

Pharmacology in Anaesthesia

P.H. Tonner

Pharmakologie in der Anästhesie

► **Zitierweise:** Tonner PH: Pharmakologie in der Anästhesie. *Anästh Intensivmed* 2021;62:173–182. DOI: 10.19224/ai2021.173

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

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Pharmakologie – Pharmakodynamik – Pharmakokinetik – Pharmakogenetik – Anästhetika

Keywords

Pharmacology – Pharmacodynamics – Pharmacokinetics – Pharmacogenetics – Anaesthetic Agents

Zusammenfassung

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

Summary

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

Einleitung

In den letzten Jahren hat sich unser Verständnis der Anästhesie und der pharmakologischen Wirkung von Anästhetika deutlich erweitert. Angesichts der Fülle von Studien und klinischen Daten kann dieser Artikel nur eine grobe Übersicht geben, auf weitergehende Lektüre wird am Ende verwiesen.

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

Wie wird die Wirkung von Anästhetika definiert?

Auf diese unter klinischen Gesichtspunkten einfach erscheinende Frage gibt es leider keine einfache Antwort. Von Eger et al. wurde eine zunächst radikal anmutende Definition gegeben [1]:

Anästhetika können eine Analgesie und auch Änderungen des Bewusstseinszustandes hervorrufen – dies sind jedoch Wirkungen, die auch an wachen Menschen beobachtet bzw. weder introspektiv noch apparativ sicher nachgewiesen werden können. Allein die Immobilität und die gleichzeitig auftretende Amnesie sind allen Anästhetika gemeinsam, treten regelhaft nach deren Verabreichung auf und können daher den Zustand der Anästhesie definieren.

Eine **Muskelrelaxierung** kann durch peripher wirkende Muskelrelaxantien hervorgerufen werden, auch ohne dass ein Patient eine Anästhesie verabreicht bekommt. Daher ist die Muskelrelaxierung kein notwendiger Teil der Anästhesie und kann unter strengen Kriterien nicht zu ihrer Definition beitragen. Ein weiteres Beispiel einer Wirkung von Anästhetika, die nicht zu der Definition der Anästhesie beiträgt, ist die **Atemdepression**. So können Opioide auch bei wachen Patienten eine Atemdepression hervorrufen, wie aus der Betreuung von postoperativen Patienten gut bekannt [2].

Anästhetika

Die wesentlichen Medikamente, mit denen eine klinische Anästhesie induziert wird, sind

- **Hypnotika** (das Wort **Anästhetika** wird häufig synonym verwendet),
- **Analgetika** und
- **Muskelrelaxantien**,

die gegeben werden, um einen **Bewusstseinsverlust**, eine **Analgesie** und eine **Unterdrückung hämodynamischer und motorischer Reflexe** hervorzurufen. Dazu werden je nach zu erzielendem Effekt Medikamente in einer individuellen, auf den jeweiligen Patienten und den klinischen Bedarf angepassten Dosis verabreicht. Die Medikamente sollten einen schnellen Bewusstseinsverlust bei der Anästhesieeinleitung erzielen, die Analgesie sollte dem operativen Geschehen angepasst sein und die muskuläre Erschlaffung ein zügiges operatives Arbeiten ermöglichen. Diese Wirkungen sind aber so zu erzielen, dass sie am Ende einer Operation schnell abklingen, dass Patienten schnell erwachen, schmerzfrei und nicht restrelaxiert sind. Die intraoperativ erwünschten oder tolerierten Effekte wie zum Beispiel eine Atemdepression wandeln sich somit postoperativ in unerwünschte Nebenwirkungen. Eine wesentliche Kunst der Anästhesie besteht also darin, die Dauer einer Operation abzuschätzen und die Wirkungen der verabreichten Medikamente an die operativen Bedürfnisse und die Dauer anzupassen.

Unter pharmakologischen Gesichtspunkten ist es Aufgabe der Anästhesie, den zeitlichen Ablauf der Medikamentenwirkungen zu kontrollieren. Wesentliche Einflussgrößen sind dabei

- die Art und Geschwindigkeit der Verabreichung,
- die Verteilung im Körper,
- die Elimination sowie
- die Sensitivität von Patienten zum jeweiligen Medikament.

Die vielfartigen anatomischen, physiologischen und biochemischen Faktoren, die dabei eine Rolle spielen, sind im Einzelnen nur sehr schwer zu überblicken. Zur Vereinfachung dieser Situation werden **pharmakokinetische Modelle** her-

angezogen, die unter mathematischen Gesichtspunkten beschreiben, wie sich die Konzentration von Medikamenten über die Zeit verändert. Die Pharmakodynamik beschreibt die Effekte, die durch Medikamente im Organismus ausgeübt werden.

Wie verteilt sich ein Medikament im Körper?

Die Verteilung eines Medikaments im Körper wird durch das Verteilungsvolumen beschrieben.

Im einfachsten Fall kann das Verteilungsvolumen als Funktion der Konzentration im Plasma aufgefasst werden. Das Verteilungsvolumen berechnet sich dann als:

$$\text{Verteilungsvolumen} = \frac{\text{Menge}}{\text{Konzentration}}$$

Dies gilt jedoch nur, wenn die Substanz im Plasma nicht an Proteine gebunden und nicht in andere Gewebe umverteilt wird und ist daher eine starke Vereinfachung. Da die meisten Medikamente an andere Gewebe binden, kann die Konzentration im Plasma im Gleichgewicht sehr gering sein und dennoch das Verteilungsvolumen sehr groß. Dabei ist wichtig, dass das Verteilungsvolumen **keine anatomisch nachvollziehbare Größe** darstellt. So kann das Verteilungsvolumen von Substanzen, die sehr stark fettlöslich sind, sehr groß sein und das tatsächliche Volumen des Körpers um ein Vielfaches überschreiten. Zum Beispiel beträgt das Volumen eines 70 kg schweren Menschen ca. 74 l, das Verteilungsvolumen von Propofol wird aber mit 387–1.587 l berechnet [3].

Eine zweite wichtige Größe, die die Konzentration eines Medikaments im Körper beeinflusst, ist die **Clearance**.

Die Clearance ist definiert als das Plasmavolumen, das innerhalb einer bestimmten Zeit vollständig von einem Medikament gereinigt wird; die Einheit entspricht damit Volumen/Zeit, also einem Fluss.

Der Anteil des Volumens, das gereinigt wird, ist proportional abhängig von der Konzentration des Medikaments. Die Eliminationsrate wird dementsprechend beschrieben als:

$$\text{Eliminationsrate} = \text{Clearance} \times \text{Konzentration}$$

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

$$\text{Menge} = \text{Eliminationsrate} \times \text{Zeit}$$

oder

$$\text{Menge} = \text{Clearance} \times \text{Konzentration} \times \text{Zeit}$$

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

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

Entsprechend kann die Clearance berechnet werden als:

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

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

kleinen Gefäß bzw. einer großen Menge Wassers hohe Konzentrationen erreicht werden. Hat das Gefäß ein Loch, wird darüber eine Menge an Wasser abfließen, die der Höhe des Wasserstands entspricht; demnach fällt die Konzentration über die Zeit exponentiell ab (Abb. 1).

Üblicherweise verteilen sich Medikamente verschieden schnell in mehreren Kompartimenten. Im Modell entspricht dies neben einem zentralen Gefäß mehreren anderen Gefäßen, die über verschieden dicke Röhren mit dem zentralen Gefäß verbunden sind (auch als **Säugetiermodell** bezeichnet, unter der Voraussetzung, dass die peripheren Gefäße kein Loch aufweisen und jedes periphere Gefäß ausschließlich mit dem zentralen Gefäß kommuniziert). Wird jetzt Wasser in das zentrale Gefäß gefüllt (ein Medikament ins Plasma verabreicht), läuft es über das Loch ab (Elimination) und verteilt sich gleichzeitig über die Röhren in die anderen Kompartimente (Verteilung). Da der Durchmesser der Röhren typischerweise größer ist als das Abflussloch (das heißt, die Verteilung schneller abläuft als die Elimination, eine typische Konstellation bei der Verabreichung von Anästhetika), kommt es nach dem Befüllen des zentralen Gefäßes (einer Injektion eines Medikaments in das Plasma) zunächst zu einer schnelleren **Umverteilung** in die Behälter als zum Abfluss über das Loch.

Man unterscheidet daher auch zwischen einer Verteilungsphase und einer Eliminationsphase, obwohl beide Prozesse simultan ablaufen.

Es ist klar, dass sich die Eliminationsphase durch die Anwesenheit peripherer Gefäße (Kompartimente) verzögert, da das Wasser zunächst wieder in das zentrale Gefäß zurückkehren muss, bevor es endgültig abfließt.

Der Anteil, den die peripheren Behälter an der Verteilung des Wassers haben, wird mit einer Konstante k beschrieben. Diese Konstante kann, je nach Richtung, in die das Wasser fließt, unterschiedlich sein; daher wird die Richtung von Gefäß

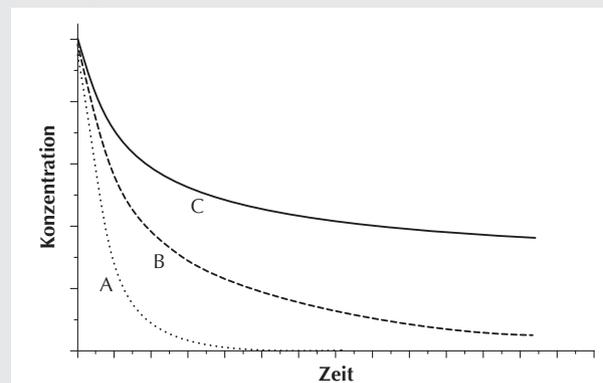
1 nach 2 oder von Gefäß 2 nach 1 durch Tiefstellungen beschrieben: k_{12} , k_{21} . Typische **Kompartimentmodelle** besitzen ein, zwei oder drei Kompartimente. Entsprechend weist zum Beispiel ein **Drei-Kompartiment-Modell** eine Plasmakonzentrationskurve auf, die über die Zeit mit drei verschiedenen Steigungen abfällt und auch mit einer polyexponentiellen Gleichung beschrieben werden kann (Abb. 2).

Vergleicht man ein Ein-Kompartiment mit einem Zwei-Kompartiment-Modell, so sieht man, dass in dem Ein-Kompartiment-Modell das initiale Verteilungsvolumen dem endgültigen Verteilungsvolumen entspricht. Im Gegensatz dazu setzt sich das Verteilungsvolumen im Zwei-Kompartiment-Modell aus den beiden Volumina V_1 und V_2 zusammen und die entsprechende Konzentrationskurve verläuft zweiphasig. Daraus folgt, dass Medikamente mit einem identischen Verteilungsvolumen im Steady-State bei

gleicher Dosierung vollkommen unterschiedliche Konzentrationen nach identischen Zeitintervallen aufweisen können. Bei weiteren Kompartimenten ist die Situation noch komplizierter, sodass auch näherungsweise Abschätzen des Konzentrationsverlaufs ohne Berechnung durch einen Computer nicht möglich erscheint [5].

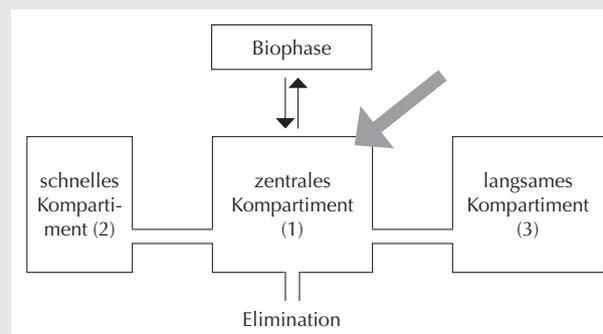
Die Bestimmung der **Konzentrationshalbwertszeit** ist ebenfalls nur bei einem einzelnen Kompartiment trivial. Da der Abfall der Konzentration ausschließlich der Elimination unterliegt, wird diese Zeit auch als **Eliminationshalbwertszeit** bezeichnet, da sie tatsächlich die Elimination einer Substanz aus dem Körper beschreibt. Je mehr Kompartimente aber hinzukommen, desto komplizierter wird es. Für die Konzentrationskurve ergibt sich dann eine Kombination aus mehreren exponentiellen Funktionen mit mehreren Exponenten (λ), die auch als α -, β -, γ - usw. Halbwertszeiten bezeich-

Abbildung 1



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

Abbildung 2



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

net werden. Insbesondere wenn keine Bolusdosierung, sondern eine längere Verabreichungsdauer gewählt wird, kann die Eliminationshalbwertszeit nicht mehr als verlässlicher Parameter zur Abschätzung der Dauer eines Effekts einer Substanz herangezogen werden. Neuere Konzepte wie die Kontext-sensitive **Halbwertszeit** (siehe unten) oder die **relative Abfallzeit** (decrement time) sind besser geeignet, die Wirkdauer einer Substanz auch unter klinischen Bedingungen abzuschätzen.

Beim Menschen sowie bei Säugetieren lassen sich die Konzentrationsverläufe der meisten Medikamente mittels eines Drei-Kompartiment-Modells beschreiben.

Unter vereinfachenden Gesichtspunkten wird angenommen, dass

- das erste Kompartiment dem **Plasma** entspricht,
- das zweite Kompartiment ein schnell equilibrierendes Kompartiment aus **gut perfundierten Geweben** darstellt (wie z. B. Muskulatur) und
- das dritte Kompartiment ein langsam equilibrierendes Kompartiment ist, das im Wesentlichen aus **schlecht perfundierten Geweben** (wie z. B. Fettgewebe) besteht.

Werden die pharmakokinetischen Eckdaten eines Medikaments bestimmt, so werden Konzentrationen ausschließlich im Plasma gemessen, die Konzentrationsverläufe im Muskel- oder im Fettgewebe jedoch nicht – es handelt sich demnach um eine einfache Modellbildung.

Einschränkungen der pharmakokinetischen Modelle

Die Annahme, dass die Elimination eines Medikaments wie oben beschrieben proportional zu seiner Konzentration ist, trifft nicht für alle Medikamente zu. So werden einige Medikamente über Enzyme abgebaut, die eine **maximale Reaktionskapazität** aufweisen. Wird ein solches Enzymsystem gesättigt, ist die Elimination nicht mehr abhängig von der Konzentration des Medikaments,

sondern nur noch von der Kapazität des Enzyms. Aus einer exponentiell verlaufenden Konzentrationskurve wird in einem solchen Fall also eine Gerade, da die Substanz nun einer linearen Eliminationskinetik unterliegt. Ein gut bekanntes Beispiel ist die Elimination von Ethylalkohol, aber auch Alfentanil unterliegt einer solchen Sättigungskinetik.

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

Eine weitere Vereinfachung, die bei der Betrachtung pharmakokinetischer Modelle häufig vorgenommen wird, ist die Annahme, dass die Konzentration eines Medikaments im Plasma immer auch der Konzentration am Wirkort (Biophase) entspricht. In der Realität ist dies jedoch nicht der Fall, da auch hinsichtlich des Konzentrationsverlaufs am Wirkort eine **Equilibrationskonstante** angenommen werden muss, die zu einer Verzögerung der An- bzw. Abflutung einer Substanz beiträgt (Abb. 3). So weiß jeder Anästhesist, dass er nicht unmittelbar nach der Injektion von Propofol intubieren kann – vielmehr muss zunächst der Effekt auf das Gehirn eines Patienten abgewartet werden.

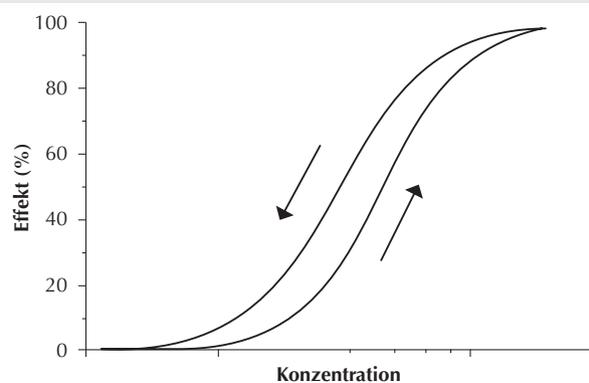
Das Zeitintervall zwischen der Spitzenkonzentration im Plasma und der Spitzenkonzentration in der Biophase wird als Hysterese bezeichnet.

Die Hysterese ist die klinische Manifestation des Umstands, dass das Plasma nicht den Wirkort eines Anästhetikums darstellt, sondern lediglich das Transportmedium. Die Biophase befindet sich bei Anästhetika im Gehirn und beinhaltet Zellmembranen, Rezeptoren und Enzyme.

Die Konzentrationen einer Substanz in der Biophase können nicht gemessen werden. Zum einen ist die Biophase zumindest beim Menschen Messungen nicht zugänglich. Zum anderen verteilen sich Medikamente in der Biophase nicht gleichmäßig, zumal die Konzentrationen einer Substanz in Zellmembranen oder Rezeptoren von der Gesamtkonzentration im Hirngewebe abweichen können, wie In vitro-Untersuchungen zeigen. Diesem Umstand kann man nur Rechnung tragen, indem ein **pharmakodynamisches Maß des Effekts** erfasst wird, wie etwa eine Wirkung auf das Elektroenzephalogramm (EEG), mit dessen Hilfe der Ausgleich der Konzentration zwischen Plasma und Biophase abgeschätzt werden kann.

Ist die Hysterese nicht gegen den Uhrzeigersinn gerichtet, sondern mit dem Uhrzeigersinn, bedeutet dies, dass mehr Substanz benötigt wird, wenn eine Substanz über einen längeren Zeitraum verabreicht wird. Die Substanz verliert

Abbildung 3



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

also mit der Zeit ihre Wirkstärke, und es entwickelt sich eine **Toleranz**. Dies kann vor allem bei Opioiden beobachtet werden, bei denen nach längerer Applikationsdauer die verabreichte Menge oftmals deutlich gesteigert werden muss, um den gleichen Effekt zu erzielen [6].

Kumulation

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

Interindividuelle Variabilität

Die individuell richtige Dosierung für einen Patienten zu finden, ist nicht immer einfach, da zwischen einzelnen Patienten eine zum Teil erhebliche Variabilität bestehen kann. Insbesondere bei intravenösen Substanzen können Dosisunterschiede von mehr als dem Fünffachen beobachtet werden, um einen vergleichbaren Effekt zu erzielen [7]. Bei Patienten, die eine Toleranz entwickelt haben, können sogar weitaus größere Unterschiede auftreten.

Sofern Substanzen auch bei höherer Dosierung keine wesentlichen Nebenwirkungen entwickeln (z. B. Muskelrelaxantien), kann durch eine einheitliche Dosierung, die bei einer 2–3-fachen ED95 (Effektivdosis, die zu einer 95 %igen neuromuskulären Blockade führt) liegt, bei allen Patienten eine ausreichende Wirkung erzielt werden.

Es ergeben sich dann aber deutliche Unterschiede in der Dauer der Wirkung oder dem Bedarf an repetitiven Dosen.

Wenn ein Medikament nach **Effekt** dosiert wird, ist es sehr wichtig, dass die **Geschwindigkeit** der Applikation angepasst wird. Zum Beispiel kann durch eine langsame Gabe von Propofol bis zum Verlust des Bewusstseins (oder anderer Endpunkte wie dem Lidreflex) eine relativ niedrige, aber individuell angepasste Dosis erreicht werden, während bei einer schnellen Gabe eine relative Überdosierung stattfindet, da ein Equilibrium zwischen Plasmakonzentration und Konzentration in der Biophase noch nicht stattgefunden hat (siehe auch Hysterese).

In der täglichen Praxis wird häufig **nach Körpergewicht** dosiert. Eine solche Dosierung erfolgt unter der Annahme, dass Parameter wie Verteilungsvolumen und Clearance proportional vom Gewicht abhängig sind. Für die meisten Medikamente ist diese Annahme nicht korrekt, auch wenn es auf den ersten Blick plausibel erscheint, dass die Dosis für einen 60 kg schweren Patienten geringer sein sollte als für einen 100 kg schweren Patienten. Es ist aber unwahrscheinlich, dass das Volumen von Blut, Muskeln und Fettgewebe sowie die Funktion von Leber und Nieren direkt abhängig vom Körpergewicht sind. Darüber hinaus ist zu beachten, dass der Metabolismus bei jüngeren Menschen und Kindern – im Gegensatz zu Älteren mit zum Teil vergleichbarem Gewicht – sehr aktiv sein kann. Eine Dosierung nach Körpergewicht ist daher im Einzelfall nicht korrekt und sollte vielmehr nach **klinischer Einschätzung oder anhand gemessener Pa-**

rameter (z. B. mittels Elektroenzephalographie (EEG) bzw. neuromuskulärem Monitoring) angepasst werden.

Aufwachzeiten

Nach Beendigung der Medikamentengabe wird die Aufwachzeit nach einer Allgemeinanästhesie im Wesentlichen durch die Umverteilung aus dem Wirkkompartiment in das zentrale Kompartiment, die Umverteilung aus den peripheren Kompartimenten, die Elimination sowie die individuelle Pharmakodynamik bestimmt.

Wie bereits angemerkt, gibt die **Eliminationshalbwertszeit** nur einen sehr groben Anhalt über die tatsächliche Wirkdauer und beschreibt prinzipiell nur den Konzentrationsabfall in einem Ein-Kompartiment-Modell. Sie erlaubt daher keine Aussagen über die Wirkdauer von Substanzen, die sich in mehrere Kompartimente verteilen und bei mehrfacher oder kontinuierlicher Gabe kumulieren. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurden neue Konzepte zur Berechnung der Wirkdauer entwickelt [8]. Der Begriff der **Kontext-sensitiven Halbwertszeit** wurde erstmals von Hughes eingeführt [9]. Diese beschreibt im Gegensatz zur statischen Eliminationshalbwertszeit den dynamischen Konzentrationsabfall einer Substanz auf die Hälfte der Ausgangskonzentration nach Beendigung der kontinuierlichen Verabreichung in Abhängigkeit von der Dauer der Verabreichung (dem sogenannten Kontext). Damit stellt die Kontext-sensitive Halbwertszeit einen speziellen Fall einer Konzentrationsabfallzeit dar (decrement time), da prinzipiell Abfallzeiten auf jeden beliebigen Prozentsatz der Ausgangskonzentration berechnet werden können. Bei näherer Betrachtung der Kontext-sensitiven Halbwertszeiten unterschiedlicher Substanzen zeigt sich, dass auch vermeintlich kurzwirksame Anästhetika wie z. B. Thiopental mit zunehmender Dauer der Verabreichung sehr lange Kontext-sensitive Halbwerts-

zeiten aufweisen und sich daher nicht für eine kontinuierliche Gabe eignen [9]. Verlässliche Pumpensysteme für die **Target-Controlled Infusion** sind ohne Modelle, die auf Kontext-sensitiven Abfallzeiten beruhen, nicht denkbar.

Target-Controlled Infusion

Im Gegensatz zu den volatilen Anästhetika, deren Konzentration im Plasma und am Wirkort über die endexpiratorische Konzentration abgeschätzt werden kann, ist dies bei den intravenösen Anästhetika in der klinischen Praxis zurzeit noch nicht möglich. Aus diesem Grund wurden Infusionspumpen entwickelt, die anhand von **Computersimulationen** die Konzentrationen eines Anästhetikums am Wirkort (target, daher **Target-Controlled Infusion**) berechnen. Dabei wird zur Dosierung an der Pumpe die erwünschte Konzentration gewählt (vergleichbar dem Wählen der Konzentration am Vapor) und die Pumpe steuert die verabreichte Menge anhand der Berechnungen im zugrundeliegenden Modell. Es sind verschiedene pharmakokinetische Modelle für eine individuell angepasste, möglichst optimale Dosierung entwickelt worden, von denen keines bislang allgemeine Akzeptanz gefunden hat. Anhand von Konzentrationsmessungen im Blut wurde gezeigt, dass zwischen berechneter und gemessener Konzentration Abweichungen von $\pm 20\%$ auftreten können [10].

Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt den Effekt eines Medikaments in Abhängigkeit von seiner Konzentration.

Für die Anwendung eines pharmakodynamischen Modells muss der jeweilige erwünschte Effekt quantitativ erfasst werden können. Leider ist es nicht immer einfach, die Wirkung eines Medikaments exakt zu erfassen. Während die Messung eines Train of Four relativ einfach zu bewerkstelligen ist, kann die Wirkung von Hypnotika nur über Surrogatparameter erfasst werden, zum Beispiel mit Hilfe

eines prozessierten EEG. Wieder andere Effekte können nur als ja/nein-Antwort erfasst werden, wie zum Beispiel bei der Messung des MAC-Wertes eines Inhalationsanästhetikums, bei der die Reaktion auf einen definierten Schmerzreiz erfasst wird. Nur bei genauer Betrachtung der Messmethode und deren Auswertung sind verlässliche Beurteilungen der Wirkung von Medikamenten möglich.

Die wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Pharmakodynamik einer Substanz sind die **Wirkstärke (efficacy)** und die Potenz.

- Die Wirkstärke beschreibt, welchen Effekt man mit einem Medikament maximal erreichen kann (z. B. die Wirkstärke eines Analgetikums: Acetylsalicylsäure schwach, Sufentanil stark). So kann eine Substanz ein **partieller Agonist** sein, bei dem aufgrund der widerstrebenden Wirkungen nur ein geringerer Maximaleffekt erreicht wird (z. B. Clonidin), während ein voller Agonist eine deutlich stärkere Wirkung aufweist (z. B. Dexmedetomidin) [11].
- Die Potenz einer Substanz beschreibt dagegen, welche Menge (bzw. wie viele Moleküle) einer Substanz benötigt werden, um einen bestimmten Punkt auf der Konzentrations-Wirkungskurve zu erreichen.

Im Gegensatz zur Wirkstärke einer Substanz ist deren Potenz unter klinischen Gesichtspunkten meist nur von untergeordneter Bedeutung, da im Allgemeinen eine ausreichende Menge bis zum Erreichen der gewünschten Wirkung gegeben werden kann. Für einige Substanzen werden nur Mengen im Mikrogrammbereich benötigt, für andere dagegen Mengen im Grammbereich. Solange der erwünschte Effekt erreicht wird, ist die absolute Menge klinisch meist nicht von Bedeutung.

Biotransformation

Viele Medikamente und insbesondere Anästhetika/Hypnotika sind relativ lipophil. In vielen Fällen werden sie daher im Körper durch Biotransformation zu

mehr polaren, hydrophilen Substanzen umgewandelt, die dann leichter über die Nieren oder seltener über den Gastrointestinaltrakt eliminiert werden können. Biochemische Reaktionen, die im Rahmen einer Biotransformation auftreten, werden im Allgemeinen in zwei Typen eingeteilt, Phase-I- und Phase-II-Reaktionen.

Phase-I-Reaktionen sind sogenannte Umwandlungsreaktionen, bei denen funktionelle Gruppen (z. B. eine Hydroxyl-, Säure- oder Aminogruppe) zugänglich gemacht oder eingefügt werden. Diese Reaktionen erleichtern dann den zweiten Schritt, der in einer **Konjugationsreaktion** besteht. Durch die Konjugation wird eine stark hydrophile Gruppe in das zu eliminierende Molekül eingefügt. Beide Typen von Reaktionen können sequenziell, aber auch einzeln ablaufen. In der Anästhesie verwendete Medikamente, die stark einer Biotransformation unterliegen, sind

- Opioide,
- Benzodiazepine,
- Lokalanästhetika,
- Muskelrelaxantien,
- Barbiturate und
- Propofol.

Schon vor der endgültigen Elimination einer Substanz aus dem Körper werden viele Substanzen durch die Biotransformation funktionell eliminiert. Als Beispiel sei hier Remifentanil genannt, dessen Hauptprodukt der Biotransformation, die Remifentanilsäure, nur noch 5.000-mal schwächer wirksam ist als Remifentanil selbst [12]. Wesentliches Enzymsystem der Phase-I-Reaktionen ist das **Cytochrom P₄₅₀ (CYP)-System**, eine Superfamilie von membrangebundenen Enzymen, die sowohl endogene als auch exogene Substanzen metabolisieren. Sie werden auch als **Monoxygenasen** bezeichnet, da sie ein einzelnes Sauerstoffatom in ein Molekül einfügen. CYP katalysiert Hydroxylierungen, N-Desalkylierungen und O-Desalkylierungen. Beim Menschen sind mehr als 50 CYP-Varianten beschrieben worden, die entsprechend ihrer Sequenzhomologie klassifiziert werden. Neben dem CYP-System werden Phase-I-Reaktionen auch noch durch weitere Enzyme katalysiert,

wie Alkohol-Dehydrogenasen, Aldehyd-Dehydrogenasen, Monoaminoxidasen und die Xanthin-Oxidase.

Zu den **Phase-II-Enzymen** gehören die Glucuronyltransferase, die Glutathion-S-Transferase, die N-Acetyltransferase und sowie die Sulfotransferase. Wie der Name der einzelnen Enzyme besagt, werden verschiedene Glukuronide, Schwefelsäure, Essigsäure, eine Methylgruppe bzw. Glutathion in das zu eliminierende Molekül eingefügt. Der Transport der entstandenen Produkte wird auch als Phase III der Biotransformation bezeichnet, spielt für die meisten Substanzen jedoch nur eine untergeordnete Rolle.

Interaktionen

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

Pharmakodynamische Interaktionen liegen vor, wenn sich Substanzen unmittelbar in ihrer Wirkung beeinflussen. Ein typisches Beispiel ist die potenzierende Wirkung von Sedativa und Alkohol. Pharmakodynamische Interaktionen können aber auch genutzt werden. Von den α 2-Adrenozeptoragonisten Clonidin und Dexmedetomidin ist bekannt, dass sie den Bedarf an anderen Sedativa/Hypnotika um bis zu 40 % bzw. 90 % senken und damit Nebenwirkungen reduziert werden können [11]. Unerwünscht ist dagegen die Wirkverstärkung von ACE-Inhibitoren und Kalium-sparenden Diu-

retika, zumal es bei gleichzeitiger Applikation zu lebensbedrohenden Hyperkaliämien kommen kann [14]. Auch die gleichzeitige Gabe von Ibuprofen und Acetylsalicylsäure (ASS) kann zu unerwünschten Interaktionen führen. Bei Patienten, die ASS beispielweise aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder einer Stentimplantation erhalten, kann Ibuprofen die durch ASS inhibierte Thromboxan-A₂-Synthese durch Bindung an die Cyclooxygenase (COX)-1 verhindern und somit paradoxerweise eine Thromboseeignung nach sich ziehen.

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

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

Medikamenteninteraktionen sind aber auch häufig auf der Ebene des **Metabolismus** anzutreffen. Das CYP-System ist beim Menschen für Phase-I-Reaktionen von mehr als der Hälfte aller Medikamente zuständig. CYP-Enzyme, die ein besonders hohes Spektrum an Substraten aufweisen, sind besonders häufig Ziele von Interaktionen. Dies gilt vor allem für CYP3A4, sodass bei Medikamenten, die über diese CYP metabolisiert werden, besondere Vorsicht gelten sollte [15]. Hierzu zählen unter anderem Verapamil und Ketoconazol, das aufgrund seiner ausgeprägten Hemmung der CYP3A4 in der klinischen Prüfung von Arzneistoffen eingesetzt wird. Auch Nahrungsmittel können zu einer Beeinflussung der Metabolisierung von Medikamenten führen. So enthalten Zitrusfrüchte wie Grapefruits Naringin, das die CYP3A4 ebenfalls

potent hemmen kann. Bei Freiwilligen, die ein Glas Grapefruitsaft getrunken hatten, kehrte die Bioverfügbarkeit von Midazolam erst nach drei Tagen wieder auf Normalwerte zurück [16]. Eine weitere wichtige Interaktion betrifft Protonenpumpenhemmer wie Omeprazol und den Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel. Clopidogrel wird als Prodrug durch CYP2C19 zu seinem aktiven Metaboliten verstoffwechselt. Ist CYP2C19 jedoch zum Beispiel durch Omeprazol inhibiert, kann Clopidogrel keine Wirksamkeit entfalten und es können thrombotische Verschlüsse von Stentimplantaten auftreten. Statt Omeprazol sollte Patienten, die Clopidogrel erhalten, daher besser Pantoprazol verabreicht werden.

Es ist im Einzelfall nur nach intensiven Recherchen möglich, Interaktionen von Medikamenten zu vermeiden. Abhilfe kann hier nur durch Datenbanken geschaffen werden, mit denen mögliche Interaktionen möglichst schon bei der Verordnung von Medikamenten, spätestens aber im perioperativen oder intensivmedizinischen Umfeld erkannt werden.

Mechanismen der Wirkung von Anästhetika

Die funktionelle Koordination von Zellfunktionen erfordert eine Kommunikation zwischen individuellen Zellen in verschiedenen Geweben und Organen. Dabei kommen unterschiedlichste Kommunikationswege in Betracht. Aneinander angrenzende Zellen sind zum Beispiel über spezielle direkte Verbindungen, sogenannte **Gap Junctions**, miteinander verbunden. Weit voneinander entfernte Zellen kommunizieren dagegen mittels **extrazellulärer Signalmoleküle** wie Hormonen oder Neurotransmittern. Effekte in der Zielzelle werden durch Bindung von Transmittern an Rezeptoren hervorgerufen, die wiederum direkt oder indirekt über Second-Messenger-Systeme eine intrazelluläre Signalkaskade hervorrufen. Anästhetika und viele in der Anästhesie verwendete Substanzen greifen in die zelluläre Kommunikation ein und verändern sie. Für das Verständ-

nis der Wirkung von Anästhetika sind Kenntnisse der zellulären Signaltransmission und -transduktion unerlässlich.

Generell wird zwischen drei **extrazellulären Signaltypen** unterschieden,

- dem **autokrinen Signalweg**, bei dem eine Zelle mit sich selbst kommuniziert (z. B. Wachstumshormon),
- dem **parakrinen Signalweg**, bei dem Zellen mit anderen Zellen in der näheren Umgebung kommunizieren (z. B. mittels Neurotransmittern in der synaptischen Transmission), sowie
- dem **endokrinen Signalweg**, bei dem Transmitter synthetisiert werden, die im Allgemeinen über das Kreislaufsystem in weiter entfernte Bereiche des Körpers transportiert werden.

Signaltransduktion

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

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

Liganden-gesteuerte Ionenkanäle sind im Wesentlichen für die schnelle Signaltransduktion verantwortlich. Durch die Bindung eines Transmitters kommt es zur Öffnung oder Schließung eines Rezeptor-integralen Ionenkanals, damit zu einer Potenzialänderung der Zellmembran und schließlich zu einer Fortleitung des Signals. Klassisches Beispiel für einen Liganden-gesteuerten Ionenkanal ist der **nikotinerge Acetylcholinrezeptor**. Die größte Gruppe bilden diejenigen Rezeptoren, die G-Protein-gekoppelt sind und eine Vielzahl von verschiedenen Transmittern (Hormone, Neurotransmitter, lokale Mediatoren etc.) binden können. Beispiele hierfür sind Katecholamin- oder aber Opiatrezeptoren. Daneben können Rezeptoren aber auch mit anderen, sehr heterogenen intrazellulären Enzymsystemen (z. B. Phosphatasen bzw. Tyrosinkinasen) gekoppelt sein.

Nach Rezeptoraktivierung wird das Signal in vielen Fällen intrazellulär über **Second-Messenger-Systeme** weitergeleitet und oftmals auch noch verstärkt. Bekannte **Second Messenger** sind cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP), cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP), Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) sowie Calciumionen.

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

Sensitivität auf Anästhetika

Die Dosis eines Anästhetikums zum Erreichen eines bestimmten Effekts kann – nicht zuletzt aufgrund sehr variabler pharmakokinetischer Faktoren – sehr stark variieren. Dagegen ist Variabilität der Konzentration von Anästhetika im Plasma bzw. direkt in der Biophase sowohl interindividuell als zwischen verschiedenen Spezies relativ gering. Dies wurde schon sehr frühzeitig erkannt und war wegweisend bei der Formulierung der sogenannten **Meyer-Overton-Regel**.

Die Meyer-Overton-Regel besagt, dass die Wirkstärke eines Anästhetikums anhand seiner Löslichkeit in einer Fettemulsion beschrieben werden kann.

Die geringe Variation der Wirkstärke von Anästhetika auch bei verschiedenen Spezies wurde als Hinweis auf einen evolutionär schon sehr früh entstandenen und im weiteren Verlauf stark konservierten Wirkort von Anästhetika interpretiert. Verschiedenste Theorien wurden entwickelt, wo ein solcher Wirkort zu finden sei [17]. Neuere Befunde deuten darauf hin, dass Acetylcholin-Rezeptoren, N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren bzw. Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren bevorzugte Ziele von Anästhetika sind. Mittels molekularbiologischer Methoden konnten Bindungsstellen von Anästhetika an den verhältnismäßig großen Molekülstrukturen von Rezeptoren beschrieben werden. Ein Durchbruch gelang Anfang der 2000er Jahre, als gezeigt wurde, dass durch gezielte Mutationen im Bereich der vermuteten Bindungsstelle von Benzodiazepinen oder Etomidat an GABA-Rezeptoren eine relative Unempfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen erzeugt werden konnte. Mäuse, denen mittels knock-in die Mutation vermittelt wurde, waren bei Konzentrationen von Diazepam oder Etomidat, bei denen Kontrolltiere bereits anästhesiert waren, wach und reagierten adäquat. Mit diesen Ergebnissen wurde erstmals demonstriert, dass Anästhetika an einer bestimmten Stelle eines Rezeptorproteins binden, dass eine Manipulation dieser Bindungsstelle nicht nur zu einer geringeren Affinität, sondern auch zu einem Wirkverlust führt und dass die beschriebene Bindungsstelle somit einen relevanten Wirkort für Anästhetika darstellt [19,20]. Einschränkend ist allerdings zu bemerken, dass es trotz einiger Hinweise noch unklar ist, ob diese für intravenöse Anästhetika gezeigten Ergebnisse auch auf die anscheinend deutlich unspezifischer wirkenden Inhalationsanästhetika übertragbar sind.

Signaltransmission

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, dass Allgemeinanästhetika (im Gegensatz zu Lokalanästhetika, auf deren Wirkmechanismen hier nicht eingegangen werden soll) die Fortleitung von Aktionspotenzialen an Axonen oder Dendriten in klinischen Dosierungen nur wenig beeinflussen. Anhand der derzeit verfügbaren Daten erscheint es daher unwahrscheinlich, dass Natrium- oder Kaliumkanäle primäre Wirkorte von Allgemeinanästhetika darstellen. Ähnlich wie Natrium- und Kaliumkanäle werden Calciumkanäle durch klinische Konzentrationen von Anästhetika nicht wesentlich beeinflusst.

Pharmakogenetik

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

In der Anesthesiologie war die verlängerte Wirkdauer von Succinylcholin bei Patienten, die unter einer autosomal-rezessiv vererblichen Minderaktivität der Plasmacholinesterase litten, einer der ersten Hinweise auf genetische Ursachen von Nebenwirkungen [21]. Diese und andere Beobachtungen waren der Grundstein für die Erkenntnis, dass angeborene genetische Veränderungen zu einer veränderten Wirksamkeit und einem veränderten Nebenwirkungsspektrum von Medikamenten führen können. Der Begriff **Pharmakogenetik** wurde Ende der 1950er Jahre erstmals verwendet [22]. Etwa zur selben Zeit wurde auch erkannt, dass die Maligne Hyperthermie auf genetischen Veränderungen beruht und sich autosomal-dominant vererbt. Schon frühzeitig wurde vermutet, dass ca. 50 % der Sterblichkeit durch

Nebenwirkungen von Medikamenten durch ein genetisches Screening auf entsprechende Prädispositionen verhindert werden könnte [23].

Ergebnisse des **Human Genome Project** haben gezeigt, dass Menschen ca. 30.000–35.000 Gene besitzen, von denen jedes durchschnittlich 3–5 Proteine kodiert. Bei drei Milliarden Basenpaaren pro Genom erscheinen die Möglichkeiten für genetische Variationen daher nahezu unbegrenzt. Polymorphismen können ein oder mehrere Basenpaare betreffen, von Duplikaten bis zu Deletionen. Die häufigsten Polymorphismen sind **Einzelnukleotid-Polymorphismen** (single nucleotide polymorphisms – SNP). Die Korrelation von bestimmten Merkmalen eines Phänotyps mit dem jeweiligen Genotyp wird mit Methoden der Bioinformatik vorgenommen. Bei Polymorphismen, die die Wirkung von Medikamenten betreffen, wird eine Prädisposition eines sonst gesunden Patienten häufig erst nach der Verabreichung des Medikaments erkannt. Die Ursachen für eine veränderte Medikamentenwirkung können ebenfalls vielfältig sein, von Veränderungen der Pharmakodynamik bis hin zu den unterschiedlichen Einflussmöglichkeiten im Bereich der Pharmakokinetik. Die zunehmenden Kenntnisse der genetischen Ursachen von Medikamentenunverträglichkeiten und -interaktionen werden letztlich dazu führen, dass auch im anesthesiologischen Alltag zunehmend mehr Informationen vorliegen, die für eine erfolgreiche, nebenwirkungsarme Prozedur genutzt werden können.

Genetische Varianten mit anesthesiologischer Relevanz betreffen im Wesentlichen den Metabolismus von Medikamenten. Obwohl eine Vielzahl von genetischen Varianten von CYP2D6 bekannt ist, sind nur vier davon für ca. 97 % aller Mutationen bei Menschen mit heller Hautfarbe verantwortlich. Dazu gehört unter anderem die Dealkylierung von Codein und Morphin, sodass ca. 10 % dieses Kollektivs keine Analgesie nach Gabe dieser Opiode verspüren. Bei Menschen asiatischen oder afrikanischen Ursprungs ist dies dagegen nur in ca. 2 % der Fall.

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

Literatur

1. Eger EI 2nd, Koblin DD, Harris RA, Kendig JJ, Pohorille A, Halsey MJ, et al: Hypothesis: inhaled anesthetics produce immobility and amnesia by different mechanisms at different sites. *Anesth Analg* 1997;84:915–918
2. Prys-Roberts C: Anaesthesia: a practical or impractical construct? *Br J Anaesth* 1987;59:1341–1345
3. Motsch J, Roggenbach J: Das Propofolinfusionssyndrom. *Anaesthesist* 2004;53:1009–1022
4. Mapleson WW: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Prys-Roberts C, Hugg CC, Hrsg. *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Malden, Mass.: Blackwell Scientific 1984
5. Shafer SL, Stanski DR: Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992;76:327–330
6. Vinik HR, Kissin I: Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307–1311
7. Schnider TW, Minto CF: Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug action. In: Evers AS, Maze M, Hrsg. *Anesthetic Pharmacology*. Philadelphia: Churchill Livingstone 2004
8. Schwillden H, Tonner PH, Ropcke H: The predictability of inspiratory and end-expiratory concentrations of isoflurane and enflurane using pharmacokinetic models and interindividual variability. *Anasth*

Review Articles

Medical Education

- Intensivther Notfallmed 1990;25:317–321
9. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334–341
 10. Swinhoe CF, Peacock JE, Glen JB, Reilly CVS: Evaluation of the predictive performance of a 'Diprifuosor' TCI system. *Anaesthesia* 1998;53(Suppl 1):61–67
 11. Tonner PH, Paris A: alpha2-Agonists in anesthesia and intensive care. *Pharm Unserer Zeit* 2011;40: 474–479
 12. Scholz J, Steinfath M: Is remifentanyl an ideal opioid for anesthesiologic management in the 21st century? *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1996;31:592–607
 13. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D: Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing* 2008;37:96–101
 14. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551
 15. Cascorbi I: Drug interactions – Principals, examples and clinical consequences. *Dt Arztebl* 2012;109:546–556
 16. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, et al: Time course of recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:121–129
 17. Tonner PH: Wirkmechanismen von Anästhetika. *Anästhesi Intensivmed* 2006;47:265–282
 18. Roth SH, Miller KW, Orser BA, Urban BW: Unlocking the Mechanisms of Anesthesia. *Anesth Analg* 2016;123:1070–1071
 19. Rudolph U, Crestani F, Benke D, Brüning I, Benson JA, Fritschy JM, et al: Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature* 1999;401:796–800
 20. Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, et al: General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J* 2003;17:250–252
 21. Kalow W: Familial incidence of low pseudocholinesterase. *Lancet* 1956;2:576
 22. Vogel F: Moderne Probleme in der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilk* 1959;12:65
 23. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W: Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286:2270–2279.

Korrespondenz- adresse



**Prof. Dr. med.
Peter H. Tonner**

Klinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin

Klinikum Leer

Augustenstraße 35–37

26789 Leer, Deutschland

E-Mail: peter.tonner@klinikum-leer.de

ORCID-ID: 0000-0002-8862-3530