstoffatom in ein Molekül einfügen. CYP katalysiert Hydroxylierungen, N-Desalkylierungen und O-Desalkylierungen. Beim Menschen sind mehr als 50 CYPs beschrieben worden, die entsprechend ihrer Sequenzhomologie klassifiziert werden. Neben dem CYP System werden Phase I-Reaktionen auch durch weitere Enzyme katalysiert, wie Alkohol-Dehydrogenasen, Aldehyd-Dehydrogenasen, Monoaminoxidasen und Xanthin-Oxidase. Zu den Phase II-Enzymen gehören Glucuronyltransferase, Glutathion-S-Transferase, N-Acetyltransferase und Sulfotransferase. Wie der Name der einzelnen Enzyme besagt, werden verschiedene Glukoronide, Schwefelsäure, Essigsäure, Methylgruppen oder Glutathion in das zu eliminierende Molekül eingefügt. Der Transport der entstandenen Produkte wird auch als Phase III der Biotransformation bezeichnet, spielt für die meisten Substanzen jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

Interaktionen

Bei der Durchführung einer Anästhesie werden immer mehrere Medikamente innerhalb kurzer Zeit gegeben. Viele Patienten, insbesondere ältere Menschen, nehmen daneben regelmäßig aufgrund von Begleiterkrankungen noch weitere Medikamente ein, wie Antihypertensiva, Antazida, Schilddrüsenhormone etc. Ein 65-jähriger Patient nimmt durchschnittlich fünf Medikamente regelmäßig ein, die Anzahl nimmt mit ansteigendem Lebensalter weiter zu [13]. Die Wahrscheinlichkeit, dass es zu Arzneimittelinteraktionen kommt, ist daher gerade bei älteren Menschen, die sich einer Operation unterziehen und insbesondere, wenn sie intensivmedizinisch behandelt werden müssen, besonders hoch. Arzneimittelinteraktionen können auf pharmakodynamischer oder auf pharmakokinetischer Ebene auftreten.

Pharmakodynamische Interaktionen liegen vor, wenn sich Substanzen unmittelbar in ihrer Wirkung beeinflussen. Ein typisches Beispiel ist die potenzierende Wirkung von Sedativa und Alkohol. Pharmakodynamische Interaktionen können aber auch genutzt werden. Von den α_2 -Adrenozeptoragonisten Clonidin und Dexmedetomidin ist bekannt, dass sie den Bedarf an anderen Sedativa/Hypnotika um bis zu 40% bzw. 90% senken und damit Nebenwirkungen reduziert werden können [6]. Unerwünscht ist dagegen die Wirkverstärkung von ACE Inhibitoren und Kalium-sparenden Diuretika. Bei der gleichzeitigen Applikation kann es zu lebensbedrohenden Hyperkaliämien kommen [14]. Auch die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und ASS kann zu unerwünschten Interaktionen führen. Bei Patienten, die ASS zum Beispiel aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder einer Stentimplantation erhalten, kann Ibuprofen die durch ASS inhibierte Thromboxan-A₂-Synthese durch eine Bindung an COX-1 verhindern und somit eine Thromboseneigung unterstützen.

Häufiger als direkte pharmakodynamische Interaktionen sind pharmakokinetische Interaktionen, insbesondere am oben bereits beschriebenen CYP System. Daneben spielen Interaktionen bei der Aufnahme, der Verteilung und der Elimination eine Rolle. Allen Interaktionen ist gemeinsam, dass das Ausmaß nur schwer abzuschätzen ist und allgemeine Regeln zur Dosierung bislang nicht verfügbar sind.

Auf der Ebene der Resorption sind vor allem Membrantransportproteine interessant. Solche Multidrug-Effluxtransporter wie das P-Glykoprotein sind für den Transport von Substanzen aus der Zelle zuständig. Eine bekannte Interaktion ist die deutliche erhöhte Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gleichzeitiger Verabreichung von Verapamil [15].

Interaktionen beim Metabolismus sind häufige Ursachen von Medikamenteninteraktionen. Das CYP System ist beim Menschen für Phase I Reaktionen von mehr als der Hälfte aller Medikamente zuständig. CYP Enzyme, die ein besonders hohes Spektrum an Substraten aufweisen, sind häufig Ziele von Interaktionen. Dies gilt vor allem für CYP3A4, so dass bei Medikamenten, die über diese CYP metabolisiert werden, besondere Vorsicht gelten sollte [15]. Dazu gehören zum Beispiel das Verapamil und das Ketoconazol, das aufgrund seiner ausgeprägten Hemmung der CYP3A4 in der klinischen Prüfung von Arzneistoffen eingesetzt wird. Auch Nahrungsmittel können zu einer Beeinflussung der Metabolisierung von Medikamenten führen. So enthalten Zitrusfrüchte wie Grapefruit Naringin, das die CYP3A4 potent hemmen kann. Bei Freiwilligen, die ein Glas Grapefruitsaft getrunken hatten, kehrte die Bioverfügbarkeit von Midazolam erst nach drei Tagen auf Normalwerte zurück [16]. Eine weitere wichtige Interaktion betrifft Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol und den Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel. Clopidogrel wird als Prodrug durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Ist CYP2C19 jedoch zum Beispiel durch Omeprazol inhibiert, kann Clopidogrel keine Wirksamkeit entfalten und es können thrombotische Verschlüsse von Stentimplantaten auftreten. Statt Omeprazol sollte Patienten, die Clopidogrel erhalten, daher besser Pantoprazol verabreicht werden.

Die Anzahl an Medikamenten und deren vielfältige Wirkungen auf die unterschiedlichen Enzymsysteme macht einen Überblick sehr schwer. Daher ist es im Einzelfall nur nach intensiven Recherchen möglich, Interaktionen von Medikamenten zu vermeiden. Abhilfe kann hier nur durch Datenbanken geschaffen werden, mit denen mögliche Interaktionen möglichst schon bei der Verordnung von Medikamenten spätestens aber im perioperativen oder intensivmedizinischen Umfeld erkannt werden.

Mechanismen der Wirkung von Anästhetika

Die funktionelle Koordination von Zellfunktionen erfordert eine Kommunikation zwischen individuellen Zellen in verschiedenen Geweben und Organen. Dabei kommen unterschiedlichste Kommunikationswege in Betracht. Aneinander angrenzende Zellen sind zum Beispiel über spezielle direkte Verbindungen,

sogenannte Gap Junctions, miteinander verbunden. Weit voneinander entfernte Zellen kommunizieren mittels *extrazellulärer Signalmoleküle* wie Hormonen oder Neurotransmittern. Effekte in der Zielzelle werden durch Bindung von *Transmittern* an Rezeptoren hervorgerufen, die wiederum direkt oder indirekt über *Second-messenger Systeme* eine intrazelluläre Signalkaskade hervorrufen. Anästhetika und viele in der Anästhesie verwendete Substanzen greifen in die zelluläre Kommunikation ein und verändern sie. Für das Verständnis der Wirkung von Anästhetika sind Kenntnisse der zellulären Signaltransmission und -transduktion unerlässlich.

Generell wird zwischen drei extrazellulären Signaltypen unterschieden, dem *autokrinen Signalweg*, bei dem eine Zelle mit sich selbst kommuniziert (z.B. Wachstumshormon), dem *parakrinen Signalweg*, bei dem Zellen mit anderen Zellen in der näheren Umgebung kommunizieren, wie zum Beispiel mittels Neurotransmittern in der synaptischen Transmission, oder dem *endokrinen Signalweg*, bei dem Transmitter synthetisiert werden, die im Allgemeinen über das Kreislaufsystem in weiter entfernte Bereiche des Körpers transportiert werden.

Signaltransduktion

Die Reizantwort auf ein extrazelluläres Signal wird über spezifische Rezeptoren determiniert, die wiederum weitere Signalkaskaden induzieren. Ob und wie eine Zelle auf extrazelluläre Signalsubstanzen reagiert, wird daher ausschließlich über das jeweilige Vorhandensein von spezifischen Rezeptoren determiniert. Rezeptoren können sowohl an der Zelloberfläche (zum Beispiel Katecholamine, Aminosäuren), als auch intrazellulär (zum Beispiel Steroidhormone) vorhanden sein.

Bindet sich ein Ligand an einen Rezeptor der Zelloberfläche, wird das Signal über die Zellmembran in das Zellinnere weitergeleitet. Durch die Bindung des Liganden wird im Rezeptormolekül eine Konformationsänderung hervorgerufen, die zum Beispiel zur Öffnung eines Ionenkanals (zum Beispiel nikotinerge Acetylcholinrezeptoren), zur Bindung von intrazellulären Enzymen am Rezeptor (zum Beispiel Proteinkinasen) oder zur Bindung von weiteren speziellen Proteinen (zum Beispiel G-Protein gekoppelte Rezeptoren) führt. Nicht selten haben gleiche Neurotransmitter unterschiedliche Wirkungen in unterschiedlichen Geweben, je nach Rezeptortyp, an den sie binden. So führt Acetylcholin in der Muskelzelle von Skelettmuskeln zu einer Kontraktion, aber zu einer Relaxierung von glatter Muskulatur.

Drei Typen von Rezeptoren an der Zellmembran werden unterschieden: Ligand-gesteuerte Ionenkanäle, G-Protein gekoppelte Rezeptoren und Rezeptor-gekoppelte Enzymsysteme.

Ligand-gesteuerte Ionenkanäle sind im Wesentlichen für die schnelle Signaltransduktion verantwortlich. Durch die Bindung eines Transmitters kommt es zur Öffnung oder Schließung eines Rezeptor-integralen Ionenkanals, damit zu einer Potentialänderung der Zellmembran und damit zu einer Fortleitung des Signals. Klassisches Beispiel für einen Ligand-gesteuerten

Mai 2019 · Leipzig

Ionenkanal ist der nikotinerge Acetylcholinrezeptor. G-Protein gekoppelte Rezeptoren gehören zu der größten Familie von Rezeptoren, die eine Vielzahl von verschiedenen Transmittern binden können, wie zum Beispiel Hormone, Neurotransmitter und lokale Mediatoren. Beispiele sind Katecholaminrezeptoren oder Opiatrezeptoren. Die Gruppe der Rezeptor-gekoppelten Enzymsysteme ist eine sehr heterogene Gruppe von Rezeptoren, die bei Bindung eines Transmitters zu einer Änderung der Aktivität von verschiedenen intrazellulären Enzymen führen. Beispiele sind Phosphatasen oder Tyrosinkinasen.

Durch die Aktivierung von vielen Rezeptoren kommt es zu einer Änderung von intrazellulären Second-messenger-Systemen, Substanzen, deren intrazelluläre Konzentration engmaschig geregelt ist und die über kurzfristige Konzentrationsänderung verschiedene intrazelluläre Funktionen regeln. Bekannte Second-messenger sind cAMP, cGMP, Inositolphosphate aber auch Calcium.

Sowohl von intravenösen, als auch von volatilen Anästhetika ist mittlerweile bekannt, dass sie die zelluläre Signaltransduktion auf der Ebene von Rezeptoren an der Zelloberfläche, aber auch durch Bindung an Rezeptoren und Enzymsysteme im Zellinneren potent beeinflussen können [17,18].

Sensitivität auf Anästhetika

Während die Dosis eines Anästhetikums, nicht zuletzt aufgrund sehr variabler Faktoren im Bereich der Pharmakokinetik, sehr stark variieren kann, ist die Variabilität der Konzentration von Anästhetika im Plasma oder noch besser direkt in der Biophase nicht nur durch eine geringe interindividuelle Schwankungsbreite gekennzeichnet, sondern darüber hinaus findet sich eine ebenfalls sehr geringe Variabilität innerhalb verschiedener Spezies. Dies wurde schon sehr frühzeitig erkannt und war wegweisend bei der Formulierung der sogenannten Meyer-Overton-Regel, die besagt, dass die Wirkstärke eines Anästhetikums anhand seiner Löslichkeit in einer Fettemulsion beschrieben werden kann. Die geringe Variation der Wirkstärke von Anästhetika auch bei verschiedenen Spezies wurde als Hinweis auf einen evolutionär schon sehr früh entstandenen und im Verlauf stark konservierten Wirkort von Anästhetika interpretiert. Verschiedenste Theorien wurden entwickelt, wo ein solcher Wirkort zu finden sei [17]. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass Rezeptoren wie Acetylcholinrezeptoren, NMDA-Rezeptoren oder GABA-Rezeptoren bevorzugte Ziele von Anästhetika sind. Mittels molekularbiologischer Methoden konnten Bindungsstellen von Anästhetika an den verhältnismäßig großen Molekülstrukturen von Rezeptoren beschrieben werden. Ein Durchbruch gelang Anfang der 2000er Jahre, als gezeigt wurde, dass durch gezielte Mutationen im Bereich der vermuteten Bindungsstelle von Benzodiazepinen oder Etomidat eine relative Unempfindlichkeit erzeugt werden konnte. Mäuse, denen mittels knock-in die Mutation vermittelt wurde, waren in Gegenwart von Konzentrationen von Diazepam oder Etomidat, bei denen Kontrolltiere bereits anästhesiert waren,

wach und reagierten adäquat. Mit diesen Ergebnissen wurde erstmals demonstriert, dass sich Anästhetika nicht nur an einer bestimmten Stelle eines Rezeptorproteins binden, sondern darüber hinaus, dass eine Manipulation dieser Bindungsstelle nicht nur zu einer geringeren Affinität, sondern auch zu einem Wirkverlust führt und die so beschriebene Bindungsstelle ein relevanter Wirkort für Anästhetika ist. Einschränkung ist allerdings zu bemerken, dass es trotz einiger Hinweise noch unklar ist, ob diese für intravenöse Anästhetika gezeigten Ergebnisse auch auf die anscheinend deutlich unspezifischer wirkenden Inhalationsanästhetika übertragbar sind.

Signaltransmission

Aus zahlreichen Untersuchungen, die die Wirkung von Allgemeinanästhetika auf die Fortleitung von Aktionspotentialen an Axonen oder Dendriten bzw. an den daran beteiligten Ionenkanälen studierten, ist bekannt, dass Allgemeinanästhetika in klinischen Dosierungen, im Gegensatz zu den Lokalanästhetika, auf deren Wirkmechanismen hier nicht eingegangen werden soll, nur geringe Effekte ausüben. Anhand der derzeit verfügbaren Daten erscheint es daher unwahrscheinlich, dass Natrium- oder Kaliumkanäle primäre Wirkorte von Allgemeinanästhetika darstellen. Ähnlich wie Natrium- und Kaliumkanäle werden Calciumkanäle durch klinische Konzentrationen von Anästhetika nicht wesentlich beeinflusst.

Pharmakogenetik

Über lange Zeit wurden Medikamente und nicht zuletzt auch Anästhetika aufgrund von empirischem Wissen nach einfachen Kriterien wie Alter, Gewicht, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen verabreicht und dosiert. Dass auch genetische Faktoren einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Toxizität haben können, wurde erstmals an Geschlechtsunterschieden und Ethnizität erkannt. In der täglichen anästhesiologischen Routine spielen genetische Aspekte bis zum heutigen Tag aber noch eine sehr geringe Rolle.

In der Anästhesiologie war einer der ersten Hinweise auf genetische Ursachen von Nebenwirkungen die verlängerte Wirksamkeit von Succinylcholin bei Patienten, die unter einer autosomal rezessiv vererblichen Minderaktivität von Plasma-cholinesterase litten [19]. Diese und andere Erkenntnisse waren der Grundstein für die Erkenntnis, dass angeborene genetische Veränderungen zu einer geänderten Wirksamkeit und einem geänderten Nebenwirkungsspektrum von Medikamenten führen können. Der Begriff der Pharmakogenetik wurde Ende der 1950er Jahre erstmals verwendet [20]. Etwa zur selben Zeit wurde auch erkannt, dass die Maligne Hyperthermie eine genetische Ursache hat, die sich autosomal dominant vererbt. Schon frühzeitig wurde postuliert, dass ca. 50% der Sterblichkeit durch Nebenwirkungen von Medikamenten durch ein genetisches Screening auf entsprechende Prädispositionen verhindert werden könnte [21].

Auch wenn der Begriff der Pharmakogenetik heute mehr für den Einfluss der traditionellen Vererbungslehre auf die Wirkung von Medikamenten gebraucht wird und Pharmakogenomik häufiger im Kontext des Einflusses des gesamten Genoms auf die spezifischen Effekte von Medikamenten, sagen die beiden Begriffe im Wesentlichen das Gleiche aus und sind austauschbar.

Aus dem *Human Genome Project* haben wir gelernt, dass Menschen ca. 30–35000 Gene besitzen, von denen jedes durchschnittlich 3–5 Proteine kodiert. Bei drei Milliarden Basenpaaren pro Genom erscheinen die Möglichkeiten für genetische Variationen daher nahezu unbegrenzt. Polymorphismen können ein oder mehrere Basenpaare betreffen, von Duplikaten bis zu Deletionen. Die häufigsten Polymorphismen sind Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNP). Die Korrelation von bestimmten Merkmalen eines Phänotyps mit dem jeweiligen Genotyp wird mit Methoden der Bioinformatik vorgenommen. Bei Polymorphismen, die die Wirkung von Medikamenten betreffen, wird eine Prädisposition eines sonst gesunden Patienten häufig erst nach der Verabreichung des Medikaments erkannt. Die Ursachen für eine veränderte Medikamentenwirkung können ebenfalls vielfach sein, von Veränderungen der Pharmakodynamik bis hin zu den vielfältigen Einflussmöglichkeiten im Bereich der Pharmakokinetik, von denen Veränderungen im Metabolismus von Medikamenten mit Abstand die häufigste Ursache darstellen. Die zunehmenden Kenntnisse der genetischen Ursachen von Medikamentenunverträglichkeiten oder Medikamenteninteraktionen werden letztlich dazu führen, dass auch im anästhesiologischen Alltag zunehmend mehr Informationen vorliegen, die für eine erfolgreiche, nebenwirkungsarme Prozedur erforderlich sind.

Genetische Varianten, die für Anästhesisten interessant sein können, betreffen im Wesentlichen den Metabolismus von Medikamenten. Obwohl eine Vielzahl von genetischen Varianten von CYP2D6 bekannt sind, sind nur vier davon für ca. 97% aller Mutationen bei Weißen zuständig. Dazu gehört unter anderem die Dealkylierung von Codein und Morphin, so dass ca. 10% aller weißen Menschen keine Analgesie nach Gabe dieser Opiode verspüren. Bei Menschen asiatischen oder afrikanischen Ursprungs ist dies nur in ca. 2% der Fall.

Ethnische Unterschiede können anhand der Verbreitung bestimmter Polymorphismen innerhalb von Subpopulationen erklärt werden. Mit der zunehmenden Globalisierung, Fernreisen, aber auch der zunehmenden Vermischung von ursprünglich weit entfernten Bevölkerungsgruppen wird die Verbreitung unterschiedlicher Polymorphismen, die zunächst nur auf bestimmte Populationen begrenzt waren, immer häufiger. Es ist davon auszugehen, dass wir mit zunehmenden Kenntnissen auch im perioperativen Bereich immer mehr mit pharmakogenetischen Problemstellungen konfrontiert werden. Dazu gehört auch, dass es immer bedeutsamer wird, genaue Datenerhebungen zu Komplikationen und Nebenwirkungen von Medikamenten vorzunehmen und diese bestimmten gefährdeten Patientengruppen zuzuordnen.

Literatur

1. Eger EI, 2nd, Koblin DD, Harris RA et al: Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg* 1997;84:915–918
2. Prys-Roberts C: Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987;59:1341–1345
3. Motsch J, Roggenbach J: [Propofol infusion syndrome]. *Anaesthesist* 2004;53:1009–1022
4. Mapleson WW: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Prys-Roberts C, Hugg CC, Hrsg. *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Malden, Mass.: Blackwell Scientific; 1984
5. Shafer SL, Stanski DR: Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992;76: 327–330
6. Tonner PH, Paris A. [alpha2-Agonists in anesthesia and intensive care]. *Pharm Unserer Zeit* 2011;40:474–479
7. Vinik HR, Kissin I: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86: 1307–1311
8. Schnider TW, Minto CF: Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug action. In: Evers AS, Maze M, Hrsg. *Anesthetic Pharmacology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004
9. Schwilden H, Tonner PH, Ropcke H: [The predictability of inspiratory and endexpiratory concentrations of isoflurane and enflurane using pharmacokinetic models and interindividual variability]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1990;25:317–321
10. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76: 334–341
11. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB et al: Evaluation of the predictive performance of a ‚Diprifusor‘ TCI system. *Anaesthesia* 1998;53 Suppl 1:61–67
12. Scholz J, Steinfath M: [Is remifentanyl an ideal opioid for anesthesiologic management in the 21st century?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996;31:592–607
13. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C et al: Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2008;37:96–101
14. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS et al: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551
15. Cascorbi I: Drug interactions - Principals, examples and clinical consequences. *Dt Arztebl* 2012;109:546–556
16. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et al: Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:121–129
17. Tonner PH: Wirkmechanismen von Anästhetika. *Anaesthesiol Intensivmed* 2006;47:265–282
18. Roth SH, Miller KW, Orser BA et al: Unlocking the Mechanisms of Anesthesia. *Anesth Analg* 2016;123:1070–1071
19. Kalow W: Familial incidence of low pseudocholinesterase. *Lancet* 1956;2:576
20. Vogel F: Moderne Probleme in der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilk* 1959;12:65
21. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E et al: Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286:2270–2279.

