

What is the ideal narcotic for induction?

C. Dumps · D. Bolkenius

Welches ist das ideale Induktionsnarkotikum?

► **Zitierweise:** Dumps C, Bolkenius D: Welches ist das ideale Induktionsnarkotikum? Anästh Intensivmed 2021;62:209–222. DOI: 10.19224/ai2021.209

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Ideales Induktionshypnotikum – Narkotika – Sedativa – GABA_A-Rezeptoren – Pharmakodynamik – Pharmakokinetik

Keywords

Ideal Hypnotic Induction Agent – Narcotics – Sedatives – GABA_A Receptors – Pharmacodynamics – Pharmacokinetics

Zusammenfassung

Der Goldstandard zur Einleitung einer Narkose ist bis auf wenige Ausnahmen die intravenöse Verabreichung eines Opioids und eines Induktionshypnotikums. Die sich derzeit im klinischen Gebrauch befindlichen Hypnotika und Sedativa entstammen keiner homogenen chemischen Stoffgruppe. Ihre gemeinsame Schnittmenge ist jedoch die dosisabhängige Sedierung und letztlich die gewünschte Hypnose. Die Synthesierung von Propofol im Jahre 1973 und dessen klinische Einführung 1986 läuteten den Siegeszug dieser Substanz als aktuell marktbeherrschendes Sedativum und Hypnotikum ein. Neben theoretischem Wissen besteht weltweit große Empirie im risikoarmen Umgang mit dieser Substanz. Konklusiv werden die zur Verfügung stehenden pharmakologischen Alternativen Thiopental, Etomidat und Midazolam nur selten zur Narkoseinduktion eingesetzt. Jedes der aufgeführten Hypnotika verfügt jedoch über individuelle unerwünschte und oftmals unvermeidbare (Neben-)Wirkungen, die zu berücksichtigen sind. Wollte man ein ideales Induktionsnarkotikum kürten, so würde man sich die positiven Eigenschaften aller Hypnotika in einer Substanz vereint wünschen. Propofol würde sicherlich von vielen als beinahe ideal gewertet werden. In Ermangelung dieser idealen Substanz bedarf es aktuell daher der wohlbedachten Auswahl eines oder der Kombination von i.v.-Narkosemitteln. Die zwangsläufig resultierenden

Nebenwirkungen sollten Antrieb zur Forschung und zur Entwicklung neuer, noch besserer Substanzen sein. Die Tatsache, dass die gängigen Hypnotika allesamt als Generika zu günstigen Preisen verfügbar sind, trägt zur nur limitierten Anzahl an Neuentwicklungen bei. Mehrere dieser neuartigen Substanzen rechtfertigen durchaus eine weitere klinische Erprobung.

Summary

The gold standard for the induction of anaesthesia, with a few exceptions, is the intravenous administration of an opioid and an induction hypnotic agent. The hypnotics and sedatives currently in clinical use do not originate from a homogeneous chemical substance group. Yet they have a characteristic pharmacologic feature in common. The synthesis of propofol in 1973, and its clinical introduction in 1986, heralded the triumph of this substance as the currently dominating sedative and hypnotic agent. In addition to a wealth of theoretically acquired knowledge, there is a great deal of worldwide empirical studies pertaining to the low-risk use of this substance. In summary, the available pharmacological alternatives thiopentone, etomidate and midazolam are only rarely used for the induction of anaesthesia. However, each of the hypnotics mentioned has individual undesirable and often unavoidable (side) effects that must be taken into consideration. If an ideal induction anaesthetic were wanted, one would wish for a

combination of the positive qualities of all hypnotics in one substance. Propofol would certainly be considered by many as almost ideal. Due to the absence of this ideal hypnotic induction agent, a careful selection of one or a combination of narcotic drugs is necessary. The inevitably resulting side effects should be the steady impetus to research and develop new, even more ideal substances. The fact that the common hypnotics are all available as generic drugs at low prices, contributes to the limited number of new developments. Several of these novel substances in fact justify further clinical trials.

Was macht ein gutes oder ideales Induktionshypnotikum aus?

Im Rahmen einer balancierten Anästhesie werden die drei Komponenten einer Narkose

- Hypnose,
- Analgesie und
- Muskelrelaxation

mit Medikamenten verschiedener Substanzgruppen selektiv induziert. Sich überlappende Effekte der hierzu verwendeten Medikamente müssen kalkuliert werden.

Das ideale Induktionshypnotikum stellt rasch und nebenwirkungsfrei Hypnose her, wird möglichst organunabhängig eliminiert und besticht durch ein zügiges und angenehmes Erwachen.

Angemerkt sei hierbei, dass das Erwachen oftmals, insbesondere nach länger dauernden chirurgischen Eingriffen, vom verwendeten Hypnotikum zur Narkoseaufrechterhaltung abhängt. Damit allein liegt die Messlatte sehr hoch. Aus Sicht des Anästhesisten ist es wünschenswert, dass die Hypnose nach spätestens einer Kreislaufzeit suffizient ist. Die Dämpfung laryngealer und bronchialer Reflexe ist ebenso erstrebenswert. Primäres Ziel ist die **Toleranz einer pharyngealen, trachealen oder supraglottischen Instrumentierung** bei der Sicherung des Atemweges. Außerdem entscheidend

ist eine große Sicherheitsbreite. Die Dosis, bei der es zu einem Ausfall des Bewusstseins und Schmerzempfindens kommt, sollte um ein Vielfaches geringer sein als diejenige Dosis, bei der vitale Funktionen wie die Regulation des Kreislaufs, der Temperatur oder des Elektrolythaushalts kritisch beeinflusst werden (LD_{50}/ED_{50}).

Einem Patienten wird vor allem daran gelegen sein, dass er

- angenehm einschläft,
- keine Erinnerung an den Eingriff hat und
- baldmöglichst nach Beendigung der Maßnahme wieder wach und selbständig ist.

Der **Patientenkomfort** wird maßgeblich beeinflusst durch Schmerzen bei der intravenösen Verabreichung der Induktionshypnotika, unangenehme Träume oder delirante Episoden bei oder nach dem Erwachen. Insbesondere gilt es, die postoperative Übelkeit und das Erbrechen zu reduzieren. Der Gedanke an eine intraoperative Wachheit ist bei vielen Patienten Grund für große Sorgen und Ängste. Ferner spielen **ökonomische Faktoren** eine Rolle, die es im modernen anästhesiologischen Konzept zu berücksichtigen gilt. Die Steuerbarkeit einer Substanz ist nicht zuletzt daher von großem Interesse. Im besten Falle ist das Medikament hochpotent, aber nur kurz wirksam. Die Vorstellungen, welche Eigenschaften künftige Hypnotika idealerweise vereinen sollten, haben sich seit einer Veröffentlichung von Dundee 1985 nicht wesentlich verändert:

„Ideally one would like a water-soluble, non-irritant, rapidly acting, smooth induction agent, with no ant-analgesic action. Cardiovascular and respiratory depression should be minimal with normal dosage... A slight delay in onset would not be a major obstacle, provided this is predictable...“ [38].

Es resultiert konklusiv eine Fülle an Erwartungen an ein ideales Induktionshypnotikum (Tab. 1).

Erkenntnisse auf dem Weg zum idealen intravenösen Hypnotikum

Seitdem 1846 die erste öffentliche Schwefeläthernarkose publikumswirksam im Massachusetts General Hospital in Boston durchgeführt wurde, ist man auf der Suche nach dem „idealen“ Induktionshypnotikum (Tab. 2). Mit jeder pharmakologischen Neuentwicklung wie auch mit jeder erprobten Darreichungsform werden jedoch noch heute **Komplikationen** beschrieben [1]. In der Frühzeit der Verabreichung volatiler Anästhetika wurde insbesondere den **Atemwegsobstruktionen** ein nicht unerheblicher Anteil der deletären anästhesiologischen Komplikationen zugeschrieben. Arthur Ernst Guedel beschrieb 1920 erstmals 4 kaskadenartig aufeinander folgende Narkosestadien im Zusammenhang mit der inhalativen Applikation von Äther. Insbesondere das Stadium 2 stellt dabei für den Patienten eine erhebliche Gefährdung dar. Diese auch als **Exzitationsstadium** bezeichnete Phase der Hyperreflexie imponiert durch myoklonusartige Bewegungen, Würgen, Husten und mitunter Erbrechen. Wie jüngst in einem Review von Mencke et al. publiziert, beläuft sich die Inzidenz der schweren Aspiration auf 1,4–5/10.000 Narkosen. Insbesondere ist die Aspiration ätiologisch mit der Entwicklung eines ARDS verknüpft [68]. Mit der Entwicklung der ersten i.v.-Hypnotika erkannte man rasch, dass das Stadium 2 nicht gänzlich umgangen, aber deutlich verkürzt werden konnte, was einem relevanten **Sicherheitsgewinn** entsprach. Der schnelle Wirkeintritt der Barbiturate Hexobarbital (Einführung 1932) und Thiopental (Einführung 1934) war maßgeblich daran beteiligt, dass die **intravenöse Einleitung** einer Narkose zur gängigen Praxis avancierte. Dieser Vorteil brachte aber auch neue Probleme mit sich: Die Reduktion des pharyngealen Muskeltonus und die im Gegensatz zur inhalativen Induktion rasch einsetzende Apnoe wurden zentrale Herausforderungen. Fortan wurde die **Sicherung des Atemweges** ein Kernpunkt anästhesiologischer Expertise. Der theoretische Ansatz,

Tabelle 1

Anforderungen an das „ideale Induktionshypnotikum“. (Mod. nach Van Hemelrijk et al. [9], Medlock und Pandit [10] sowie Tanious et al. [11]).

Physikalische und chemische Eigenschaften	<ul style="list-style-type: none"> • hohe Stabilität der Substanz (in wässriger Lösung) • Wasserlöslichkeit • hohe Lipophilie • Lagerungsbeständigkeit ohne Kühlungsnotwendigkeit • Kompatibilität mit anderen Pharmaka oder Lösungen • Bakterizidie oder Bakteriostatik • antimykotische Eigenschaften
Pharmakodynamische und pharmakokinetische Aspekte	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzfreiheit bei Injektion • niedriges Thrombophlebitisrisiko • Unbedenklichkeit bei extravasaler oder intraarterieller Applikation • keine negative Wirkung auf Organperfusionen • möglichst organunabhängige Elimination • antiemetische, analgetische und antikonvulsive Eigenschaften • kardiorespiratorische Stabilität • kurze Wirkdauer • kurze Zeit bis zum Wirkeintritt • Dosisadaptiertes, schnelles und sanftes Erwachen (kein Hangover) = Reversibilität • unwirksame Metaboliten • unproblematische Anwendbarkeit in der Schwangerschaft bei fehlender Teratogenität und Embryotoxizität • kein Übertritt in Kolostrum und Muttermilch • mögliche Langzeitinfusion (TIVA) durch deutliche Dosis-Wirkungsbeziehung • keine Kumulationsneigung • Wirkungseintritt ohne Exzitationserscheinungen • Senkung des cerebralen Stoffwechsels, entsprechend Senkung der Hirndurchblutung, keine Steigerung des intracraniellen Druckes • periphere Vasokonstriktion durch α1-Rezeptoren • hoher therapeutischer Index (LD_{50}/ED_{50}) • ableitbarer EEG-Effekt
Wirtschaftlichkeit Nachhaltigkeit	<ul style="list-style-type: none"> • niedriger Preis • keine umweltschädigenden Einflüsse

ED₅₀: halbmaximale Effektivdosis; **LD₅₀**: halbmaximale Letaldosis; **TIVA**: Total intravenöse Anästhesie.

einen Patienten nach Narkoseinduktion und frustranter Atemwegsicherung wieder aufwachen zu lassen, erfordert die Anwendung ultrakurz wirksamer Substanzen [3,4]. Ebenfalls resultiert durch die Gabe eines Induktionshypnotikums ein Abfall des mittleren arteriellen Druckes und des Herzzeitvolumens. Die Beherrschung kardiovaskulärer Nebenwirkungen ist damit ebenso ein zeitkritischer Bestandteil anästhesiologischen Handelns geworden.

Unwiderruflich belegt ist die Kausalität zwischen längerdauerndem Blutdruckabfall und der Inzidenz an Nieren- und Myokardschäden bei kritisch Kranken [69].

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V. (DGAI) führt die Behandlung von anästhesiebedingten Hypotonien daher als zentralen Bestandteil der Qualitätsindikatoren auf, die das Outcome des Patienten beeinflussen [6]. Die Vulnerabilität des jeweiligen Patienten (aufgrund von Adipositas, Obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom, coronarer Herzerkrankung, cerebrovaskulärer Insuffizienz, Schock) für diese Nebenwirkungen muss bei der intravenösen Induktion antizipiert und individuell behandelt werden [13].

Intravenös verabreichte Hypnotika unterliegen allesamt mehr oder minder **komplexen pharmakodynamischen Wirkungsmechanismen**. Einen Über-

blick über die klinischen Effekte der Hypnotika, die nach Solt et al. in 3 Gruppen differenziert werden können, und die jeweilig zuzuordnenden molekularen Zielstrukturen liefert Tabelle 3. Neben spezifischen Wirkungen, die eng mit der chemischen Struktur des Hypnotikums zusammenhängen, finden sich unspezifische Wirkungen, die ein Ausdruck physikalischer Substanzeigenschaften sind (Lipophilie, Hydrophilie etc.). Eine Vorhersage über die entsprechende dosisadjustierte Wirkung und oft unvermeidliche Nebenwirkungen ist schwierig. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass intravenös applizierte Hypnotika im menschlichen Körper nicht in einem homogenen Verteilungsraum agieren. Mit dem Zeitpunkt der Bolusadministration beginnt zugleich die Verteilung und Elimination des Pharmakons. Die sich einstellende Plasmakonzentration ist folglich zu jeder Zeit das **Ergebnis aller pharmakokinetischen Teilprozesse**. Diese unterscheiden sich komplizierterweise sowohl interindividuell (Fast- bzw. Poor-Metabolizer) als auch intraindividuell (Krankheiten, Verletzungen, Schwangerschaft...). Metabolische Störungen infolge von Krankheiten oder exogenen Faktoren (Blutverlust, Vergiftung, Ischämie etc.) beeinflussen konsekutiv maßgeblich die Pharmakokinetik. Mit der prozessierten Elektroenzephalographie (EEG) besteht grundsätzlich eine Messmöglichkeit der **Narkosetiefe**, die aber ihrerseits spezifischen Limitationen (Hypothermie, Ischämie, Hypotonie...) unterliegt [70]. Mithilfe funktioneller MRT-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Sequenz der (De-) Aktivierung einzelner Gehirnregionen und die Veränderung ihrer Konnektivität bei Induktion und Erwachen nicht einfach spiegelbildlich bzw. „vorwärts und rückwärts“, sondern auf ganz unterschiedlichen Wegen durchlaufen werden [7]. Außerdem konnte mit der gleichen Methode gezeigt werden, dass eine Sedierung mit Dexmedetomidin funktionell dem natürlichen Schlaf gleicht, wogegen „echte“ Hypnotika wie Propofol oder Thiopental völlig andere cerebrale Aktivitätsmuster

Tabelle 2

Entwicklung der i.v. Induktionshypnotika und ausgewählte substanzspezifische Charakteristika (modifiziert nach [36]).

Hypnotikum	Rezeptor-interaktion	Einführung	Vorteil(e)	Nachteil(e)	Wissenswertes
Thiopental	GABA _A	1934	Kurzwirksamkeit Wasserlöslichkeit kardiovaskuläre Stabilität passagere Lagerbarkeit	alkalischer pH (10,6)	Zulassung bei Neonaten; Zulassung i. d. Schwangerschaft und Geburtshilfe
Methohexital	GABA _A	1961	Kurzwirksamkeit	Exzitationen	Produktionsende Jan. 2019; erneute Produktion & Vermarktung ab 2. Quartal 2021 erwartet
Ketamin	NMDA AMPA GABA _A Opioid	1970	kardiovaskuläre Stabilität, minimale Atemwegskompromittierung, ausgeprägte Analgesie in subdissoziativen Dosierungen	Halluzinationen (psychotrope Effekte)	Anwendung in der Notfallmedizin und als Koanalgetikum sinnhaft
Etomidat	GABA _A α ₂	1972	Kurzwirksamkeit kardiovaskuläre Stabilität	adrenokortikale Suppression; Exzitationen	Kontraindikation bei Sepsis
Propanidid	GABA _A	1963	Kurzwirksamkeit kardiovaskuläre Stabilität	Exzitation, Anaphylaxiegefahr durch Lösungsvermittler	x
Midazolam	GABA _A	1976	Wasserlöslichkeit Reversibilität		delirogenes Potenzial
Althesin (3:1 Mischung aus Alfaxalone und Alfadolone)	GABA _A	1976	Kurzwirksamkeit kardiovaskuläre Stabilität	Anaphylaxiegefahr durch Lösungsvermittler	x
Propofol	GABA _A GABA _B	1980	Rapid Onset Rapid Offset sanftes Erwachen	Injektionsschmerz Lipidakkumulation bakterielle Kontamination PRIS	
Fospropofol	GABA _A GABA _B	2003	Wasserlöslichkeit	Prodrug Slow Onset variable Spitzenkonzentrationen	Produktionsende (2010)

NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; **AMPA:** α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; **GABA:** γ-Aminobuttersäure; **PRIS:** Propofol-Infusions-Syndrom; x keine Zulassung mehr in der Humanmedizin.

Tabelle 3

Einteilung der Hypnotika in 3 Gruppen (modifiziert nach [22]).

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Substanzen	Etomidat, Propofol, Pentobarbital	N ₂ O, Xenon, Ketamin, Cyclopropan	Iso-/Sevo-/Desfluran, Halothan, Chloroform
Klinische Effekte	starke Hypnose, starke Amnesie, schlechte Immobilisation, EEG-Verlangsamung	schwache Hypnose, schwache Immobilisation, starke Analgesie, keine EEG-Veränderung	starke Hypnose, starke Amnesie, starke Immobilisation, EEG-Verlangsamung
Molekulare Zielstrukturen	GABA _A -Rezeptoren	NMDA-Rezeptoren AMPA-Rezeptoren Neuronale nAChR 2-porige Kalium-Kanäle	GABA _A -Rezeptoren Glycin-Rezeptoren Glutamat-Rezeptoren (NMDA und AMPA) Neuronale nAChR 2-porige Kalium-Kanäle
EEG-basiertes Narkosetiefen-Monitoring	möglich	nicht möglich	möglich

provozieren [29]. Einzelne Wirkungen wie Amnesie, Hypnose und Immobilität konnten Zielkonzentrationen und -geweben zugeordnet werden [8].

Lange Zeit wurde angenommen, dass die Wirkung nicht nur der inhalativen Hypnotika im Sinne der **Meyer-Overton-Regel** eher physikalisch durch die Störung der Fließeigenschaften der Doppellipidschicht der Zellmembran vermittelt wird. Weil die meisten Hypnotika sehr lipophil sind, schien dies zunächst plausibel.

Elektrophysiologische Studien bezüglich der Wirkspezifität verschiedener Hypnotika sowie biochemische Untersuchungen spezifischer Interaktionen mit Proteinen, insbesondere

Membrankanälen, lassen aber den Schluss zu, dass die Hauptwirkung der Hypnotika sich an hydrophoben Regionen von Proteinen in Nervenzellen entfaltet [17].

Bedingungen für die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke

Die meisten Anästhetika sind kleine amphiphile Moleküle, die zahlreiche Hohlräume von Proteinen besetzen können. Gemäß allosterischer Prinzipien kommt es durch die Bindung an spezifischen Bindungsstellen zur Konformationsänderung der **ligandengesteuerten Ionenkanäle**, welche deren Kanalöffnungswahrscheinlichkeit verändert und zur Affinitätsänderung für Medikamente und Transmittersubstanzen führt [19]. Bekanntermaßen sitzen diese Rezeptoren und Zielproteine, die es mit einem Induktionshypnotikum zu erreichen gilt, in verschiedenen Regionen des menschlichen Gehirns und Rückenmarks. Um eine Wirkung durch Interaktionen mit diesen Rezeptoren zu entfalten, muss der jeweilige Wirkstoff die biologischen Membranen auf dem Weg zum Zielprotein zügig permeieren können. Zellmembranen bestehen aus einer Lipiddoppelschicht mit darin integrierten Proteinen. Die Neurone des Gehirns sind besonders geschützt. Das morphologische Korrelat der sogenannten **Blut-Hirn-Schranke** besteht in der Ausbildung von **Tight Junctions** durch die Endothelzellen der Hirnkapillaren mit Hilfe von Astrozyten. Damit wird eine äußerst niedrige Permeabilität der Hirnkapillaren gewährleistet [14]. Dies dient dem Abschirmen von Neuronen gegenüber kurzfristigen Änderungen der Elektrolytkonzentrationen im Plasma. Ferner sind Hirnkapillaren nicht fenestriert. Lipophile Substanzen können nun durch diese Lipiddoppelschichten diffundieren, wohingegen polare Substanzen nur durch aktive Transportprozesse auf die andere Seite gelangen können. Eine Bedingung für eine zügige Interaktion am zentralen Rezeptor und damit die gewünschte hypnotische Wirkung ist

somit die **Lipidlöslichkeit** eines Induktionshypnotikums. Beispielhaft kann es bei einer Sepsis zu einer Lockerung der Tight Junctions und damit zu einem veränderten Ansprechen auf Hypnotika kommen [46].

Pharmakodynamische Ansatzpunkte von Induktionshypnotika

Der zentrale Rezeptortyp für die hypnotische Wirkkomponente wie auch für Amnesie und Depression spinaler Reflexe ist der inhibitorisch wirksame **GABA_A-Rezeptor**. Er ist die Zielstruktur für den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) und seine Öffnungswahrscheinlichkeit wird von den meisten Hypnotika potenziert (Tab. 2). Bei seiner Aktivierung kommt es zur Kanalöffnung und zum Chloridioneneinstrom, woraus eine **Membranhypervolarisation** mit Inhibition der Signaltransmission resultiert [20]. Ein GABA_A-Rezeptor besteht aus 5 ringförmig angeordneten transmembranären Proteinuntereinheiten. 19 unterschiedliche dieser Protein-Untereinheiten konnten bisher identifiziert werden, was aufgrund der Kombinatorik in zahlreichen Rezeptor-Subtypen resultiert, die unterschiedliche physiologische Funktionen erfüllen. Bedenkt man nun, dass diese sogar innerhalb von Hirnregionen, Zelltypen und sogar auf subzellulärer Ebene unterschiedlich verteilt sind, so ist es verwunderlich, dass ohne dieses Wissen in der Vergangenheit überhaupt so gute Hypnotika in die klinische Praxis eingeführt werden konnten. Andererseits gibt

dies Anlass zur Hoffnung, dass durch die Entwicklung Rezeptor-Subtypenspezifischer Medikamente selektivere Wirkungsprofile erreicht werden können. Welche GABA_A-Rezeptor-Subtypen zu welchen pharmakologischen Eigenschaften von Anästhetika führen, ist derzeit erst teilweise untersucht [21]. Für die Protein-Untereinheiten $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 5$, $\beta 2$ und $\beta 3$ wurden spezifische Wirkungen auf cerebraler und spinaler Ebene beschrieben: Tabelle 4 und Abbildung 1 geben einen Überblick.

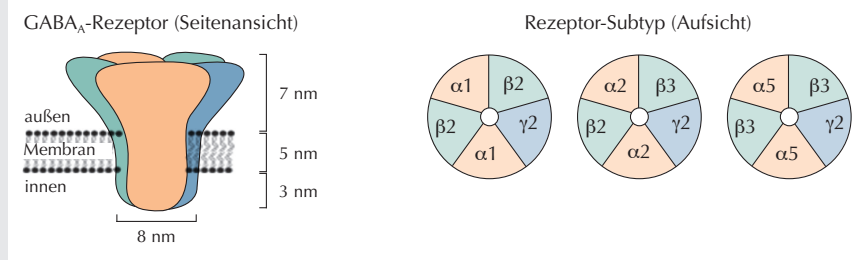
Kompliziert wird die Situation aufgrund der Tatsache, dass verschiedene klinische Einflussfaktoren das Expressionsmuster der GABA_A-Rezeptor-Subtypen und somit die Sensitivität für Anästhetika verändern. Dazu gehören Inflammation, (cerebrale) Verletzung, (kritische) Krankheit, Sepsis, Alter, Schwangerschaft und die Medikation selbst [15]. Propofol inhibiert die synaptische Transmission beispielsweise zum Teil durch einen besonderen Effekt: Es erhöht die Dichte postsynaptischer $\beta 3$ -GABA_A-Rezeptoren [21]. Noch komplexer wird die Situation dadurch, dass verschiedene Hypnotika mit ein und derselben Rezeptor-Untereinheit auf unterschiedliche (oder gar gegensätzliche) Art interagieren: An transgenen Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Atemdepression durch Propofol und Etomidat im Wesentlichen über $\beta 3$ -Untereinheiten vermittelt wird. Nach Pentobarbital-Applikation zeigten $\beta 3$ -defiziente Mäuse dagegen zwar eine deutlich reduzierte Hypnose und Immobilisation, jedoch das gleiche Ausmaß an Atemdepression wie der Wildtyp [22]. Dieser scheinbare Widerspruch zeigt,

Tabelle 4

Die Eigenschaften Amnesie, Sedierung, Anxiolyse und Hypnose werden über im Gehirn exprimierten GABA_A-Rezeptoren vermittelt. Antihyperalgetische Eigenschaften und Immobilität hingegen werden durch GABA_A-Rezeptoren auf spinaler Ebene vermittelt (modifiziert nach [21]).

GABA _A -Rezeptor						
Lokalisation	Gehirn				Rückenmark	
Effekt	Amnesie	Sedierung	Anxiolyse	Hypnose	Antihyperalgesie	Immobilisierung
Subtyp (Expression)	$\alpha 1$ $\alpha 5$	$\alpha 1$ $\beta 2$	$\alpha 2$	$\beta 2$ $\beta 3$	$\alpha 2$	$\beta 3$

Abbildung 1



GABA_A-Rezeptoren und deren narkotische Wirkungsvermittlung (modifiziert nach [21]). Exemplarische Darstellung von 3 GABA_A-Rezeptoren, bestehend aus jeweils 5 Protein-Untereinheiten (UE). Die Mehrheit der GABA_A-Rezeptoren besteht aus je zwei α-, zwei β- und einer γ-UE. GABA_A-Rezeptoren mit α1- und β2-UE vermitteln die sedierende Eigenschaft der Benzodiazepine, von Etomidat und Propofol. GABA_A-Rezeptoren mit α2-UE scheinen für anxiolytische und antihyperalgetische Eigenschaften der Benzodiazepine verantwortlich zu sein. α5-UE inkorporierende GABA_A-Rezeptoren finden sich v. a. im Hippocampus und vermitteln amnestische Effekte.

dass durch einfache Maßnahmen des Drugdesigns ein Problem unter Umständen nicht zufriedenstellend gelöst werden kann, dafür aber möglicherweise mehrere neue auftreten.

GABA_A- wie auch Serotonin- und Glycin-Rezeptoren (Abb. 1) sind pentamere Liganden-gesteuerte Ionenkanäle [19]. **N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren** sind heteromere Komplexe aus vier Protein-Untereinheiten. Mehrere einzigartige funktionelle Eigenschaften unterscheiden NMDA-Rezeptoren von anderen ionotropen Rezeptoren. Ihre hohe **Kalziumionen-Durchlässigkeit** stößt zahlreiche intrazelluläre Prozesse an, welche zu neuronaler Aktivität führen. Aktivierung von NMDA-Rezeptoren durch **Glutamat** erfordert die gleichzeitige Bindung von Glycin und D-Serin. Während des Ruhezustands ist der NMDA-Rezeptor-Kanal durch Magnesium blockiert. Die Öffnung erfolgt ausschließlich bei gleichzeitiger Depolarisation und Agonistenbindung. Die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren hat außerdem eine langsamere Anstiegs- und Abfallgeschwindigkeit als die anderer Rezeptoren, was die zeitliche und räumliche Summation mehrerer Impulse begünstigt. Aus diesen Gründen werden NMDA-Rezeptoren funktionell mit Lernen und Gedächtnis sowie mit Neurotoxizität und chronischem Schmerz in Verbindung gebracht [23].

Pharmakokinetische Fallstricke von Induktionshypnotika

Vorbetrachtungen

Die Arzneimittelkonzentrationen von Induktionshypnotika unterliegen im jeweiligen Gewebe den vier klassischen Stellgrößen der Pharmakokinetik:

- Absorption,
- Metabolismus,
- Distribution und
- Elimination.

Bei intravenöser Applikation kann die Phase der Absorption jedoch vernachlässigt werden, da die Hypnotika direkt in die Blutbahn verabreicht werden. Idealerweise erzielt ihre Bioverfügbarkeit daher 100 %. Da eine vollumfängliche Erläuterung aller pharmakokinetischen Teilprozesse an dieser Stelle zu weit führen würde, beschränkt sich dieser Abschnitt auf einige Kernaspekte mit ausgeprägter klinischer Relevanz. Auch ein ideales Induktionshypnotikum unterliegt zwangsläufig mehr oder minder diesen Mechanismen. Wünschenswert wäre eine konkrete Vorhersage der spezifischen Wirkungen. Warum dies nicht ohne weiteres möglich ist, veranschaulichen die folgenden Überlegungen.

Gewebeperfusion

Verabreicht man ein Hypnotikum intravenös, so ist dessen Konzentration im Gehirn maßgeblich abhängig von der **Stoffmenge**, die das Blut pro Zeiteinheit

transportiert, und der **Durchblutung** des Zielorgans. Wird ein Zielorgan wie das Gehirn, gemessen am Herzzeitvolumen (HZV), gut durchblutet (ZNS: 15 % des HZV im Regelfall), so wird ein **Konzentrationsgradient** vom transportierenden Medium Blut gegenüber der grauen Substanz des Gehirns aufgebaut. Der Gradient vom Blut zum weniger gut perfundierten Gewebe ist zunächst identisch. Allerdings gelangt die hypnotische Substanz rascher transmembranös in die Effektorzellen, wenn der Nachschub konstant aufrechterhalten wird. Anders formuliert bedeutet dies, dass das Substratangebot pro Zeiteinheit in gut durchbluteten Geweben höher ist. Daraus ergäbe sich, dass Änderungen des HZV direkt zu einer Veränderung dieses Substrattransports führen müssten. Dies trifft aber nur bedingt zu, da durch die physiologischen Autoregulationsmechanismen die Perfusion des Gehirns auch bei Änderungen des systemarteriellen Druckes und des HZV zunächst konstant gehalten wird. Außerhalb der Grenzen der Autoregulation ist das Verhältnis der cerebralen Perfusion zum Herzzeitvolumen nicht mehr sicher zu determinieren. An beiden Enden der Autoregulation ist eine Vorhersage der cerebralen Aufnahme des Hypnotikums damit ebenfalls schwierig. Ein polytraumatisierter Patient im hypovolämischen Schock wird einen größeren Anteil seines HZV für die cerebrale Perfusion aufwenden und daher einer deutlich geringeren Dosis bedürfen.

Generell gilt: Zu höchsten cerebralen Wirkstoffkonzentrationen kommt es, wenn neben einer hohen cerebralen Perfusion ein niedriges HZV vorliegt.

Ein septischer Patient, der sich in einer hyperdynamen Kreislaufphase befindet, hat hingegen ein sehr hohes HZV mit anteilig deutlich geringerer Hirndurchblutung und benötigt daher im Vergleich eine höhere Menge eines Hypnotikums. Kann man das Induktionshypnotikum nun nicht titrierend verabreichen, da eine Ileuseinleitung zwingend erforder-

lich ist, wäre es vorteilhaft, wenn die Narkosetiefe zuverlässig und reliabel prozessiert werden könnte. Man befindet sich ohnehin in einer prekären Situation. Eine Überdosierung führt zu einer ausgeprägten Hypotonie, wohingegen eine zu sparsame Applikation dem Patienten eine Awareness beschern kann. Noch nicht kalkuliert ist bei diesen beiden Beispielen, dass sich durch bestimmte Erkrankungen weitere Faktoren ergeben, die substanzspezifische Nebenwirkungen potenzieren können. Bei kritischer Krankheit können sonst kurzlebige aktive Metabolite beispielsweise zu einer prolongierten Wirkung des Hypnotikums führen.

Plasmaeiweißbindungskapazität

Ein weiterer Grundsatz lautet: Je lipophiler eine Substanz, desto höher deren Proteinbindungsrate. Zugleich determiniert die Lipophilie die hypnotische Potenz.

Unmittelbar nach intravenöser Applikation stellt sich ein Gleichgewicht zwischen dem an Plasmaproteine gebundenen Teil eines Hypnotikums und dem freien (= nicht gebundenen) Anteil des Pharmakons ein. Dieser Vorgang läuft in Bruchteilen einer Sekunde ab [12]. Die Bindungen sind unspezifischer Natur. Gebunden werden Hypnotika v. a. an Albumin, saures α 1-Glykoprotein, Hämoglobin und Lipoproteine. Der gebundene Anteil steht in einem Fließgleichgewicht mit dem freien Pharmakon und stellt quasi ein Depot dar. Die Verteilung eines Pharmakons auf die Kompartimente Interstitium und Zelle und damit letztlich die konzentrationsabhängige Wirkung sind maßgeblich von der jeweiligen **Proteinbindungskapazität** abhängig. Die zirkulierende freie Fraktion eines Induktionshypnotikums und damit die Konzentration des ungebundenen Anteils sind somit invers mit der Plasmaproteinmenge korreliert [15]. Die Menge des an Plasmaproteine gebundenen Pharmakons ist multifaktoriell bedingt und abhängig von weiteren Variablen wie:

- Proteinaffinität des Pharmakons
- Konzentration der Plasmaproteine (abhängig vom Gesundheitsstatus des Patienten; Cave: Leber- und Niereninsuffizienz ↓)
- Konzentration des Pharmakons im Plasma (z. B. abhängig von der Injektionsgeschwindigkeit; Fluss des Blutes in der Vene)
- Arzneimittelinteraktionen (Konkurrenz und Verdrängung vom Plasmaprotein durch ein anderes Pharmakon).

Da eine potente hypnotische Substanz aus benannten Gründen lipophilen Charakter haben muss, wäre zumindest eine geringe interindividuelle Variabilität der Proteinbindungsrate wünschenswert.

Dissoziierungsgrad & pH-Wert

Von Lokalanästhetika und Opioiden ist bekannt, dass durch eine **Alkalisierung** des Umgebungsmilieus deren Proteinbindungsrate zunimmt. Erklärt werden kann diese höhere Rate durch eine Zunahme des nichtionisierten Anteils. Der Anteil der Ionisierung eines Pharmakons ist somit eine wichtige, meist nicht unmittelbar beeinflussbare Stellgröße. Nicht alle Pharmaka verhalten sich jedoch gleich: Opiode sind basisch. Daher sind sie bei Überführung in ein alkalischeres Milieu eher proteingebunden. Saure Substanzen wie die Stoffgruppe der Barbiturate hingegen werden bei Überführung in ein alkalisches Milieu in höherem Maße ionisiert [18]. Damit liegt mehr Substanz in freier Form vor.

Abzuleiten ist der jeweilige Dissoziierungsgrad einer Substanz in einem Milieu von deren pKs-Wert (sogenannte Säurekonstante).

Entscheidend ist nun aber, dass nicht der freie Anteil im Blut die Wirkung vermittelt, sondern der freie Anteil der Substanz im Zielgewebe. Vom Blut abwärts ins Gewebe besteht ein abfallender pH-Gradient. Ist der pH des Blutes im Idealfall normwertig, findet sich im Zielgewebe bereits ein deutlich saureres Milieu. Daraus folgt, dass die

Gewebeazidität, die wir nicht direkt messen können, für die Dissoziation und letztlich die klinische Wirkung am Rezeptor verantwortlich ist und nicht direkt der gemessene Blut-pH-Wert. Allerdings verändert sich die Gewebeazidität gleichsinnig mit dem pH-Wert des Blutes. Das beschriebene pH-Gefälle hat einen weiteren Effekt. Basische Substanzen werden nach ihrem Übertritt in den Intrazellulärraum meist protoniert, da im sauren Gewebe ein Überangebot an Protonen herrscht. Die geladene, sprich protonierte Form des Pharmakons kann allerdings die Membran nicht mehr passiv diffundieren. Die Folge ist eine unweigerliche Anreicherung im Extravasalraum mit verlängerter Wirkung und hohem peripheren Verteilungsvolumen. Aus diesen Überlegungen folgt, dass sowohl sehr saure als auch basische Eigenschaften eines Induktionshypnotikums unweigerlich Probleme bei der Kalkulation der Dosis mit sich bringen.

Umverteilung

Eine Wirkungsabschwächung und auch das Hypnoseende hängen bei den gebräuchlichen Hypnotika nicht etwa mit der raschen Elimination des Pharmakons zusammen. Jene sind vielmehr ein Resultat der raschen **Umverteilung** aus den gut durchbluteten Geweben über die Blutbahn in weniger gut durchblutete Gewebe. Der initial bestehende hohe Konzentrationsgradient vom Blut ins Gehirn ist nur von kurzer Dauer. Mit der allmählichen Aufsättigung der weniger gut durchbluteten Organe sinkt die Konzentration des Pharmakons im Blut und fällt alsbald unter die Spitzenkonzentration im Gehirn ab. Damit kehrt sich der Konzentrationsgradient um. Das gut durchblutete Gehirn wird nun zum Donator des Pharmakons ins Blut. Wird eine patientenspezifische cerebrale Gewebekonzentration unterschritten, endet zunächst die Hypnose, gefolgt von der sedierenden Wirkung. Solange kein Induktionshypnotikum entwickelt wird, dessen Metabolisierung am Wirkort schneller vonstatten geht als die Umverteilungszeiten der derzeitigen zur Verfügung stehenden Hypnotika, ist das Prinzip der Umverteilung als

ideal zu bezeichnen. Dieses Prinzip gilt so nur für Induktionshypnotika, die einmalig verabreicht werden. Soll mit dem Hypnotikum die Hypnose auch aufrechterhalten werden, gewinnt über die Mechanismen der Umverteilung und Elimination die **kontextsensitive Halbwertszeit** an Bedeutung. Bei den Barbituraten reichen hierzu bereits mehrere Repetitionsdosen.

Stellenwert der derzeitigen Induktionshypnotika

Propofol

Propofol dürfte das derzeit am häufigsten angewandte Induktionshypnotikum sein. Es verfügt über einige ideale Charakteristika, insbesondere den schnellen Wirkeintritt und das angenehme Erwachen mit minimaler Restsedierung. Eine gute Reflexsuppression, Neuroprotektion, Reduktion des intracerebralen Drucks und des cerebralen Stoffwechsels, Bronchodilatation, Anxiolyse und Antiemese sind weitere positive Effekte. Für Patienten der ASA-Klassen 1–3 ist es sicherlich zumeist eine gute Wahl. Bei Schock jeglicher Ursache ist Propofol aufgrund der **ausgeprägten Kreislaufdepression** durch Vasodilatation und Bradykardie relativ kontraindiziert. Wenn Propofolampullen oder Spritzen in geöffnetem Zustand Kontakt zur Umgebungsluft haben, droht **bakterielle Kontamination**. Daher sollte das Aufziehen des Hypnotikums in eine Spritze zur Induktion immer unmittelbar vor Gebrauch erfolgen. Theoretisch besteht die Möglichkeit, das bakterielle Wachstum in der Emulsion zu unterbinden indem man Konservierungsstoffe wie Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Natriummetabisulfite zusetzt [42, 43]. Dies ist in Deutschland jedoch nicht zulässig. Der nicht patientengefährdende, aber teils sehr unangenehme **Injektionsschmerz**, v. a. bei Injektion von Propofol in kleine Venen des Handrückens, resultiert aus der schnellen Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Lösungsvermittler. Verantwortlich hierfür ist der TRPA1- und der TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential) [47].

Barbiturate

Barbiturate, allen voran **Thiopental**, waren nahezu 70 Jahre lang die Induktionshypnotika schlechthin. Die hypnotische Wirkung ist wie bei allen GABA_A-Agonisten über ein EEG ableitbar. Als Vorteil erweist sich, dass Barbiturate dosisabhängig den cerebralen Funktionsstoffwechsel noch potenter als andere Hypnotika reduzieren. Die Maximalwirkung führt zu einer **Reduktion des cerebralen Sauerstoffbedarfs** (CMRO₂) um bis zu 55 % und eröffnet (nicht unumstrittene) Therapieansätze bei Intensivpatienten mit Schädel-Hirn-Trauma und bei neurochirurgischen Patienten [18,25,26]. Seitdem die letzte Produktionslinie von **Methohexital** im Januar 2019 herstellerseitig aufgegeben wurde, ist derzeit nur noch Thiopental verfügbar. Gemäß einer Aussage seitens der Pharmaindustrie (Fa. HIKMA) ist ein Produkt-Relaunch von Methohexital ab dem 2. Quartal 2021 fest beabsichtigt. In der **Geburtshilfe** hat Thiopental traditionell einen festen Stellenwert. Die Neugeborenenendepression nach Kaiserschnitt in Vollnarkose unter Thiopental ist minimal, wenn die Entwicklung binnen 10 Minuten erfolgt. Da es den uterinen Tonus nicht beeinflusst, eignet sich Thiopental auch in der Schwangerschaft. Nachteilig ist, dass alle Barbiturate eine **Porphyriekrise** induzieren können. Klassischerweise schließt sich an eine Thiopentalgabe zur Induktion eine Aufrechterhaltung der Narkose mit einem volatilen Anästhetikum an. Allein durch die Gabe des Barbiturates ist das PONV-Risiko erhöht [71], wengleich das Auftreten von PONV multifaktorieller Genese ist [48]. Besondere Maßnahmen zur Schadensbegrenzung müssen bei **akzidenteller paravenöser oder intraarterieller Applikation** ergriffen werden [18]. Besonders eine intraarterielle Gabe kann zu einer Gangrän durch Thrombosierung des arteriellen Endstrombettes führen [16].

Etomidat

Etomidat besticht wie kein anderes Induktionshypnotikum durch seine einzigartige hämodynamische Stabilität aufgrund des Erhalts des sympathischen

Tonus. Etomidat würde sicherlich zum idealen Induktionshypnotikum gekürt, würde es nicht in weit subhypnotischer Dosierung die **Nebennierenrindenfunktion** durch eine vorwiegende Blockade der 11 β -Hydroxylase prolongiert inhibieren. Deshalb kann von einem Gebrauch bei Patienten mit septischer Konstellation, die bereits oftmals eine gestörte Nebennierenfunktion aufweisen, nur dringend abgeraten werden [27].

Ketamin

Ketamin gleicht nahezu einem Monoanästhetikum, da es sedierende, analgetische, amnestische und immobilisierende Wirkungen zugleich vermittelt. Weil aber kein echter Hypnosezustand erreicht und auch keine Amnesie induziert wird, wird es zumeist mit einem Benzodiazepin kombiniert verabreicht und ist vornehmlich zur Analgesie indiziert. Es ruft als einziger Vertreter der Induktionshypnotika eine **dissoziative Anästhesie** hervor und besitzt **psychedelisches Potenzial**. In geringen Dosen verabreicht, besticht es bereits durch eine ausgeprägte Analgesie. Ketamin bewirkt eine verminderte periphere Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin an der synaptischen Endplatte. Damit gekoppelt ist eine Verstärkung endogener und exogener Katecholamineffekte. Seine vielseitigen pharmakologischen Eigenschaften machen Ketamin zu einer unverzichtbaren Substanz der Anästhesie, Notfall- und Intensivmedizin und auch der Schmerztherapie [34].

Midazolam

Midazolam besticht im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen durch seinen raschen Wirkbeginn, eine kurze Wirkdauer und durch seine hohe therapeutische Breite. Als Induktionshypnotikum ist es jedoch nur bedingt geeignet, da eine ausreichende hypnotische Wirkung für eine Atemwegsinstrumentation bei alleiniger Applikation erst nach 3–5 min erzielt wird. Daher wird es vorwiegend zur **Potenzierung** anderer Hypnotika empfohlen.

Derzeitige Forschungsansätze und pharmakologische Entwicklungen

Übersicht

Drug Design

Beim **Drug Design** wird versucht, sogenannte **Soft Drugs** mit idealer Steuerbarkeit und organunabhängiger Kinetik zu entwickeln, welche außerdem zur Begrenzung von Nebenwirkungen ausschließlich mit den gewünschten Rezeptor(sub)typen interagieren und die körpereigenen Enzymsysteme nicht belasten oder gar stören sollen [20]. Egan sah 2009 mit dieser Strategie gar ein neues pharmakologisches Zeitalter auf die Anästhesiologie zukommen [39]. Unter **Soft Drugs** versteht man die Weiterentwicklung einer bekannten hypnotischen Substanz durch deren Kopplung mit einer metabolisch leicht und schnell zu spaltenden Gruppierung. Meist wird eine **Estergruppe** gewählt. Bestenfalls werden damit neue, gut in ihrer Wirkung vorhersagbare Hypnotika kreiert, die sehr schnell metabolisiert werden und die dadurch in nur reduziertem Maße die hämodynamische Stabilität beeinflussen. Idealerweise sind die resultierenden Metabolite inaktiv, und es gelingt somit mittels kontinuierlicher Gabe ähnlich wie bei dem Opioid Remifentanyl, die Narkose aufrechtzuerhalten. Bei einigen Entwicklungen entstehen in praxi Metabolite, die ihrerseits über eine pharmakologische Aktivität verfügen. Mit der Dauer der kontinuierlichen Zufuhr nimmt auch die Menge dieser Metabolite zu. Konsekutiv unterliegen auch Soft Drugs mehr oder minder dem Prinzip der **kontextsensitiven Halbwertszeit**, wie sie durch Hughes 1992 definiert wurde [40]. Gelingt die Synthese eines ultrakurzwirksamen Hypnotikums, das durch **Gewebeesterasen** inaktiviert wird, so ergibt sich ein neues Problem. Um auch Bolusgaben (z. B. zur Induktion) zu ermöglichen, muss eine gewisse Verdünnung der Infusionslösung zubereitet werden, wenn man diese dauerhaft verabreichen möchte. Letztlich hat die Substanzmenge zur Induktion und Aufrechterhaltung einer

Narkose direkte Auswirkung auf die Kosten pro Behandlung. Somit ist man ggf. schnell gezwungen, eine altbewährte länger wirksame und kostengünstigere Substanz für eine Vielzahl an operativen Eingriffen zu nutzen [36].

Die Vermeidung unerwünschter Wirkungen mittels Drug Design ist natürlich nur insoweit möglich, wie gewünschte und unerwünschte Rezeptorinteraktionen von Hypnotika bereits definiert sind. Hierfür wurde mittels Voltage-Clamp-Elektrophysiologie und Techniken zur heterologen Expression geklonter Rezeptor-Untereinheiten bereits viel Grundlagenforschung betrieben [19]. Bei den gängigen Substanzen ist es gelungen, die Mechanismen bestimmter unerwünschter Wirkungen weitgehend aufzuklären. Allerdings sind die Interaktionen verschiedener Hypnotika mit Rezeptoren (oder auch Enzymen) und die Verteilung der Rezeptor-Subtypen in den Zielgeweben so komplex, dass vermutlich zahlreiche Eingriffe an den vorhandenen Pharmaka notwendig sein werden, um das weite Spektrum der unerwünschten Wirkungen soweit einzuengen, dass man eine ideale Substanz erhält [22]. Insbesondere wird jede Anpassung einer Substanz an bestimmte Rezeptor- oder Enzym-Subtypen – analog zum Drehen an einem Zauberwürfel – zahlreiche (wahrscheinlich ungünstige) Nah- und Ferneffekte mit sich bringen. Dies haben auch Weiterentwicklungen wie beispielsweise bei **Fospropofol** gezeigt [28]. Aus diesem Grund werden intensive Bemühungen unternommen, klinisch bewährten Substanzen durch neue Formulierungen ein günstigeres Profil zu geben.

Neurotoxizität (insbesondere in der Kinderanästhesie)

Mit den Fortschritten der Neonatologie sowie der Kinder- und Cardiochirurgie sind auch bei sehr kleinen Säuglingen, Neu- und Frühgeborenen mit komplexen Erkrankungen und Fehlbildungen im frühen Alter immer öfter operative Eingriffe und Interventionen verbunden. Hirnschädigung ist bei Frühgeburtlichkeit eine häufige Komplikation, welche im späteren Leben zu Verhaltens-

Sprach- oder Aufmerksamkeitsstörungen, zu kognitiven und sensomotorischen Problemen oder zu Epilepsie führen kann. Sowohl die steigende Anzahl an Frühgeborenen als auch die verbesserten Überlebensraten bedingen hierbei eine hohe Prävalenz [49]. Diese Patienten sind deshalb besonders anfällig für eine **Hirnschädigung**, weil das Gehirn peripartal sehr schnell umfangreiche Entwicklungsschritte durchläuft, die auch als **Brain Growth Spurt** bekannt sind: Die Proliferation der Neurone durch Zellteilung erfolgt bis zur 30. SSW. Das Auswachsen der Dendriten, die Synaptogenese (in der Spitze bis zu 2 Millionen neuen Synapsen/s) und die Proliferation der Gliazellen geschehen von der 25. SSW bis zur Vollendung des 2–3. Lebensjahres. Bei der Geburt hat das Gehirn etwa 25 % seiner ausgewachsenen Größe und es beginnt die Myelinisierung, welche bis ins Schulalter dauert. GABA ist im ersten postnatalen Trimenon bis maximal zum Ende des ersten Lebensjahres im Gegensatz zu später noch ein exzitatorischer Transmitter und notwendig für die Synaptogenese [49–55]. Es ist daher theoretisch vorstellbar, dass Substanzen, welche mit GABA- oder NMDA-Rezeptoren oder auf andere Weise mit dem Neurotransmitter-System interagieren, direkt die Hirnentwicklung beeinträchtigen. Als Beispiel sei die Alkoholenzephalopathie genannt [62]. In den letzten Jahren sind zahlreiche tierexperimentelle [56] und klinische Untersuchungen [57] zur Neurotoxizität von Narkotika publiziert worden. Jedoch gibt es bei der Übertragbarkeit von Tiermodellen auf den Menschen mit seiner einzigartigen Hirnentwicklung und bei der Rolle eines unzureichenden Monitorings der Vitalfunktionen und der Homöostase in präklinischen Studien einen lebhaften Diskurs um mögliche Noxen und Störfaktoren [51,54,55]. Einige Befunde deuten darauf hin, dass ein **Aufrechterhalten der Homöostase** in Narkose entscheidender ist als die potenzielle Neurotoxizität von Narkotika [55,58]. Allerdings ist die Datenlage für eine abschließende Beurteilung oder gar zur Entwarnung noch zu dünn, da insbesondere bei sehr häufig wiederhol-

ten Interventionen eine Beeinträchtigung der neurologischen Entwicklung durch Anästhetika auch aufgrund klinischer Studien nicht sicher ausgeschlossen werden kann [63,64]. Für den Fall, dass Interaktionen mit bestimmten Rezeptorsubtypen besonders stark die neurologische Entwicklung beeinträchtigen sollten, könnten diese mithilfe des Drug Designs gegebenenfalls eliminiert werden.

Delir und kognitive Beeinträchtigung

So gut die Wirkungen von Anästhetika bei der Induktion von Hypnose oder Sedierung auf Rezeptorebene bereits untersucht sind, so unklar ist bisher noch, weshalb verschiedene Substanzen die cerebrale Konnektivität beim Einschlafen und Aufwachen aus der Narkose auf unterschiedlichen Pfaden verändern [59]. Außerdem bleibt zu klären, weshalb das **Aufwachdelir**, welches in der Kinderanästhesie ein Problem bei bis zu 80 % der Patienten ist, bei der Verwendung mancher Substanzen (z. B. Sevofluran, Midazolam) häufiger auftritt als bei anderen (z. B. Propofol, Clonidin, Dexmedetomidin, Ketamin, Gabapentin) und weswegen es mit Flumazenil durchbrochen werden kann [60].

Beim **postoperativen Delir (POD)** des erwachsenen Patienten stehen Risikofaktoren im Vordergrund, welche häufig mit hohem Lebensalter einhergehen:

- Komorbidität,
- Gebrechlichkeit,
- vorbestehende kognitive Beeinträchtigung,
- sensorische Defizite,
- Mangelernährung und
- Polymedikation.

Aufgrund demografischer Prognosen wird das Problem also mit zunehmender Häufigkeit auftreten. In allen Altersgruppen steigern auslösende Faktoren wie Hochrisikoeingriffe und Notfallchirurgie das individuelle Risiko. Die Diagnose kann aufgrund unterschiedlicher Ausprägungen (hypoaktive versus hyperaktive Form) erschwert sein. Es besteht starke Evidenz, dass Langzeitfolgen im Sinne kognitiver und nicht-kognitiver Einschränkungen sowie posttraumatischer Belastungsstörungen und reduzierter

Lebensqualität auf ein POD folgen können. Da das POD sowohl mit erhöhten Kosten als auch mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet ist, sollten Erforschung, Prävention und Behandlung des POD hohe Priorität haben [67]. Die entsprechende ESA-Leitlinie empfiehlt gleich mehrere Maßnahmen mit zentralnervösem Fokus:

- Verzicht auf routinemäßige Prämedikation mit Benzodiazepinen,
- Narkosetiefenmonitoring,
- adäquate Schmerztherapie und
- eine Therapie mit niedrig dosierten Neuroleptika [67].

Welche Rolle **Hypnotika-Dosierungen** im Einzelnen spielen, muss noch untersucht werden. Wegweisend könnten hierbei auch elektrophysiologische Verfahren [65] und funktionelle MRT-Untersuchungen [7,29,66] sein. Sollten wir eines Tages die Pathophysiologie des POD besser verstehen, ergeben sich eventuell Möglichkeiten, gezielt Hypnotika mit diesbezüglich günstigeren Eigenschaften zu entwickeln [59].

Narkose, Tumor und Immunmodulation

In den letzten Jahren wurde systematisch untersucht, welche Narkosetechnik die **Rezidivrate von Malignomen** nach Tumorchirurgie günstiger beeinflusst. Präklinische Untersuchungen hatten prometastatische und immunsuppressive Effekte volatiler Anästhetika und antime-tastatische Effekte sowie eine erhaltene Aktivität der natürlichen Killerzellen bei Propofol ergeben. Eine Metaanalyse von 10 Studien mit 21.000 Patienten von Yap et al. kam zu dem Schluss, dass der **klinische Einsatz einer TIVA** gegenüber Narkoseführung mit volatilen Anästhetika bei zahlreichen Tumorarten einen positiven Einfluss sowohl auf die Rezidivfreiheit als auch auf die Überlebensrate hat [61].

Emulgierte Flurane

Weil grundsätzlich eine klassische **Ileuseinleitung** bei allen Patienten ein intravenös verabreichtes Hypnotikum mit schnellem Wirkeintritt unter Vermeidung einer Exzitationsphase erfordert, werden inhalative Anästhetika – zumindest, wenn sie inhalativ appliziert werden –

nicht den Anforderungen an ein ideales Induktionshypnotikum gerecht. Untersucht werden daher intravenöse Formulierungen von volatilen Anästhetika: Die Universität von Sichuan hat umfangreiche Erfahrungen mit einer 8 %igen **Isofluran-Emulsion** in Intralipid 30 % gesammelt [30]. In zahlreichen Hunde- und Nagetiermodellen konnte sicher und zuverlässig eine intravenöse Narkoseinduktion erzielt werden. Eine Studie zeigte überdies eine schnellere Erholungszeit im Vergleich zu Propofol. In einer Phase-1-Studie an 78 gesunden Probanden stellte sich bei einer Dosis von 22,6 mg/kg KG bereits weniger als 40 Sekunden nach Injektion der Bewusstseinsverlust ein. Häufige Nebenwirkungen waren Injektionsschmerz und Tachykardie. Bei höheren Dosierungen traten moderate Hypotonien und Apnoen auf. Vielversprechend sind im Tiermodell auch neuro- und kardioprotektive Effekte [11]. Wissenschaftler der University of Wisconsin haben eine **Nanoemulsion 20 % Sevofluran** in einem Fluoropolymer entwickelt, mit dem sie einen schnellen Wirkeintritt (18 Sekunden) und ein sanftes, schnelles Erwachen (30 Sekunden) bei Ratten erzielen konnten. Der Wirkeintritt erfolgt damit deutlich schneller als inhalativ und bei Nagetieren nebenwirkungsfrei, der therapeutische Index von 2,6 ist vergleichbar mit Propofol und Thiopental, aber es gibt noch zahlreiche offene Fragen, bevor klinische Studien begonnen werden können [30;24].

Neurosteroid-Analoga

Stress wie auch Verletzungen des Gehirns induzieren eine Neurosteroid De-Novo-Synthese, die wahrscheinlich Teil einer Selbstschutz-Kaskade ist. Tatsächlich gibt es gute Evidenz, dass Neurosteroid neuroprotektive Effekte haben. Die **Neurosteroid-Analoga Alphaxalon und Alphadolon** waren von 1972 bis 1984 gelöst in **Cremophor** unter dem Namen Althesin im klinischen Einsatz. Aufgrund anaphylaktischer Reaktionen auf den Lösungsvermittler Cremophor musste das Präparat schließlich vom Markt genommen werden und ist derzeit nur noch in der Veterinärmedizin im Einsatz.

Goodchild et al. konnten Cremophor als Lösungsmittel für Alphaxalon erfolgreich durch ein Cyclodextrin ersetzen [33]. In dieser Formulierung (Phaxan) war die therapeutische Breite deutlich verbessert (LD_{50} mehr als verdoppelt). Eine Phase-I-Studie verglich die Effizienz und Sicherheit von Phaxan mit Propofol. Phaxan hatte eine ähnlich günstige Kinetik wie Propofol mit schnellem Wirkeintritt und kurzer Wirkdauer, Atem- und Kreislaufdepression waren jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Außerdem kam es bei keinem Studienteilnehmer zu Injektionsschmerz [21].

Propofol-Analoga

Durch Substitutionen an der OH-Gruppe konnten mehrere wasserlösliche Prodrugs, wie beispielsweise **Fospropofol**, synthetisiert werden. Letzteres trägt eine Methylphosphatgruppe und wurde als einzige Substanz 2008 von der FDA (United States Food and Drug Administration) zur klinischen Anwendung zugelassen. Die Aktivierung erfolgt in vivo durch die alkalische Phosphatase, wodurch Propofol, Phosphat und Formaldehyd freigesetzt werden. Vorteile der Substanz sind Wasserlöslichkeit, Sterilität und geringerer Injektionsschmerz. Nachteilig wirken sich ein langsamerer Wirkeintritt, eine längere Wirkdauer, eine Formaldehydfreisetzung und perineale Parästhesien oder Schmerzen bei Injektion aus. Bevor klinische Studien zur Induktion einer Allgemeinanästhesie beendet werden konnten, wurde 2010 die Produktion von Fospropofol eingestellt [28].

Neuere **Aminosäure-Prodrugs** von Propofol (HX0969-Ala-HCl, HX0969-Gly-F3) versprechen Wasserlöslichkeit ohne perineale Irritationen und einen schnelleren Metabolismus ohne toxische Abbauprodukte [11]. Eine Weiterentwicklung (HX0969w) wird im Organismus zu Propofol und γ -Aminobuttersäure verstoffwechselt [41].

Neben der Veränderung der primären chemischen Struktur von Propofol wurde auch an dessen **Lösungsvermittler** geforscht. Eine Alternative stellten β -Cyclodextrine dar. Diese Moleküle wei-

sen eine zylindrische Form auf und besitzen eine lipophile Tasche. Propofol kann in dieser Tasche gebunden und von dort freigesetzt werden [44,45].

Benzodiazepine und Analoga

Remimazolam ist ein Benzodiazepin-Derivat auf Esterbasis mit Eigenschaften seiner beiden Ausgangssubstanzen Midazolam und Remifentanyl. Die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften des letzteren, welche durch eine Carboxylester-Verbindung am Diazepinring erreicht werden, bewirken eine rasche Hydrolyse durch Gewebeeresterasen zu einem inaktiven Carboxylsäure-Metaboliten. Remimazolam bindet mit um zwei Größenordnungen geringerer Affinität als Midazolam an die Benzodiazepin-Bindungsstelle des $GABA_A$ -Rezeptors und potenziert dadurch die Effekte von GABA. Phase-1-Studien zeigten einen schnellen Wirkeintritt und eine deutlich verkürzte Erholungszeit von 10 Minuten im Vergleich zu 40 Minuten bei der Muttersubstanz Midazolam. Die Wirkung von Remimazolam kann durch Flumazenil komplett reversiert werden und die Halbwertszeit ist bei längerer Applikationsdauer **kontextinsensitiv**. Durch die quasi linear dosisabhängige Sedierungstiefe, die zügige organunabhängige Elimination und die fehlende Kumulation ist Remimazolam ein nahezu ideales Hypnotikum [11,20].

Imidazolderivate

Das Alleinstellungsmerkmal von Etoomidat ist die ausgeprägte **hämodynamische Stabilität** und Anlass zur eingehenden Auseinandersetzung mit seinen Problemen und zur Fortentwicklung der Muttersubstanz. Oberste Priorität hat dabei der Erhalt der hypnotischen Potenz und die deutliche Reduktion (bzw. idealerweise die Aufhebung) der **Nebennierenrindensuppression**. Methoxycarbonyl etomidate (**MOC-etomidate**) wurde als Soft Drug konzipiert und sollte die Nebennierenfunktion weniger beeinträchtigen. Erste Ergebnisse stimmten Cotten et al. positiv [31]. MOC-etomidate schien die Nebennierenfunktion nur kurzzeitig zu inhibieren. Weiterführende Studien an Ratten zeigten jedoch,

dass die Nebennieren-suppression bei längerer Infusion deutlicher war, als man zunächst annahm [11]. Deshalb entwickelte man die Substanz fort und gelangte so zu einem weiteren Analogon: **Cyclopropyl methoxycarbonyl metomidate** (CPMM). Dieses zeichnet sich durch **Kontextinsensitivität** auch nach kontinuierlicher Infusion aus und scheint dennoch potenter zu sein als MOC-etomidate [11]. Ein weiterer pharmakologischer Kniff wurde bei der Entwicklung von **Carboetomidat** angewandt. Das Stickstoffatom des Imidazolringes der Muttersubstanz Etoomidat bildet eine dipolare Bindung mit dem zentralen Eisenatom der Hämgruppe des Zytocroms-P450-11B1 (= 11β -Hydroxylase) aus. Infolgedessen wird die enzymatische Aktivität dieses Enzyms reversibel unterbunden und Kortison und Aldosteron werden nicht mehr synthetisiert [27]. Carboetomidat verfügt nun an dieser Stelle über einen reinen Pyrrolring. Die Folge ist eine um das 3-Fache erniedrigte Potenz der Inhibition der Kortisonsynthese [32]. Damit verbunden ist aber auch ein verzögerter Wirkbeginn und eine niedrigere Wasserlöslichkeit. Dafür erwies es sich als 5-HT(3A) Rezeptor-Inhibitor und damit potenziell antiemetogen. Mit der Entwicklung von **MOC-carboetomidate** gelang es, die Stärken von MOC-etomidate (rasche Metabolisierung) und von Carboetomidate (geringe Nebennieren-suppression) zu vereinen [11].

Fazit

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, dass das ideale Induktionshypnotikum sicherlich ein (subtypspezifischer) $GABA_A$ -Rezeptor-Agonist sein sollte mit den Aspekten:

- **schneller Wirkeintritt,**
- **beobachtbarer und reliabler EEG-Effekt,**
- **gute Reflexsuppression,**
- **schneller organunabhängiger Metabolismus und**
- **geringe Kumulationstendenz**
- **ohne periphere Nebenwirkungen (Injektionsschmerz, Gewebsnekrosen, Propofolinfusionssyndrom,**

maligne Hyperthermie, Nebennierenrindensuppression, peripheren Calcium-Antagonismus oder Beta-Rezeptorblockade...) und

- ohne unerwünschte zentralnervöse Wirkungen wie Halluzinationen, Angstträume, PONV oder Delir.

Organprotektive Eigenschaften wären wünschenswert, sind aber sicherlich über den längeren Zeitraum der Narkoseaufrechterhaltung von entscheidendem Vorteil als allein zur Induktion. Unter den verfügbaren Substanzen einen Wirkstoff (oder eine Wirkstoffkombination) zum idealen Induktionshypnotikum zu küren, griffe hier zu kurz, weil zum einen die vorgestellten Ideale nicht relativiert werden sollen und weil zum anderen die interessanten Entwicklungen im Bereich der funktionellen Hirnforschung, der Molekularbiologie und -genetik, der Rezeptorforschung und des Drug Design dargestellt werden sollten.

Soll ein Induktionshypnotikum gleichzeitig ein gutes Sedativum sein, muss der Unterschied der benötigten Wirkspiegel für Sedierung und Hypnose ausreichend groß sein. Ideal wäre außerdem, wenn die inter- und intraindividuellen Unterschiede der benötigten Plasmaspiegel minimal wären.

Daher bleibt dem Anästhesisten bis zum pharmakologischen Durchbruch bei der Entwicklung neuer Substanzen nur die Auswahl einer für den jeweiligen Patienten am besten geeigneten Substanz und in besonderen Fällen eine Kombination, um die Nachteile der jeweils anderen Substanzen bei Bedarf zu nivellieren. Das anzuwendende Induktionshypnotikum sollte daher unter Abwägung der individuellen Gegebenheiten aus- gesucht werden. Annähernd ideal wird es dann, wenn der betreuende Anästhesist die Faktoren bestehend aus Patient, Krankheit und Situation richtig einzuordnen und zudem die zu erwartenden Nebenwirkungen zu antizipieren und umgehend zu therapieren weiß. Mit anderen Worten sind sowohl theoretisch erworbenes Wissen um pharmakologische Zusammenhänge als auch Empirie unverzichtbare Bestandteile einer risi-

koarmen Narkoseeinleitung. In Zeiten der Liefer- und Herstellungsprobleme, die im Rahmen der COVID-19-Pandemie teils ungeahnte Ausmaße angenommen haben, wie unlängst auch bei Thiopental und Propofol nachzuverfolgen war, ist es ohnehin zu empfehlen, seine Therapie nicht auf eine einzige Substanz zu gründen, sondern mit mehreren Medikamenten sicher umgehen zu können.

Literatur

1. Petermann H, Goerig M: Geschichte der Anästhesie. *Anaesthesist* 2016;65:787–808
2. Mencke T, Zitzmann A, Reuter DA: Sichere und kontroverse Komponenten der „rapid sequence induction“. *Anaesthesist* 2018;67:305–320
3. Schnider JAT: Obligate Maskenbeatmung vor Relaxation. *Anaesthesist* 61:401–406
4. Committee on Standards and Practice Parameters: Practice guidelines for management of the difficult airway. *Anesthesiology* 2013;118:251–270
5. Rossaint R, Coburn M, Zwissler B: Klug entscheiden in der Anästhesiologie. *Dtsch Arztebl* 2017;114:22–23
6. Coburn M, Rossaint R, Bause H, Biscoping J, Fries M, Henzler D, Iber T et al: Qualitätsindikatoren, Anästhesiologie 2015. *Anasth Intensivmed* 2016;57:522–512
7. Hudetz AG: General anesthesia and human brain connectivity. *Brain Connect* 2012;2:291–302
8. Eckle VS, Hucklenbruch C, Todorovic SM: Was wissen wir über Narkosemechanismen? Bewusstlosigkeit, Bewegungslosigkeit und Amnesie. *Anästhesist* 2009;58:1144–1149
9. Van Hemelrijck J, Gonzales JM, White PF: Pharmacology of intravenous anesthetic agents. In: Rogers MC, Tinker JH, Covino BG, Longnecker DE (des): [Principles and Practice of Anesthesiology]. Mosby Year Book 1993, St. Louis, Baltimore, Boston, Chicago, London, Philadelphia, Sydney Toronto
10. Medlock RM, Pandit JJ: Intravenous anaesthetic agents. *Anaesth Intensive Care Med* 2016;17:155–162
11. Tanious MK, Beutler SS, Kaye AD, Urman RD: New Hypnotic Drug Development and Pharmacologic Considerations for Clinical Anesthesia. *Anesthesiology Clin* 2017;35:e95–e113
12. Thiel H, Roewer N: Anästhesiologische Pharmakotherapie – Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. 3., überarbeitete Auflage 2017. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York
13. Leopold LHJ, Bein B: Intraoperative Hypotonie: Therapie *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017;52:45–54
14. Bauer H, Traweger A: Tight Junctions of the Blood-Brain Barrier – A Molecular Gatekeeper. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets* 2016;15:1016–1029
15. Rana MV, Bonasera LK, Bordelon GJ: Pharmacologic Consideration of Anesthetic Agents in Geriatric Patients. *Anesthesiology Clin* 2017;35:259–271
16. Sen S, Chini EN, Brown MJ: Complications after unintentional intra-arterial injection of drugs: risks, outcomes, and management strategies. *Mayo Clin Proc* 2005;80:783–795
17. Olsen RW, Li G-D: GABAA receptors as molecular targets of general anesthetics: identification of binding sites provides clues to allosteric modulation. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2011;58:206–215
18. Dumps C, Halbeck E, Bolkenius D: Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Barbiturate. *Anaesthesist* 2018;67: 535–552
19. Forman SA, Chiara DC, Miller KW: Anesthetics target interfacial transmembrane sites in nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* 2015;96:169–177
20. Brohan J, Goudra BG: The Role of GABA-Receptor Agonists in Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs* 2017;31:845–856
21. Antkowiak B, Rudolph U: New insights in the systematic and molecular underpinnings of general anesthetic actions mediated by gamma-aminobutyric acid A receptors. *Curr Opin Anesthesiol* 2016;29:447–453
22. Solt K, Forman SA: Correlating the clinical actions and molecular mechanisms of general anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:300–306
23. Petrenko AB, Yamakura T, Sakimura K, Baba H: Defining the role of NMDA receptors in anesthesia: Are we there yet? *Eur J Pharmacol* 2014;723:29–37
24. Bolkenius D, Dumps C, Halbeck E: Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Propofol. *Anaesthesist* 2018;67:147–162
25. Roberts I, Sydenham E: Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst. Rev* 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000033.pub2>

Medical Education

Review Articles

26. Bilotta F, Geld AW, Stazi E, Titi L, Paolini FP, Rosa G: Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2013;110(Suppl1):i113–i120
27. Dumps C, Bolkenius D, Halbeck E: Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Etomidat. *Anaesthesist* 2017;66:969–980
28. Feng AY, Kaye AD, Kaye RJ, Belani K, Urman RD: Novel propofol derivatives and implications for anesthesia practice. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33:9–15
29. Guldenmund P, Vanhauzenhuysse A, Sanders RD, Sleight J, Bruno MA, Demertzi A, et al: Brain functional connectivity differentiates dexmedetomidine from propofol and natural sleep. *Br J Anaesth* 2017;119:674–684
30. Gin T: Hypnotic and sedative drugs – anything new on the horizon? *Curr Opin Anesthesiol* 2013;26:409–413
31. Cotten JF, Husain SS, Forman SA, Miller KW, Kelly EW, Nguyen HH, et al: Methoxycarbonyl-etomidate: a novel rapidly metabolized and ultra-short acting etomidate analogue that does not produce prolonged adrenocortical suppression. *Anesthesiology* 2009;111:240–249
32. Cotten JF, Forman SA, Laha JK, Cuny GD, Husain SS, Miller KW, et al: Carboetomidate: a pyrrole analog of etomidate designed not to suppress adrenocortical function. *Anesthesiology* 2010;112:637–644
33. Goodchild CS, Serrao JM, Kolosov A, Boyd BJ: Alfaxalone Reformulated: A water-soluble intravenous anesthetic preparation in sulfobutyl-ether- β -cyclodextrin. *Anesth Analg* 2015;120:1025–1031
34. Halbeck E, Bolkenius D, Dumps C: Medikamente zur intravenösen Narkoseinduktion: Ketamin, Midazolam und Synopsis der gängigen Hypnotika. *Anästhesist* 2018;67:617–634
35. Sear JW: Challenges of bringing a new sedative to market! *Curr Opin Anesthesiol* 2018;31:423–430
36. Sneyd JR: Thiopental to desflurane – an anaesthetic journey. Where are we going next? *Br J Anaesth* 2017;119:i44–i52
37. Hulsman N, Hollmann MW, Preckel B: Newer Propofol, Ketamine, and Etomidate Derivatives and Delivery Systems Relevant to Anesthesia Practice. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2018;32:213–221
38. Dundee JW: Intravenous anaesthesia and the need for new agents. *Postgrad Med J* 1985;61(Suppl 3):3–6
39. Egan TD: Is anesthesiology going soft? Trends in fragile pharmacology. *Anesthesiology* 2009;111:229–230
40. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models of intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76(3):334–341
41. Zhou Y, Yang J, Liu J, Wang Y, Zhang WS: Efficacy comparison of the novel water-soluble propofol prodrug HX0969w and fospropofol in mice and rats. *British Journal of Anaesthesiology* 2013;111:825–832
42. Jansson JR, Fukada T, Ozaki M, Kimura S: Propofol EDTA and reduced incidence of infection. *Anaesth Intensive Care* 2006;34:362–368
43. Shao X, White PF, Klein KW, Kulstad C, Owens A: Bisulfite-containing propofol: is it a cost-effective alternative to Diprivan for induction of anesthesia? *Anesth Analg* 2000;91:871–875
44. Egan TD, Kern SE, Johnson KB, Pace NL: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. *Anesth Analg* 2003;97:72–79
45. Wallentine CB, Shimode N, Egan TD: Propofol in a modified cyclodextrin formulation: first human study of dose-response with emphasis on injection pain. *Anesth Analg* 2011;113:738–741
46. Avramescu S, Wang DS, Lecker I, To WTH, Penna A, Whissel PD, et al: Inflammation increases neuronal sensitivity to general anesthetics. *Anesthesiology* 2016;124:417–427
47. Fischer MJ, Leffler A, Niedermirtl F, Kistner K, Eberhardt M, Reeh PW, et al: The general anesthetic propofol excites nociceptors by activating TRPV1 and TRPA1 rather than GABAA receptors. *J Biol Chem* 2010;285:34781–34792
48. Myles PS, Hendrata M, Bennett AM, Langley M, Buckland MR: Postoperative Nausea and Vomiting. Propofol or Thiopentone: Does Choice of Induction Agent Affect Outcome? *Anaesth Intensive Care* 1996;24:355–359
49. Dix LM, van Bel F, Lemmers PM: Monitoring Cerebral Oxygenation in Neonates: An Update. *Front Pediatr* 2017;5:46
50. Hansen TG: Anesthesia-related neurotoxicity and the developing animal brain is not a significant problem in children. *Paediatr Anaesth* 2014;25:65–72
51. Becke K, Schreiber M, Philippi-Höhne C, Strauß J, Engelhard K, Sinner B: Anesthesia-induced neurotoxicity: statement of the scientific working groups for pediatric anesthesia and neuroanesthesia. *Anaesthesist* 2013;62:101–104
52. Sinner B, Becke K, Engelhard K: General anaesthetics and the developing brain: an overview. *Anaesthesia* 2014;69:1009–1022
53. Disma N, O'Leary JD, Loepke AW, Brambrink AM, Becke K, Clausen NG, et al: Anesthesia and the developing brain: A way forward for laboratory and clinical research. *Paediatr Anaesth* 2018;28:758–763
54. McCann ME, Schouten AN, Dobija N, Munoz C, Stephenson L, Poussaint TY, et al: Infantile postoperative encephalopathy: perioperative factors as a cause for concern. *Pediatrics* 2014;133:e751–757
55. McCann ME, Schouten ANJ: Beyond survival: influences of blood pressure, cerebral perfusion and anesthesia on neurodevelopment. *Pediatric Anesthesia* 2014;24:68–73
56. Jevtovic-Todorovic V, Brambrink A: General Anesthesia and Young Brain: What is New? *J Neurosurg Anesthesiol* 2018;30:217–222
57. McCann ME, de Graaff JC, Dorris L, Disma N, Withington D, Bell G, et al: Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. *Lancet* 2019;393:664–677
58. Weiss M, Vutskits L, Hansen TG, Engelhardt T: Safe Anesthesia For Every Tot – The SAFETOTS initiative. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:302–307
59. Cascella M, Bimonte S, Muzio MR: Towards a better understanding of anesthesia emergence mechanisms: Research and clinical implications. *World J Methodol* 2018;8:9–16
60. Kramer S, Krebs M, Spies C, Ghamari S, Höhne C, Becke K, Eich C et al: Drama im Aufwachraum: pädiatrisches Emergence-Delir. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2018;53:766–776
61. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B, Global-Onco-Anaesthesia Research Collaboration Group: Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can J Anaesth* 2018;66:546–561
62. Gressens P, Mesplès B, Sahir N, Marret S, Sola A: Environmental factors and

- disturbances of brain development. *Semin Neonatol* 2001;6:185-194
63. O'Leary JD, Janus M, Duku E, Wijesundera DN, To T, Li P, et al: Influence of Surgical Procedures and General Anesthesia on Child Development Before Primary School Entry Among Matched Sibling Pairs. *JAMA Pediatr* 2019;173:29-36
64. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, et al: Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128:e1053-e1061
65. Palanca BJA, Wildes TS, Ju YS, Ching S, Avidan MS: Electroencephalography and delirium in the postoperative period. *Br J Anaesth* 2017;119:294-307
66. Sleigh J, Warnaby C, Tracey I: General anaesthesia as fragmentation of selfhood: insights from electroencephalography and neuroimaging. *Br J Anaesth* 2018;121:233-240
67. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al: European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:192-214
68. Warner MA, Warner ME, Weber JG: Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology* 1993;78:56-62
69. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al: Relationship between intraoperative Hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: A retrospective cohort analysis. *Anesthesiology* 2017;126:47-65
70. Hajat Z, Ahmad N, Andzejowski J: The role and limitations of EEG-based depth of anaesthesia monitoring in theatres and intensive care. *Anaesthesia* 2017;72(Suppl.1):38-47
71. Myles PS, Hendrata M, Bennet AM, Langley M, Buckland MR: Postoperative Nausea and vomiting. Propofol or

Thiopentone: Does Choice of Induction Agent Affect Outcome? *Anaesth Intensive Care* 1996;24:355-359.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med.
Christian Dumps,
DESA**



Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Augsburg (UKA)
Stenglinstraße 2
86156 Augsburg, Deutschland
Tel.: 0821 400-2371
Fax: 0821 400-2198
E-Mail:
christian.dumps@uk-augsburg.de
ORCID-ID: 0000-0002-8028-0094