



Dosierungsprinzipien intravenöser Anästhetika auf pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Grundlage*

Dosing principles of intravenous anaesthetics based on pharmacokinetics and pharmacodynamics

H. Schwilden, J. Fechner und Ch. Jeleazcov

Anästhesiologische Klinik, Experimentelle Anästhesiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. J. Schüttler)

Die Zertifizierung der Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen. Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei.

► **Zusammenfassung:** Der Partialdruck bzw. die Konzentration eines Anästhetikums am Ort der Wirkung ist die maßgebliche Determinante für die Intensität der beabsichtigten therapeutischen Wirkung. Im Allgemeinen gilt, je höher die Konzentration desto stärker die Wirkung. Für die Praxis der Dosierung von Anästhetika besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen den i.v. Anästhetika und den inhalativen Anästhetika in der Art und Weise ihrer Verabreichung. Inhalationsanästhetika werden traditionell mit Hilfe eines Verdampfers appliziert, d.h. der Frischgasfluß wird mit der gewünschten Konzentration (Partialdruck) des Inhalationsanästhetikums konditioniert. I.v. Anästhetika werden als Medikamentenmenge in die systemische Zirkulation verabreicht, und es bedarf der Kenntnis eines Verteilungsvolumens, um selbst im Steady-State die erzielte Konzentration am Ort der Wirkung abzuschätzen. Ein solches Verteilungsvolumen wird üblicherweise durch pharmakokinetische Analysen bestimmt. Auf Grund der hohen zeitlichen Dynamik, welche die Narkosemittelapplikation im Gegensatz zu steady-state Dosierungen bei chronischen Erkrankungen aufweist, reichen pharmakokinetische Betrachtungen im Steady-State jedoch keineswegs aus. Vielmehr bedarf es differenzierter Untersuchungen, um detailliert den Konzentrationsverlauf in Abhängigkeit von der Anästhetikagabe zu beschreiben.

Hierzu haben sich Kompartiment-Modelle als ein zwar vereinfachender, aber zutreffender und hilfreicher Ansatz sowohl in der Forschung als auch in der Praxis etabliert. Diese Modelle eignen sich vorzüglich, in Computersimulationen den durch fiktive Dosierungsschemata erzeugten mutmaßlichen Konzentrationsverlauf zu visualisieren. Mindestens ebenso wertvoll für die klinische Praxis ist jedoch die umge-

kehrte Anwendung dieser Modelle, nämlich die Berechnung des Dosierungsschemas, wenn die gewünschte Konzentration oder der Konzentrationsverlauf vorgegeben werden. Sog. TCI-Systeme (Target Controlled Infusion) stellen eine interaktive Realisation dieser Dosiermethode dar. Diese Systeme bestimmen auf der Grundlage eines pharmakokinetischen Modells und des verflossenen Dosierungsverlaufs diejenige Infusionsrate als Funktion der Zeit, die modellmäßig erforderlich ist, um die gewünschte Zielkonzentration des Anästhetikums aufrecht zu erhalten. In jüngerer Zeit werden TCI-Systeme entwickelt, die neben den rein pharmakokinetischen Größen auch pharmakodynamische Aspekte in das Modell integrieren, um den zeitlichen Verzug (Hysterese) des Wirkungsverlaufs zum Konzentrationsverlauf im Blut zu berücksichtigen.

Dieser Beitrag charakterisiert und beschreibt die wichtigsten pharmakokinetisch-pharmakodynamischen Kenngrößen, die eine rationale Bestimmung einfacher Dosierungsgrößen wie initiale Bolusdosierung („loading dose“) oder Erhaltungsdosierung für eine therapeutische steady-state Zielkonzentration ermöglichen, die aber auch für das prinzipielle Verständnis der modernen interaktiven modellbasierten Dosierungsmethoden wie TCI erforderlich sind.

► **Schlüsselwörter:** Lineare Pharmakokinetik – Verteilungsvolumen – Clearance – BET-Schema – Target Controlled Infusion (TCI).

► **Summary:** The partial pressure or the concentration of an anaesthetic at the site of its action is the major variable that determines the intensity of the desired therapeutic effect. In general, the higher the

* Rechte vorbehalten

► concentration the stronger the effect. For the dosing of an anaesthetic there is a major difference in the mode of administration of intravenous and inhaled agents. The latter are traditionally administered by vaporizers, which condition the fresh gas with the desired concentration/partial pressure of the anaesthetic vapour. Intravenous anaesthetics are administered as a given amount of drug, and an accurate knowledge of the volume of distribution is needed to estimate the concentration of the drug at its site of action, even under steady-state conditions. The distribution volume is commonly determined by pharmacokinetic analysis. Due to the rapid dynamics of the application of anaesthetics as compared with steady-state dosing in chronic diseases, consideration of steady-state pharmacokinetics alone does not suffice. Instead various different approaches are needed to appropriately describe the course of concentration as a function of the course of drug administration.

Although a simplifying approach, compartment models are nevertheless now established as valid and helpful in both research and clinical practice. These models are well suited for use in computer simulations for visualizing the presumptive course of concentration resulting from a fictive drug-dosing schedule. For clinical practice the reverse use of the model, namely determination of the dosing schedule needed to achieve the desired course of concentration, is of equal value. So-called TCI systems (Target Controlled Infusion) represent an interactive implementation of this dosing method. On the basis of the pharmacokinetic model and the time course of the dose already given, these systems determine the infusion rate as a function of time needed to maintain the target concentration of the anaesthetic. TCI systems are now being developed which integrate not only purely pharmacokinetic variables but also pharmacodynamic aspects into the model, to take account of the hysteresis between the course of the effect and that of the concentration in the blood.

This paper characterizes and describes the major pharmacokinetic – pharmacodynamic parameters that permit the rational determination of simple dose parameters such as the ‘loading dose’ or ‘maintenance dose’ for a therapeutic steady-state concentration, but which are also necessary for an understanding of the principles of such modern interactive model-based dosing methods as TCI.

► **Keywords:** Linear Pharmacokinetics – Distribution Volume – Clearance – BET Scheme – Target Controlled Infusion (TCI).

Einleitung

Die therapeutisch optimale Anwendung und Verabreichung von Anästhetika wird heute durch die Beantwortung zweier grundsätzlicher Fragen beschrieben: Welche Konzentration bzw. welcher Partialdruck des Medikamentes am Ort der Wirkung führt zu dem gewünschten Effekt und wie kann diese Konzentration erreicht und aufrecht erhalten werden. Obgleich die wissenschaftlichen Konzepte von Pharmakodynamik und Pharmakokinetik erst in der 2. Hälfte des letzten Jahrhunderts systematisch bearbeitet wurden, hatte schon im Jahre 1846 Rudolf Buchheim (1820-1879) diese beiden Probleme im Vorwort zur deutschen Bearbeitung von Jonathan Pereira's Handbuch der Heilmittellehre [1] angesprochen. Heute wird im englisch-sprachigen Schrifttum der bekannte Aphorismus:

„Pharmacodynamics is
what the drug does to the body
and
Pharmacokinetics is
what the body does to the drug“,

gerne zur Erläuterung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik herangezogen.
Die Pharmakokinetik bietet also den Rahmen, das Problem zu bearbeiten, wie ein Anästhetikum zu dosieren ist, um einen gegebenen Konzentrationsverlauf zu erzielen, während im Rahmen der Pharmakodynamik die Frage zu beantworten ist, welche Konzentration angestrebt werden soll.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik eines Arzneimittels wird im Wesentlichen durch zwei physiologische Grundprozesse bestimmt: Verteilung und Elimination.

Verteilung

Bei den Verteilungstransportprozessen kann man unterscheiden zwischen dem konvektiven Transport durch das zirkulierende Blut zu den Geweben und dem Transport in die Gewebe und aus den Geweben. Beim Transport vom Blut in die Gewebe ist zu unterscheiden zwischen passivem Transport (z.B. Diffusion) und aktivem Transport, durch spezielle Transportsysteme (Abb. 1). Für viele nicht natürlicherweise im Körper vorkommende Substanzen (Xenobiotica), wie z.B. einige Inhalationsanästhetika, wird man annehmen dürfen, dass der Transport vom Blut in die Gewebe passiv durch Diffusion erfolgt und aktive Transportprozesse nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Verteilung hängt von einer Reihe von Faktoren ►

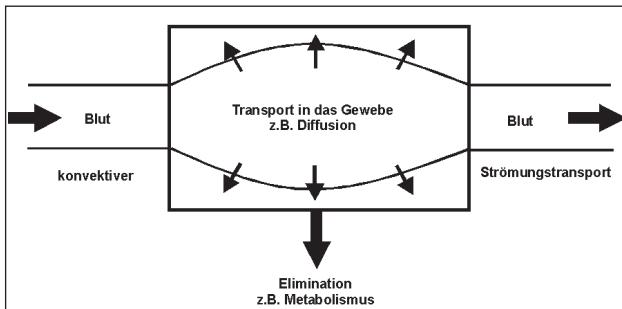


Abb. 1: Die Verteilung von Anästhetika im Körper erfolgt durch den konvektiven Strömungstransport des Blutes zu den Geweben und die Transportprozesse vom Blut in die Gewebe. Hierbei ist zwischen aktiven und passiven Transportprozessen zu unterscheiden. Für kleinmolekulare Xenobiotika, z.B. einige Inhalationsanästhetika, ist die passive Diffusion ein wichtiger Transportmechanismus.

ab, wie z.B. der Perfusion und anatomischen Größen des Gewebes, der Bindung des Medikamentes an Plasma- und Gewebeproteine, Permeabilität der Gewebemembranen und Löslichkeit des Arzneistoffes in den verschiedenen Substanzen des Gewebes. Der Terminus „Transport in die Gewebe“ stellt eine grobe Beschreibung dar, die natürlich nicht geeignet ist, die Transportprozesse zu subzellulären Strukturen zu charakterisieren. Es gibt eine Reihe von Medikamenten, die unmittelbar durch Veränderung der Zellmembran wirken, wiederum andere, die mit in der Zellmembran eingelagerten Funktionsproteinen (e.g. Rezeptoren, Ionenkanäle) interagieren, und wiederum andere, die mit RNA oder DNA Bestandteilen im Zellinneren wechselwirken. Nach heutigem Kenntnisstand nimmt die Kausalkette der anästhesiologischen Wirkung und Wirksamkeit der allermeisten Anästhetika durch die Beeinflussung von in die Zellmembran eingelagerten Funktionsproteinen ihren Beginn.

Elimination

Unter Elimination werden die Mechanismen zusammengefasst, welche die Arzneistoffmenge im Körper reduzieren. Hierunter fallen die Ausscheidung durch Urin und Faeces, aber auch durch die Ausatemluft. Letzteres ist ein besonders wichtiger Eliminationsweg für die Inhalationsanästhetika, aber auch z.B. Propofol wird – wenn auch in weit geringeren Mengen – durch die Atemluft eliminiert. Weitere wichtige Eliminationsvorgänge sind die Metabolisierung. Hierbei steht die Leber als wichtigstes Organ im Vordergrund. Allerdings gibt es für einige Anästhetika auch extrahepatische enzymatische Eliminationwege durch z.B. Plasmacholinesterasen (e.g. Succinylcholin) oder durch unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen (e.g. Remifentanil). Daneben gibt es Substanzen, die durch chemische Reaktionen elimi-

niert werden, wie z.B. Atracurium durch die sog. Hofmann-Elimination.

Pharmakokinetische Modelle

Hinsichtlich der Pharmakokinetik kann man sich den Körper als eine parallele Anordnung der Organe und Gewebe vorstellen. Die Abbildung 2 zeigt eine Anordnung wie sie von Davis und Mapleson [2] vorgeschlagen wurde. Das vorgestellte Schema ist sowohl für intravenöse als auch für inhalative Anästhetika anwendbar. Kennt man die Blutflüsse durch die Gewebe und die Transportmechanismen vom Blut in die Gewebe, so kann das dargestellte Schema vorzüglich zur Computersimulation der Konzentrationsverläufe genutzt werden. Schon Mitte der 80iger Jahre des letzten Jahrhunderts wurden hierfür Simulationsprogramme für den PC entwickelt, allerdings vornehmlich für den Bereich der Inhalationsanästhetika. Die für die Simulation notwendigen Größen wie Perfusion der einzelnen Organe, Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und Gewebe, quantitative Beschreibung des Transportmechanismus vom Blut in die Gewebe müssen dabei im Allgemeinen durch eine Vielzahl von Untersuchungen gewonnen werden. Bei der Modellidentifikation durch repetitiv gemessene Plasmakonzentrationen oder auch durch kontinuierliche Messung der in- und endexspiratorischen Konzentration von Inhalationsanästhetika kann man in der Regel nur Modelle mit erheblich geringerer Komplexität identifizieren und typischerweise nur die Unterscheidung zwischen drei bis vier Kompartimenten erreichen.

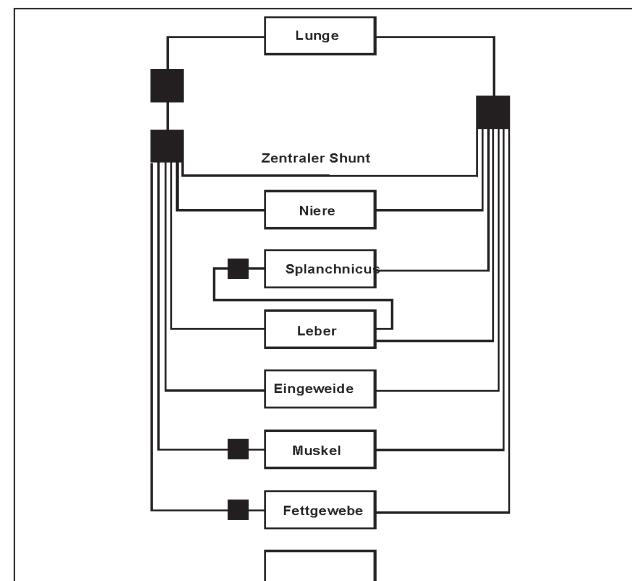


Abb. 2: Aus pharmakokinetischer Sicht lässt sich der Körper als eine im Wesentlichen parallele Anordnung von Organen und Geweben verstehen. Die Bezeichnung „Splanchnicus“ meint in diesem Zusammenhang die Gewebe des Versorgungsgebietes des nervus splanchnicus.

► Pharmakokinetische Parameter

Die spezielle Pharmakokinetik eines i.v. Anästhetikums, d.h. die Quantifizierung der Verteilungs- und Eliminationsvorgänge, wird heute im Allgemeinen angegeben durch ein pharmakokinetisches Modell und einen Satz von numerischen pharmakokinetischen Parametern [5,6]. Dabei gibt es zwei pharmakokinetische Parameter, die von hoher Relevanz für die Dosierung sind. Diese sind das Verteilungsvolumen und die Eliminationsrate des Medikamentes.

Verteilungsvolumen

Zur Narkoseeinleitung wird typischerweise eine Narkosemittelmenge der systemischen Zirkulation z.B. in Form eines i.v. Bolus oder einer Kurzinfusion zugeführt, die pharmakodynamische relevante Größe ist aber die Konzentration am Ort der Wirkung. Der numerische Zusammenhang zwischen Dosis (Arzneistoffmenge) und der Konzentration ist durch ein Volumen gegeben:

$$\text{Konzentration} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Volumen}}$$

Bei der Analyse der Pharmakokinetik wird diese Gleichung meistens in anderer Form genutzt:

$$\text{Volumen} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Konzentration}}$$

Ein typischer Ansatz zur Bestimmung des Verteilungsvolumens ist die Verabreichung einer intravenösen Dosis D als Bolus und die nachfolgende Messung der Blut- oder Plasmakonzentration $c(t)$ zu gewählten Zeitpunkten t_i (Abb. 3). Um aus diesen Messwerten ein Verteilungsvolumen zu bestimmen, hat man mehrere Annahmen zu machen. Zum einen wird angenommen, dass das Medikament homogen in diesem Volumen verteilt ist, das heißt, an jeder Stelle des Volumens herrscht die gleiche Konzentration, und die Blutprobe ist repräsentativ für dieses

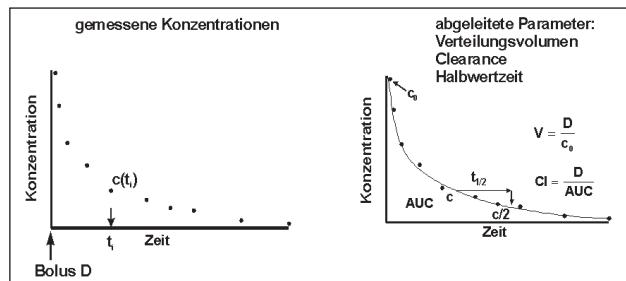


Abb. 3: Grundlage der Erarbeitung pharmakokinetischer Modelle ist die Messung von Pharmakakonzentrationen im Blut („Blutspiegel“) in ihrem zeitlichen Verlauf. Besonders einfach wird die Analyse, wenn das Pharmakon als intravenöser (i.v.) Bolus appliziert wird. Bolus bezeichnet hierbei die Gabe einer bestimmten Menge eines Medikamentes in einem idealtypisch infinitesimalen Zeitintervall.

Volumen. Da nun der Arzneistoff eliminiert wird, kennt man in aller Regel nicht die Menge, die sich zu einem beliebigen Zeitpunkt t in diesem Volumen befindet, und damit ist das Verhältnis Menge/Konzentration nicht bestimmbar. Nur am Anfang, also unmittelbar nach Applikation des Bolus zum Zeitpunkt $t=0$, kann man davon ausgehen, dass die Menge gleich der Dosis D ist. Im Allgemeinen liegen zum Zeitpunkt $t=0$ jedoch keine Konzentrationsmessungen $c_0=c(0)$ vor, so dass c_0 durch eine geeignete Extrapolation gewonnen werden muss. Das Volumen V , welches durch den Quotienten $V=D/c_0$ bestimmt wird, heißt initiales Verteilungsvolumen. Es bezeichnet das offensichtliche Volumen, in dem sich das Anästhetikum anfänglich verteilt. Diese Abschätzung des initialen Verteilungsvolumens setzt voraus, dass das Medikament homogen verteilt ist. Es ist jedoch zu bedenken, dass die Mischung durch die Blutzirkulation einige Zeit benötigt, so dass diese Abschätzung des Verteilungsvolumens über die Größe c_0 nur eine grobe Näherung ist, die in einer Reihe von Fällen zu einer Unterschätzung der Größe des Verteilungsvolumens führen kann. Das initiale Verteilungsvolumen ist im Allgemeinen derjenige pharmakokinetische Parameter mit dem größten Bestimmungsfehler.

Aus diesem Grunde könnte es angeraten sein, das Verteilungsvolumen bei einer länger dauernden Dosierung zu bestimmen. Je länger jedoch die Applikation des Pharmakons erfolgt, umso stärker nähert man sich dem Fließgleichgewicht (Steady-State) zwischen den verschiedenen Körperkompartimenten und eine Differenzierung zwischen diesen wird immer weniger möglich.

Clearance

Im Steady-State ist die Menge, die pro Zeiteinheit dem Körper zugeführt wird, gleich der Menge, die aus dem Körper eliminiert wird. Zur Aufrechterhaltung des Steady-State ist die Dosierungsrate praktisch immer umso größer, je höher die Konzentration des Anästhetikums ist. Bei der sog. linearen Pharmakokinetik besteht eine direkte Proportionalität zwischen Applikationsrate und Konzentration im Steady-State. Die lineare Pharmakokinetik ist dadurch charakterisiert, dass eine Verdopplung der Dosierung eine Verdopplung des Konzentrationsverlaufs bewirkt. Den Proportionalitätsfaktor zwischen der Infusionsrate im Steady-State und der Konzentration bezeichnet man als Clearance (Cl).

$$\text{Infusionsrate} = \text{Clearance} \times \text{Konzentration im Steady - State}$$

Die Clearance hat die Dimension Volumen pro Zeiteinheit. Die Clearance kann man sich als das

► fiktive Blutvolumen (z.B. ml) vorstellen, aus dem pro Zeiteinheit (z.B. min) die Substanz vollständig eliminiert wird. Jedem Mediziner ist dieses Konzept von der sog. Kreatinin-Clearance her bekannt, die als Indikator für die Nierenfunktion benutzt wird.

Verteilungsvolumen und Clearance sind elementare pharmakokinetische Begrifflichkeiten, die unmittelbar mit der Dosierung von i.v. Anästhetika verbunden sind. Das bekannte klinische Konzept mit einer Einleitungsdoxis („loading dose“), die anästhetisch wirksame Konzentration zu erzielen und diese mit einer Erhaltungsdosierung („maintenance dose“) aufrecht zu erhalten, hat in den pharmakokinetischen Größen Verteilungsvolumen und Clearance die quantitativen Determinanten zur Berechnungsgrundlage.

Als Prinzip kann man formulieren:

$$\text{Einleitungsdoxis} = \text{Verteilungsvolumen} \times \text{gewünschter Konzentration}$$

$$\text{Erhaltungsdosis} = \text{Clearance} \times \text{gewünschter Konzentration}$$

Dies ist jedoch nur das Prinzip, im Einzelnen ist jeweils zu diskutieren, welches Verteilungsvolumen gemeint ist, welche Clearance gemeint ist und was unter gewünschter Konzentration (an welchem Ort in welcher Höhe) zu verstehen ist.

Darüber hinaus muss dieses Prinzip den klinischen Belangen angepasst werden. Insbesondere was die unerwünschten Wirkungen der Substanzen angeht, ist es häufig nötig, titrierend und einschleichend die gewünschte Konzentration anzustreben, und nicht instantan durch einen Bolus.

Die Clearance spielt eine ganz wichtige Rolle bei der Dosierung im Steady-State. Wenn ein Steady-State hergestellt ist, ist die Clearance die einzige pharmakokinetische Kenngröße, deren Kenntnis erforderlich ist, um die kontinuierliche Infusionsrate für die Aufrechterhaltung dieses steady-state Zustandes zu bestimmen. Praktisch ist es jedoch so, dass man während einer typischen Narkosedauer von z.B. 2 h einen Steady-State nicht erreicht. Zu Beginn der Ära der modellbasierten Dosierungsbestimmung hatte man versucht, möglichst schnell einen Steady-State zu erzielen, um dann die Möglichkeit zu haben, durch eine einfachste Dosierungsweise, nämlich eine konstante kontinuierliche Infusion, diesen Zustand aufrecht zu erhalten. Diesen manifesten Vorteil erkauft man sich allerdings mit zwei manifesten Nachteilen. Zum einen waren die erforderlichen Einleitungsdoxisen so groß, dass hohe initiale Blutkonzentrationen mit dem Potential entsprechender Nebenwirkungen resultierten, zum anderen ist der Steady-State derjenige Zustand, der mit der längsten Aufwachzeit verbunden ist. Die den heutigen TCI-Systemen unterlie-

genden Dosierungsstrategien sind darauf ausgelegt, diese Nachteile zu vermeiden und soweit als möglich den pharmakokinetischen Steady-State zu vermeiden und trotzdem die Narkosetiefe gleichmäßig aufrecht zu erhalten.

Da man heute den pharmakokinetischen Steady-State während der Narkose vermeidet, ist es nützlich, andere Methoden zur Bestimmung der Clearance zu haben als über die Dosierung im Steady-State. Es kann gezeigt werden, dass die Clearance über das Verhältnis von Dosis zur Fläche unter der Kurve des Konzentrationsverlaufs bestimmt wird.

$$Cl = \frac{D}{AUC}$$

Hierbei bezeichnet AUC die Fläche unter der Blutspiegelkurve (Area Under the Curve), die durch die Gabe einer Arzneistoffmenge der Gesamtdosis D erzeugt wurde. Dabei spielt es keine Rolle, wie die Dosis D appliziert wurde, ob als einzelner Bolus oder als eine konstante Infusion über eine gewisse Zeit oder als repetitive Bolusdosierung.

Voraussetzung für die Gültigkeit dieser einfachen Beziehung zwischen Clearance, Dosis und AUC ist nicht nur die Linearität der Pharmakokinetik (Verdopplung der Dosis verdoppelt den Konzentrationsverlauf), sondern auch deren Zeitunabhängigkeit. Unter Zeitunabhängigkeit wird in diesem Zusammenhang verstanden, dass die Messergebnisse, z.B. des Konzentrationsverlaufs, unabhängig davon sind, wann die Messungen durchgeführt wurden, ob die Applikation morgens oder abends, am Freitag oder am Dienstag, im Sommer oder im Winter erfolgte. Diese Zeitunabhängigkeit ist in der klinischen Praxis jedoch nur in grober Näherung gegeben. Wir unterliegen alle in unseren physiologischen Funktionen einer circadianen Rhythmus, des Weiteren können Änderungen der Hämodynamik und des Flüssigkeits- und Blutvolumens zeitlich sich schnell ändernde Randbedingungen schaffen, die die Annahme der Zeitunabhängigkeit verletzen. Die unerwarteten Wiederanstiege von Fentanyl-Plasmakonzentrationen [12], z.B. im Aufwachraum oder nach Verlegung aus dem Aufwachraum mit konsekutiver unbemerkt Hypoxie, dürfen unter dem Begriff „silent death“ zu dem prominentesten Beispiel einer Verletzung der Annahme der Zeitunabhängigkeit der Pharmakokinetik gehören.

Aufgrund der Physiologie der Arzneimittelelimination trifft es in vielen Fällen zu, dass die Arzneimittelmenge, die pro Zeiteinheit eliminiert wird, nicht

- nur im Steady-State durch das Produkt aus Clearance und Konzentration gegeben ist, sondern für jeden beliebigen Zeitpunkt t gilt, Clearance x Plasmakonzentration ist gleich der pro Zeiteinheit eliminierten Menge. Dadurch ist es möglich, eine Massenbilanz zwischen der applizierten Menge, der insgesamt eliminierten Menge und der im Volumen V verbliebenen Menge aufzustellen.

Kompartimentmodelle

In der Abbildung 4 sind diese Mengenverhältnisse des Anästhetikums im zeitlichen Verlauf visualisiert.

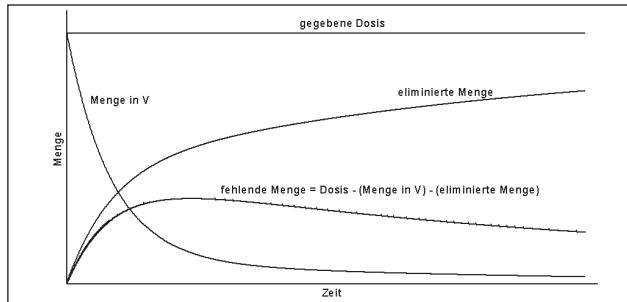


Abb. 4: Geht man von einem einzelnen Volumen V aus, in welches ein Anästhetikum appliziert wird, so lassen sich zwei Mengenverläufe des Pharmakons bestimmen; die jeweilige Menge in dem Volumen V (=gemessene Konzentration x Volumen V) sowie die kumulativ eliminierte Menge (= zeitliche Integration der Eliminationsraten= (gemessene Konzentration x Clearance)). Die Summe dieser beiden Mengen ergibt aber bei fast allen Anästhetika nicht die gegebene Dosis, sondern es verbleibt eine fehlende Menge, wie eingezeichnet. Diese Menge muss sich offenbar außerhalb des Volumens V befinden. Hierdurch werden Mehr-Kompartimentmodelle begründet.

Massenbilanz

Das Massenerhaltungsgesetz erfordert, dass zu jedem Zeitpunkt die Gesamtdosis D gleich der Summe der Substanz im Körper plus der kumulativ eliminierten Substanzmenge ist. Subtrahiert man von der Gesamtdosis die exponentiell abfallende Menge im Volumen V und die kumulativ eliminierte Menge, so verbleibt der in Abbildung 4 fett dargestellte Mengenverlauf, der weder in V ist noch ausgeschieden wurde. Offensichtlich handelt es sich hier um eine Menge, die sich in einem anderen Teil des Körpers befindet als das durch V repräsentierte Volumen. Die Konsequenz dieser Massenbilanz ist, dass wir den Körper hinsichtlich der Pharmakokinetik der i.v. Anästhetika als ein System mehrerer Volumina aufzufassen haben. Man wird auf diese Weise zu dem Ansatz der sog. Mehr-Kompartiment-Modelle geführt. Diese Modelle machen zusätzliche spezifische Annahmen darüber, wie das Medikament zwischen den Kompartimenten verteilt wird und wie es eliminiert wird.

Die verbreitesten pharmakokinetischen Modelle für i.v. Anästhetika sind sog. mammilliäre Zwei- oder Drei-Kompartiment-Modelle, die aus einem sog. zentralen Kompartiment oder Verteilungsvolumen bestehen und einem oder zwei sog. peripheren Kompartimenten oder Verteilungsvolumina. Diese Modelle heißen deshalb mammillär, weil in das zentrale Verteilungsvolumen dosiert wird, die Elimination des Anästhetikums erfolgt nur aus diesem Kompartiment und die peripheren Kompartimente sind nur mit diesem Kompartiment verbunden und nicht untereinander.

Pharmakokinetische Differentialgleichungen

Üblicherweise werden zur mathematischen Beschreibung der zeitlichen Konzentrationsverläufe einfache Differentialgleichungen benutzt, die aber in Mengen und nicht in Konzentrationen formuliert sind. Hintergrund hierfür sind die physikalischen Gesetzmäßigkeiten der Diffusion. Teilen zwei benachbarte Räume über Diffusion eine Stoffmenge miteinander aus, so besagt das Diffusionsgesetz, dass die pro Zeiteinheit ausgetauschte Stoffmenge (dm/dt) proportional der Differenz der Stoffkonzentrationen (c_1, c_2) in den beiden Räumen „1“ und „2“ ist. Bezeichnet man den Proportionalitätsfaktor willkürlich als α ergibt sich die Formel:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha(c_1 - c_2)$$

Nimmt man $\alpha > 0$ an, so ist dm/dt diejenige Menge, die von „2“ abdiffundiert und zu „1“ hindiffundiert. Bezeichnet man weiter die Volumina der Räume „1“ und „2“ mit V_1 und V_2 und die in ihnen enthaltenen Stoffmengen mit m_1 und m_2 , so resultiert die Gleichung

$$\frac{dm_2}{dt} = \frac{\alpha}{V_1} m_1 - \frac{\alpha}{V_2} m_2$$

oder mit den Abkürzungen $\alpha/V_1 = k_{12}$ und $\alpha/V_2 = k_{21}$

$$\frac{dm_2}{dt} = k_{12} m_1 - k_{21} m_2$$

welche als Differentialgleichung in m_2 aufgefasst werden kann. Die in der Pharmakokinetik als Mikrokonstanten oder Transferkonstanten bezeichneten Größen k_{12}, k_{21} etc. lassen sich offenbar als eine Kombination aus Diffusionskonstanten und Verteilungsvolumina verstehen.

Betrachtet man nunmehr ein typisches 3-Kompartimentmodell (Abb. 5) mit den Anästhetikamengen m_1 im zentralen Kompartiment, m_2 im sog. „flachen“ oder schnell äquilibrierenden peripheren Kompartiment und m_3 im sog. „tiefen“ oder langsam äqui-

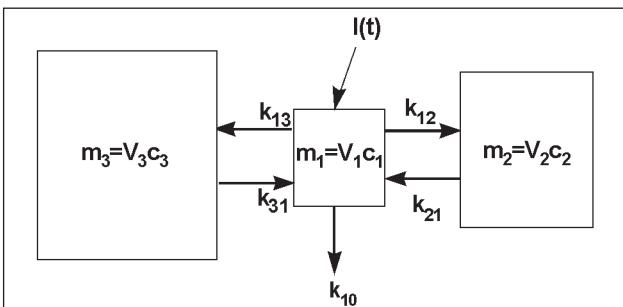


Abb. 5: Das sog. 3-Kompartimentmodell ist heute das Standardmodell für die Pharmakokinetik von i.v. Anästhetika. Es besteht aus dem zentralen Kompartiment mit dem Verteilungsvolumen V_1 und zwei sog. peripheren Kompartimenten mit den Verteilungsvolumina V_2 und V_3 , deren Benennung üblicherweise so erfolgt, dass gilt $V_2 < V_3$. Die sog. Transfer- oder Mikrokonstanten k_{ij} bezeichnen den Bruchteil der Pharmakonmenge in Kompartiment i der pro Zeiteinheit in das Kompartiment j transferiert wird. k_{10} bezeichnet hierbei die Elimination aus dem Körper. Dass die Elimination nur aus dem zentralen Kompartiment erfolgt, ist eine Modellannahme und nicht etwa das Ergebnis eines Messprozesses. Die typische Dimension der Transferkonstanten ist min^{-1} . Zum Beispiel ist die Größe $m_3(t)*k_{31}$ die Pharmakonmenge, die zum Zeitpunkt t vom Kompartiment 3 in das Kompartiment 1 pro Minute transferiert wird.

► librierenden peripheren Kompartiment, so folgen aus dem Massenerhaltungsgesetz für die Änderung der Mengen dm_i/dt in den drei Kompartimenten die drei Differentialgleichungen:

$$\frac{dm_1}{dt} = -(k_{10} + k_{12} + k_{13})m_1 + k_{21}m_2 + k_{31}m_3 + I(t)$$

$$\frac{dm_2}{dt} = k_{12}m_1 - k_{21}m_2$$

$$\frac{dm_3}{dt} = k_{13}m_1 - k_{31}m_3$$

Dabei wird angenommen, dass die Dosierung $I(t)$ des Medikamentes in das zentrale Kompartiment „1“ erfolgt. $I(t)$ bezeichnet hierbei die zum Zeitpunkt t in das Verteilungsvolumen V_1 verabreichte Menge pro Zeiteinheit. Eine Bolusgabe zum Zeitpunkt $t=0$ entspricht dabei einer Idealisierung, nämlich der Gabe der Bolusmenge in einer beliebig kleinen, infinitesimalen Zeiteinheit. In dieser Systematik wird die Bezeichnung k_{10} benutzt, um die Elimination der Substanz aus dem zentralen Kompartiment, das typischerweise die Nummer „1“ erhält, zu bezeichnen, eine andere Bezeichnung ist auch k_{el} .

Hieraus ergibt sich, dass die Änderung der gesamten Menge im Körper ($m_1+m_2+m_3$) durch die Differenz zwischen Zufuhr $I(t)$ und Elimination $k_{10}*m_1$ gegeben ist:

$$\frac{d(m_1+m_2+m_3)}{dt} = I(t) - k_{10}m_1$$

Betrachtet man diese Beziehung im Steady-State, wenn $m_1=c_1*V_1$ konstant und $I(t)=\text{konstant}$ sind und die linke und rechte Seite der obigen Gleichung gleich 0 ist, so ergibt sich, dass zwischen V_1 , k_{10} und der Clearance Cl der Zusammenhang besteht:

$$Cl = k_{10}V_1$$

Natürlich sind die Mengen $m_1 \dots m_3$ ohne besondere Vorkehrungen praktisch nie messbar. Im Regelfall ist die Konzentration im Blut bzw. Plasma die einzige messbare Größe. Die Mengen in den verschiedenen Verteilungsvolumina werden deshalb rechnerisch mit Hilfe des Verteilungsvolumens V_1 ermittelt.

Virtuelle Verteilungsvolumina

Entsprechend der Beziehung $m_i=V_i*c_i$ lassen sich fiktive oder auch sog. virtuelle Verteilungsvolumina („apparent volume of distribution“) für die peripheren Kompartimente „2“ und „3“ über die Beziehungen $m_2=V_2*c_2$ und $m_3=V_3*c_3$ definieren. Da im allgemeinen aber keine der drei Größen m_i, V_i, c_i ($i=2,3$) messbar ist, sind diese Beziehungen zunächst wenig hilfreich. Erst durch weitere Annahmen kann man zu einer Schätzung für die Volumina V_2 und V_3 gelangen.

Hierzu nimmt man an, dass im Steady-State die Konzentration in allen Kompartimenten identisch ist.

Mit den Bezeichnungen der obigen Gleichungen liegt der Steady-State dann vor, wenn die Änderungen der Mengen in den Kompartimenten (dm_i/dt) gleich Null ist. Dann gilt:

$$0 = k_{12}m_1 - k_{21}m_2$$

$$0 = k_{13}m_1 - k_{31}m_3$$

Setzt man in diese Gleichungen die Beziehungen $m_i=V_i*c_i$ ein und bedenkt, dass im Steady-State die Konzentration in allen Kompartimenten als gleich angesehen wird ($c_1=c_2=c_3$), so folgt:

$$V_2 = \frac{k_{12}}{k_{21}}V_1$$

$$V_3 = \frac{k_{13}}{k_{31}}V_1$$

Die Summe der drei Volumina ist das offensichtliche Gesamtverteilungsvolumen, es wird auch als das Verteilungsvolumen im Steady-State V_{ss} bezeichnet.

$$V_{ss} = V_1 + V_2 + V_3$$

Im Allgemeinen sind die peripheren Verteilungsvolumina V_2 und V_3 meist erheblich größer als das zentrale Verteilungsvolumen V_1 . Verteilungsvolumina sind weniger durch die Anatomie bestimmt als vielmehr durch das Verteilungsverhalten der Substanzen. Die physiko-chemische Löslichkeit der Sub-

► stanz in den verschiedenen Geweben ist eine maßgebliche Determinante für die Größe des Verteilungsvolumens.

Die Bestimmung der Verteilungsvolumina setzt darüber hinaus die Annahme der homogenen Verteilung der Substanz voraus. Dies ist nur eine grobe Näherung an die Wirklichkeit. Die anatomischen Korrelate der verschiedenen Verteilungsvolumina können deshalb erheblich andere Größenordnungen aufweisen. Initiale Verteilungsvolumina liegen großenordnungsmäßig für viele i.v. Anästhetika zwischen einigen wenigen Litern und einigen Zehnlitern, während die Verteilungsvolumina im Steady-State maßgeblich durch die Lipophilie der Substanzen geprägt ist. Eine Reihe von neueren Muskelrelaxantien haben typischerweise kleine V_{ss} z.B. ca 8 l für Atracurium. Unter den Opiaten hat Remifentanil mit ca. 20 l das kleinste V_{ss} , während Fentanyl mit ca. 200 l schon an die Größenordnung von Propofol mit einem $V_{ss}=240$ l heranreicht. Die größten Verteilungsvolumina weisen Inhalationsanästhetika mit einer Größe von bis zu einigen tausend Litern auf.

Polyexponentielle Dispositionsfunktion

Wie in Abbildung 6 dargestellt, fallen die Konzentrationen im Blut nach der Gabe eines Bolus multiexponentiell ab. Den Blutspiegelverlauf nach einem Bolus bezeichnet man auch als Dispositionsfunktion. Die Anzahl der verschiedenen Exponenten, die zur adäquaten Beschreibung des Blutspiegelabfalls $c(t)$ benötigt wird, stimmt mit der Anzahl der Kompartimente des unterlegten Kompartimentmodells überein. Für ein 3-Kompartiment-Modell (Abb. 5) ergibt sich somit ein tri-exponentieller Blutspiegelverlauf $c(t)$:

$$c(t) = \frac{D}{V_1} (Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}); A + B + C = 1;$$

Es ist eine ungeschriebene Konvention, dass die Exponenten α, β, γ der Größe nach geordnet werden, γ also der kleinste Exponent und damit die langsamste Zeitkonstante ist. Den Parametersatz ($A/V_1, B/V_1, C/V_1, \alpha, \beta, \gamma$) bezeichnet man auch als pharmakokinetische Hybridparameter. Prinzipiell ist es gleich, ob man sich zur Beschreibung der Pharmakokinetik der Hybridparameter oder der Mikrokonstanten bedient, sie lassen sich jeweils ineinander umrechnen. Ge-wisse Probleme sind jedoch einfacher in der einen Form formulier- und lösbar, andere in der anderen Form. Mit jedem Exponenten werden üblicherweise verschiedene Prozesse assoziiert. Mit dem ersten Exponenten (α -Phase) wird die schnelle Verteilung in das flache periphere Kompartiment verbunden und mit der β -Phase die Verteilung in das tiefe periphere

Kompartiment, während die γ -Phase mit der Elimination in Verbindung gebracht wird (Abb. 6).

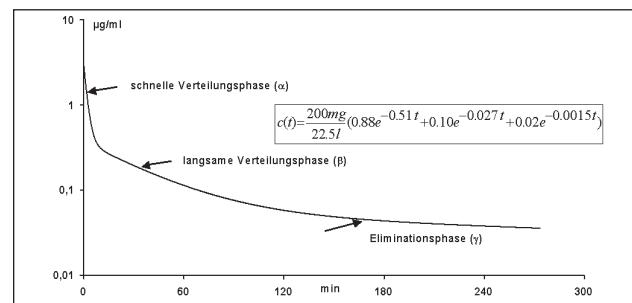


Abb. 6: Idealtypischer Verlauf der Blutspiegel von Propofol nach einem i.v. Bolus von 200 mg. Die eingezeichnete Formel beschreibt den polyexponentiellen Kurvenverlauf, hierbei wird die Zeit t in Einheiten von Minuten gemessen.

Modellbasierte Dosierungsprinzipien

Der einfachste Fall der Dosierung eines i.v. Anästhetikums ist die kontinuierliche Applikation mit einer konstanten Infusionsrate oder die repetitive Gabe von Bolus. Abbildung 7 zeigt den Konzentrationsverlauf während und nach einer Applikation mit einer konstanten Infusionsrate von 4 mg/min, 8 mg/min und 16 mg/min sowie ein fiktives therapeutisches Fenster. Die unterlegten pharmakokinetischen Daten sowie das therapeutische Fenster entsprechen in etwa den Gegebenheiten von Propofol. Die Infusionsrate von 4 mg/min entspricht ca. der Rate,

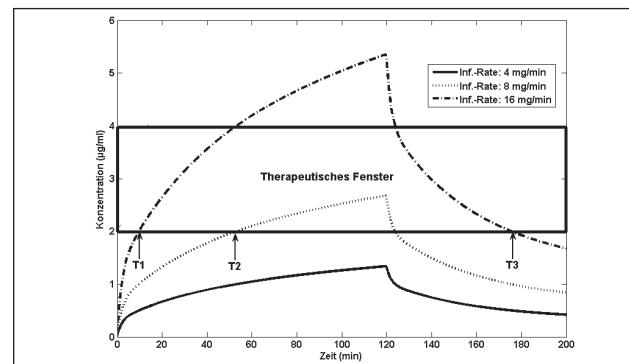


Abb. 7: Konzentrationsverlauf eines fiktiven Anästhetikums bei Dosierung mit konstanter Infusionsrate von 4 mg/min, 8 mg/min und 12 mg/min. Das fiktive therapeutische Fenster und die pharmakokinetischen Gegebenheiten entsprechen ungefähr Propofol. Die Infusionsrate von 4 mg/min entspricht der steady-state Infusionsrate um eine therapeutische Konzentration von 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ aufrecht zu erhalten. Aufgrund der fehlenden „loading dose“ wird dieses Niveau selbst nach einigen Stunden nicht erreicht. Diese könnte fälschlicherweise zu der Interpretation führen, dass die Substanz unwirksam ist. Bei den beiden höheren Infusionsraten könnte man zu den Schlüssen kommen „...die Substanz flutet ganz langsam an“ (8 mg/min) bzw. „...die Substanz kumuliert stark“, (16 mg/min).

► die zur Aufrechterhaltung einer steady-state Plasmakonzentration von 3.3 µg/ml erforderlich ist. Wie man aus der Abbildung erkennt, erreicht man innerhalb mehrerer Stunden nicht das therapeutische Fenster. Ohne die Kenntnis der pharmakokinetischen Verhältnisse wäre die naive Interpretation, dass die Substanz wirkungslos ist bzw. in dieser Dosierung wirkungslos ist. Verdoppelt man die Dosis, erreicht man zwar das therapeutische Fenster, aber erst nach mehr als 50 min bei Zeitpunkt T2. Die naive Interpretation könnte sein, „...die Substanz flutet ganz langsam an“. Gibt man die vierfache Infusionsrate, erreicht man zwar das therapeutische Fenster bereits nach 5 - 10 min, aber man hat einen deutlichen „Überhang“ mit Aufwachzeiten von 1 Stunde und mehr, mit der naiven Interpretation „...die Substanz weist eine ausgeprägte Kumulation auf“. Versteht man unter Kumulation das stetige Ansteigen der Konzentration unter einer konstanten Applikationsrate, so kumuliert jedes Anästhetikum. Ob dies zu klinischen Konsequenzen führt und ggf. zu welchen, hängt sehr von den konkreten Umständen ab und kann – wie gerade dargelegt – zu gänzlich unterschiedlichen naiven Interpretationen führen. Die Kenntnis der Bedeutung pharmakokinetischer Größen und ihrer quantitativen Ausprägung führt hier zu einem klareren Verständnis und rationaleren Interpretationen.

Mit dem zentralen Verteilungsvolumen V_1 und der Clearance Cl sind wichtige Größen für die Bestimmung der Dosierung eines i.v. Anästhetikums gegeben.

Bolus- und Erhaltungsdosis

Möchte man z.B. für ein gewisses Anästhetikum eine Konzentration im Blut von c_0 einstellen, so kann dies erreicht werden durch die Gabe eines initialen Bolus der Größe $D_0 = V_1 \cdot c_0$. Für die Aufrechterhaltung ergibt sich eine konstante Infusionsrate $I_0 = Cl \cdot c_0$. Legt man die in Abbildung 6 dargestellten pharmakokinetischen Größen von Propofol [7] zugrunde, so ist $V_1=22.5$ l und die $Cl = 1.3$ l/min. Um eine Konzentration von $c_0=3$ µg/ml zu erzielen, ist mithin ein Bolus von 67.5 mg und eine Erhaltungsdosierung von 3.9 mg/min erforderlich. Führt man eine Computersimulation dieser Dosierungsstrategie durch, erzielt man den in der Abbildung 8 dargestellten Konzentrationsverlauf. Zwar wird initial der erwünschte Blutspiegel erreicht, aber die konstante Infusionsrate ist über lange Zeit nicht in der Lage, die steil abfallenden Blutspiegel zu kompensieren. Der Anstieg der Konzentration über die Zeit erfolgt mit sehr geringer Geschwindigkeit. Ursächlich hierfür ist, dass unmittelbar nach dem Bolus das Medikament in die peripheren Verteilungsvolumina verteilt wird, die im

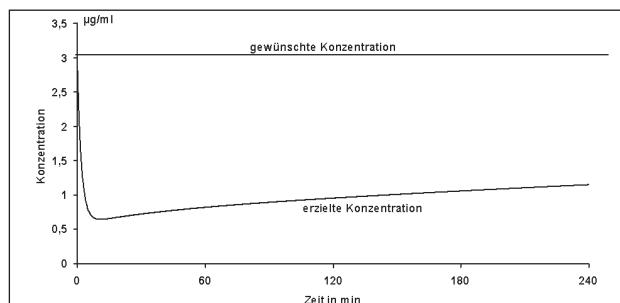


Abb. 8: Möchte man eine gewünschte Konzentration dadurch erzielen und aufrecht erhalten, indem man einen Bolus appliziert, welcher im zentralen Verteilungsvolumen die gewünschte Konzentration herstellt, und führt man in der Folgezeit kontinuierlich die Erhaltungsinfusionsrate für den Steady-State zu ($\text{Clearance} \times \text{gewünschte Konzentration}$), so erzielt man keineswegs einen konstanten Blutspiegel. Ursächlich hierfür ist die Verteilung des Anästhetikums in die peripheren Verteilungsvolumina, die damit dem zentralen Verteilungsvolumen erhebliche Anästhetikamengen entziehen.

Vergleich zum zentralen Kompartiment ein ungleich größeres Reservoir darstellen. Diese Reservoirs nehmen solange die Substanz auf, bis Gleichgewichtsbedingungen hergestellt sind. Zum Vergleich, wenn im vorgestellten Beispiel bei einer Konzentration von 3 µg/ml 67.5 mg Substanz in V_1 sind, dann ist unter steady-state Bedingungen in den peripheren Kompartimenten V_2 und V_3 ungefähr das 25 fache gespeichert. Im Steady-State sind also bei einem Blutspiegel von 3 µg/ml ca. $67.5 \text{ mg} + 25 \cdot 67.5 \text{ mg} = 1755 \text{ mg}$ gespeichert. Dieser sog. „body load“ muss dem Körper zugeführt werden, wenn man den Gleichgewichtszustand erreichen will. Möchte man den Gleichgewichtszustand schnell erreichen, muss diese Menge der systemischen Zirkulation schnell zugeführt werden. Da die gesamte Menge in allen Kompartimenten über das kleine zentrale Verteilungsvolumen zugeführt werden muss, sind die induzierten Maximalblutspiegel umso höher, je schneller dies geschieht.

Je höher die Blutspiegel, umso ausgeprägter können jedoch die unerwünschten Wirkungen sein. Hinsichtlich der Dosierung stellt sich also ein Optimierungsproblem.

BET – Schema

Um eine konstante Blutkonzentration c_0 von Anfang an zu erzielen und aufrecht zu erhalten, wurde Anfang der 80iger Jahre des letzten Jahrhunderts das sog. BET – Schema entwickelt [10]. Es ging von folgenden heuristischen Überlegungen aus. Um die Konzentration c_0 in einem Volumen V_1 zu erzielen, muss diesem Volumen eine Substanzmenge $D_0=c_0 \cdot V_1$ zugeführt werden. Wird die Menge als Bolus appliziert, dann muss man in der Folgezeit diejenigen

► Prozesse kompensieren, die die Substanz veranlassen, dieses Volumen zu verlassen; das ist einmal die Elimination aus dem Körper und zum anderen der Transfer aus dem zentralen Verteilungsvolumen in die peripheren Verteilungsvolumina. Wenn die Menge D_0 im Volumen V_1 konstant gehalten wird, dann wird pro Zeiteinheit die konstante Menge $k_{10} \cdot D_0$ eliminiert. Diese Größe muss also substituiert werden, um die Menge und damit die Konzentration in V_1 konstant zu halten. Es lässt sich weiterhin zeigen, dass der Netto-Transfer von Kompartiment 1 nach Kompartiment 2 pro Zeiteinheit die Größe $D_0 k_{12} \exp(-k_{21} t)$ aufweist, ein analoger Ausdruck gilt für den Transfer von Kompartiment 1 nach Kompartiment 3. In der Summe folgt mithin:

$$I(t) = D_0 (\delta(t) + k_{10} + k_{12} e^{-k_{21} t} + k_{13} e^{-k_{31} t})$$

B E T

Es ist sofort ersichtlich, dass der Transfer-Term exponentiell abfällt. D.h. in dem Maße, in dem man dem Gleichgewichtszustand entgegenstrebt, verringert sich der Transfer vom zentralen Kompartiment in die peripheren Kompartimente. **Abbildung 9** zeigt eine graphische Darstellung des Applikationsschemas als Funktion der Zeit. Das BET-Schema ist der Ausgangspunkt für weitergehende Dosierungsüberlegungen wie die sog. Target Controlled Infusion (TCI).

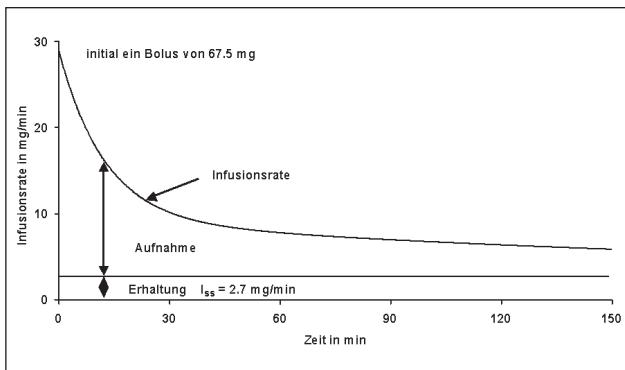


Abb. 9: Das sog. BET – Schema beschreibt das i.v. Applikations-schema, um einen gewünschten Blutspiegel konstant zu halten. Es besteht aus einem Bolus, der initial im zentralen Kompartiment die gewünschte Konzentration herstellt, sowie der Erhaltungsdosierung, die im Steady-State die pro Zeiteinheit konstante eliminierte Menge ersetzt, sowie dem Transfer in die peripheren Kompartimente. Anfänglich enthalten die peripheren Kompartimente keine Pharmakomengen, sodaß die Rückverteilung von den peripheren Kompartimenten in das zentrale Kompartiment gleich Null ist und der Nettotransfer somit maximal. In dem Maße, in dem sich die Konzentration in den peripheren Kompartimenten erhöht, erhöht sich auch die Rückverteilung in das zentrale Kompartiment und erniedrigt sich somit die Nettotransferrate. Im Steady-State ist schließlich Hinverteilung und Rückverteilung gleich und damit der Nettotransfer 0.

Konzentrationsabfall und Halbwertszeiten

Nach Beendigung der Pharmakonzufuhr fällt die Konzentration im Blut polyexponentiell. Wobei asymptotisch gesehen der kleinste Exponent den terminalen Abfall regiert, also der β -Term beim 2-Kompartiment-Modell oder der γ -Term beim 3-Kompartiment-Modell. Nachdem die schnelleren Exponentialterme abgeklungen sind, kann also das Abfallverhalten durch einen einzigen Exponentialterm beschrieben werden. Zur Charakterisierung der Geschwindigkeit des Abfalls bedient man sich der Kenngröße „Halbwertszeit“ („half life“), die üblicherweise z.B. für die γ -Phase durch $t_{1/2\gamma}$ abgekürzt wird. Die Halbwertszeit ist die Zeit, in der eine Exponentialfunktion um 50 % abgefallen ist.

$$e^{-\gamma t_{1/2\gamma}} = 1/2 \Rightarrow t_{1/2\gamma} = \frac{\ln(2)}{\gamma}$$

Die Halbwertszeit ist für monoexponentielle Kurven eine universelle Größe. Von jedem Ordinatenwert c auf der Exponentialkurve dauert es immer die Zeitspanne $t_{1/2\gamma}$, bis die Exponentialfunktion auf die Hälfte von c abgefallen ist (Abb. 3). Diese Eigenschaft macht die Halbwertszeit zu einem attraktiven Indikator zur Charakterisierung des endgültigen Verschwindens des Pharmakons aus dem Blut. Über viele Jahre wurde diese Größe in der Anästhesiologie als eine charakteristische Größe zur Beschreibung der Geschwindigkeit des Aufwachverhaltens nach Anästhetikaapplikation herangezogen. Allerdings wurde an der klinischen Relevanz dieser Größe schon Anfang der 80iger Jahre aufgrund der folgenden Überlegung Kritik geübt. Der relative Konzentrationsabfall nach einem Bolus bzw. nach Erreichen des Steady-State wird durch folgende polyexponentielle Funktion beschrieben:

nach Bolus

$$Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$$

mit den Beispieldaten

$$0.88e^{-0.51t} + 0.10e^{-0.027t} + 0.02e^{-0.0015t}$$

nach Steady – State

$$\frac{A}{\alpha} e^{-\alpha t} + \frac{B}{\beta} e^{-\beta t} + \frac{C}{\gamma} e^{-\gamma t}$$

mit den Beispieldaten

$$1.8e^{-0.51t} + 3.7e^{-0.027t} + 13.3e^{-0.0015t}$$

Nach Bolusapplikation sind also für 98 % ($= (0.88+0.10)/(0.88+0.10+0.02)$) des Konzentrationsabfalls die beiden schnelleren α - und β -Phasen verantwortlich, während nur 2 % durch die terminale γ -Phase, die eine Halbwertszeit von 460 min hat, bestritten wird. Aus dem Steady-State heraus beträgt der Abfall der α - und β -Phase dagegen nur ca. 29 % ($= (1.8+3.7)/(1.8+3.7+13.3)$) vom Gesamt-abfall, d.h. die terminale Phase trägt zu ca. 71 % zum Gesamtabfall bei (Abb. 10).

Die Bedeutung der terminalen Abfallphase für das Aufwachen aus der Narkose wird durch die terminale Halbwertszeit in hohem Maße überschätzt und

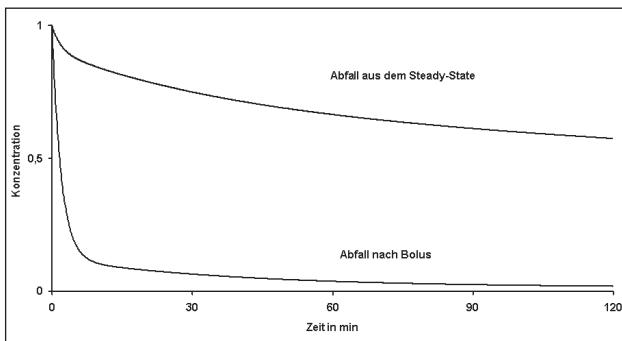


Abb. 10: Bei einem 1-Kompartimentmodell kann der Abfall der Blutspiegel nach Beendigung der Dosierung immer mit der gleichen Exponentialfunktion beschrieben werden, und die Abfallzeit von irgendeiner Konzentration c_0 auf dieser Kurve um die Hälfte auf $c_0/2$ ist immer dieselbe und wird als Halbwertszeit bezeichnet. Das gilt nicht für Blutspiegelverläufe von Anästhetika, die durch ein Mehr-Kompartimentmodell beschrieben werden müssen. Hier ist der Blutspiegelabfall nach einem Bolus am schnellsten und wird umso langsamer, je mehr sich das System dem Steady-State nähert. Aus dem Steady-State heraus ist schließlich der Blutspiegelabfall am langsamsten. Wenn man möglichst kurze Aufwachzeiten erzielen möchte, sollte man Dosierungsstrategien wählen, die möglichst das Erreichen des Steady-State vermeiden.

► ihr jeweiliger Anteil hängt davon ab, wie weit man sich während der Narkose dem Steady-State genähert hat. In der Literatur werden andere, weniger spezielle Größen zur Abschätzung der Wirkdauer herangezogen, wie z.B. die mittlere Verweildauer der Substanz im Körper MRT („mean residence time“), die definiert ist durch:

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt},$$

wobei $c(t)$ den Konzentrationsverlauf nach Bolusgabe bezeichnet. Bei der Konstruktion solcher zeitlichen Parameter, die einen Hinweis darauf geben sollen, wie lange das Anästhetikum wirkt und wie es folglich die Dauer der Aufwachphase bestimmt, hat man zu bedenken, dass nicht so sehr die Verweildauer im Körper relevant ist als vielmehr die Verweildauer am Ort der Wirkung. Viele Pharmaka insbesondere solche mit hoher Lipophilie werden lange im Fettgewebe gespeichert und nur sehr langsam aus dem Körper eliminiert, da sie aber an einem pharmakodynamisch inerten Ort sind, ist das für die Dauer z.B. der Aufwachphase vollkommen irrelevant. Typische Vertreter solcher Pharmaka sind die halogenierten Inhalationsanästhetika mit terminalen Halbwertszeiten von bis zu einigen tausend Minuten. Die sehr lange Verweildauer im Körper spielt dann für die

Dauer der Aufwachphase praktisch keine Rolle, sie kann aber unter toxikologischen Gesichtspunkten von hoher Relevanz werden. Es wurde deshalb vor einer Reihe von Jahren vorgeschlagen, eine effektive Abfallzeit (EZ) der Konzentration auf einen gewissen Prozentsatz vom Ausgangswert als Substitut für die Halbwertszeit heranzuziehen. Wie in Abbildung 10 dargestellt ist, wird diese Zeitdauer maßgeblich dadurch bestimmt, bis zu welchem Grad der Steady-State erreicht wurde. Dies hängt u.a. von der Applikationsdauer ab. Die Abbildung 11 gibt ein 1985 publiziertes Diagramm wieder [8], das die EZ₂₀ zeigt, also die effektive Abfallzeit auf 20 % vom Ausgangswert, als Funktion der Applikationsdauer für einige Inhalationsanästhetika und Etomidate.

Die EZ₅₀, also der Abfall auf 50 % vom Ausgangswert wird heute üblicherweise kontext-sensitive Halbwertszeit [3] genannt. Weil in diese Größe der initial schnellere Abfall der Konzentrationen bei Dosierungsbeendigung miteinbezogen wird, ist die kontext-sensitive Halbwertszeit immer kürzer als die terminale Halbwertszeit.

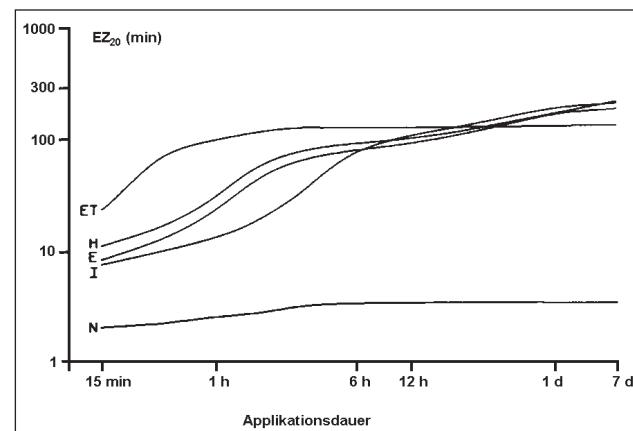


Abb. 11: Wie in der vorigen Abbildung dargestellt, erfolgt der Konzentrationabfall umso langsamer, je stärker man sich dem Steady-State genähert hat. Als effektives nicht-parametrisches Maß für die Abfallgeschwindigkeit wurde vor einigen Jahren die Effektive Abfallzeit (EZ₂₀) um 80 % auf 20 % des Ausgangswertes vorgeschlagen. Hält man eine gewünschte Konzentration über einen Zeitraum konstant (Applikationsdauer) und bestimmt dann die EZ₂₀, so verlängert sich diese Zeitdauer kontinuierlich, weil der Steady-State zunehmend erreicht wird. In der Abbildung sind Modellrechnungen für die EZ₂₀ aus dem Jahre 1981 dargestellt für die Anästhetika Etomidat (ET), Halothan (H), Enfluran (E), Isofluran (I), Stickoxidul (N).

Pharmakodynamik

Die Aufgabe der Pharmakodynamik ist die Beschreibung der Beziehung zwischen der Konzentration eines oder mehrerer Anästhetika und der Intensität eines Effektes.

Konzentrations – Wirkungs – Beziehungen

Viele Systeme weisen eine sog. „sigmoide“ Konzentrations-Wirkungskurve auf. Solche sigmoiden Kurven sind aus der elementaren Physiologie (z.B. Hämoglobin-Sauerstoff-Bindungskurve) bekannt und in vielen anderen Bereichen der belebten und unbelebten Natur vorhanden. Sie können durch die Formel

$$E(c) = E_0 \frac{c^\gamma}{c_0^\gamma + c^\gamma}$$

beschrieben werden, die auch unter dem Namen Hill-Gleichung bekannt ist. Abbildung 12 zeigt mehrere solcher Kurven für verschiedene exemplarische Werte von c_0 und γ . $E(c)$ bezeichnet hierbei den Effekt bei der Konzentration c , die Effektgröße wird bei diesem Ansatz so normiert, dass der Ausgangswert unter Normalbedingungen ($c=0$) willkürlich auf Null gesetzt wird und der maximal erreichbare Effekt mit E_0 abgekürzt wird. Man unterscheidet bei dieser Kurve drei Bereiche: Der Bereich kleiner Konzentrationen ($c < c_0$), hier ist der Logarithmus des Effektes proportional dem Logarithmus der Konzentration ($\log(E/E_0) \sim \log(c/c_0)$). Der Bereich großer Konzentrationen ($c > c_0$), große Konzentrationssteigerungen führen in diesem Bereich nur zu geringen Effektsteigerungen ($E \approx E_0$). Der Bereich um c_0 herum, hier ist die Abhängigkeit des Effektes von der Konzentration am stärksten ausgeprägt. Für die Konzentration $c=c_0$ ist der Effekt halbmaximal $E(c_0) = E_0/2$, weshalb die Größe c_0 je nach Kontext auch als EC_{50} , IC_{50} oder ED_{50} abgekürzt wird. Die Konzentration zu halbmaximalem Effekt wird häufig zum Potenzvergleich herangezogen. Hier ist allerdings Vorsicht geboten, weil dieser Potenzvergleich sowohl von den gewählten Einheiten abhängt als auch von der typischen Dosierung. Das Potenzverhältnis kann anders sein, wenn die Konzentrationen in Masse/Volumen oder in Menge/Volumen ausgedrückt werden, es kann wiederum anders sein, wenn man die steady-state Infusionsraten zur Aufrechterhaltung der EC_{50} oder ihrer Vielfachen vergleicht, und dies kann wiederum verschieden sein, wenn man die Potenz anhand eines typischen Einleitungsbolus beurteilt. Ein Anästhetikum mit großer EC_{50} und kleiner Clearance kann von der benötigten Infusionsrate aus betrachtet gleich potent sein wie ein anderes mit kleiner EC_{50} aber großer Clearance, weil eben nur das Produkt $EC_{50} \times$ Clearance für die Infusionsrate zu halbmaximalem Effekt relevant ist.

Typische therapeutische Ziele können in unterschiedlichen Bereichen der Konzentration-Wirkungskurve angesiedelt sein. Betrachtet man z.B. die Muskelrelaxation, so liegt der typische therapeutische Effekt bei 90 % oder mehr des Maximal-

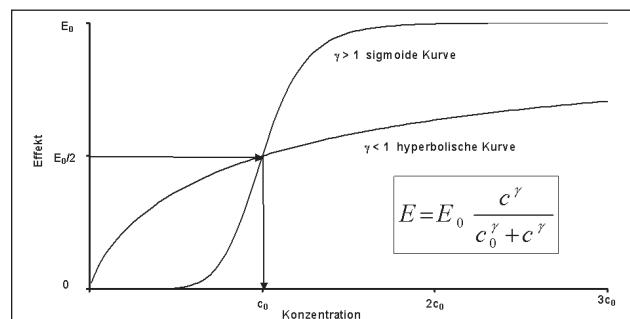


Abb. 12: Konzentrations-Wirkungskurven, die durch die sog. Hillgleichung beschrieben werden können. Der Parameter γ kontrolliert die Steilheit der Kurve, der Parameter c_0 beschreibt die Konzentration c , bei der der erzielte Effekt die Hälfte des Maximaleffektes beträgt.

effektes. Ist auf der Effektachse die anästhetische Wirkung aufgetragen, so könnte die Sedierung beim Intensivpatienten bei ca. 50 % des Maximaleffektes angesiedelt sein, während man sich beim Studium der Spurendosentoxizität von Inhalationsanästhetika im Bereich minimaler Effekte bewegt. Die Steuerbarkeit der jeweiligen Substanz ist am besten um c_0 herum, weil hier die Abhängigkeit des Effektes von der Konzentration am stärksten ist. Allerdings ist hier die Steuerung auch am schwierigsten. Bei sehr kleinen und sehr großen Effekten ist die Steuerbarkeit herabgesetzt gegenüber der Steuerbarkeit bei therapeutischen Bereichen um $E_0/2$. Die Steilheit der Kurve hängt wie in Abbildung 12 dargestellt vom Exponenten γ ab und kann wichtige Einflüsse auf das Aufwachverhalten haben. Bei den Muskelrelaxantien ist es üblich, die Zeit, die erforderlich ist, um von einem Effekt von 75 % des Maximaleffektes auf 25 % abzufallen, als „recovery index“ zu bezeichnen. Je steiler die Konzentrations-Effekt-Kurve ist, umso geringer fällt die Konzentrationsspanne aus, die durchschritten werden muss. Umso kürzer wird also die Zeit sein, die erforderlich ist, um z.B. von 75 % des Maximal-Effektes auf 25 % des Maximal-Effektes abzufallen. Eine Versteilung der Konzentrations-Wirkungskurve kann also zu einer kürzeren Aufwachzeit führen.

Biophase und Effekt-Kompartiment

Der Pharmakologe Segré hatte schon frühzeitig beobachtet [11], dass die Erhöhung des Blutdrucks dem Verlauf des Blutspiegels von Noradrenalin nur verzögert folgt. Der britische Anästhesist C.J. Hull [4] beobachtete ein solches Verhalten für die Muskelrelaxation und den Blutspiegel des Muskelrelaxans Pancuronium. Durch die Einführung einer sog. „biophase“, einem zusätzlichen Kompartiment, in das sich das Muskelrelaxans verteilt und in dem der Wirkort angenommen wird, wurde dieses Problem

► gelöst. Kurze Zeit später publizierte L. Sheiner ein wesensgleiches Konzept und nannte die Biophase Effekt-Kompartiment. Für den einfachen Fall eines pharmakokinetischen 1-Kompartimentmodell wurde zu der pharmakokinetischen Differentialgleichung eine für die Konzentration in der Biophase hinzugefügt, welche die Verzögerung berücksichtigt.

$$\frac{dm_1}{dt} = -k_{10}m_1 + I(t);$$

$$\frac{dc_b}{dt} = k_{e0}(c_1 - c_b)$$

Nimmt man an, dass die Biophase ein endliches Verteilungsvolumen hat, so verletzen die beiden obigen Gleichungen den Massenerhaltungssatz, dessen Gültigkeit nur wieder hergestellt werden kann, wenn man annimmt, dass das Verteilungsvolumen der Biophase die Größe 0 hat. Im Wesentlichen stellt das hinzugekommene Effekt-Kompartiment nichts anderes dar als eine Methode, den Blutspiegelverlauf $c_b(t)$ durch exponentielle Mittelung zu „verschmieren“, denn es gilt:

$$c_b(t) = k_{e0} \int_0^t dt' e^{-k_{e0}(t-t')} c_1(t')$$

Abbildung 13 zeigt beispielhaft wie für verschiedene Transferkonstanten k_{e0} zur Biophase der Blutspiegelverlauf nach einem Bolus regelrecht „ausgeschmiert“ wird. Je langsamer der Transfer zur Biophase erfolgt, d.h. je kleiner k_{e0} ist, umso später wird die Maximalkonzentration in der Biophase erreicht und umso geringer fällt die Höhe des Maximums aus. Die zeitliche Verzögerung der Biophase hinter den Blutspiegeln wird auch als Hysterese bezeichnet. Die Stelle des Maximums ist dabei so, dass diese immer auf dem Schnittpunkt mit der Blutspiegelkurve liegt, weil nämlich zum Zeitpunkt maximaler Biophasekonzentration der Blutspiegel und die Biophase im Fließgleichgewicht sind. Eine Methode, den Parameter k_{e0} zu bestimmen, besteht darin, nach einem Bolus der jeweiligen Substanz die Zeitdauer bis zum maximalen Effekt zu messen. Aus der Pharmakokinetik der Substanz und der Zeitdauer lässt sich k_{e0} bestimmen. Bei der Anwendung von Infusionen kommt man mit dieser Methode nicht zum Ziel, hier sind Prozeduren für die Minimierung sog. Hystereseschleifen anzuwenden.

Hysterese und repetitive Dosierung

Von großer Bedeutung für die klinische Praxis ist die Hysterese zwischen Blutkonzentration und Effekt während der Narkoseeinleitung und während der repetitiven Dosierung von Anästhetika. So kann bei der gleichzeitigen Verabreichung eines Hypnotikums

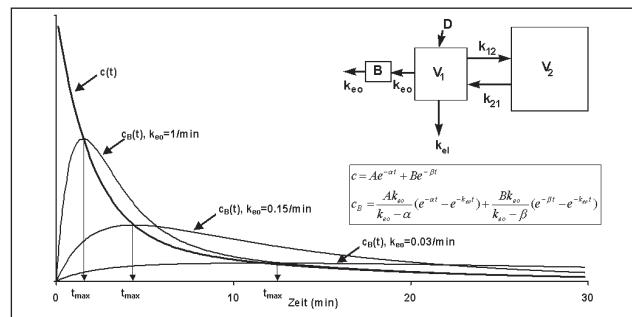


Abb. 13: Bei vielen Pharmaka tritt der Effekt häufig verzögert auf und „hinkt“ dem Blutspiegel hinterher. Modellmäßig lässt sich ein solches Verhalten durch ein sog. Biophase Kompartiment (B), auch „Effekt-Kompartiment“ genannt, beschreiben. Die eingezeichnete „Transferkonstante“ K_{e0} verletzt die Systematik der übrigen Transferkonstanten, die massebezogene Bruchteile darstellen. K_{e0} soll hier ein konzentrationsbezogener Bruchteil darstellen und eine graphische Darstellung für die Formel sein, die $c_b(t)$ beschreibt. Man beachte, dass das Maximum der Biophasekonzentration immer auf der Blutspiegelkurve $c(t)$ liegt.

und eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans zur Narkoseeinleitung die Anschlagzeit des Muskelrelaxans so lange dauern, dass zum Zeitpunkt der möglichen Intubation, die Patienten zwar vollständig muskelrelaxiert sind, die Wirkung des Hypnotikums aber schon nachlässt und die Patienten unbeabsichtigt bei Bewusstsein intubiert werden. Bei der repetitiven Bolusdosierung zur Aufrechterhaltung der Narkose kann die Hysterese ganz maßgeblich die Praktikabilität der Dosierung bestimmen. **Abbildung 14** zeigt den Verlauf des Blutspiegels eines fiktiven Medikamentes und den Konzentrationsverlauf in zwei verschiedenen Biophasen mit unterschiedlichen Transferkonstanten k_{e0} , die so gewählt wurden, dass einmal das Maximum in der Biophase nach 1 Minute erreicht wird und einmal nach 5 Minuten. Das Minimum der Konzentration bei der jeweils nächsten Bolusgabe wurde hier willkürlich auf 1 normiert. Man erkennt, dass selbst bei einer Äquilibrierungszeit von 1 Minute eine erhebliche Reduktion der Blutspiegelschwankungen erreicht wird, die noch einmal deutlich verstärkt wird bei der längeren Äquilibrierungszeit von 5 Minuten. Es ist ganz offensichtlich, dass die Biophase-Konzentration eines Anästhetikums mit einer solchen Äquilibrierungszeit sich durch repetitive Bolusgaben ohne große Ausreißer im therapeutischen Fenster halten lässt. Wollte man die Variabilität der Biophasekonzentration bei einer Äquilibrierungszeit von nur 1 Minute ähnlich beschränkt halten, müsste man wesentlich häufiger wesentlich kleinere Boli geben. Es ist dies ein wesentlicher Mechanismus, weshalb z.B. Fentanyl ohne Schwierigkeit durch repetitive Dosierung zur Narkoseaufrechterhaltung gegeben werden kann, während bei

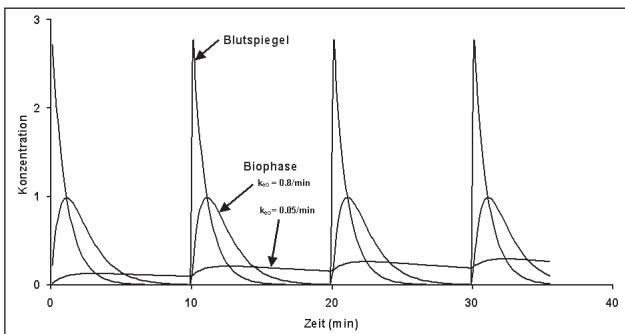


Abb. 14: Die Verzögerung durch die Biophase stellt einen wesentlichen Mechanismus dar, um starke Blutspiegelschwankungen am Ort der Wirkung zu „glätten“. Anästhetika mit ausgeprägter Hysterese zwischen zentralem Kompartiment und Biophase eignen sich deshalb besser für die repetitive Bolusdosierung zur Aufrechterhaltung der Narkose als Anästhetika mit weniger ausgeprägter Hysterese.

► Alfentanil oder noch kürzer äquilibrierenden Opiaten dies erheblich schwieriger ist und häufig die repetitive Dosierung dann durch eine kontinuierliche Infusion ersetzt wird.

Die Verknüpfung des pharmakokinetischen Modells mit dem pharmakodynamischen Modell führt zu einem integrierten pharmakologischen Modell des Anästhetikums [9], welches hervorragend geeignet ist, Dosierungsprobleme und deren Optimierung zu studieren [7].

Literatur:

1. Buchheim R. (1846) Jonathan Pereira's Handbuch der Heilmittellehre. Voß, Leipzig
2. Davis N.R., Mapleson W.W. (1981) Structure and quantification of a physiological model of the distribution of injected agents and inhaled anaesthetics. Br J Anaesth 53:399-405
3. Hughes M.A., Glass P.S., Jacobs J.R. (1992) Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. Anesthesiology 76:334-341
4. Hull C.J., Van Beem H.B., McLeod K., Sibbald A., Watson M.J. (1978) A pharmacodynamic model for pancuronium. Br J Anaesth. 50:1113-1123.
5. Hull C.J. (1991) Pharmacokinetics for Anaesthesia. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford
6. Prys-Roberts C., Hug C.C. Jr. (Hrsg.) (1984) Pharmacokinetics of anaesthesia. Blackwell Scientific, Oxford
7. Schüttler J. (1990) Pharmakokinetik und -dynamik des intravenösen Anästhetikums Propofol (Disoprivan®). Anaesth Intensivmed Bd 202, Springer, Berlin Heidelberg

8. Schwilden H., Stoeckel H., Lauven P.M., Schüttler J. (1985) In: Peter K, Brown BR, Martin E, Norlander O (Hrsg) Inhalations-anästhetika, Anaesth Intensivmed Bd. 184, pp18-26, Springer, Berlin Heidelberg

9. Schwilden H., Stoeckel H., Schüttler J., Lauven P.M. (1986) Pharmacological models and their use in clinical anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 3:175-208

10. Schwilden H. (1981) A general method for calculating the dosage scheme in linear pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 20:379-386.

11. Segre G. (1968) Kinetics of interaction between drugs and biological systems. Farmaco 23:907-918. 1183-1186

12. Stoeckel H., Hengstmann J.H., Schüttler J. (1979) Pharmacokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression. Br J Anaesth 51:741-745

Weiterführende Literatur:

Diese Arbeit lehnt sich teilweise an den Lehrbuchbeitrag an: Schüttler J., Schwilden H. Allgemeine Pharmakologie, In: Rossaint R, Werner Ch, Zwölfer B (Hrsg), Die Anästhesiologie, Springer 2004.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Dr. Helmut Schwilden
Experimentelle Anästhesiologie
Anästhesiologische Klinik
Universität Erlangen-Nürnberg
Krankenhausstraße 12
D-91054 Erlangen
Tel.: +49(0)9131 8539150 / -39151
Fax: +49(0)9131 8539161
E-Mail: schwilden@kfa.imed.uni-erlangen.de

ANTWORTEN CME

10 | 05

HEFT 10/2005

Frage 1: e	Frage 6: d
Frage 2: e	Frage 7: c
Frage 3: a	Frage 8: c
Frage 4: b	Frage 9: c
Frage 5: e	Frage 10: c

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 2/2006)

- 1. Eine lineare Pharmakokinetik liegt dann vor,**
 - a) wenn der terminale Abfall der Konzentration linear erfolgt.
 - b) wenn der Stoffaustausch zwischen den Kompartimenten durch Diffusion erfolgt.
 - c) wenn bei verdoppelter Dosis der Konzentrationsverlauf sich verdoppelt.
 - d) wenn sich bei verdoppelter Dosis die Länge der Aufwachphase verdoppelt.
 - e) wenn der Metabolismus nicht durch eine Michaelis-Menten Kinetik beschrieben wird.

- 2. Welche Aussagen treffen zu:**
 - A) das Verteilungsvolumen im Steady-State kann bei i.v. Anästhetika mehrere hundert Liter betragen.
 - B) das initiale Verteilungsvolumen ist gleich dem Plasmavolumen.
 - C) das initiale Verteilungsvolumen kann zur Bestimmung der initialen Bolusdosierung herangezogen werden
 - D) das Verteilungsvolumen des Fettgewebes braucht für Anästhetika nicht berücksichtigt werden, weil das Fettgewebe ein pharmakodynamisch inerter Ort ist.
 - E) je größer das Verteilungsvolumen, umso länger die Halbwertszeit.
 - a) alle Aussagen treffen zu
 - b) A) und C) sind richtig
 - c) C), D) und E) sind richtig
 - d) A) und E) sind richtig
 - e) nur E) ist richtig.

- 3. Zur Bestimmung der Infusionsrate zur Aufrechterhaltung einer steady-state Konzentration benötigt man die Kenntnis folgender Größen:**
 - a) nur das Verteilungsvolumen im Steady-State.
 - b) nur die terminale Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen im Steady-State.
 - c) nur das initiale Verteilungsvolumen und die mittlere Verweildauer (MRT).
 - d) nur die Clearance.
 - e) nur die Clearance und die terminale Halbwertszeit.

- 4. Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Narkosetiefe**
 - A) muss man einen steady-state Zustand erzielen.
 - B) muss man mit einer konstanten Infusionsrate dosieren.
 - C) muss man eine konstante Plasmakonzentration gewährleisten.
 - D) muss man eine Konzentration wählen, die etwa dem doppelten der EC₅₀ entspricht.
 - E) muss man bei repetitiver Bolusdosierung die gleiche Dosis im jeweils gleichen zeitlichen Abstand geben.
 - a) nur A) und B) sind richtig
 - b) nur A) und C) sind richtig
 - c) nur B) und D) sind richtig
 - d) alle sind richtig
 - e) keine ist richtig.

- 5. Welche Aussage trifft bei linearer, zeitunabhängiger Pharmakokinetik zu:**
 - a) unter AUC versteht man die Fläche unter der Konzentrationskurve nur nach Bolusapplikation.
 - b) AUC multipliziert mit der Gesamtdosis ergibt die Clearance.
 - c) die AUC ist abhängig von der Verteilung der Gesamtdosis über die Zeit.
 - d) aus Dosis und AUC kann die Clearance bestimmt werden.
 - e) Clearance dividiert durch die gewünschte Konzentration ist gleich der Erhaltungsdosierung.

- 6. Welche Aussage ist falsch:**
 - a) der Konzentrationsverlauf nach einer Bolusgabe kann für i.v. Anästhetika durch eine polyexponentielle Funktion beschrieben werden.
 - b) die kontext-sensitive Halbwertszeit ist in der Regel länger als die terminale Halbwertszeit.
 - c) die terminale Halbwertszeit wird durch den kleinsten Exponenten der polyexponentiellen Funktion bestimmt.
 - d) der initiale schnelle Abfall der Blutspiegel aus dem Steady-State ist auch durch die Elimination bedingt.
 - e) je größer das initiale Verteilungsvolumen und je größer die Eliminations-Transferkonstante (k₁₀ bzw. k_e), umso größer die Clearance.

- 7. Welche Aussagen treffen zu:**
 - A) unter Hysterese versteht man den zeitlichen Verzug zwischen Wirkung und Blutkonzentration.
 - B) unter Hysterese versteht man den zeitlichen Verzug zwischen Wirkung und Konzentration am Wirkort.
 - C) je größer die Hysterese ist, umso besser ist die Substanz für eine repetitive Bolusdosierung geeignet.
 - D) bei geringer Hysterese müssen die Substanzen mittels kontinuierlicher Infusion verabreicht werden.
 - E) die Hysterese ist eine entscheidende Kenngröße für die Steuerbarkeit einer Substanz.
 - a) nur A) ist richtig
 - b) nur B) ist richtig
 - c) C) und D) sind richtig
 - d) A), C) und D) sind richtig
 - e) A), C) und E) sind richtig.

- 8. Welche Aussage zur Konzentration-Wirkungsbeziehung trifft zu:**
 - a) der optimale therapeutische Dosierungsbereich ist das 2-3-fache der EC₅₀.
 - b) Konzentration-Wirkungsbeziehungen sind immer monoton steigend.
 - c) die Steilheit der Konzentration-Wirkungsbeziehung beeinflusst die Steuerbarkeit der Substanz.
 - d) bei Konzentrationen unterhalb der Hälfte der EC₅₀ kann der Patient in der Regel vom Aufwachraum auf die Normalstation verlegt werden.
 - e) die Infusionsrate eines Anästhetikums mit der Hälfte der EC₅₀ eines anderen Anästhetikums muss halb so groß gewählt werden, um den gleichen Effekt zu erzielen.

► 9. Welche Aussagen treffen zu:

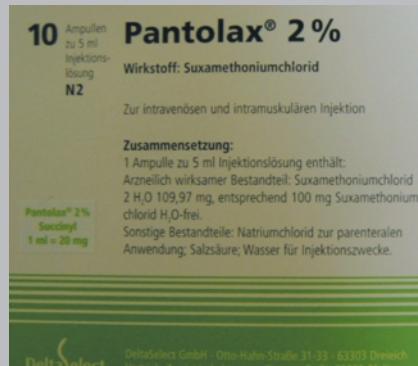
- A) die Konzentration in der Konzentrations-Wirkungsbeziehung meint diejenige am Ort der Wirkung.
- B) die Konzentration in der Konzentrations-Wirkungsbeziehung meint die Plasmakonzentration im Steady-State.
- C) zum Zeitpunkt des maximalen Effektes stehen die Konzentrationen am Ort der Wirkung und im Plasma im Gleichgewicht.
 - a) nur A) ist richtig
 - b) nur B) ist richtig
 - c) nur C) ist richtig
 - d) nur A) und B) sind richtig
 - e) alle sind richtig.

10. Welche Aussage ist falsch:

- a) bei der Dosierung von Anästhetika sind zu berücksichtigen das initiale Verteilungsvolumen, der Transfer vom zentralen Verteilungsvolumen in die peripheren Verteilungsvolumina sowie die Elimination aus dem Körper.
- b) im Steady-State hängt die Infusionsrate nur von der steady-state Konzentration und der Clearance ab.
- c) TCI ist die Abkürzung für Titrated Computer Infusions.
- d) TCI-Systeme sind nicht auf das Anästhetikum Propofol beschränkt.
- e) Mit TCI-Systemen kann man die Zielkonzentration den aktuellen Bedürfnissen anpassen. ■

Warnhinweis Gefahr der Medikamentenverwechslung

Das Präparat Pantolax® befindet sich derzeit in zwei Versionen der mitgelieferten Aufkleber im Umlauf. Während bislang rote Schrift auf gelbem Grund zur Kennzeichnung diente (CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe), sind neuere Lieferungen mit Etiketten mit grüner Schrift auf weißem Grund ausgestattet (DeltaSelect GmbH, Dreieich) (Abb.1 und 2). Dies steigert die Gefahr der Medikamentenverwechslung, die eigentlich durch die farbliche Kennzeichnung reduziert werden soll. Die Hersteller bzw. Vertreiber haben es zudem versäumt, die Anwender diesbezüglich wirksam zu informieren.



AUSWERTUNGSBOGEN

(CME 2/2006)

- ▼ An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen.

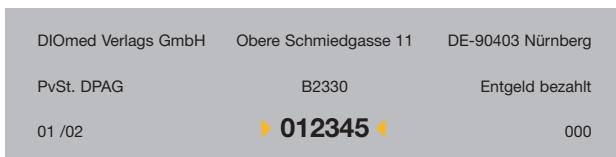
Name:
PLZ, Ort:

- ▼ Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei Angabe der Mitgliedsnummer möglich.

Tragen Sie hier Ihre Mitgliedsnummer ein:

--	--	--	--	--	--

- ▼ Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile.
Hier eine Beispieldarstellung des Aufklebers:



Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Fortbildungsbetrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert.

Tragen Sie hier Ihre Lösung ein:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
a										
b										
c										
d										
e										

Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls Sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen:
<http://cme.anaesthesisten.de>

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von den anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluss: 31.03.2006

Bitte senden Sie uns den Fragebogen online <http://cme.anaesthetisten.de> oder per Fax 0911 3938195 zurück.



DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27
 D-90419 Nürnberg
 Tel.: 0911 933780
 Fax: 0911 3938195,
 E-Mail: dgai@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>
 E-Mail: bda@dgai-ev.de
<http://www.dgai.de>

Geschäftsführung

Dr. med. Alexander Schleppers
 Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz

Sekretariat:

Monika Gugel	0911 9337811
Alexandra Hisom, M.A.	0911 9337812
E-Mail: dgai@dgai-ev.de	
E-Mail: bda@dgai-ev.de	

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
 Ass. iur. Evelyn Weis

Sekretariat:

Ingeborg Pschorr (L - Z)	0911 9337817
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)	0911 9337827
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de	

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbian / Karin Rauscher	0911 9337816
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de	
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de	

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen
 Ass. iur. Evelyn Weis
 Roritzerstraße 27
 D-90419 Nürnberg
 Tel.: 0911 9337817 oder 27, Fax: 0911 3938195
 E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
 Keltenweg 9c
 D-65843 Sulzbach
 Tel.: 06196 580441, Fax: 06196 580442
 E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
 Niedergelassener Anästhesist
 Trierer Straße 766
 D-52078 Aachen
 Tel.: 0241 4018533, Fax: 0241 4018534
 E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
 Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)