

Diplomarbeit

Kardiologische Komplikationen in der Narkose

eingereicht von

Daniele Christian Profilo

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD. Julia Kargl

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 20.07.2021

Daniele Christian Profilo eh.

DANKSAGUNGEN

Als erstes möchte ich mich herzlich bei meinem Erstbetreuer Univ.-Prof.i.R.Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler und meiner Zweitbetreuerin Mag.rer.nat. Julia Katharina Kargl, PhD bedanken, die mir ermöglichten, meine Ausarbeitung unter ihrer Leitung am Lehrstuhl für Pharmakologie zu verfassen. Sie standen mir bei der Themenfindung und Bearbeitung während der gesamten Zeit zur Seite. Auch für die mühevollen Arbeit der Bewertung möchte ich mich bedanken.

Außerdem möchte ich an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen und mich ganz besonders bei meiner Familie für ihre grenzenlose Hilfe bedanken, die mich in der gesamten Zeit des Studiums und der Erstellung meiner Diplomarbeit liebevoll und vielseitig unterstützt haben und bei Problemen immer hinter mir standen. Ohne sie wäre all dies so nicht möglich gewesen.

Natürlich richte ich meinen Dank auch an meine Freunde und Arbeitskollegen, die mich ebenfalls immer tatkräftig bestärkt haben.

INHALTSVERZEICHNIS

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Glossar	VIII
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XII
Zusammenfassung	XIII
Abstract.....	XIV
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines und Motivation	1
2 Narkose	3
2.1 Der Begriff „Narkose“	3
2.2 Ziele und Wirkungsorte	3
2.3 Narkosestadien und Narkosetiefe	4
2.4 Die unterschiedliche Narkoseformen	6
2.5 Durchführung einer Narkose	8
3 Inhalationsanästhetika	10
3.1 Allgemeines	10
3.2 Historischer Rückblick	10
3.3 Pharmakokinetik	11
3.4 Pharmakodynamik	12
3.5 MAC	13
3.6 Ausgewählte Vertreter	14
3.6.1 Lachgas	14
3.6.2 Volatile Inhalationsanästhetika (Flurane).....	15
3.6.3 Das ideale (Inhalations-)Anästhetikum?.....	17
4 Injektionsanästhetika	19
4.1 Allgemeines	19
4.2 Historischer Rückblick	19
4.3 Pharmakokinetik	21
4.4 Pharmakodynamik	23
4.5 Ausgewählte Vertreter	23
4.5.1 Thiopental	23
4.5.2 Propofol	24
4.5.3 Etomidat.....	25
4.5.4 Midazolam	26
4.5.5 Ketamin.....	26
5 Opioide.....	28
5.1 Allgemeines	28
5.2 Opioide in der Allgemeinanästhesie	30
6 Muskelrelaxanzien	32
6.1 Allgemeines	32
6.2 Muskelrelaxanzien in der Allgemeinanästhesie	33
6.2.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien.....	33

6.2.2	Depolarisierende Muskelrelaxanzien.....	35
7	Kardiale Komplikationen in der Allgemeinanästhesie / Narkose	36
7.1	Herzrhythmusstörungen.....	36
7.2	Blutdruckschwankungen.....	44
7.2.1	Hypotension	44
7.2.2	Hypertension	47
7.3	Myokardischämie und Myokardinfarkt	49
8	Aktuelle Vorgehensweise zur Risikoreduktion	52
8.1	Die präoperative anästhesiologische Visite	52
8.2	Unterschiedliche Modelle für die Risikoprognose	54
8.2.1	RCRI / Lee-Index.....	55
8.2.2	MET	56
8.2.3	ASA-Klassifikation.....	58
8.2.4	NSQIP und MICA-Score	60
8.2.5	NYHA-Stadien und CCS-Klassifikation	61
8.2.6	Mallampati-Klassifikation	62
8.3	Dauermedikation.....	63
8.3.1	Betablocker	63
8.3.2	Calciumantagonisten.....	64
8.3.3	Nitroglycerin	65
8.3.4	ACE-Hemmer und Sartane	65
8.3.5	Statine	66
8.3.6	Diuretika	67
8.3.7	Blutverdünnende Medikamente – Thrombozytenaggregationshemmer	68
8.3.8	Antikoagulantien.....	69
8.3.9	Weitere Medikamente	69
8.4	Die Prämedikation	72
9	Heute und Zukunft	73
10	Schlussfolgerung	80
11	Literaturverzeichnis	82

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC/AHA	American College of Cardiology / American Heart Association
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer
AMPA-Rezeptor	Subtyp des Glutamat-Rezeptors
ASA (I-VI)	American Society of Anesthesiologists; Klassifizierung Schweregrad I - VI
ASS	Acetylsalicylsäure / Aspirin
ATP	Adenosintriphosphat
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AVNRT	Atrioventrikuläre-Knoten(=Nodus)-Reentry-Tachykardie
AVRT	Atrioventrikuläre-Reentry-Tachykardie
AV-Überleitung	Atrioventrikuläre Überleitung
BIS-Index	Bispektral-Index
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-Metal-Stent
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CNS 7056	Remimazolam
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronische Obstruktive Lungenerkrankung)
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy (Duale Antiplättchentherapie)
DES	Drug Eluting Stent (Medikamentenfreisetzender Stent)
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC/ESA	European Society of Cardiology / European Society of Anesthesiology
FFP	Fresh Frozen Plasma (gefrorenes Frischplasma)
GABA _{A/B}	Gamma-Aminobuttersäure Subtyp A / B
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count (hämolytische Anämie mit erhöhten Leberenzymen und Verminderung der Thrombozytenzahl (Thrombozytopenie))
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene
hs cT T/I	hoch sensitives kardiales Troponin T / I
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio
K ⁺	Kalium
K _{ATP}	Adenosintriphosphat-sensitiver Kaliumkanal
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
Lee-Index	Revised Cardiac Risk Index, Anlehnung an Thomas H. Lee
MAC	Minimum Alveolar Concentration (minimale alveolare Konzentration)
MAC BAR	MAC block adrenergic response, ohne Reaktion des sympathischen Nervensystems auf Schmerzstimuli
MAC EI	MAC ohne Abwehrbewegungen bei der endotrachealen Intubation
MAC _{awake}	MAC Konzentration bei der PatientInnen die Augen öffnen
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MET	Metabolic Equivalent Task (Metabolisches Äquivalent)
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/kgKg	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
MICA	Myocardial infarction or cardiac arrest
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
N ₂ O	Lachgas
Na ⁺	Natrium
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat, Subtyp des Glutamat-Rezeptors
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NSQIP	National Surgical Quality Improvement Program
NYHA	New York Heart Association

pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiver endexpiratorischer Druck)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCSI	Revised Cardiac Risk Index
RSI	Rapid Sequence Induction
sek	Sekunde
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
TASK	Subtyp des Kaliumkanals
TCI	Target Controlled Infusion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TREK	Subtyp des Kaliumkanals
UFH	Unfraktioniertes Heparin
ZNS	zentrales Nervensystem

GLOSSAR

Adrenerg	Adrenalin und Noradrenalin vergleichende Wirkung auslösend
Analgesie, analgetisch	Schmerzlinderung, schmerzlindernd
anterograde Amnesie	Erinnerungsverlust nach einem Ereignis, hier nach Injektion von z.B. hoch-dosiertem Benzodiazepin
antikonvulsiv	krampflösend
anxiolytisch	angstlösend
Balancierte Anästhesie	gängigste Form der Narkose. Kombination aus intravenösen und inhalativen Anästhetika mit Opioiden und meist Muskelrelaxanzien
Barorezeptor	Wanddehnungsrezeptoren in Aorta und Karotissinus. Bei hohem Blutdruck werden sie durch die stärkere Dehnung aktiviert und veranlassen eine Vasodilatation. Es kommt zur Blutdrucksenkung und Verminderung der Herzfrequenz, sowie des Herzzeitvolumens.
BIS-Index	Bispektral-Index; EEG-basierte Überwachung der Narkosetiefe
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Risikoabschätzung für Vorhofflimmern und Schlaganfall
Clearance	renale Eliminationsmenge pro Zeiteinheit
Diffusionshypoxie	bei Lachgas-Rückdiffusion aus dem Blut in die Alveolen verdrängt es hier den Sauerstoff
Dissoziative Anästhesie	im Rahmen von Ketaminapplikation vorkommend. Hypnotischer Zustand mit Analgesie, Sedierung und Amnesie bei intakten Schutzreflexen.
Exazerbation	Verschlechterung einer vorhandenen Krankheit
Funktionelles Residualkapazität	Menge an Luft, die nach normaler Expiration in der Lunge verbleibt. Summe aus expiratorischem Reservevolumen und Residualvolumen
Hyperkapnie	arterielles pCO ₂ bei > 45 mmHg
Hypnotikum	schlaferzeugende oder schlafanstoßendes Medikament
Hypoxie	arterielles pO ₂ bei < 70 mmHg

Infarkt	Folge der Ischämie und Hypoxie im Gewebe. Es kommt zu Nekrosen im entsprechenden Versorgungsgebiet.
Inotropie	Kontraktionskraft des Herzmuskels
Ischämie	Durchblutungsunterbrechung des Gewebes aufgrund von Arteriosklerose, Thrombose, Embolie, etc. Es drohen Nekrosen und Infarkt
Komorbidity	zwei oder mehr diagnostisch unterscheidbare Krankheiten. Zusammenhang kann, muss aber nicht bestehen
Komplikation, (kardiale)	unerwünschte (herzbezogene) Folge eines Medikaments oder eines Eingriffs. Oft mit Präventionsmaßnahmen vorbeugbar
Koronar	die Herzkranzgefäße betreffend
Kumulation	Anhäufung von Wirkstoffen oder Metaboliten im Körper
MAC	Minimal alveoläre Konzentration. Mindestkonzentration in der Lunge, um einen Effekt auszulösen
Maligne Hyperthermie	seltene und gefürchtete Narkosekomplikation. Hypermetabole Stoffwechsellage, getriggert durch volatile Inhalationsanästhetika und Muskelrelaxanzien. Behandlung schnellstmöglich mit Dantrolen
muskarinerg	Muskarin oder Acetylcholin vergleichende Wirkung auslösend
Muskelrigidität	Muskelstarre / Muskelsteife durch erhöhten Tonus
Narkotikum	sedierendes bzw. sedativ-hypnotisches Medikament zur Erzeugung einer Narkose
Opioid	Substanzen mit morphinartiger Eigenschaft an Opioid-Rezeptoren. Bewirken Schmerzlinderung. Abzugrenzen von Opiaten- Substanzen aus Milchsaft des Schlafmohns (Morphin und Codein und Thebain)
P2Y12-Rezeptor	Adenosindiphosphat-Rezeptor, antagonistische Wirkung durch Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel
Perioperativ	Zeit vor (präoperativ), während (intraoperativ) und nach der Operation
Präoxygenieren	Anreicherung der Lunge mit 100% Sauerstoff

Racemat	Gemisch aus optisch aktiven Enantiomeren; gleiche Moleküle mit unterschiedlicher räumlicher Atomanordnung
Refraktärzeit	Zeitspanne, in der in einem bestimmten Membranabschnitt trotz maximaler Reizintensität keine oder nur abgeschwächte Aktionspotenziale auslösbar sind
RSI	Rapid Sequence Induction; Form der Narkoseeinleitung mittels Succinylcholin bei fehlender Nüchternheit zur Intubation. Schnellstmögliche Intubation und nicht Zwischenbeatmen, um vor Aspiration zu schützen
Sedativum	Beruhigungs- und Schlafmittel
TCI	Target Controlled Infusion. Anhand von Daten wird die benötigte Menge an Wirkstoff für eine gewünschte Blutkonzentration berechnet
Thoraxrigidität	Nebenwirkung von einigen Opioiden. Muskulatur des Brustkorbs erstarrt und erschwert das Atmen
Thrombozytenaggregation	im Rahmen der Blutgerinnung aktivieren sich die Thrombozyten und ballen sich zusammen, wodurch sich ein Thrombus bildet
TIVA	Total intravenöse Anästhesie; Anästhesie mit gänzlichem Verzicht von Inhalationsanästhetika
Torsade-de-pointes-Tachykardie	Sonderform der ventrikulären Tachykardie

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Alle nachfolgenden Abbildungen sind Eigendarstellungen in Anlehnung an die jeweils angegebene Literaturquelle.

<i>Abbildung 1: Die unterschiedlichen Narkoseformen</i>	<i>6</i>
<i>Abbildung 2: Durchführung einer allgemeinen Anästhesie</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 3: Strukturformeln und Eigenschaften der volatilen Inhalationsanästhetika im Vergleich.....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 4: Dosisabhängige Wirkung der Benzodiazepine.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 5: Die vier Bausteine zur Reduktion des perioperativen Risikos.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 6: MET-Werte und dazugehörige Aktivitäten nach Dukes Aktivitätenindex</i>	<i>57</i>
<i>Abbildung 7: Umgang mit Dauermedikation.</i>	<i>71</i>

TABELLENVERZEICHNIS

Alle nachfolgenden Tabellen sind Eigendarstellungen in Anlehnung an die jeweils angegebene Literaturquelle.

<i>Tabelle 1: Guedels Stadieneinteilung einer Äthernarkose</i>	<i>5</i>
<i>Tabelle 2: Beeinflussende Faktoren der MAC</i>	<i>14</i>
<i>Tabelle 3: Opioidrezeptoren und ihre Wirkung bei Aktivierung.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 4: Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien im Vergleich</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 5: Wichtige Medikamente zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 6: Blutdruckwerte und Schweregradeinteilung der Hypertonie.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 7: Einteilung des kardialen Operationsrisikos in drei Gruppen</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 8: RCRI mit den sechs Risikofaktoren (je ein Punkt) und dem dazugehörigen Punktesystem</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 9: ASA-Klassifikation früher und mit Erweiterungen für die heutige Anwendung</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 10: Die fünf Parameter des MICA-Scores.....</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 11: Einteilung der NYHA-Stadien mit Befundbeispiel</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 12: Einteilung der CCS-Stadien mit Befundbeispiel</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 13: Die Mallampati-Klassifikation</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 14: Vergleich der Calciumantagonisten Diltiazem, Verapamil und Nifedipin</i>	<i>65</i>

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: Die Allgemeinanästhesie, oder auch Vollnarkose genannt, geht heute noch immer mit perioperativen Komplikationen einher. Sie sind von drei Faktoren abhängig; dem Gesundheitszustand des Patienten /der Patientin, der Anästhesie und der Chirurgie. Den größten Teil im anästhesiologischen Bereich machen die kardialen Komplikationen aus. Am häufigsten kommen sie bei Patienten mit Gefäß- oder Herzerkrankungen vor, die meist auch noch Risikofaktoren wie Adipositas oder Diabetes mellitus aufweisen. Diese Arbeit soll sich mit den pharmakologischen Schwierigkeiten beschäftigen. Es wird eine Übersicht über potenziell auftretende kardiale Komplikationen aufgestellt sowie deren aktuelle Vermeidungsstrategien. Letztendlich wird sich der Frage gewidmet, was man in Zukunft verbessern kann, um diese zu reduzieren.

Methoden: Diese Diplomarbeit wurde im Rahmen einer systematischen und detaillierten Literaturrecherche erstellt. Als Grundlage dienten Fachzeitschriften, Fachliteraturen, wissenschaftliche Publikationen in Internetdatenbanken (PubMed) sowie online verfügbare Informationen aus dem Bereich Anästhesiologie, Pharmakologie und Anästhesiologische Pharmakologie. Vergleichend wurden noch aktuell geltende Guidelines unterschiedlicher Fachgesellschaften zur Analyse herangezogen.

Schlussfolgerung: Im Vergleich zu den vergangenen 70 Jahren ist die (kardiale) Komplikationsrate deutlich gesunken, sodass eine Allgemeinanästhesie heutzutage ein sicheres Unterfangen ist. Aus anästhesiologischer Sicht sind die meisten Zwischenfälle von kurzer Dauer, harmlos und schnell behandelbar, gleichwohl sie oft ganz vermeidbar wären. Das ideale Anästhetikum wurde noch nicht gefunden. Neue Medikamente werden stetig entwickelt, um die Nebenwirkungen zu schwächen und die gewünschten Effekte zu stärken. Nichtsdestotrotz sind AnästhesistInnen angehalten, mehr Zeit für PatientInnen aufzubringen, denn ausführliche Erklärungen und eine empathische Betreuung können Angst und Stress und daraus resultierende körperliche Reaktionen reduzieren. So wird der Vorsprung von Etomidat, welches bei Applikation für seine hämodynamische Stabilität bekannt ist, im Vergleich zu den anderen Anästhetika auch deutlich kleiner, sodass die Medikamentenwahl nicht immer die entscheidende Rolle spielt. Individuelle physiologische und pathophysiologische Faktoren sollten bestens bekannt sein, auch, weil das Alter, Risikofaktoren und Komorbiditäten in der Bevölkerung zunehmend steigen. Die Heterogenität der Variablen in den meisten Studien macht eine eindeutige Empfehlung, selbst in Guidelines, sehr schwer, sodass hier deutliches Verbesserungspotential besteht.

ABSTRACT

Introduction: General anesthesia is still associated with perioperative complications. They depend on three factors; the patient's state of health, anesthesia and surgery. Cardiac complications make up the largest part in anesthesia. They occur most frequently in patients with vascular or heart diseases, which usually also have many risk factors such as adiposity or diabetes mellitus. This thesis deals with the pharmacological difficulties. A summary of potential cardiac complications and their current avoidance strategies is drawn up. Finally there is an overview of possible improvements to reduce these in future.

Methods: This diploma thesis was created as a systematic and detailed literature research. Specialist journals and literature, scientific publications in Internet databases (PubMed) and information available online about anesthesiology, pharmacology and anesthesiological pharmacology provided the basis. Recent guidelines from various professional societies were utilized for comparison in this analysis.

Conclusion: There is a significant reduction of the (cardiac) complication rate in the past 70 years of general anesthesia use recorded. Nowadays it is usually a safe undertaking. From an anesthesiological point of view, most incidents are short-lived, harmless and quickly treatable, although they can be avoided completely in most cases. The ideal anesthetic agent has not been found yet. New drugs are constantly being developed to weaken the side effects and increase the requested benefits. Nevertheless, anesthetists are encouraged to spend more time with patients, because detailed explanations and empathic care can reduce anxiety and stress and their resulting physical reactions. Therefore, the advantage of etomidate, which is known for its hemodynamic stability when applied, becomes significantly smaller compared to the other anesthetics. At the end the choice of drug does not always play a decisive role. Individual physiological and pathophysiological factors should be well known, not only because age, risk factors and comorbidities in the population are increasing. The heterogeneity of the variables in most studies makes it very difficult to make a clear recommendation, even in guidelines, so that there is a clear potential for improvement.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines und Motivation

„ [...] there should be no deaths due to anaesthetics [...] My opinion that anaesthetic deaths are preventable was originally based' on my own experience, and on personal incidents related to me by colleagues.“ (1)

Dieses über 70 Jahre alte Zitat stammt von Robert R. Macintosh, einem renommierten und vielfach ausgezeichneten neuseeländischen Anästhesisten. Er setzte sich schon damals für die Aufklärung von perioperativen Komplikationen ein und trug in seiner Publikation über seine persönlichen Beobachtungen und Erfahrungen zum Verständnis bei. In dieser berichtet er u.a. über mangelnde Erfahrung bezogen auf Techniken und Pharmaka, sowie deren Dosierungen und Interaktionen und kritisierte das fehlende Wissen und Aufklärungsengagement seiner Kollegen und Kolleginnen. (1,2)

Die heutigen Komplikationen beruhen auf drei Säulen; dem Gesundheitszustand, der Anästhesie und der Chirurgie. (3) Im Verlauf der letzten Jahre zeigte sich ein deutlicher Rückgang der anästhesiebedingten perioperativen Sterblichkeitsrate. Während es um das Jahr 1950 640 Fälle/Million durchgeführte Anästhesien waren, reduzierte sich diese Zahl in den 1980er Jahren auf 52/Million und zur Jahrtausendwende auf 34/Million. (4,5) Am häufigsten betroffen sind Neugeborene, Kinder unter einem Jahr, männliche Patienten und älteren PatientInnen mit oder ohne einer hohen ASA-Klassifikation (drei und höher). Außerdem zeigen notfallmäßig durchgeführte, sowie kardiale Eingriffe ein erhöhtes Risiko. Männer weisen weltweit ein höheres Aufkommen an Traumata, Gewalt und Gefäßerkrankungen auf, weshalb das männliche Geschlecht die Statistik dominiert. Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System und Blutungen sowie Anämien zeigten sich in den letzten 20 Jahren als Hauptfaktor für die anästhesiebedingte Mortalität, dicht gefolgt vom Versagen des Atemwegmanagements. (5) Weltweit werden jährlich mehr als 230 Millionen chirurgische Eingriffe durchgeführt. Trotz zunehmendem Grundrisiko der Bevölkerung (z.B. höhere ASA-Klassifikationen) sinkt die perioperative Mortalität. Dazu haben Schulungen, Zertifizierungen, Checklisten, neue Medikamente und Techniken sowie besseres Prämedizieren beigetragen. Man achtet mehr auf das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis der PatientInnen, auf Vorerkrankungen sowie Dauermedikation zur

entsprechenden Behandlung (arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, etc.). Ebenfalls haben die postoperative Nachbehandlung im Aufwachraum sowie die Möglichkeit einer Verlegung auf die Intensivstation haben das Outcome der PatientInnen erhöht. (4,5)

Diese Arbeit soll sich mit den pharmakologischen Schwierigkeiten in einer Narkose beschäftigen. Die Anästhesie steht vor immer neuen und wachsenden Herausforderungen; das Alter der Bevölkerung nimmt zu, die Zahl der Krankheitsinzidenzen und Risikofaktoren steigt, sowie die zur Verfügung stehenden Medikamente auf dem Markt. All dies kann dazu führen, dass Komplikationen in der Anästhesie während einer Narkose zunehmen. Das Resultat reicht von harmlosen temporären Veränderungen bis zu lebensbedrohlichen Umständen. Das macht die ärztliche Tätigkeit in diesem Bereich recht risikoreich. Es wird eine Übersicht über die potenziell auftretenden kardialen Komplikationen aufgestellt und sich der Frage gewidmet, was man verbessern kann, um diese bei einer Allgemeinnarkose zu vermindern. In dieser Ausarbeitung wird der Fokus nur auf die kardialen Komplikationen während einer Narkose gelegt, besonders bei nicht-kardialen Eingriffen. Kardiale Komplikationen sind unerwünschte Effekte, die im Rahmen des operativen Eingriffs oder der gegebenen Medikamente eintreten, wie z.B. Blutdruckschwankungen, Herzrhythmusstörungen und Änderungen der Herzfrequenz, bis hin zu Myokardischämien und Myokardinfarkten.

2 Narkose

2.1 Der Begriff „Narkose“

Der Begriff Narkose hat seinen Ursprung im altgriechischen Wort „narkosi“ und bedeutet „in Schlaf versetzen“. Wird von einer Narkose gesprochen, so ist die Allgemeinanästhesie, auch bekannt als Vollnarkose oder Allgemeinnarkose, gemeint. Von dieser sind andere Anästhesieverfahren abzugrenzen. Bei einer Narkose kommt es zu einem reversiblen medikamentös induzierten Bewusstseinsverlust. Die eingesetzten Medikamente nennt man Allgemeinanästhetika, je nach Darreichungsform intravenös (Injektionsanästhetika) oder inhalativ (Inhalationsanästhetika) verabreicht. Es gibt aber auch Anästhesieverfahren, die ohne resultierenden Bewusstseinsverlust eine Operation möglich machen. In diesen Fällen spricht man von Lokal- oder Regionalanästhesie, d.h. sie ist nur auf einen bestimmten Bereich des Körpers begrenzt. Der Patient/ die Patientin ist hierbei wach und ansprechbar. Eine Atemwegssicherung ist durch den Erhalt der vegetativen Reflexe nicht nötig. Durch den Block eines oder mehrerer peripheren sensiblen Nerven ist aber das Schmerzempfinden im nervalen Versorgungsgebiet herabgesetzt. Oft wird eine Kombination aus beiden Verfahren eingesetzt. (6)

2.2 Ziele und Wirkungsorte

Der Sinn einer Narkose ist das Erreichen eines Zustands bei PatientInnen, in welchem eine Operation problemlos möglich ist, d.h. vor allem ohne jeglichen Schmerz. Durch die Narkose erreicht man eine Bewusstlosigkeit und Amnesie (Hypnose), Immobilität (Areflexie) und Schmerzfreiheit (Analgesie). Die Kombination führt zur Dämpfung des autonomen / vegetativen Nervensystems. Dies wird durch ein oder meist mehrere verabreichte Medikamente erreicht, die an verschiedenen Stellen im zentralen Nervensystem (ZNS) wirken. Diese Medikamente fallen in die Wirkstoffklasse Sedativum, Hypnotikum, Opioide und Muskelrelaxanzien. Welche Vertreter gegeben werden, ist vom Rahmen des operativen Eingriffs abhängig. Einzig einige Vertreter der Inhalationsanästhetika können selbstständig eine Vollnarkose induzieren, ganz ohne Gabe eines anderen Wirkstoffs. Allerdings müssten hierfür deutlich höhere Dosierungen gegeben werden. (7–9)

Die Wirkungsorte sind im zentralen Nervensystem und Rückenmark verteilt. Bekannt ist, dass die Allgemeinanästhetika nicht nur in einer Region im Gehirn wirken, sondern an gleich mehreren verschiedenen Stellen. Nachweisen konnte man unter anderem die Beeinflussung der Aktivitäten im zerebralen Kortex. Hier hat man deutlich gesehen, dass die Konzentration des Anästhetikums mit den EEG-Veränderungen korrelieren. Sie nehmen allerdings nicht bei jedem Allgemeinanästhetikum gleichermaßen zu. Dies ist ein Hinweis darauf, dass unterschiedliche Wirkmechanismen vorliegen müssen. Im Thalamus, genauer im Thalamus dorsalis, finden sich sensorische Bahnen, die durch dosisabhängige Gabe von Anästhetika eine Latenzzunahme und Amplitudenabnahme erfahren. Aktivitäten in der *Formatio Reticularis*, einer Ansammlung zahlreicher kleiner Kerne im Hirnstamm, sind nach heutigem Wissensstand unter anderem für die Steuerung von Schlaf- und Wachrhythmus, Bewusstseinsprozessen, sowie des Atem- und Kreislaufzentrums zuständig. Es konnte in Versuchen nachgewiesen werden, dass Anästhetika hier die Signalübermittlung hemmen. Durch die Hemmung der Spontanaktivität der hier ansässigen Neurone kann auch die Abnahme der Herzfrequenz und Atemfrequenz erklärt werden, besonders bei Einsatz von volatilen Anästhetika. Die elektrophysiologischen Vorgänge hier lassen sich durch die Reduktion der Nervenimpulsübertragung oder gar Nervenimpulsunterbrechung erklären. Untersuchungen haben ergeben, dass das Ruhemembranpotenzial verändert wird, indem es zu einer übermäßigen Hyperpolarisation führt. Die Schwelle des Aktionspotenzials bleibt aber unverändert. Entscheidender scheint die gehemmte und verstärkte Freisetzung von Neurotransmittern in den Synapsen zu sein, v.a. die γ -Aminobuttersäure (GABA) scheint eine wichtige Rolle einzunehmen. (10,11)

2.3 Narkosestadien und Narkosetiefe

Arthur Ernest Guedel veröffentlichte ein Schema, welches Aussagen über die Narkosetiefe lieferte. Genauer gesagt tat er dies damals für Äthernarkosen, welche heute nicht mehr durchgeführt werden. Zum Überblick und Verständnis trägt Guedels Schema dennoch weiterhin bei. Er teilte die Narkose in vier Stadien ein. (12)

Stadium 1	„Rauschzustand“	Amnesie und Analgesie, unter Umständen ist der Patient oder die Patientin auch noch ansprechbar
Stadium 2	Exzitationsstadium	Langsame Ausschaltung der Großhirnaktivitäten. Die Bewegung der Augen und die Speichelproduktion nehmen zu. Die Atmung ist unregelmäßig
Stadium 3	Stadium der chirurgischen Toleranz	Nochmals unterteilt in Planum 1 bis 4. In dieser Phase ändert sich die Atmung von thorakal zu diaphragmal-abdominell, bis letztendlich auch diese erliegt. Die zunehmende Narkostiefe beeinflusst auch die Reflexe, sodass sie immer weiter abnehmen. Optimale Narkostiefe für die Operation (genauer gesagt in Planum 3)
Stadium 4	Paralysestadium	Per definitionem von Zwechfellähmung bis zum Tod des Patienten oder der Patientin durch Atem- und Kreislaufstillstand

Tabelle 1: Guedels Stadieneinteilung einer Äthernarkose (eigene Darstellung in Anlehnung an (12))

Das Exzitationsstadium ist eine sehr vulnerable und gefährliche Zeit. Es ist besonders wichtig den Körper von äußeren Stimuli abzuschirmen, da dieser sonst mit einer übersteigerten Reizantwort reagieren kann. Jedem Arzt und jeder Ärztin ist es gelegen, dieses Stadium schnell zu durchlaufen. Inhalationsanästhetika zeigen einen relativ langsamen Durchlauf durch dieses Stadium. Daher wird die Narkoseeinleitung viel häufiger mit einem Injektionsanästhetikum durchgeführt, jedenfalls bei Erwachsenen. Diese zeigen einen sehr raschen Durchlauf der ersten beiden Stadien. Am ehesten findet man die Narkoseeinleitung mittels Inhalationsanästhetikums noch in der Kinderanästhesie, um die Punktion beim Legen einer peripheren Verweilkanüle zu umgehen. Dies ist beim schlafenden Kind dann stets nachzuholen. (12)

Heutzutage ist Guedels Schema nicht mehr richtig anwendbar, da Äther wie schon erwähnt nicht mehr als Anästhetikum genutzt wird und Narkosen von professionellem Personal mithilfe modernster Technologien durchgeführt werden. Außerdem verfälscht die Prämedikation und der Einsatz mehrerer Medikamente die genaue Beurteilung nach seinen ursprünglichen Kriterien – Verhalten der Atmung, Pupillen, vegetative Reflexe und des

Muskeltonus. Daher nutzt man andere Beurteilungskriterien für die Narkosetiefe. Dazu zählen v.a. die monitorisierten Vitalparameter arterieller Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung (SpO₂), der endtidale Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) für die Beurteilung der Atmung und Herz-Kreislauf-Funktion, sowie Tränen, Schwitzen, Pupillen- und Lidreflexe und körperliche Bewegung als Abwehrmechanismen des Körpers auf Schmerzstimuli, bis hin zur Spontanatmung, Hustenanfällen und Laryngospasmus. Ergänzend kann eine EEG-Überwachung in Form eines Bispektralindex (BIS) und eine Target Controlled Infusion (TCI) eingesetzt werden, um die Narkosetiefe zu bewachen und die genaue gewünschte Blutkonzentration (anhand von eingespeicherten Ergebnissen aus Dosierungsversuchen bezogen auf das Alter und Geschlecht) zu verabreichen. (9)

2.4 Die unterschiedliche Narkoseformen

Eine Narkose kann unterschiedlich durchgeführt werden. Im Wesentlichen unterscheidet man zwischen der reinen Inhalationsanästhesie, der intravenösen Anästhesie, der total intravenösen Anästhesie (TIVA) und der balancierten Anästhesie. Allen gemein ist das zugeführte Sauerstoff-Luftgemisch. Die weiteren gegebenen Medikamente unterscheidet die Vorgehensweise voneinander.(6)

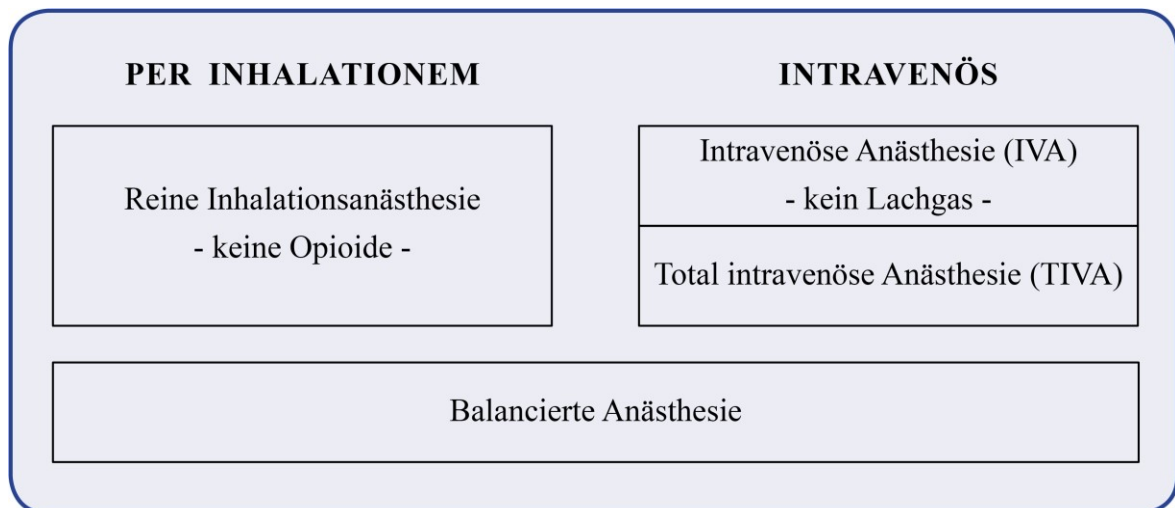


Abbildung 1: Die unterschiedlichen Narkoseformen (eigene Darstellung in Anlehnung an (6))

Die reine Inhalationsanästhesie wird mit einem Inhalationsanästhetikum durchgeführt, gegebenenfalls können Lachgas oder Muskelrelaxanzien dazugegeben werden. Hier gibt man im Unterschied zu den anderen Verfahren kein Opioid dazu, da die eingeatmeten

Wirkstoffe auch eine analgetische Wirkung haben. Wie schon erwähnt können die Inhalationsanästhetika alleine jegliche gewünschte Bedingung erfüllen, um eine Operation zu ermöglichen. (6) Diese Art der Narkose ist nicht gebräuchlich. In der Regel wird keine einzelne Substanz verabreicht, um eine Narkose durchzuführen, da diese meist sehr hohe Dosierungen voraussetzt, welche häufig auch nahe des toxischen Bereichs liegen. Viel eher hat sich die Kombination von mindestens zwei Substanzklassen etabliert. Durch die Anwendung mehrerer Substanzen kann man jeweils niedrigere Dosierungen nutzen und somit auch die Nebenwirkungen im Gesamten reduzieren. (9)

Daher hat sich die balancierte Anästhesie zur häufigsten durchgeführten Narkoseform entwickelt. (13) Verabreicht werden ein Injektionsanästhetikum, Opioide und gegebenenfalls Muskelrelaxanzien für die Narkoseeinleitung sowie Inhalationsanästhetika und zunehmend seltener Lachgas für die Narkoseaufrechterhaltung. (10)

Die TIVA ist ebenfalls eine häufig genutzte Narkoseart. Der Unterschied zwischen einer intravenösen und total intravenösen Anästhesie besteht in der Gabe von Lachgas; bei einer TIVA wird Lachgas in der Beatmung nicht genutzt. Bei der TIVA werden Injektionsanästhetikum und ein Opioid gegeben, bei Bedarf ergänzt durch ein Muskelrelaxanz. Man nutzt also einzig i.v. verabreichte Medikamente für die Einleitung und die Aufrechterhaltung der Narkose. In den meisten Fällen behilft man sich noch mit der TCI und BIS, um die Narkose besser zu führen. (9)

2.5 Durchführung einer Narkose

Die heute meist anzutreffende balancierte Anästhesie setzt sich aus vier Hauptschritten zusammen; Prämedikation, Narkoseeinleitung, Narkoseaufrechterhaltung und Narkoseausleitung. (6)

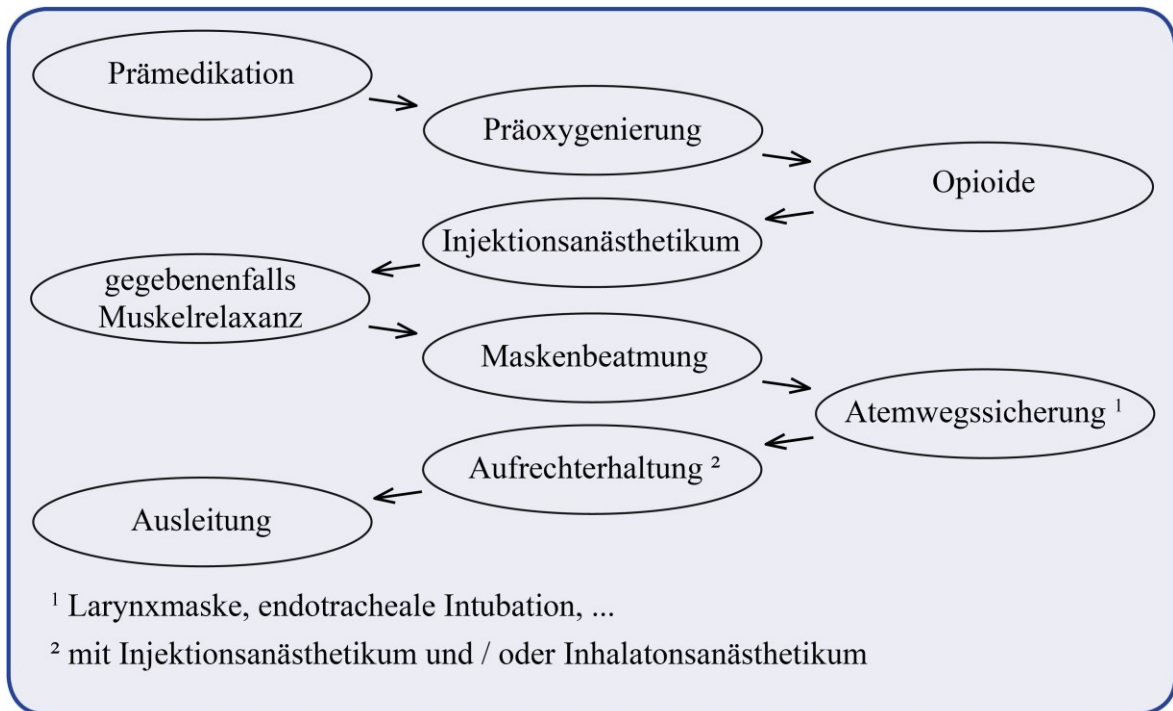


Abbildung 2: Durchführung einer allgemeinen Anästhesie (eigene Darstellung in Anlehnung an (9,10))

Der Grundgedanke einer Prämedikation ist einige Jahrzehnte alt. In Zeiten von Äther und Chloroform wurde schon die Idee geboren, Medikamente vor dem operativen Eingriff zu geben, um die einsetzenden Nebenwirkungen in der Narkose zu minimieren. Dafür nutzte man Morphin und Atropin, um die unwillkürliche Bewegung und überschüssige Speichelsekretion im Exzitationsstadium zu reduzieren sowie die Atmung zu stabilisieren. (14) Zur heutigen Zeit hat sich dies mit dem Wandel der Allgemeinanästhetika und der reduzierten Anschlagszeit mit Übergehen des sehr vulnerablen zweiten Narkosestadiums (nach Guedel) und der generell schnellen Narkoseeinleitung geändert. Somit wurden die Ziele einer Prämedikation auch verschoben. Sie wirken primär anxiolytisch und leicht sedativ-hypnotisch. Teilweise können auch Wirkstoffe mit amnestischer, antiemetischer, antihistaminerg und anticholinerg Wirkung gegeben werden. (9)

Die Narkoseeinleitung beginnt mit der Präoxygenierung und Denitrogenisierung. Dabei wird die funktionelle Residualkapazität mit 100% Sauerstoff aufgesättigt und Stickstoff

eliminiert, um die Apnoephase für eine zielgerechte Intubation inklusive Reserve bei Komplikationen verlängern zu können. Anschließend wird erst ein Opioid und dann ein Injektionsanästhetikum appliziert. Es wirkt schneller und ist risikoärmer wie Inhalationsanästhetika. Ist der Patient/die Patientin eingeschlafen, muss mit der vorbereiteten Maske die Atmung gesichert werden. Wenn für die Operation und / oder Intubation notwendig, kann erst zu diesem Zeitpunkt frühestens ein Muskelrelaxanz verabreicht werden. Es gibt nun mehrere Möglichkeiten der Beatmung, darunter Maskenbeatmung, Larynxmaske, die Intubation mit einem Larynxtubus sowie die endotracheale Intubation. Die Auswahl ist abhängig von der Situation und Operation. (10)

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgt entweder i.v. oder inhalativ. Eventuell muss die Narkosetiefe, die Analgesie sowie die Muskelrelaxation angepasst werden. In Richtung Operationsende wird der Bedarf an Anästhetika zunehmend weniger, sodass Dosierungen reduziert werden können. Inhalative Anästhetika zeigen hier ihren Vorteil in der Steuerbarkeit, denn durch verstärkte Ventilation kann ein Ausschwemmen aus dem Atemsystem beschleunigt werden. Gleichzeitig ist aber klar, dass die Umstellung auf Spontanatmung die Elimination des Inhalationsanästhetikums verzögert. Sollte es nötig sein, können Muskelrelaxanzen mittels Neostigmin und Opioide mittels Naloxon antagonisiert werden, wobei eine vorausschauende Vorgehensweise dies meist nicht erforderlich macht. Die Extubation erfolgt nach Absaugung des oropharyngealen Bereichs und sobald die Schutzreflexe der oberen Atemwege wieder bei selbstständiger Atembereitschaft vorhanden sind. Ergänzend wird Sauerstoff für einige Minuten über die zu Anfang genutzte Maske zugeführt. (10)

3 Inhalationsanästhetika

3.1 Allgemeines

Inhalationsanästhetika zählen zu der Gruppe der Allgemeinanästhetika. Im Wesentlichen unterscheidet man zwei Gruppen. Es gibt die Gase, zu denen das altbekannte Lachgas, oder auch Stickoxydul bzw. Distickstoffmonoxid N_2O zählt, aber auch Xenon als Edelgas. Abzutrennen davon sind die volatilen Anästhetika Äther bzw. Diethylether, Chloroform, Halothan, Enfluran, Isofluran, Desfluran und Sevofluran. Neben einer ganzen Reihe weiterer Stoffe sind dies die bekanntesten Vertreter. Volatile Anästhetika entfalten ihre Wirkung über die abgegebenen Dämpfe, denn bei Raumtemperatur sind diese tatsächlich noch flüssig. Isofluran, Desfluran und Sevofluran sind heutzutage im Einsatz. Sie benötigen eine spezielle Apparatur, genauer gesagt einen Verdampfer, um die benötigten Dämpfe zu erzeugen. (15)

Inhalative Anästhetika sind auch dafür bekannt eine geringe therapeutische Breite zu haben. Es wird berichtet, dass es schon bei dem Zwei- bis Vierfachen der üblichen Dosierung zu letalen Folgen kommen kann. (15) Heute weiß man über diese Nachteile und nutzt moderne technische Gerätschaften, um im endtidalen Volumen die Konzentration des Inhalationsanästhetikums kontinuierlich zu messen und zu überwachen. (16)

3.2 Historischer Rückblick

Die inhalative Anästhetika bilden die Geburtsstunde der Anästhesie. Wenn man es genau nimmt, fängt diese Historie der medizinischen Nutzung mit einem Landarzt in den 40er Jahren des 19. Jahrhunderts an. Crawford Long operierte schon zu dieser Zeit mit Äther, allerdings waren seine Methoden nicht öffentlich bekannt. Einige Jahre später war es der Zahnarzt Horace Wells aus Connecticut, der zufällig die analgetische Wirkung des Lachgases, welches ursprünglich zur Belustigung auf Jahrmärkten genutzt wurde, entdeckte. Im Jahr 1844 beobachtete er auf solch einem Markt, wie sich ein Mann, berauscht vom Lachgas, ohne erkennbaren Schmerz am Bein verletzte. Er erkannte einen Zusammenhang zwischen dem verabreichten Lachgas und der Schmerzunempfindlichkeit. Nach eigenen Experimenten wollte er im Massachusetts General Hospital seine Erkenntnisse der Öffentlichkeit präsentieren. Bei der Zahnextraktion scheiterte seine Idee

(am ehesten wegen der falschen Dosierung) wodurch sein Ruf zerstört wurde. Ein Freund von Wells, William Morton, seines Zeichens ebenfalls Zahnarzt, griff den Grundgedanken von Wells auf und experimentierte mit dem Chemiker und Arzt Charles Jackson weiter. Der Arzt schlug ein viel wirksameres Medikament vor. Und am 16. Oktober 1846 wiederholte sich die öffentliche Demonstration eines medizinischen Eingriffs, diesmal nicht mit Lachgas, sondern mit Äther. Dies war der Durchbruch für die Anästhesie. Die Streitigkeiten unter den Männern, wer letztendlich der wirkliche Entdecker war, fand ein trauriges und jähes Ende. Wells begann Selbstmord, Jackson starb in einer Irrenanstalt und Morton unterlag mit nur 48 Jahren einem Herzinfarkt. (17)

Im Jahre 1847 war Sir James Y. Simpson auf der Suche nach einem Anästhetikum, welches die Vorteile des Äthers, aber nicht dessen Nachteile aufweist. Dazu zählen der stechende Geruch und die Irritationen der Atemwege, die es erzeugen kann. Er experimentierte mit an sich selbst vielen Substanzen, darunter Aceton, Benzin, Iodoform und viele weitere. Das effektivste war Chloroform, die Substanz, welche schon 1831 von Soubeiran und 1832 von Liebig entdeckt und beschrieben wurde. (18) Im Jahre 1853 wurde der Mediziner John Snow zur Geburt des achten Kindes der britischen Königin Victoria gerufen. Die Geburt verlief unter Chloroform erfolgreich und stellte einen weiteren Meilenstein für die Anästhesie dar. (19) Für die nächsten Jahrzehnte dominierten Lachgas, Äther und Chloroform die Anästhesie, welche in den nächsten Jahren vielen Wandeln unterlag. 1956 wurde Halothan durch Michael Johnstone eingesetzt, unter dem Namen Fluothane. Er beschrieb in seiner Studie dazu einen Blutdruckabfall, Katecholaminsensibilisierung des Herzens sowie histologische Veränderungen in der Leber und Niere. (20) Heute weiß man die Nebenwirkungen bestätigt, weshalb Halothan nicht mehr im Handel ist. In den nächsten Jahrzehnten wurden die Flurane entwickelt, die man heute in der Anästhesie einsetzt; Isofluran, Sevofluran und Desfluran. (21)

3.3 Pharmakokinetik

Inhalationsanästhetika verteilen sich mithilfe von Diffusion entlang eines Partialdruckgefälles. Zu Beginn diffundiert es sehr stark und schnell in die Lunge. Durch den Mechanismus der Diffusion gelangt es aus den Alveolen der Lunge in die Blutbahn. Wird ein Gas in einer Flüssigkeit aufgelöst, so spiegelt der Löslichkeitsfaktor die Mengenverhältnisse wieder. In diesem Fall spricht man von dem Verteilungskoeffizienten.

Es gilt; je weniger Gas sich im Blut auflöst, desto kleiner ist der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient. Das heißt wiederum, dass ein Gleichgewicht sich sehr schnell einstellt. Die Partialdrücke im Blut lassen sich dadurch auch schneller aufbauen, das, aufgrund eines niedrigen Gehirn-Blut-Verteilungskoeffizienten, auch in schnellen hohen Partialdrücke im Gehirn resultiert. Davon ist letztendlich die Narkosetiefe abhängig.(6)

Anfangs werden höhere Dosierungen des Inhalationsanästhetikums benötigt, da die Lunge nicht gesättigt ist. Je besser die Gewebedurchblutung, desto mehr Gas kann es pro Zeiteinheit aus dem Blut aufnehmen und desto schneller wird es gesättigt sein. Beeinflussende Faktoren auf die Geschwindigkeit bis zur narkotischen Wirkung sind inspiratorische Konzentration des Anästhetikums, Lungenbelüftung bzw. alveoläre Ventilation pro Zeiteinheit, Lungenperfusion, das Herzzeitvolumen, die Gewebedurchblutung sowie die Verteilungskoeffizienten. Gleiches trifft auch für die Elimination am Narkoseende zu. Selbst wenn die Metabolisierung ein geringes Ausmaß hat, trägt sie auch ihren Teil bei den Prozessen bei. (6)

Vergleicht man die Inhalations- und Injektionsanästhetika miteinander, zeigen sich einige Unterschiede. Inhalationsanästhetika werden vollständig über die Lunge aufgenommen. Die Plasmaproteinbindung spielt hier, im Gegensatz zu den i.v. verabreichten Anästhetika, keine Rolle. Für die anästhetische Wirkung ist der Partialdruck das entscheidende Kriterium und nicht die Konzentration des gelösten Gases. Inhalationsanästhetika sind nicht ionisiert, haben ein niedriges Molekulargewicht und eine hohe Lipidlöslichkeit. All diese Eigenschaften verhelfen ihnen zu einer schnellen Verteilung und Diffusion im Gewebe, entlang des Partialdruckgradienten. Die Narkosetiefe kann demnach durch Partialdruckveränderungen schnell geändert werden, ebenfalls die Elimination, was die Inhalationsanästhetika gut steuerbar macht, viel besser wie die Injektionsanästhetika. Ein weiterer Vorteil zeigt sich in der Metabolisierung, denn der Großteil wird nicht metabolisiert und verlässt den Körper in gleicher Form wie er zugeführt wurde. Nur ein geringer Teil wird tatsächlich metabolisiert. (16)

3.4 Pharmakodynamik

Wie genau Allgemeinanästhetika wirken, ist bis heute noch nicht gänzlich aufgeklärt. Meyer und Overton haben unabhängig voneinander beobachten können, wie die Wirksamkeit eines inhalativen Anästhetikums mit seinem Öl-Wasser-

Verteilungskoeffizient linear steigt, genauer gesagt wendet man den Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten an. Sobald die Membran der menschlichen Zelle in ihrem Aufbau erforscht wurde, hat man sie versucht in Zusammenhang mit der entdeckten Korrelation zu bringen. Die Lipidtheorie besagt, dass die Anästhetika die Membrandepolarisation behindern. Es werden aber auch andere Mechanismen vermutet, da sich auf diese Weise nicht alle Wirkungen der unterschiedlichen Vertreter erklären lassen. Eine weitere Theorie, die Proteintheorie, besagt, dass Proteinstrukturen wie Ionenkanäle und Rezeptoren eine Interaktion mit den Anästhetika eingehen und dadurch ihre Wirkung entfalten, u.a. spielen GABA- und Glycin-Rezeptoren sowie K^+ -Kanäle eine wichtige Rolle. Die K^+ -Kanäle mit zwei Porendomänen unterteilen sich in 15 Untereinheiten wobei zwei davon von besonderem Interesse sind, TREK und TASK. Sie finden sich sowohl prä- als auch postsynaptisch und werden von volatilen und gasförmigen Anästhetika nachweislich aktiviert. (17,22)

3.5 MAC

Die Narkosetiefe ist abhängig vom Partialdruck des Inhalationsanästhetikums im Gehirn, welcher sich schlecht direkt messen lässt. Da man aber bei einem Gleichgewichtszustand annehmen kann, dass der Partialdruck in den Alveolen gleich dem Partialdruck im Gehirn ist, wird die Menge des Inhalationsanästhetikums endexpiratorisch in den Alveolen gemessen. Die MAC – minimal alveolar concentration – gibt die Mindestkonzentration für eine bestimmte Narkosetiefe an, wobei jedes Inhalationsanästhetikum einen für sich definierten individuellen Wert hat. Sie ist ein indirektes Maß für die anästhetische Potenz. Je niedriger die MAC, desto potenter ist das verabreichte Mittel. Am gebräuchlichsten ist die MAC_{50} . In 50% der Fälle hatten PatientInnen bei diesem Wert keine Schmerzreaktion auf einen bestimmten Stimulus (Hautinzision). Neben der MAC_{50} wird manchmal auch die MAC_{EI50} und MAC_{EI95} (gleiches Prinzip bei endotrachealer Intubation als Stimulus) sowie die MAC_{BAR50} und MAC_{BAR95} angegeben (BAR = blocking adrenergic response; 50 bzw. 95% der PatientInnen reagieren bei diesem Wert bei einer Hautinzision nicht mit einer adrenergen bzw. kardiovaskulären Reaktion). Die MAC_{awake} gibt an, bei welchem Wert der Patient/die Patientin auf Ansprache die Augen öffnet. (23)

Heraufsetzende Faktoren der MAC	Herabsetzende Faktoren der MAC
- Junges Alter	- Hohes Alter
- Hyperthermie	- Hypothermie
- Alkoholabusus, chronisch	- Alkoholabusus, akut
- Hormone (Hyperthyreose)	- Hormone (Hypothyreose, Schwangerschaft)
- ZNS beeinflussende Stoffe (Amphetamine)	- ZNS beeinflussende Stoffe (Sedativa, Hypnotika, Opioide, α_2 -Agonisten)
	- Ketamin
	- Schockzustand

Tabelle 2: Beeinflussende Faktoren der MAC (eigene Darstellung in Anlehnung an (23))

Durch die balancierte Anästhesie kann die benötigte MAC gesenkt werden, sodass im Endeffekt weniger Inhalationsanästhetikum bei Zugabe von z.B. Opioiden benötigt wird. Es gilt: Die MAC nimmt kontinuierlich bis ins betagte Alter ab. Eine Temperaturänderung um ca. 6°C verändert die MAC um 5% des Ausgangswertes, Hormonelle Veränderungen sogar ca. 30%. (23)

3.6 Ausgewählte Vertreter

Im Rahmen dieser Arbeit können nur bestimmte Inhalationsanästhetika genauer betrachtet werden. Dazu zählen das sich noch im Gebrauch befindliche Lachgas, Isofluran, Desfluran und Sevofluran. Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen wird kurz auf die allgemeinen und verstärkt auf die kardialen Nebenwirkungen eingegangen.

3.6.1 Lachgas

Lachgas, genauer Distickstoffmonoxid N₂O oder Stickoxydul genannt, ist ein geruchloses bis süßlich riechendes, farbloses und nicht brennbares Gas. Es wirkt schwach narkotisch, nicht muskelrelaxierend aber gut analgetisch. Mit einer MAC von 104 ist es das mit Abstand am wenigsten potente Inhalationsanästhetikum. Dieser Wert ist auch nur ein theoretischer Wert aus Experimenten in der Überdruckkammer. Bei normalem atmosphärischem Druck ist solch eine MAC nicht erreichbar. Daher muss es mit den volatilen Anästhetika kombiniert werden, um ausreichend narkotisch wirksam zu sein. (24)

Die analgetische Wirkung beruht auf der Aktivierung der hemmenden Bahnen im ZNS via GABA-Rezeptor Stimulation und Hemmung erregender Bahnen im ZNS via NMDA-Rezeptoren. Weiter setzt es körpereigene Endorphine frei, die an den Opioidrezeptoren ihre Wirkung entfalten. (6) Bewiesen wird dies durch die Aufhebung mittels Naloxon, einem Antagonisten an Opioidrezeptoren. (24)

Aufgrund dieser hervorragenden schmerzlindernden Wirkung sowie einer verschwindend geringer Metabolisierungsrate war Lachgas früher ein sehr beliebtes und gern verabreichtes Medikament. Heute sprechen sich die Empfehlungen zunehmend dagegen aus. Gründe dafür sind die auftretenden Nebenwirkungen, Umweltbedenken (Treibhausgas mit einer Halbwertszeit von 150 Jahren, wohlwissend, dass medizinisches N₂O gerade 1% der Nutzung ausmacht) und adäquatere Alternativen. Zu den Nebenwirkungen zählt man die Erhöhung des pulmonalvaskulären und intrakraniellen Drucks, v.a. wenn diese schon vor Applikation erhöht waren. Sie gelten als Kontraindikatoren. Außerdem gibt es Interaktionen mit Cobalt als Bestandteil des Vitamin B₁₂, welches irreversibel oxidiert wird. Problematisch kann dies bei längeren Operationsdauern (ca. sechs Stunden und mehr) werden, da Störungen des Vitamins die DNA-Synthese und auch Synthese der Zellreihen beeinflusst. Es erklärt sich, dass bei vorherrschender Neutropenie, also einem Mangel an neutrophilen Granulozyten, eine weitere Kontraindikation besteht. (6) Lachgas zeigt auch das Problem einer Diffusionshypoxie. Aufgrund seines sehr geringen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten flutet es sehr schnell an und auch wieder ab. Bei Abbruch der Zufuhr verlässt es demnach genauso schnell das Blut in Richtung Alveolen. Hier verdrängt es den Sauerstoff, sodass eine Hypoxie resultiert. Dies muss mit minutenlanger 100% Sauerstoffzufuhr korrigiert werden. Je höher die Lachgaskonzentration war, desto gravierender der hypoxive Effekt. Kardial betrachtet zeigt es bei üblicher Dosierung kaum Nebenwirkungen. Es wirkt sich nur leicht negativ auf die Inotropie aus. Bei höheren Dosierungen erhöht es allerdings die Herzfrequenz und den Blutdruck, ein Effekt, der sich bei den volatilen Anästhetika genau umgekehrt zeigt. (24)

3.6.2 Volatile Inhalationsanästhetika (Flurane)

Volatile Inhalationsanästhetika, oder auch Dampfnarkotika genannt, finden den Beginn ihrer Geschichte mit dem Äther in den 1840er Jahren. Im 20. Jahrhundert florierte dann die Chemie. Das Manhattan-Projekt und die dazugehörige genutzte Fluorchemie waren auch

für die Anästhesie von damals nicht uninteressant. Sie ermöglichte die Entwicklung von neuen Stoffen und neuen Anästhetika. Schon bald synthetisierte man Halothan, das erste halogenierte Kohlenwasserstoff, das 1956 seine erste Anwendung fand. Aufgrund der weitreichenden Nebenwirkungen, v.a. der oft letalen Halothanhepatitis, wurden zwischen 1960 und 1980 weitere fluorierte Verbindungen synthetisiert. Aus einer riesigen Ansammlung an Wirkstoffen haben sich u.a. Enfluran und später das dazugehörige Strukturisomer Isofluran durchgesetzt. Enfluran unterlag dem gleichen Schicksal wie Halothan, es wurde aus dem Handel genommen. Isofluran wurde weiter modifiziert und so erhielt man Sevofluran und Desfluran. Sevofluran bekommt seinen Namen durch seine sieben Fluoratome als einzig vorkommende Halogene in diesem Molekül. Alle volatilen Anästhetika, mit Ausnahme des Halothans, sind Ätherverbindungen. Heute sind Isofluran, Sevofluran und Desfluran im Einsatz, weshalb sich diese Arbeit hauptsächlich auf jene beschränkt. (16) In der Praxis zeigen die drei ähnlichen Wirkstoffe diverse Unterschiede.

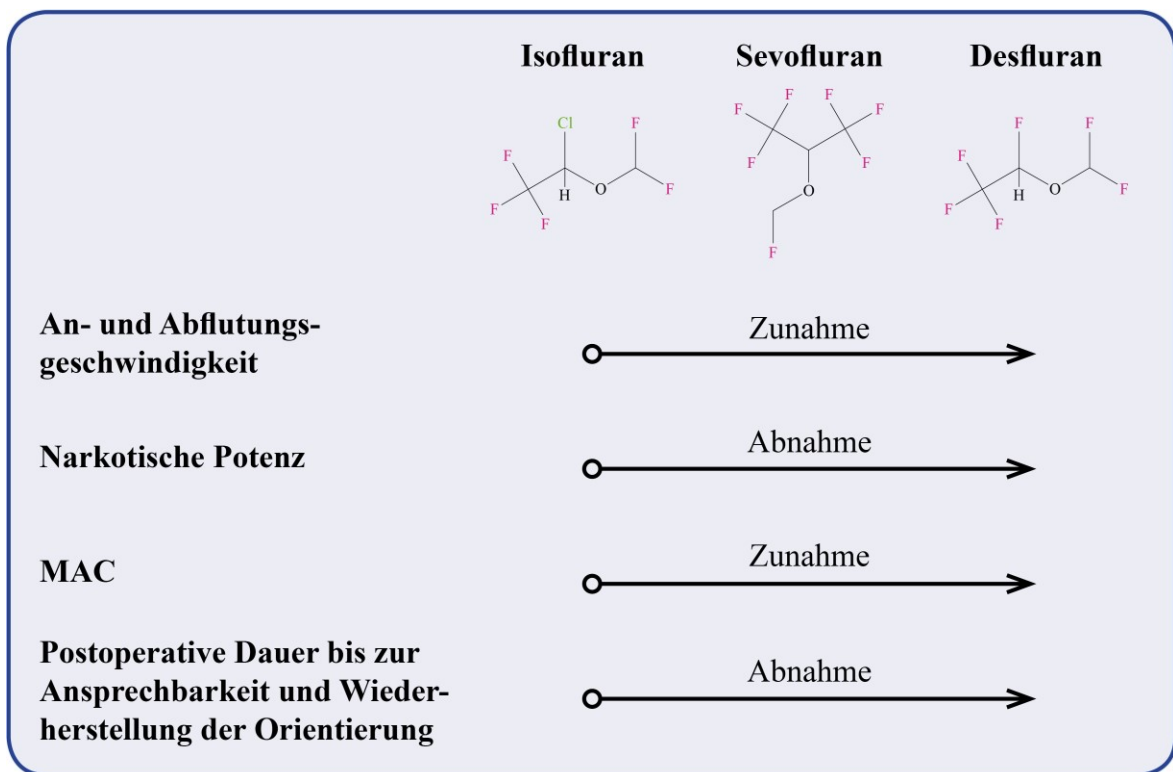


Abbildung 3: Strukturformeln und Eigenschaften der volatilen Inhalationsanästhetika im Vergleich (eigene Darstellung in Anlehnung an (6,25–27))

Weitere Unterschiede: Im Gegensatz zu Isofluran und Desfluran zeigt Sevofluran wenig Irritationen der Atemwege, wie z.B. Laryngo- oder Bronchospasmen. Dies, und der süßlich angenehme Geruch, machen eine Narkoseeinleitung, wie man sie regelmäßig in der Kinderanästhesie findet, sehr gut möglich. Asthmatiker und COPD-Erkrankte profitieren

ebenfalls von Sevofluran, da es gute bronchodilatatorische Eigenschaften aufweist. Es hat auch einen niedrigeren hypotonen Effekt als die anderen beiden. Und obwohl seine Metabolisierungsrate unter den drei Inhalationsanästhetika mit 3-5% am höchsten ist, zeigt sich diese aus gesundheitlicher Sicht trotzdem günstiger, da beim Abbau nicht die gefährliche Trifluoressigsäure als Metabolit entsteht, dessen Bindung an Leberproteine hepatotoxisch wirkt. Isofluran und Desfluran zeigen diesen Metaboliten zu so einem geringen Anteil, dass dies in der Vergangenheit einen guten Grund für die Ablösung des Halothans darstellte, bei dessen Metabolisierung der Stoff in großen Mengen vorkam. (6)

Alle drei Inhalationsanästhetika haben aber auch diverse Gemeinsamkeiten. Sie wirken schwach analgetisch, sodass bei üblich verwendeter Dosierung ein Opioid dazugegeben werden muss. So steigt mit dem relativ schnellen Abfluten der postoperative Analgesiebedarf. Sie wirken dosisabhängig atemdepressiv, erhöhen den intrakraniellen Druck und sind Triggersubstanz für die gefürchtete maligne Hyperthermie. (10) Allerdings zeigen die volatilen Inhalationsanästhetika auch neuro- und kardioprotektive Schutzwirkungen. Die neuroprotektiven Eigenschaften, gerade bei Schlaganfällen, werden vermutlich durch eine Hemmung der Glutamatfreisetzung, Schwächung der Apoptose-Mechanismen in kortikalen Regionen und Minderung des zerebralen Stoffwechsels verursacht. Katecholamine sollen bei ischämischen Ereignissen freigesetzt werden, sie selbst begünstigen auch das Fortschreiten der Hirnverletzung. Inhalationsanästhetika mindern die Katecholaminfreisetzung im Gehirn und im Kreislauf. (28)

Ähnliches lässt sich auch für ischämische Ereignisse im Herzen finden. Es gibt Hinweise für kardioprotektives Verhalten der Inhalationsanästhetika. Neben der negativen Inotropie und somit auch der Verringerung des Sauerstoffbedarfs des Myokards, was sich im ischämischen Ereignis als vorteilhaft erweist, werden die pharmakologische Präkonditionierung sowie die Schäden in der Reperusionsperiode untersucht. Auf diesen Punkt wird zum Schluss nochmal genauer eingegangen. (29)

3.6.3 Das ideale (Inhalations-)Anästhetikum?

Inhalationsanästhetika sind eine wichtige und medizinisch sinnvolle Wirkstoffgruppe mit vielen Vorzügen, aber auch einigen Einschränkungen. Aus kardialer Sicht sind die heute gebräuchlichen Inhalationsanästhetika relativ unbedenklich. Ihnen werden sogar organprotektive Wirkungen zugesprochen. Außerdem sind sie allesamt nicht brennbar und

nicht explosiv, was die Handhabung sicherer und einfacher macht. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient ist gering, sodass die Steuerbarkeit und Reversibilität einen großen Vorteil aufzeigt. Das Risiko der Hepathotoxizität wie beim früher verwendeten Halothan ist heute zu vernachlässigen gering. Generell zeigen sie eine niedrige toxische Metabolisierungsrate. Sevofluran überzeugt sogar mit seinem angenehmen Geruch und reizt nicht die Atemwege, sodass eine Narkoseeinleitung bei Kindern machbar und üblich ist. Nachteile sind die hohen Kosten, die kardiodepressive Wirkung, die Gefahr einer malignen Hyperthermie und die geringe therapeutische Breite, weshalb ein gutes Monitoring nötig ist. So schädlich wie Lachgas sind sie nicht, allerdings versucht man vermehrt auf ausschließlich fluorierte Substanzen auszuweichen (Sevofluran und Desfluran), da diese die Ozonschicht weniger belasten wie chlorierte und bromierte. (16)

4 Injektionsanästhetika

4.1 Allgemeines

Spricht man von Injektionsanästhetika, so sollten Stoffe gemeint sein, die eine Anästhesie hervorrufen, worunter auch die Analgesie als Teil davon fällt. (30) Inhalationsanästhetika können bekannterweise diese Qualität eigenständig erreichen. Mit Ausnahme des Ketamins weisen Injektionsanästhetika keine analgetische Wirkung auf. Sie sind auch keine klar definierte homogene Stoffgruppe, da sie Vertreter unterschiedlicher Wirkstoffgruppen darstellen. Die Wirkung ist dosisabhängig sedierend bis hypnotisch. Alle sind in der Narkoseeinleitung schnell wirksam, sodass die Gefahr eines Exzitationsstadiums nicht gegeben ist. Dies, und die einfache Handhabung, sind die größten Vorteile der Injektionsanästhetika. Ihre analgetische Lücke wird durch Opioide gefüllt, sodass solch balancierte Anästhesien sehr beliebt sind und dadurch hauptsächlich bei Narkoseindikation zum Einsatz kommen. (23)

4.2 Historischer Rückblick

Schon der Militärarzt Paracelsus erkannte im 16. Jahrhundert die schmerzlindernde Wirkung des Opiums. Eine i.v. Verabreichung war aber noch nicht möglich. Im Jahr 1656 gelang es Sir Christopher Wren erstmals mittels einer Tierblase und Gänsefeder Opium und Sherry i.v. in einen Hund zu injizieren. Der Weg für die Geburtsstunde der Injektionsanästhetika war geebnet. Johann Elsholtz hat zehn Jahre später einem Hund ein Opiumextrakt i.v. injiziert. Ihm gelang es ebenfalls die Schmerzunempfindlichkeit zu demonstrieren. 1844 wurde die Hohnadel durch Francis Rynd erfunden. Schnell folgte auch die Injektionsspritze. Im Jahr 1847 kam es zu Aufständen im Kaukasus und später zum Krieg um die Krim. Ivanovich Priogov war ein hervorragender russischer Chirurg und widmete sich zu Lebzeiten auch der Anästhesie. Seiner Meinung nach könne es einen weiteren Applikationsweg für Äther geben als nur inhalativ. Versuche mit i.v. Applikationen an Hunden scheiterten, sodass er Äther rektal verabreichte. In den 1870er Jahren gelang dem französischen Chirurgen Pierre-Cyprien Ore's eine Anästhesie mittels Chloralhydrat. (31) Dieser Stoff wurde 1832 vom Chemiker Justus von Liebig synthetisiert, seine hypnotische Eigenschaft wurde erst 1869 entdeckt. (32) Im Jahr 1909

veröffentlichte Ludwig Burkhardt seine Ergebnisse zur i.v. Applikation von Äther in 5%-iger Konzentration mit Kochsalzlösung, welche die bekannte hämolytische Nebenwirkung reduzierte. (31)

Die ersten richtigen verlässlichen Injektionsanästhetika wurden mithilfe von Adolph von Baeyers entdecktem Malonylharnstoff (Barbitursäure) aus dem Jahr 1864 synthetisiert. Über die Namensherkunft gibt es unterschiedliche Theorien. Eine besagt, dass der Begriff „Barbiturate“ Baeyers Freundin Barbara Cohen gewidmet sei. Eine andere Quelle besagt, dass Bayer den Namen beim Ausgehen und Antreffen Artillerieoffizieren gewidmet habe, die den Tag ihrer Schutzpatronin, St. Barbara, feierten. So oder so, das erste daraus abgeleitete Mittel auf dem Markt war die hypnoische, beruhigende und krampflösende Diethyl-Barbitursäure, auch bekannt als Barbital. Es folgten mehr als 2500 synthetisierte Barbiturate, wobei ca. 50 klinische Verwendung fanden, darunter auch Hexobarbital mit Erstanwendung 1932 und generell auch erstem Barbiturat für die Anästhesie. Die Markteinführung lohnte sich, denn in den nächsten zehn Jahren wurden mehr als zehn Millionen Menschen damit operiert. Bis zu den 1950er Jahren waren Hexobarbital, Pentobarbital, Thiopental und Methohexital die wichtigsten Wirkstoffe unter den Hypnotika. (32)

Die Geschichte von Ketamin beginnt mit dem 1956 synthetisierten Phencyclidin. Verabreicht zeigte es sich zwar hämodynamisch und respiratorisch stabil, aber stark psychedelisch. Relativ schnell wurde es als Droge unter dem Namen „Angel Dust“ missbraucht. Der Chemiker Calvin Stevens wurde beauftragt, eine nebenwirkungsärmere Substanz zu entwickeln und so kam es 1962 zur Synthese von Ketamin. Aber auch dieser Wirkstoff wurde missbraucht. Mit Entwicklung nachfolgender Medikamente wurde es zunehmend verdrängt, bis später seine starke analgetische Wirkung und kontrollierte Nutzung seine Rückkehr ermöglichten. (33)

Im Jahr 1959 entdeckt und 1963 auf den Markt eingeführt folgte das Diazepam als Prototyp für alle weiterentwickelten Benzodiazepine. (34) Zwei Jahre später konnte Etomidat im Jahr 1965 erstmals durch das belgische Pharmaunternehmen Janssen Pharmaceutica synthetisiert werden. Seine hypnotische Wirkung wurde sechs Jahre später entdeckt. (35)

Als letztes der heute üblichen i.v. Mittel in der Anästhesie wurde Propofol entdeckt. In seiner eigen verfassten Veröffentlichung gibt der Entdecker John B. Glen einen Einblick in

seine Forschungsarbeit. Der studierte Veterinärmediziner Glen experimentierte in den Jahren 1965-1972 mit den unterschiedlichsten, zumeist jüngst etablierten, Wirkstoffen der Anästhesie. Er wollte ein Mittel finden, das dem Thiopental in seinen Vorzügen des schnellen Wirkeintritts gleicht, aber ebenso schnell metabolisiert wird und wiederholt oder kontinuierlich gegeben werden kann. Dafür trat er einem Forschungsteam bei, welches sich mit der Findung und Erforschung neuer Anästhetika und Analgetika beschäftigte. Das Unternehmen war schon durch die in der Vergangenheit entdeckte Synthese des Halothans bekannt. Zufällig untersuchte er eine Sammlung von Stoffen, die ursprünglich kein anästhesiologisches Ziel hatten. So wurde das 2,6-Diisopropylphenol entdeckt, welches heute auch als Propofol bekannt ist. Am 23.05.1973 publizierte Glen die Ergebnisse seiner Tierexperimente und sprach eine mögliche gute Wirkung bei Menschen aus. Daraufhin begann der Mediziner Brian Kay die erfolgreiche Applikation mit Propofol an PatientInnen, welches gute Ergebnisse erbrachte. Im Jahr 2007 machte Propofol traurige Schlagzeilen als bekannt wurde, dass Michael Jackson an einer Überdosis mit dem Medikament verstorben sein soll. Toxikologische Ergebnisse bestätigten dies. Glen persönlich wurde als Sachverständiger vor Gericht geladen und trug zur Verurteilung Conrad Murrays, Michael Jacksons Arzt, bei. Trotz dieses Rückschlags hat Propofol seinen medizinischen Nutzen und ist heute eines der beliebtesten verabreichten Mittel in der Anästhesie. (36)

4.3 Pharmakokinetik

Wenn die Anästhetika i.v. verabreicht werden befinden sie sich direkt im Blut und treffen hier auf Plasmaproteine. Jedes Medikament hat seine eigene prozentuale Rate an Plasmaproteinbindung. Diese Proteine sind meist Albumine. Die ungebundenen Wirkstoffe können dann letztendlich ihre Wirkung entfalten. Bei der Applikation muss man zwei wesentliche Faktoren beachten. Zum einen die Spritzgeschwindigkeit und das Herzzeitvolumen des Patienten/ der Patientin. Je schneller man das Medikament verabreicht, desto geringer ist der Anteil an Plasmaproteinen, auf die es trifft. Gleiches gilt für das niedrige Herzzeitvolumen. Die Rate der ungebundenen Wirkstoffe ist wahrscheinlich höher und somit auch ihre ausgelöste Wirkung und Nebenwirkung. Sie können aus dem Blut ins Gehirn diffundieren. (6) Hierbei passieren sie die Blut-Hirn-Schranke, wobei zu beachten ist, dass je fettlöslicher die Substanzen sind, desto besser und

leichter ist ein Übertritt ins Hirngewebe möglich. (37) Die Diffusion aus Blut in die Organe ist aufgrund eines Konzentrationsgefälles möglich. Das Gehirn gehört zu den am besten durchbluteten Organen, weshalb die Anästhetika hier auch schnell hingelangen. Erst später erfolgt die Verteilung in Muskeln und noch später ins Fettgewebe. Bei dieser Umverteilung spricht man auch vom s.g. Umverteilungsphänomen.(23)

Nach Injektion tritt das Mittel schnell ins Gehirn über, sodass die Blutkonzentrationen fallen. Das Sättigungsgleichgewicht stellt sich schnell ein, sodass ein Teil wieder zurück ins Blut diffundieren. Sobald ein kritischer Schwellwert im Gehirn unterschritten wird, der für den hypnotischen Effekt benötigt wird, hört die Wirkung des Medikaments auf. Meist geschieht dies innerhalb von wenigen Minuten. Sie hört also auf, obwohl Konzentrationen im Blut und Organen nachweisbar sind. Es erschließt sich also der Gedanke der Nachinjektion. Hier kommt der Begriff der Kumulation ins Spiel. Die Kumulation beschreibt die Anhäufung der Substanz im Körper. Dazu kommt es, wenn eine größere Menge pro Zeiteinheit verabreicht als abgebaut wird. (23) Schon John B. Glen wusste von dieser Nebenwirkung des Thiopentals, weshalb er motiviert auf der Suche nach einem Medikament war, welches man nachspritzen oder sogar kontinuierlich geben kann und die Kumulation somit unbedenklich ist. Nachweislich gelang ihm dies mit Propofol. (36) Der wesentliche Unterschied besteht in der Clearance-Rate. Eine Umverteilung kommt bei beiden Substanzen vor, jedoch wird Thiopental sehr viel langsamer metabolisiert und eliminiert. Propofol zeigt eine erstaunlich hohe Clearance-Rate und somit sehr geringe Kumulation. Es eignet sich daher unter den heute bekannten Injektionsanästhetika am besten für die Narkoseaufrechterhaltung. (16,38)

Die hier aufgezählten Wirkmechanismen haben unterschiedliche individuelle Störfaktoren, die eine standardisierte Dosierung in der Praxis nicht anwendbar macht. Es muss eine Dosisanpassung erfolgen. Solche Situationen liegen z.B. bei Herzkrankheit (Herzzeitvolumen beeinflusst), Nierenkrankheit (Clearance), Leberkrankheit (Synthese Plasmaproteine, Biotransformation/Clearance) sowie bei Hypovolämie (Kreislaufzentralisierung) und zunehmendem Lebensalter (reduziertes Verteilungsvolumen und reduzierte Clearance) vor. (23)

4.4 Pharmakodynamik

Wie bei den Inhalationsanästhetika sind auch bei den Injektionsanästhetika nicht alle Wirkmechanismen aufgeklärt. Als eines der Hauptziele wurden die GABA-Rezeptoren identifiziert, genauer die GABA_A-Rezeptoren. (17) GABA, γ -Aminobuttersäure, ist ein Neurotransmitter mit hemmenden Funktionen im Gehirn. Etwa 30% aller hier befindlichen Synapsen enthalten GABA. In unterschiedlichen Gehirnlokalisationen finden sich zwei Isoformen des Rezeptors; GABA_A und GABA_B. GABA_A ist ein ligandengekoppelter Chloridkanal, der die Durchlässigkeit von Chloridionen bei Aktivierung ermöglicht. Dadurch kommt es zur Hyperpolarisation und letztendlich zur Hemmung des nachgeschalteten Neurons. GABA_B funktioniert mit dem Second-Messenger-Prinzip (cAMP). Hier scheinen aber vor allem K⁺-Kanäle das Ziel zu sein. (39) Die GABA_A-Rezeptoren, welche meist postsynaptisch aufzufinden sind, bestehen aus Komplexen mit fünf Untereinheiten. Die Zusammensetzung des Rezeptors ist nachweislich wichtig für die Wirkung des Anästhetikums. Propofol und Etomidat z.B. lassen sich auf die Reaktion an β_3 -Einheiten nachweisen. Dies scheint bei Injektionsanästhetika deutlich wichtiger zu sein wie bei volatilen. Lachgas und Xenon zeigen kein oder nur ganz geringe Aktivität an GABA_A-Rezeptoren. (17)

4.5 Ausgewählte Vertreter

Die heute eingesetzten Injektionsanästhetika sind hauptsächlich Thiopental, Etomidat, Propofol, Midazolam und Ketamin. Alle kann man für die Allgemeinanästhesie benutzen. (23)

4.5.1 Thiopental

Thiopental ist ein Barbiturat, welches anxiolytische, sedativ-hypnotische bis komatöse Zustände hervorrufen kann. Es ist stark fettlöslich und kann daher schnell ins ZNS eindiffundieren. Aus neurochirurgischer Sicht bietet es einige Vorteile. Thiopental ist das häufigste verwendete Barbiturat, welches zur Senkung des intrakraniellen Drucks eingesetzt wird. Es hat neuroprotektive Wirkungen, die sich durch den gesenkten zerebralen Blutfluss und Sauerstoffverbrauch erklären lassen. Somit eignet sich dieses Hypnotikum bei Auftreten einer zerebralen Ischämie als auch bei neurochirurgischen

Eingriffen, wie z.B. bei traumatischen Hirnverletzungen. Obendrein kann es auch antikonvulsiv zur Behandlung des Status epilepticus eingesetzt werden. (40) In der Narkoseeinleitung führt es durch seine negative Auswirkung auf die Inotropie zum verminderten Herzzeitvolumen und dadurch zum Blutdruckabfall. Bei herzkranken PatientInnen ist die kreislaufinstabile Auswirkung noch gravierender. Als weitere Nebenwirkungen werden Laryngospasmus und generelle Atemdepression genannt. Allergische Reaktionen sind äußerst selten. Ein sehr großer Nachteil scheint die Tatsache der starken Kumulation zu sein. Das generell schlecht durchblutete und später aufgesättigte Fettgewebe weist eine hohe Thiopentalkapazität pro Gewichtseinheit auf. Dies führt zu einer langsamen Freisetzung, Metabolisierung und Elimination aus dem Körper. (41)

4.5.2 Propofol

Glen berichtete von seinen Studienergebnissen mit Propofol (2,6-Diisopropylphenol) im Jahre 1973. An Tieren erprobt konnte er einen schnellen und komplikationslosen Narkoseeintritt beobachten. In die Vene injiziert zeigte es sich nicht reizend und generell auch nicht kumulativ wie Thiopental. Demnach kann man es problemlos nachinjizieren und auch als Infusion geben. Desweiteren wurde eine schnelle Erholung gezeigt und Erbrechen kam kaum vor. Der Mediziner Brian Kay führte 22 Propofolnarkosen durch und beobachtete die gleichen Ergebnisse. Das Mittel wirkt direkt antiemetisch und die Atemwegsreizungen scheinen reduziert zu sein, sodass die Atemwegssicherung problemlos möglich war. Eine maligne Hyperthermie wurde ebenfalls nicht beobachtet. Da Propofol wasserunlöslich ist, wurde es ursprünglich mit Cremophor EL hergestellt. Anaphylaktische Reaktionen zwangen jedoch zur Rezepturänderung, sodass Propofol mit Sojabohnen-Öl kombiniert wurde und bessere Ergebnisse lieferte. (36)

Die damaligen Ergebnisse decken sich mit den heutigen Informationen bezüglich des Propofols. Das Sojaöl setzte sich durch und ist heute mit 10% Bestandteil des Präparats. Propofol wird zur Sedierung, Narkoseeinleitung und Narkoseaufrechterhaltung (TIVA) eingesetzt. Es hat wie die meisten anderen Injektionsanästhetika keine analgetische Wirkung. Neben den GABA_A-Rezeptoren sind auch die Hemmung des NMDA-Rezeptors, sowie Ca²⁺-Kanalmodulationen (langsamer Typ) für die Wirkung verantwortlich. Die Einzigartigkeit des Propofols ist in seiner schnellen Verteilung und Elimination gezeigt. Als Bolus gegeben wirkt es innerhalb einer Minute dosisabhängig hypnotisch. Die Erholung und das Wiedererlangen des Bewusstseins setzt nach Abbruch der Zuführung

schnell ein (5-10 Minuten), auch nach längerem Gebrauch. Daher eignet es sich besonders zur Sedierung auf der Intensivstation, wo es nötig ist die Sedierung ab und an zu unterbrechen, um den neurologischen Status zu reevaluieren. (42)

Respiratorisch wirkt Propofol reduzierend auf die Atemreflexe und den Atemwegswiderstand. Neben der atemdepressiven Wirkung zeigt es sich aber auch bronchodilatatorisch, gerade zu Beginn der Injektion. Das Phänomen des Keuchens, welches bei Barbituraten und Etomidat vorkommt, konnte bei Propofol nicht nachgewiesen werden. Neurologisch senkt es den intrakraniellen Druck und den zerebralen Stoffwechsel, weshalb es bei Schädel-Hirn-Traumata oder zerebraler Ischämie gut eingesetzt werden kann. Es durchbricht auch epileptische Anfälle und kann beim schweren Delirium des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt werden. Kardiologisch sinkt der Blutdruck um 25-40%, was bei vermindertem Blutvolumen am stärksten ausgeprägt ist. Grund ist eine Vasodilatation in den peripheren Gefäßen. Höchstwahrscheinlich hemmt es auch den Reflex der Barorezeptoren, sodass eine reflektorische Tachykardie geringer ausgeprägt wird, weshalb die Herzfrequenz deutlich sinkt. (42) Zuletzt kann Propofol bei Injektion in die Vene schmerzhaft sein. Dies kann mit Verabreichung von Lidocain bekämpft werden. (43) Auf das Propofol-Infusionssyndrom wird hier nicht näher eingegangen, da es meist eine Nebenwirkung der Langzeitgabe ist und kaum im Rahmen einer Vollnarkose auftritt. (42)

4.5.3 Etomidat

Etomidat ist ein kurzwirksames Imidazolderivat, dessen R-(+)-Enantiomer nur anästhesiologische Relevanz hat. Es wirkt wie die zuvor beschriebenen Substanzen hypnotisch, aber nicht analgetisch. Wegen der Suppression der Cortisol synthese eignet sich dieses Medikament nicht zur Dauersedierung. Bei einer Einzeldosis ist dies ohne klinische Relevanz. Im Gehirn zeigt es gleiche Wirkungen wie Propofol, auf die Atmung hat es im Vergleich geringere atemdepressive Nebenwirkungen. Der größte Vorteil zeigt sich in seiner Kreislaufverträglichkeit. Etomidat macht kaum eine hämodynamische Depression, sodass die Herz-Kreislauf-Funktion nicht beeinflusst wird. Daher ist es Mittel der Wahl bei herzkranken PatientInnen mit entsprechender Vorbelastung und Funktionseinschränkung. Darüber hinaus hat es keine Nachteile auf Leber- und Nierenfunktion. Typisch für Etomidat sind jedoch die Myoklonien bei der Narkoseeinleitung. Diese treten in ca. 75%

der Fälle auf. Myoklonien lassen sich durch vorherige Opioid- oder Benzodiazepingabe stark reduzieren. (21,23,44)

4.5.4 Midazolam

Midazolam ist ein Vertreter aus der Gruppe der Benzodiazepine, dessen Wirkung über die GABA_A-Rezeptoren hervorgerufen wird. Sie weisen ein großes therapeutisches Spektrum auf. Flumazenil ist ein Gegenspieler an den betroffenen Rezeptoren und steht somit als Antidot zur Verfügung, um die Wirkung der Benzodiazepine zu antagonisieren (15)

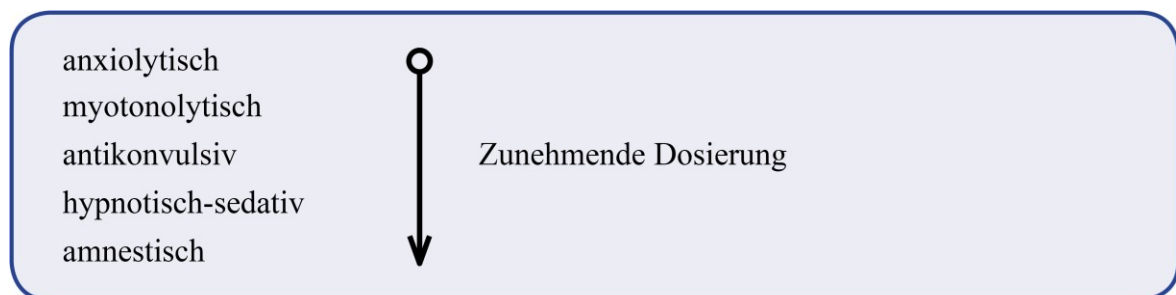


Abbildung 4: Dosisabhängige Wirkung der Benzodiazepine (eigene Darstellung in Anlehnung an (15))

Das gut verträgliche Midazolam hat sich unter den Benzodiazepinen in der Anästhesie bewährt. Es wird zur Prämedikation abends, Prämedikation vor Operationsbeginn und zur Narkoseeinleitung sowie Narkoseaufrechterhaltung eingesetzt. Es verursacht dosisabhängig eine zuverlässige und ausgeprägte anterograde Amnesie. Das Wirkspektrum deckt die schmerzlindernde Eigenschaft nicht ab, sodass ein Analgetikum hinzugefügt werden sollte. Dafür überzeugt es mit seinem schnellen Wirkeintritt, Metabolismus (ohne signifikant nennenswerte Metaboliten) und Elimination. Midazolam wirkt wie die anderen Injektionsanästhetika ebenfalls blutdrucksenkend und atemdepressiv. Die Blutdrucksenkung ist durch die Widerstandsminderung in der Peripherie erklärbar. Midazolam zeigt keine direkte Wirkung auf das Herz. (45)

4.5.5 Ketamin

Ketamin nimmt unter den Injektionsanästhetika aus gleich mehreren Gründen eine gesonderte Stellung ein. Es eignet sich zur Sedierung und verursacht auch im geringen Maß eine Amnesie. Im Gegensatz zu den anderen wirkt es sehr gut analgetisch. Durch die hohe Lipidlöslichkeit gelangt es schnell durch die Blut-Hirn-Schranke. (46) Ketamin ist ein

Wirkstoff, der aus chemischer Sicht Phencyclidin und LSD ähnelt. Es ist ein Racemat mit zwei Formen, wobei zunehmend das S(+)-Ketamin zum Einsatz kommt, da es sich als effizienter und sicherer zeigt. In Verbindung mit Ketamin wird auch der Begriff der „Dissoziativen Anästhesie“ gebraucht. Dies beschreibt einen hypnotischen Zustand mit Analgesie, Sedierung und Amnesie bei intakten Schutzreflexen. Dabei hat der Patient/die Patientin die Augen geöffnet und einen Blick in die Ferne gerichtet. Oft beginnt es auch mit einem Nystagmus. Die Schutzreflexe Schlucken und Husten, sowie die Spontanatmung bleiben erhalten. (21,47) PatientInnen berichten häufig von Alpträumen und Halluzinationen, besonders, wenn hohe Dosen angewandt wurden oder die Verabreichung sehr schnell war. Benzodiazepine oder andere Hypnotika können dieses Phänomen wirksam verhindern. (47)

Ketamin hat eine ganze Reihe von Wirkmechanismen. Im Zentrum steht nicht der GABA-Rezeptor, sondern die antagonistische Wirkung am NMDA-Rezeptor. (46) Dieser ist neben AMPA und Kalinat einer der drei Rezeptoren für den erregenden Neurotransmitter Glutamat. (39) NMDA-Rezeptoren finden sich zu 50% im ZNS, besonders im Telencephalon und Thalamus. Über den Rezeptor werden u.a. das Gedächtnis, Lernprozesse und die Schmerzintegration vermittelt. Eine Hemmung bedeutet Amnesie, Analgesie, Antikonvulsion und leichte Sedierung. (23) Weitere Mechanismen sind die Hemmung der Katecholamin-Wiederaufnahme in die Synapse und die agonistische Bindung an Opioidrezeptoren. Dadurch lassen sich viele Wirkungen und Nebenwirkungen plausibel erklären. Es wirkt, anders wie die restlichen Injektionsanästhetika, analgetisch und erhöht sympahtikusbedingt die Herzfrequenz sowie den Blutdruck (ca. 20-30%) und den myokardialen Sauerstoffbedarf. Die sympathomimetische Wirkung führt auch zu einer Bronchodilatation. (21) Langsam injiziert verursacht es keine Atemdepression, bei vorhandenen Schutzreflexen. Bei schneller Injektion kann es tatsächlich zu einer kurzzeitigen Apnoe kommen. In jedem Fall empfiehlt sich eine Sauerstoffgabe mittels Nasenbrille sowie eine Überwachung. Es kann auch zur Hypersalivation kommen, welche mit Atropin reduziert werden kann. Die Atropingabe wird allerdings nicht routinemäßig als Prävention empfohlen, sondern sollte situationsbedingt angewandt werden. (47) Eingesetzt wird Ketamin in der Narkoseeinleitung (v.a. bei schockigen PatientInnen), in der Notfallmedizin, als Kurznarkotikum bei häufigen diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen und zur Analgosedierung auf der Intensivstation. (21)

5 Opioide

5.1 Allgemeines

Schlafmohn wurde schon weit vor der Geburt Christi angebaut, um das wertvolle Opium zu gewinnen. Die alten Ägypter nutzten es, um akute und chronische Schmerzen zu behandeln, und auch Hippokrates in Griechenland empfahl Mohn als Schmerzmittel. Paracelsus entwickelte im 16. Jahrhundert seine Laudanum Opiumtinktur. 1817 wurde erstmals Morphin aus dem Opium als Hauptalkaloid isoliert. Heroin war ursprünglich ein Medikament, welches als Hustenmittel eingesetzt wurde, bevor es dem Drogenmissbrauch unterfiel. Und letztendlich veröffentlichte Martin 1967 seine Klassifizierung der Opioidrezeptoren. Opioide sind Substanzen, die, synthetisiert oder natürlich vorkommend, an eben diesen Rezeptoren agonistisch oder antagonistische Wirkungen zeigen. (10)

Man unterscheidet endogene von exogenen Opioiden. Endogene Opioide wie Enkephalin und Dynorphin interagieren mit den Opioid-Rezeptoren, die v.a. im Thalamus und limbischen System anzutreffen sind. Es gibt drei Klassen der Rezeptoren im Körper; μ - κ - und δ -Rezeptoren. Durch die Interaktion öffnen sich K^+ -Kanäle. Spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle werden gehemmt. Dies ergibt als Folge eine erschwerte Depolarisation, sodass die Signalweitergabe mittels Erregungsübertragung geblockt wird. Die körpereigenen Opioide werden so schnell im Blut abgebaut, dass ihnen, falls i.v. verabreicht, der Weg ins ZNS nicht gelingt. Aus pharmakologischer Sicht müssen daher Substanzen synthetisiert werden, die diesem schnellen Abbauprozess widerstehen können. Hier kommen die exogenen Opioide ins Spiel. (39)

Exogene Opioide sind entweder kurzandauernd und somit optimal für die Allgemeinanästhesie, oder länger andauernd für die Schmerztherapie. Zur ersten Gruppe zählen die heute eingesetzten Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil. Die vier genannten sind reine Rezeptoragonisten, die alle synthetisch hergestellt werden und auf die im Folgenden Bezug genommen wird. Eingesetzt werden sie zur Ergänzung von Inhalations- und Injektionsanästhetika um eine perioperative Analgesie zu ermöglichen und gleichzeitig die notwendige Dosierung der Anästhetika zu senken. Hauptzielorte sind die drei prä- und postsynaptischen Opioidrezeptoren, wobei hier ergänzt werden muss, dass die analgetische Hauptwirkung über den μ -Rezeptor abläuft. Ursprünglich wurde auch der σ -Rezeptor als Opioidrezeptor erwähnt, allerdings ist diese Annahme überholt, da

nachweislich andere Pharmaka, wie Ketamin, hier ihre Wirkung entfalten. Eine genaue Übersicht ergibt sich aus folgender Tabelle.(23)

μ-Rezeptor	Supraspinale, spinale und periphere Analgesie, Atemdepression, antitussive Wirkung, Thoraxrigidität, Bradykardie, Hypotonie, Miosis, Obstipation, Euphorie, Sucht
κ-Rezeptor	Supraspinale und spinale Analgesie, Sedierung, Dysphorie
δ-Rezeptor	Stress induzierte Analgesie, endokrine Regulation, Modulation μ -Rezeptor-vermittelter Effekt, geringe Atemdepression
(σ-Rezeptor)	Exzitation, Halluzinationen, Dysphorie, Tachykardie, Hypertonie, Mydriasis

Tabelle 3: Opioidrezeptoren und ihre Wirkung bei Aktivierung (eigene Darstellung in Anlehnung an (23))

Außerdem ist der σ -Rezeptor der einzige, welcher nicht antagonistisch ist. Der Medizin steht für die anderen Rezeptoren Naloxon zur Verfügung, ein Antidot bei Opioidvergiftungen oder intraoperativem Opioidüberhang. Dieses wirkt an den Opioidrezeptoren antagonistisch und hebt somit deren Wirkung auf. (23)

In anästhesiologischer Dosierung führen Opioide also zum Hauptindikationsziel, nämlich der Analgesie. Dies geschieht sowohl auf supraspinaler als auch auf spinaler Ebene durch Beeinträchtigung, genauer gesagt Unterdrückung, der Schmerzidentifikation, Schmerzauffektierung, Schmerzsomatisierung und Schmerzweiterleitung. Neben der analgetischen Wirkung verursachen sie u.a. auch Schläfrigkeit, wobei sie das Bewusstsein nicht sicher ausschalten, sodass sie mit hypnotisch wirksamen Mitteln kombiniert werden müssen. Sie erzeugen ebenfalls keine Amnesie. In der Narkoseeinleitung werden Opioide meist als erstes injiziert. PatientInnen berichten von schwer werdenden Extremitäten, Temperaturzunahme sowie Schwindel. Teilweise kommt es zu Hustenanfällen. Einige Mittel verursachen Muskelrigiditäten, hier sei besonders die Thoraxrigidität erwähnt, sodass das Atmen schwerer fällt. Schon in analgetischer Dosierung führen Opioide zur Atemdepression, synergistisch verstärkt durch die Anästhetika. Das Atemzentrum sitzt mit seinen Rezeptoren für den arteriellen pO_2 und pCO_2 im verlängerten Rückenmark. Diese Rezeptoren werden unempfindlicher für steigende pCO_2 - bzw. fallende pO_2 -Werte, sodass dosisabhängig erst die Atemfrequenz abnimmt, bei meist gesteigertem Atemzugvolumen. Die Atemfrequenz sinkt weiter, bis sich eine Apnoe einstellt. Diese zentrale Lähmung ist auch die häufigste Todesursache bei einer Überdosierung von Opioiden. Zusätzlich

reduzieren sie den Hirnstoffwechsel und die zerebrale Durchblutung, wobei zu erwähnen ist, dass sie dies in deutlich geringerem Ausmaß machen wie Propofol und Thiopental. Weitere Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, Corstisolsenkung, gestörte Temperaturregulation, Miosis, gestörte Darmmotilität und Magenentleerung sowie Blasenentleerung, teilweise Juckreiz, Muskelzittern (Shivering), sowie Histaminfreisetzung. (10,23)

Auf das Herz-Kreislauf-System wirken Opioide mit einer Abnahme der Herzfrequenz sowie einem Abfall des Blutdrucks. Auch hier verstärken sich, wie bei der atemdepressiven Wirkung, Opioide und Anästhetika gegenseitig. Der Blutdruckabfall ist durch Vasodilatation in der Peripherie erklärbar, welches durch die Dämpfung der Vasomotorenzentren im verlängerten Rückenmark verursacht ist. Ebenfalls werden die Kompensationsmechanismen durch Körperlage und Belastung beeinträchtigt. Der reduziert venöse Rückfluss und eine eventuelle Histaminfreisetzung verstärken den Blutdruckabfall. Die Herzfrequenz fällt und die AV-Überleitungszeit steigt aufgrund verstärkter vagaler und verminderter sympathischer Efferenzen. (10) Die vagale Reaktion wird über den Neurotransmitter Acetylcholin reguliert. An muskarinischen Rezeptoren (M2) verursacht es u.a. die Abnahme der Herzfrequenz. Atropin zählt zu den Antagonisten an diesem Rezeptor und wirkt damit der opioidbedingten, zentralen Bradykardie entgegen. (39)

5.2 Opioide in der Allgemeinanästhesie

Je nach Intensität und Dauer der benötigten Analgesie kann man unterschiedliche Wirkstoffe für die Allgemeinanästhesie verwenden. Zur Auswahl stehen Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil und Remifentanil. Alle haben eine gute bzw. hohe analgetische Potenz, die um ein Vielfaches höher ist wie die Potenz des Morphins. Sufentanil z.B. ist um den Faktor 700-1000 potenter als Morphin, damit stellt es das potenteste eingesetzte Opioid dar. Die einzelnen Wirkstoffe unterscheiden sich also neben ihrer Potenz, auch weiter in Wirkeintritt, Wirkdauer, Metabolisierung und Elimination sowie dezent in ihre Ausprägung der Nebenwirkungen. (9,21) Kardial zu beachten ist die Tatsache, dass Bradykardie und Hypotonie bei Remifentanil meist ausgeprägter sind, sogar Asystolien können vorkommen. Remifentanil nimmt aber wegen weiteren Eigenschaften eine Sonderstellung ein. Schon chemisch strukturell gesehen findet sich hier, anders wie bei den anderen drei, eine Esterbindung. Diese Esterbindung kann mittels Hydrolyse durch die

unspezifischen Esterasen abgebaut werden, sodass es von Leber- und Nierenfunktion unabhängig ist. Der schnelle Abbau erklärt auch die ultrakurze Wirkdauer und hervorragende Steuerbarkeit. Die Applikation erfolgt i.v. als Bolus bei Narkoseeinleitung und kontinuierlich während der Narkoseaufrechterhaltung. Es kann bis zum Schluss hochdosiert gegeben werden ohne negative Folge für die Aufwachphase. Einen postoperativen Überhang muss man aufgrund der kurzen Wirkdauer nicht antagonisieren. Da die Wirkung schnell vergeht, benötigt es gegebenenfalls, noch eher wie bei den anderen, eine schnelle und adäquate Analgesie für die postoperative Zeit. Daher wird meist 15-20 Minuten vor Operationsende Piritramid verabreicht, ein weiterer reiner Opioidagonist mit starker analgetischer Wirkung, die 4-6 Stunden anhält. Pethidin kann auch zur Analgesie beitragen, wird aber lieber zur Bekämpfung von postoperativem Muskelzittern eingesetzt.

(10)

6 Muskelrelaxanzien

6.1 Allgemeines

Schon zu Zeiten von Columbus hat man auf dem südamerikanischen Kontinent die Jagdrituale der dort lebenden Indianer beobachtet, wie sie mittels Blasrohr ein Gift an der Spitze des Pfeils verschossen um Tiere zu erlegen. In Zusammenarbeit mit den Indianern wurde das Gift der Pflanze Chondrodendron tomentosum entdeckt. Es animierte viele Wissenschaftler zu mehr oder weniger erfolgreichen Experimenten an Tieren. Zunehmend entdeckte man die muskellähmende, jedoch nicht tödliche Wirkung des Giftes, vorausgesetzt, die Beatmung der Tiere war künstlich gesichert. Claude Bernard verstand Mitte des 19. Jahrhunderts als erster die physiologische Grundlage der Wirkung des Giftes. Er zeigte anhand eines Experiments an Froschschenkeln, dass die Wirkung von Curare in der Verbindungsstelle zwischen Nerv und Muskel stattfinden muss. Lewis H. Wright, ein Pharmakologe mit Affinität zur Anästhesie, äußerte einige Jahrzehnte später die Idee eines Mittels zur Muskelentspannung im Operationssaal. Er überlegte, ob man das Pfeilgift dafür verwenden könnte. Harold R. Griffith und Dr. Enid Johnson kombinierten daraufhin am 23.01.1942 Cyclopropan, als damaliges Anästhetikum, mit einem Curaremittel an einem 20-jährigen Patienten und waren erfolgreich. Dies war der Durchbruch der Muskelrelaxanzien. (48) Es muss aber erwähnt werden, dass dies nicht die erste Operation mit einem Curarederivat war. Schon der deutsche Arthur Läden berichtete 1912 von der muskelrelaxierenden Wirkung eines verabreichten Curarepräparats während einer Operation. Aufgrund der Besorgungsknappheit des Mittels geriet seine Entdeckung etwas in den Hintergrund. Erst 40 Jahre später konnte es sich dann wirklich in der Medizin durchsetzen. (49)

Heutzutage ist man über die Funktion der Muskelrelaxanzien genauestens informiert. Die Schnittstelle zwischen dem Nervensystem und dem Muskelsystem nennt man motorische Endplatte. Sie stellt eine chemische Synapse mit dem Neurotransmitter Acetylcholin dar. Dieses verursacht am Acetylcholinrezeptor der nachgeschalteten Muskelzelle eine sehr kurze, reversible Bindung, wodurch es zu einer Öffnung der Na^+ -Kanäle kommt. Die Muskelzelle depolarisiert und der Muskel bewegt sich. Anschließend wird der Neurotransmitter durch Acetylcholinesterase abgebaut, sodass die entstehenden Spaltungsprodukte wieder in die präsynaptische Nervenzelle aufgenommen werden

können. Curarederivate können den Acetylcholinrezeptor reversibel hemmen (antagonistische Wirkung), sodass keine Erregungsweiterleitung stattfindet und die anschließende Muskelzelle nicht depolarisiert wird, wodurch sich der Muskel nicht bewegt. In diesem Fall handelt es sich um nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien. Diese Wirkung lässt sich durch eine Erhöhung der AcetylcholinKonzentration im synaptischen Spalt aufheben. Dafür wird ein Acetylcholinesterasehemmer, z.B. Neostigmin, eingesetzt, der den Abbau des vorhandenen Acetylcholins stoppt. (50)

Suxamethonium, auch Succinylcholin genannt, wirkt auf eine andere Weise, letztendlich aber mit gleichem Resultat. Am Acetylcholinrezeptor angedockt verursacht es, wie auch Acetylcholin, eine Depolarisation. Die Verweildauer ist jedoch länger, weil der Abbau durch Acetylcholinesterase von Natur aus länger andauert. Die Muskelzelle wurde also einmal depolarisiert (agonistische Wirkung) und ist dann für eine gewisse Zeit nicht mehr erneut erregbar, sodass sich ein muskelrelaxierender Effekt einstellt, weshalb man von depolarisierenden Muskelrelaxanzien spricht. (50,51) Allerdings kann diese Wirkung nicht antagonisiert werden. Vielmehr würde Neostigmin die Wirkung sogar noch verlängern, da der Abbau des Succinylcholins über Pseudocholinesterasen abläuft, die wiederum von Neostigmin hemmend beeinflusst werden. (52)

Die Vertreter beider Gruppen wirken lähmend auf die Skelettmuskulatur und werden gern in der Narkoseeinleitung gegeben, um die Intubation und die Operation zu vereinfachen. Sie haben keine analgetische oder hypnotische Wirkung und dürfen nicht allein eingesetzt werden. Die Anwendung bei noch wachen PatientInnen ist strengstens untersagt, denn betroffen ist auch das Zwerchfell und somit die Atmung, was, wie schon lange bekannt ist, eine künstliche Beatmung unabdingbar macht. (52)

6.2 Muskelrelaxanzien in der Allgemeinanästhesie

6.2.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Für die Muskelrelaxation bei geplanten Eingriffen und nüchternen PatientInnen erfolgt die Auswahl nach Wirk- und somit Operationsdauer. Dabei nutzt man ausschließlich die nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Zur Verfügung stehen das kurzandauernde Mivacurium, die mittellang andauernden Substanzen Atracurium, cis-Atracurium,

Rocuronium und Vecuronium sowie das lang wirksame Pancuronium.(9) Ihre Anschlag- und Wirkdauer kann der nachfolgenden Tabelle entnommen werden.

Muskelrelaxanz	Anschlagzeit [min]	Wirkdauer [min]
Mivacurium	2-4	8-20
Atracurium	2-3	20-40
Cis-Atracurium	3-5	20-40
Rocuronium	1-2	20-40
Vecuronium	2-3	20-40
Pancuronium	2-6	50-100

Tabelle 4: Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzen im Vergleich (eigene Darstellung in Anlehnung an (9))

Neben dem zeitlichen Aspekt gibt es weitere Unterschiede. Atracurium und Cis-Atracurium unterliegen zum großen Teil der s.g. Hofmann-Elimination, d.h. sie werden enzymunabhängig durch spontanen Zerfall abgebaut, was eine Leber- und Nierenfunktionsunabhängigkeit erklärt. Mivacurium wird hauptsächlich mittels Pseudocholinesterase hydrolytisch gespalten und inaktiviert. (53) Rocuronium ist das schnellst wirkende Mittel in dieser Gruppe. Es wirkt so schnell, dass es eine nebenwirkungsärmere Alternative für Succinylcholin bei der s.g. Rapid-Sequence-Induction (RSI) darstellt. Allerdings muss dafür die Dosis angepasst werden, was mit einer längeren Wirkdauer einhergeht. Die Dauer kann seit einigen Jahren mit Sugammadex aufgehoben werden, ein weiteres Antidot für Rocuronium und Vecuronium wobei die Affinität zu Vecuronium geringer ist. Dies macht die Succinylcholin-Alternative deutlich sicherer und attraktiver. (9,51)

Kardiovaskulär sind die meisten nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzen unbedenklich, denn sie machen keine oder nur sehr selten Nebenwirkungen. (54) Atracurium kann im Vergleich zu den anderen noch am häufigsten eine Histaminfreisetzung bewirken, die sich meist mit lokaler kurzzeitiger Rötung im Gesicht oder Thorax zeigt. Systemisch und somit auch kardiovaskulär wirkt sich dies selten aus. Pancuronium allerdings wirkt leicht parasympholytisch und fördert die Noradrenalinfreisetzung. Dies führt in Summe zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. (23)

6.2.2 Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Der aktuell einzig eingesetzte Wirkstoff ist Succinylcholin. Die Indikation ist streng limitiert und begrenzt sich auf die Notfallintubation, „Crash“-Intubation bei nicht nüchternen PatientInnen sowie bei Vorliegen eines Laryngospasmus. Elektive Eingriffe werden nicht mit Succinylcholin eingeleitet. Dies hat gleich mehrere gravierende Gründe, die die Anwendung gefährlich machen. Zum einen kann es hämodynamische Auswirkungen haben, zum anderen eine Hyperkaliämie auslösen. Genauer wird später darauf eingegangen. (21,23)

Sein größter Vorteil ist die kurze Anschlagszeit und kurze Wirkdauer (40-60 Sek. und ca. 5 Minuten), mit welcher es alle nichtdepolarisierenden Wirkstoffe übertrifft. Trotz seines großen negativen Potenzials mit den erheblichen Risiken und entsprechenden Kontraindikationen (Verbrennungen, maligne Hyperthermie, Polytrauma, neuromuskuläre Erkrankungen, Hyperkaliämie, ...) hat es seinen Platz in der Anästhesie bis heute gefunden. Die Trendwende zum Rocuronium als Ersatz zeichnet sich allerdings zunehmend ab. (21,23,55)

7 Kardiale Komplikationen in der Allgemeinanästhesie / Narkose

Die ESC-European Society of Cardiology und ESA- European Society of Anesthesiology sind europäische Gesellschaften der Kardiologie und Anästhesiologie, welche gemeinsam eine Leitlinie für das kardiovaskuläre Management bei nicht-kardialen Operationen mit potenzieller kardialer Komplikationsgefahr liefern. Sie schreiben, dass das Risiko von folgenden Faktoren abhängt: (Gesundheits-)Zustand des Patienten/der Patientin vor der Operation, Prävalenz von Komorbiditäten sowie Dringlichkeit, Größe, Art und Dauer des operativen Eingriffs. (56)

Die aktuelle weltweite Gesamtkomplikationsrate beträgt 7-11%, die Sterblichkeitsrate liegt zwischen 0,8 und 1,5%. Allein 42% der Komplikationsrate sind kardial bedingt. In der Europäischen Union kommen damit 167.000 Herzkomplicationen jährlich zusammen, und das nur bei nicht-kardialen Eingriffen. 19.000 davon sind sogar lebensbedrohlich. Für die Zukunft sagen die ESC/ESA eine Zunahme von 25% an Operationen bei 50%-iger Zunahme an älteren zu operierenden PatientInnen. Außerdem werden Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus zunehmen. Häufig eintretende Komplikationen sind Herzrhythmusstörungen, Blutdruckveränderungen und myokardiale ischämische Ereignisse, dessen pharmakologische Ursache und Behandlung im Folgenden genauer beleuchtet werden soll. (56)

7.1 Herzrhythmusstörungen

Während einer Vollnarkose fand man in einer aufwendigen Studie mit über 17.000 TeilnehmerInnen in etwa 70% der Fälle Herzrhythmusstörungen. Die meisten PatientInnen waren in einem gesunden Allgemeinzustand mit ASA 1 oder 2. Schwere Nebenwirkungen traten bei den wenigsten auf. Die Rate unter den Betroffenen belief sich auf unter 3%. (57) Dies deckt sich auch mit anderen Quellen, die eine Inzidenz von 60-90% angeben, hauptsächlich benignen Natur. (58)

Herzrhythmusstörungen sind ein Sammelbegriff für unterschiedliche Störungen. Die normale Herzfrequenz liegt zwischen 60-80 Schlägen pro Minute. Darunter spricht man von einer Bradykardie, darüber von einer Tachykardie. Neben der Frequenz kann man

ergänzend nach Entstehungsort der Störung, sprich supraventrikuläre oder ventrikuläre Herzrhythmusstörung, sowie in Überleitungsstörungen einteilen. (59) In der Anästhesie sind die häufigsten anzutreffenden Herzrhythmusstörung Sinusbradykardien und Sinustachykardien, absolute Arrhythmie, supraventrikuläre sowie ventrikuläre Extrasystolen. Ventrikuläre Rhythmusstörungen sind postoperativ häufiger anzutreffen. (60) Die Ursachen können unterschiedlicher Natur sein. Zuerst sollen die primär nicht pharmakologisch bedingten Faktoren erwähnt werden.

Noch vor der Operation muss bei einigen PatientInnen aus den unterschiedlichsten Indikationen, z.B. sehr langer Eingriff mit erwartetem hohem Blutverlust oder postoperativer parenteraler Ernährung, Chemotherapie, etc. ein Zentralvenenkatheter gelegt werden. Hierbei kann eine Fehlplatzierung oder spätere Verschiebung des Katheters zu direkten Reizungen am Herzen führen, welche sich in Arrhythmien äußert. Meist ist diese Ursache schnell gefunden und behoben. (61)

In der Narkoseeinleitung wird bei einer endotrachealen Intubation eine starke sympathonerge Reaktion ausgelöst, die sich in kurzzeitiger Tachykardie und Hypertonie äußert. Bei erfolgreicher Atemwegssicherung muss auf die richtige Ventilation und Perfusion geachtet werden. Eine Hypoventilation führt zu einer Erhöhung des arteriellen $p\text{CO}_2$ (Hyperkapnie). Dadurch kommt es zentral zu einer Stimulation des sympathischen Nervensystems. Die Hyperkapnie verursacht im Gehirn eine Vasodilatation und in der Lunge eine Vasokonstriktion. Daraus folgen Tachykardie, Hypertonie und ein erhöhtes Herzzeitvolumen. Bezweckt wird eine bessere Durchblutung in Gehirn, Herz und Lunge. (62,63)

Eine zu tiefe oder zu flache Narkose kann hämodynamische Veränderungen hervorrufen. (64–66) Unabhängig davon kann man intraoperativ in den unterschiedlichen Disziplinen s.g. Reflexbradykardien registrieren. Neben den neurochirurgischen operativen Eingriffen am Gehirn und somit auch direkt an möglichen kardialen oder neural wichtigen Regionen, sieht man diese in bis zu 90% in der Augenchirurgie, wo es zur Auslösung des Trigeminkardialen- bzw. Okulokardialen-Reflex mit plötzlich hämodynamischer Störung kommen kann, die sich in Hypotonie und Bradykardie (beides um mindestens 20%) bis hin zur Asystolie äußert. Ursache ist eine chirurgisch mechanische oder elektrische Manipulation der Trigemini-nerv-Äste, besonders der afferenten parasympathischen Fasern in den Ziliarnerven. Meist reicht schon ein Zug an den äußeren Augenmuskeln für die Reflexauslösung. Sobald das chirurgische Manöver beendet wird, normalisieren sich

auch wieder Herzfrequenz und Blutdruck. Die Veränderung zeigt sich schnell reversibel. (67,68) Solche Reaktionen sind auch bei chirurgischen Stimuli in der Allgemeinchirurgie bei Zug an Bauchdecke, Manipulation am Darm, Mesenterium oder generell am Peritoneum, bekannt. Hier stellen sich Blutdruck und Herzfrequenz, sobald der Stimulus beendet wird, ebenfalls wieder schnell ein. Verursachend scheint hier die vagale Reflexaktivität mit resultierender Abnahme der Herzkontraktilität und des Herzzeitvolumens zu sein. (68,69)

Zuletzt sei noch die Hypothermie erwähnt. Propofol senkt beispielsweise die Temperatur um mehr als 1°C, für die Inhalationsanästhetika ist es etwas weniger. (70) Von Hypothermie spricht man, wenn die Körpertemperatur unter 36°C fällt. Selbst leichte Hypothermien mit Temperaturreduktion von 0,5-1,2 °C zeigen sympathisch vermittelte Hypertonie und Tachykardie mit einem um ein Vielfaches angestiegenem Noradrenalin Spiegel. Kältestress verursacht Zittern („shivering“) und erhöhten Sauerstoffverbrauch im gesamten Körper. Um dies zu ermöglichen, wird das Herzkreislaufsystem stärker belastet. Die sympathonergen Reaktionen lassen die adrenergen Rezeptoren stärker reagieren. Es kommt zur Vasokonstriktion und somit zur Hypertonie, um den Wärmeverlust an die Umgebung zu reduzieren. Im EKG zeigen sich häufig ventrikuläre Tachykardien und im schlimmsten Fall kann es zu Ischämien des Myokards und zu Myokardinfarkten führen. Perioperativ kann eine Hypothermie kardiovaskuläre Komplikationen sowie gestörte Arzneimittelstoffwechselfvorgänge provozieren. (71,72) Letzteres wurde mit Propofol und Vecuronium in zwei unterschiedlichen Studien belegt. (73,74) Im Vergleich zu normothermen zeigen hypotherme PatientInnen einen längeren Aufenthalt im Aufwachraum, eine häufigere Beobachtung auf Intensivstation sowie einen längeren Krankenhausaufenthalt im Gesamten. Decken, Heizdecken und vorgewärmte Infusionen sowie Monitoring der Temperatur beugen einer Hypothermie vor. (72) Neben den nicht pharmakologischen Ursachen gibt es auch noch eine Reihe von Medikamenten, die Herzrhythmusstörungen auslösen können. Dazu zählen z.B. Muskelrelaxanzien, Opioide und Inhalationsanästhetika.

Opioide werden neben Benzodiazepinen und α_2 -Agonisten in der Narkoseeinleitung gegeben, um die Stressreaktion während der Intubation zu mildern. Ketamin verursacht in anästhetischer Dosierung eine Hypertension und Tachykardie. (75) Alle Opioide in der Anästhesie zeigen einen blutdrucksenkenden und herzfrequenzsenkenden Effekt.

Remifentanyl weist unter ihnen vergleichend das größte Potenzial für Hypotonien und Bradykardien auf, mit tiefsten Herzfrequenzen und häufigstem Bedarf an Atropin. (76)

Bei den nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien zeigt Pancuronium im Vergleich zu anderen Muskelrelaxanzien eine deutliche Entwicklung einer Tachykardie, welche sich schon kurz nach i.v. Gabe äußert. Dies basiert auf seiner nachgewiesenen parasympholytischen Wirkung. Vecuronium zeigt im Gegensatz dazu nur minimale kardiovaskuläre Wirkungen. (54) Die Aufhebung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien durch z.B. Neostigmin wird in der Praxis mit Atropin verabreicht, um die cholinergen Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion und Hypersalivation zu verhindern. (51)

Succinylcholin ist wie bereits erwähnt ein depolarisierendes Muskelrelaxanz. Zum einen kann es parasymphomimetisch auf die kardialen muskarinergen Rezeptoren wirken), sodass Sinusbradykardien auftreten können. Es kann allerdings auch nikotinerge Rezeptoren an synaptischen Ganglien stimulieren, sodass diese Bindung Tachykardie und Hypertonie verursacht. Eine der größten Gefahren liegt in der Hyperkaliämie. Die auftretende Muskeldepolarisation verursacht schlagartig und im großem Maße die K⁺-Verlagerung von intra- nach extrazellulär. So lässt sich das erhöhte Risiko der Herzrhythmusstörung erklären. Besonders gefährlich wird dies bei PatientInnen mit denervierenden Erkrankungen. Hier ist ein Up-Regulationsphänomen zu beobachten, wodurch die Acetylcholinrezeptoren nicht nur synaptisch, sondern auch extrasynaptisch vorkommen. Dadurch hat Succinylcholin eine größere Angriffsfläche, wodurch sich die Hyperkaliämie stärker ausprägt. Desweiteren kann es zu Flush, anaphylaktischen Reaktionen und maligner Hyperthermie kommen.(21,23) Wird Succinylcholin in kurzer Zeit hintereinander verabreicht, so kann dies häufig zu Bradyarrhythmien führen, welche mit Atropin als Prämedikationsgabe gemildert werden kann. (77)

Unter den Inhalationsanästhetika führen Desfluran und in geringem Maße auch Isofluran aus noch unbekanntem Gründen zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, die deutlich stärker ist wie bei Sevofluran. (69,78) Einige flüchtige Anästhetika können die Empfindlichkeit von Adrenalin ändern, welches dann leichter Herzrhythmusstörungen verursachen kann. Das Herz wird für Katecholamine sensibilisiert, indem die arrhythmogene Schwelle von Adrenalin verschoben wird. Dies konnte bei Sevofluran und Desfluran allerdings nicht gezeigt werden. (79)

Barorezeptoren sind im Körper verteilt und vermitteln sowohl auf sympathischen als auch parasympathischen nervalen Weg die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen. Bei zunehmender Konzentration an Sevofluran nimmt die Wirkung des sympathischen Nervensystems ab und somit auch die dadurch vermittelte periphere Vasokonstriktion. Der Parasympathikus bleibt unverändert. Dies erklärt das Fehlen einer Tachykardie und Hypertonie mit zunehmender MAC. Solch eine Abnahme ist nach anfänglicher starker Sympathikusaktivierung, inklusive Tachykardieperiode, auch bei Isofluran und v.a. Desfluran zu beobachten. Sevofluran zeigt bei einer MAC bis 2 kaum kardiale Veränderungen, weder in Herzfrequenz noch in Schlagkraft. An Hunden getestet hat Isofluran, verglichen mit Sevofluran, eine ähnliche dosisabhängige negative Inotropie gezeigt. Studien an Menschen haben dies ebenfalls bestätigt. All dies lässt die Vermutung schließen, dass die Inhalationsanästhetika im Wesentlichen ähnlich kardiale Nebenwirkungen zeigen. (78)

Experimente an tierischen und menschlichen Herzzellen liefern wissenschaftliche Ansätze, die zum Verständnis des arrhythmogenen Potenzials der Inhalationsanästhetika beitragen. Hierbei sind die Ionenkanäle von großer Bedeutung, besonders Ca^{2+} -, K^+ - und Na^+ -Kanäle. Ca^{2+} -Kanäle sind für die Plateauphase der Herzkontraktion verantwortlich. Sie sind für die Dauer des Aktionspotenzials und für die Refraktärzeit wichtig. Eine Hemmung kann Arrhythmien durch Verkürzung der Refraktärzeit und Minderung der Kontraktionskraft verursachen. Die stärkste Hemmung wird durch Halothan verursacht. Andere Anästhetika wie Isofluran und Sevofluran haben eine weniger ausgeprägte hemmende Wirkung. Xenon zeigt hier praktisch keine Hemmung. Neben Ca^{2+} werden auch spannungsabhängige K^+ -Kanäle gehemmt. Dies führt zu einer Störung der Repolarisation. Das Risiko für ventrikuläre Tachykardien steigt, denn K^+ -Kanäle werden für das Ruhepotential benötigt. Im Sinusknoten verzögern sie die langsame diastolische Depolarisation, d.h. sie verlängern die Zeit, bis sich erneut ein neues Aktionspotenzial bilden und ausbreiten kann. Durch Halothan werden diese K^+ -Kanäle gehemmt. Isofluran hemmt diese Kanäle im Vergleich dazu noch stärker. (80)

Volatile Anästhetika verlängern von Natur aus die QT-Zeit. Normalerweise beträgt diese zwischen 350-400 ms. Unter den K^+ -Kanälen befindet sich auch der spannungsabhängige hERG-Kanal, human Ether-a-go-go Related Gene. Eine genetische Veränderung führt zu einem angeborenen Long-QT-Syndrom, welches ein erhöhtes Risiko für die maligne Tachyarrhythmie zeigt. Das Risiko erhöht sich demnach noch weiter, wenn bereits eine

genetische Anlage für solch ein Phänomen besteht. Ebenso erhöht sich das Risiko, wenn bereits Störungen wie vergangene Ischämie oder Gewebeumbau vorliegen. Zuletzt gibt es noch die Na^+ -Kanäle. Die meisten Inhalationsanästhetika hemmen den Na^+ -Strom durch diese Kanäle, sodass ihre Wirkung den Antiarrhythmika der Klasse I ähneln. Na^+ -Kanäle können auch einer genetischen Mutation unterliegen, welche ein Long-QT-Syndrom verursacht. (80)

Herzrhythmusstörungen sind nicht immer pathologischer Natur. Die perioperative Prävalenz ist sehr hoch und die meisten sind benigne. Extrasystolen, also zusätzliche Herzschläge, die als Aussetzer und Herzstolpern wahrgenommen werden können, sind sehr häufig in der Bevölkerung. Eine anstehende Operation ist eine große psychische und emotionale Belastung für viele. Extrasystolen jeglicher Art können im Leben eines Menschen ohne ernst zu nehmenden Grund vorkommen. Als Auslöser gibt man psychologische Ursachen (Emotionen, Stress, Übermüdung, Genussmittel) neben pathologischen organischen Herzerkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit, Myokarditis etc. an. Außerdem können K^+ -Mangel, Sympathomimetika, Antiarrhythmika und eine Hyperthyreose der auslösende Faktor sein. Je nachdem wo sie ausgelöst wird unterscheidet man supraventrikuläre von ventrikulären Extrasystolen, letztgenannte entstehen unterhalb der Bifurkation des His-Bündels. Möglich sind auch kreisende Erregungen wie AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT) oder Atrioventrikuläre Reentrytachykardie (AVRT – Vorhandensein akzessorischer Leitungsbahnen z.B. Wolff-Parkinson-White-Syndrom; WPW-Syndrom). Vor allem die AVNRT wird häufig durch eine Extrasystole getriggert. Hier helfen z.B. Vagusreizung mit Valsalva-Pressversuch sowie Adenosin als Mittel der Wahl zur kurzfristigen Blockierung der AV-Leitung im AV-Knoten. Bei gesunden PatientInnen sind Extrasystolen üblich und verschwinden auch ohne Therapieeinleitung. Besonders bei vorbelasteten PatientInnen ist es aber ein Alarmsignal, welches für Vorhofflimmern bzw. Kammerflimmern prädisponiert ist. (81,82)

Umso schwieriger wird es, wenn man weiß, dass alle volatilen Anästhetika eine Arrhythmie verursachen können, besonders im katecholaminsensibilisierten Myokard. Die plausibelste Erklärung liegt im Wiedereintritt der Erregung durch ein langes QT-Syndrom, bei dem die QT-Zeit bzw. die korrigierte QTc Zeit verlängert ist. (58,83,84) Ventrikuläre Tachykardien in Form von Torsade-de-Pointes-Tachykardien drohen mit potenziell gefährlichem Übertritt in Kammerflimmern und plötzlicher Herztod zu entstehen. Spezifisch sieht man im EKG breite QRS-Komplexe mit stetig um die isoelektrische Linie

drehende QRS-Achsen. Die Akutbehandlung liegt in Gabe von Magnesium sowie der Durchführung einer Kardioversion. Auf lange Sicht sollte bei Rezidiven eine Schrittmacherimplantation in Erwägung gezogen werden. (81)

Die generelle Therapie der perioperativen Herzrhythmusstörungen sollte mit Ausschluss und, wenn vorhanden, Behandlung der Kofaktoren begonnen werden. Stoppen der chirurgischen Stimuli sowie Volumen- und Elektrolytausgleich, Narkosetiefenregulation, etc. können meist schon die Lösung darstellen. Sollte die Hämodynamik tatsächlich bedrohend gefährdet sein, so muss auf Medikamente, bis hin zur Kardioversion bzw. Defibrillation zugegriffen werden. Medikamente wie Antiarrhythmika sollten nicht unbedacht und nur bei hämodynamischer Instabilität, mit Ausschluss aller anderen möglichen Ursachen, gegeben werden, da sie selbst arrhythmogen wirken können. Dadurch kann sich die Schwere der Arrhythmie verschlechtern oder weitere Kreislaufstörungen dazukommen. (58,60)

Wirkstoff	Indikation und Wirkung
Adenosin	<ul style="list-style-type: none"> - eingesetzt bei AV-Reentry-Tachykardie - wirkt negativ dromotrop - verzögert die Erregungsweiterleitung am AV-Knoten und unterbricht so die Reentry-Kreise - keine ventrikuläre Wirkung
Amiodaron	<ul style="list-style-type: none"> - Antiarrhythmikum der Klasse III - eingesetzt bei therapierefraktärer ventrikulärer und supraventrikulärer Tachykardie sowie AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
Atropin	<ul style="list-style-type: none"> - bei bradykarden Herzrhythmusstörungen - wirkt als Parasympatholytikum antagonistisch am Acetylcholin-Rezeptor - der Sympathikustonus überwiegt → Sinusfrequenz und AV-Überleitung steigen
Lidocain	<ul style="list-style-type: none"> - Antiarrhythmikum der Klasse Ib - eingesetzt bei symptomatischer ventrikulärer Tachykardie - antiarrhythmische Wirkung ist von extrazellulärer Kaliumkonzentration abhängig
Metoprolol	<ul style="list-style-type: none"> - Antiarrhythmikum der Klasse II - selektiver β_1-Blocker am Herzen - bei Hypertonie, absoluter Arrhythmie und Vorhoftachykardie eingesetzt
Verapamil	<ul style="list-style-type: none"> - Calciumantagonist und Antiarrhythmikum der Klasse IV - eingesetzt bei paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie, supraventrikulären Extrasystolen und Hypertonie

Tabelle 5: Wichtige Medikamente zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (eigene Darstellung in Anlehnung an (85))

7.2 Blutdruckschwankungen

7.2.1 Hypotension

Eine Definition für die intraoperative Hypotonie ist nicht eindeutig festgelegt, aber eindeutig schwierig zu finden. Es gibt über 100 mögliche Varianten, die an unterschiedlichen Grenzwerten festgemacht sind. Würde man diese anwenden, läge die Inzidenz dafür zwischen 5-99%. Einige Forscher fanden heraus, dass ein Grenzwert für den mittleren arteriellen Druck von ≥ 65 mmHg, sowie einer maximalen Reduktion von 20% des präoperativen Ausgangswertes eine sinnvolle Lösung darstellt. Gemessen wurde dies am Grad der Myokard- und Nierenschädigung für unterschiedliche Werte. Es ist sinnvoll nicht nur auf festgelegte Grenzwerte für den Blutdruck zu achten, denn hypertensive PatientInnen sind an höhere Drücke gewöhnt. Ihre Organe benötigen dementsprechend auch einen höheren Perfusionsdruck. (86) Eine intraoperative Hypotonie weist eine signifikant erhöhte Mortalität und Morbidität auf. Es wurden mehr gravierende kardiale Nebenwirkungen und Nierenschäden nachgewiesen. (87) Umso schlimmer wenn man bedenkt, dass die Hypotonie unter den häufigsten perioperativen kardialen Komplikationen ganz vorne mit dabei ist. (3) Es bietet sich an, die unterschiedlichen möglichen Auslöser zu kennen und entsprechend zu handeln. Diese können, wie auch bei den Herzrhythmusstörungen, medikamentös und nicht medikamentös verursacht werden. Letztere können z.B. bei verschiedenen Lagerungen auftreten, die für den operativen Eingriff nötig sind. Bei Eingriffen an der Schulter oder dem Oberarm wird oft die s.g. Beach-chair-Lagerung angewandt. Der Blutdruck wird beim Aufsetzen des Patienten/der Patientin abfallen, weshalb auf stabile Blutdruckwerte schon vor der Lagerung zu achten ist. Bei Bedarf kann ein Cafedrin/Theoadrenalin-Bolus gegeben oder Noradrenalinperfusoren angeschlossen werden. (88) Bei Operationen, in denen die Position des Patienten/der Patientin bzw. seine/ihre Eingeweide auf die Vena cava drücken und somit den venösen Rückstrom behindern können, sinkt ebenfalls der Blutdruck. (89) Gleiches gilt für die Wiedereröffnung abgeklemmter Gefäße, wodurch es zu einer plötzlichen Dehnung der Myokardrezeptoren und einem vasodilatatorischen Effekt durch Abfall des peripheren Widerstandes kommt. Der mittlere arterielle Druck kann für einige Zeit abnehmen. (90)

In der Endoprothetik der Orthopädie kommt es zu Implantationen von künstlichen Gelenken. Während des operativen Eingriffs kann es zu Embolieereignissen kommen,

wobei das Embolienmaterial aus Fett, Knochenmark, Knochenresten und dem als Knochenzement verwendeten Polymethylmethacrylat bestehen kann. Sie können Hypotonie, Hypoxie, Erhöhung des Drucks in den Lungenarterien, bis hin zum Herzstillstand verursachen. Solch embolische Ereignisse sind bei Einsparung des Knochenzements seltener. (91)

Bei neurochirurgischen Operationen am oder in der Nähe des Hirnstammes können gesteigerte oder geminderte Werte der Herzfrequenz und des Blutdrucks auftreten. Die Hypotonie (und Bradykardie) äußert sich durch die parasymphatischen Efferenzen des Nucleus ambiguus, welche letztendlich zur Innervation des Herzens beitragen. Außerdem muss der Trigeminkardiale-Reflex bedacht werden, welcher neben Bradykardie auch Hypotonie, Apnoe und Magenhypermotilität verursacht. (92,93)

Eine Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP) hat nicht wie erhofft die Senkung der Lungenkomplikationsrate gezeigt. Viel eher sind dadurch häufigere Herz-Kreislauf-Schwankungen verzeichnet worden. Dies erklärt sich durch den proportional erhöhten intrathorakalen Druck, welcher den venösen Rückfluss schmälert und so zur Hypotonie führt. (94)

Eine Überempfindlichkeitsreaktion im Rahmen einer Allergie ist perioperativ nicht immer leicht zu erkennen. Es kommt zu plötzlichen Änderungen der Herzfrequenz, arteriellen Hypotonie sowie Sauerstoff-Sättigungsabfall. Nicht immer ist der erste Gedanke eine Anaphylaxie. Neben den Vitalparametern können auch erythematöse Ausschläge des Kopfes oder des Oberkörpers vorkommen. Die häufigsten Auslösfaktoren sind Latex, Muskelrelaxanzien, Antibiotika, Opioide, Antiseptika und Hypnotika. Benzodiazepine führen selten zu allergischen Reaktionen (falls doch, dann durch Midazolam am häufigsten). Besonders Atracurium ist für seine Histaminfreisetzung bekannt. Unter den Antibiotika machen Penicilline und Cephalosporine 70% der Antibiotika-Allergien während einer Operation aus, Tendenz in der Bevölkerung steigend. Latexallergien werden häufig anamnestisch erhoben, sodass intraoperativ auf z.B. latexfreie Handschuhe umgestiegen werden kann. Bekannt ist auch die Kontraindikation von Propofol bei Sojaallergie. In Propofol befinden sich 10% Soja-Öl. Allerdings ist dies nicht mit einem erhöhten Risiko für anaphylaktische Reaktionen verbunden, sodass diese Annahme nochmal überprüft werden sollte. (95)

Im schlimmsten Fall kann es zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Ein Schock beschreibt generell ein Kreislaufversagen unterschiedlicher Genese (neurogen, septisch, kardiogen, hypovolämisch, anaphylaktisch) mit massiver und gravierender Blut- und Sauerstoffunterversorgung der Organsysteme. Es resultieren Hypoxie und metabolische Störungen in den Geweben. Auf den Blutdruckabfall folgt eine körpereigene Katecholaminausschüttung als Kompensationsversuch mit Tachykardie. Desweiteren stellt der Körper auf eine zentralisierte Versorgung um, d.h. überlebenswichtige Organe wie Herz, Lunge und Gehirn werden mit höchster Priorität versorgt. Die Haut wird dadurch weniger durchblutet und erscheint blass und kalt. Der Stoffwechsel schaltet aufgrund des fehlenden Sauerstoffs auf anaerob, sodass sich Laktat anhäuft. Es entsteht eine metabolische Azidose mit gefährlicher Ansäuerung des Blutes. Medizinische Hilfe ist jetzt unbedingt indiziert, um die Spirale zu durchbrechen. Zum hypovolämischen Schock kann es durch große perioperative Blutverluste kommen, während ein kardiogener Schock durch einen akuten Myokardinfarkt und die Exazerbation von Kardiomyopathien oder Myokarditis sowie kardialen Arrhythmien verursacht wird. Ergänzend werden noch thrombembolische Ereignisse, Spannungspneumothorax und Perikarderguss genannt. Die Ursache muss schnell behoben werden, d.h. Unterbindung / Kontrolle der Blutung, Thrombolyse, Embolektomie, Koronarintervention, Antibiose, etc. Medikamentös wird der Schock generell mittels Sauerstoffgabe, Infusion (bevorzugt kristalloide Lösungen) und den vasoaktiven agonistischen Substanzen Noradrenalin (höhere Affinität zu α -Rezeptoren wie zu β -Rezeptoren) und Dobutamin (dessen resultierende Wirkung vorwiegend über β -Rezeptoren) therapiert. (81) Adrenalin sollte bei kardiopulmonaler Reanimation und anaphylaktischem Schock als Mittel erster Wahl bevorzugt werden. (52)

Unabhängig vom Schock verursachen auch Medikamente in der Narkoseeinleitung eine Hypotonie. Propofol senkt den Blutdruck schon in den ersten Minuten nach i.v. Gabe für die Narkoseeinleitung. Je älter die PatientInnen und je mehr Medikamente im Sinne der balancierten Anästhesie gegeben werden, desto eher treten Hypotonien auf. Frauen sind davon häufiger betroffen wie Männer. Diese Hypotonien sind nur vorübergehend und in den seltensten Fällen medikamentös behandlungsbedürftig. (96) Je weniger des Propofols und des Fentanyl, einer gebräuchlichen Kombination für die Narkoseeinleitung, gegeben werden, desto geringer ist der Blutdruckabfall (97) Wenn man Thiopental, Etomidat und Propofol vergleicht, zeigt sich, dass bei alleiniger Verabreichung die ersten beiden den Blutdruck kaum senken, während Propofol dies durchaus tut. Die Gabe von Opioiden

verursachen mit jedem Einzelnen der drei Injektionsanästhetika einen mehr oder weniger starken Blutdruckabfall. Ohne Opioidgabe beobachtet man während der Intubation eine Erhöhung der Herzfrequenz. (98) Im Vergleich zu Sevofluran senkt Propofol den Blutdruck stärker. Ebenfalls treten Apnoen deutlich häufiger auf. Allerdings empfinden PatientInnen die Gabe von Sevofluran für die Narkoseeinleitung als unangenehmer, weshalb die Mehrzahl Propofol bevorzugen würden. Als Gründe wurden der doch etwas unangenehm empfundene Geruch von Sevofluran, sowie das beklemmende Gefühl der dicht aufsitzenden Maske genannt. (99) Für Muskelrelaxanzien wie Atracurium und Cis-Atracurium wurde ihr blutdrucksenkendes Potential hauptsächlich in der allergischen Histaminfreisetzung gesehen. Beide zeigen sich in üblicher Dosierung nicht signifikant beeinflussend. (100)

Im Endeffekt ist vorausschauendes Handeln bzw. eine vorausschauende Narkoseführung mit Wissen über die gegebenen Medikamente, deren Verabreichung (z.B. Infusionsgeschwindigkeit) und die Wechselwirkungen miteinander oft der Schlüssel für die Verhinderung einer relevanten Hypotonie. Die Aufgabe eines Anästhesisten/einer Anästhesistin ist es all dies zu bedenken und gegebenenfalls Vorkehrungen durchzuführen.

7.2.2 Hypertension

	Systolisch [mmHg]		Diastolisch [mmHg]
Normal	120 - 129	und / oder	80-84
Hoch-normal	130 - 139	und / oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140 - 159	und / oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160 - 179	und / oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und / oder	> 110
Isolierte systemische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Tabelle 6: Blutdruckwerte und Schweregradeinteilung der Hypertonie (eigene Darstellung in Anlehnung an (81))

Die Hypertonie ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen der Bevölkerung, die jede dritte Person betrifft. Die Inzidenz steigt im Alter und Männer sind häufiger davon betroffen als Frauen. Die perioperative Hypertonie mit systolischen Werten >160 mmHg

tritt zu ca. 20% auf und stellt eine der häufigsten Komorbiditäten dar. Damit geht auch eine erhöhte postoperative Morbidität und Mortalität einher. Das präoperative Vorhandensein einer Hypertonie hat eine ca. vierfache Risikoerhöhung für den postoperativen Tod. (101–103) Im Vergleich zu normotensiven unterliegen betroffene PatientInnen größeren Blutdruckschwankungen. Die operativen Stimuli erzeugen eine stärkere hämodynamische Antwort, die sich auch bei medikamentös gut eingestelltem Hypertonus häufiger auswirkt. Intraoperativ werden primär nur schwere Hypertonien behandelt. Bis dahin helfen oft Narkosevertiefung, mehr Analgetika oder die Gabe von Vasodilatoren. Oft entwickelt sich eine Hypertonie zwei Stunden nach der Operation und verschwindet dann wieder. Gründe können die plötzliche Zunahme der Nachlast nach Abklingen der Anästhetikawirkung sein, wodurch dann Systole und Diastole erhöht werden. Steigende Blutdruckwerte gehen mit oder ohne Tachykardien einher und sind von Art der Operation (Abklemmung der Aorta in der Kardiochirurgie mit plötzlich erhöhtem Auswurfwiderstand, Hypervolämie bei Operationen an Blase und Prostata, Beeinflussung des intrakraniellen Drucks sowie Manipulation am Hirnstamm und Hirnnerven in der Neurochirurgie, etc.), Dauer der Operation, Schmerz, sowie den individuellen Komorbiditäten und Grunderkrankungen abhängig. Eine Hyperkapnie, sowie eine gut gefüllte Harnblase, würden perioperativ den Blutdruck erhöhen können. Bei Hypovolämie und Hypothermie würde die Vasokonstriktion den peripheren Widerstand und somit den Blutdruck erhöhen. (10,104)

All dies führt dazu, dass Blutungen an Operationsstellen auftreten, Gefäßanastomosen beeinträchtigt werden und das Risiko im Allgemeinen für kardiale Komplikationen wie Myokardischämie und Herzrhythmusstörungen, erhöhter intrakranieller Druck und zerebrale Ischämien erhöht werden. (104)

Aus pharmakologischer Sicht können (zu hoch dosiert) gegebene Katecholamine sowie Kombipräparate wie Akrinor natürlich den Blutdruck erhöhen. Daneben kann eine zu flache / zu leichte Narkose eine sehr häufige, wenn nicht sogar die häufigste, Ursache für erhöhte Blutdruckwerte im Operationssaal sein. Somit schläft der /die Patientin entweder nicht tief genug oder die Analgetikadosierung reicht nicht aus und er/sie verspürt Schmerzen. Es sollte auch auf weitere körperliche Reaktionen wie Unruhe, Schwitzen und Tränenfluss geachtet werden, da sich Schmerzen auch ohne starken Blutdrucksprung äußern können. Ein Opioidüberhang inklusive der begleitenden Apnoe kann mit Naloxon antagonisiert werden, allerdings muss man bedenken, dass nicht nur die atembedingte

Wirkung, sondern auch die analgetische Wirkung damit aufgehoben wird. Der Patient/die Patientin wird im Aufwachraum schmerzbedingt erhöhte Blutdruckwerte zeigen können. (10) Die Therapie richtet sich nach Kausalität. Vertiefung der Narkose sowie verstärkte Analgesie sind naheliegend und können meist die Reaktion des sympathischen Nervensystems unterdrücken. Wenn dies ausgeschlossen wird, können als Mittel der Wahl Betablocker alleine, oder mit Alphablockern in Kombination gegeben werden, sowie auch Ca^{2+} -Kanalblocker. (104)

7.3 Myokardischämie und Myokardinfarkt

Laut neuester Leitlinie der ESC- Europäische Gesellschaft für Kardiologie - ist der akute Myokardinfarkt als eine Nekrose der Kardiomyozyten durch akute myokardiale Ischämie definiert. Bei der Herangehensweise führt man eine Symptomatikanamnese, Begutachtung der Vitalparameter und des EKGs, sowie laborchemische Bestimmung des hoch sensitiven kardialen Troponin (hs cTn) T und I initial und im zeitlichen Verlauf durch. Werte über der 99. Perzentile der oberen Referenz sowie mindestens ein weiteres Kriterium legen die Definition eines Myokardinfarkts fest. Unter den Kriterien sind die ischämischen EKG-Veränderungen, klassische Symptome, sowie radiologische Bildgebung und Angiographie mit Nachweis für Myokardverlust, Kinetikstörung oder ein thrombembolisches Ereignis. Zu den Symptomen zählen Brustbeschwerden wie Schmerz, Druck, Engegefühl und Brennen, eventuell begleitend von Atemnot, Magenschmerzen und Schmerzausstrahlung in Rücken, Hals und linken Arm. Ursachen (Typ I) können Plaque-Rupturen sein, die zu intraluminalen Thromben/Embolien in einer oder mehrerer Koronararterien führen, sodass die Myokarddurchblutung behindert wird. Dies geschieht mit, aber auch ohne koronare Herzkrankheit in der Anamnese. Plaqueunabhängig (Typ 2) kann es bei Hypo- oder Hypertonie, sowie Herzrhythmusstörungen wie Tachyarrhythmien oder Bradyarrhythmien, die bekanntlich auch perioperativ auftreten können, zum Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot führen, das ebenfalls in Myokardischämie und möglicherweise anschließendem Myokardinfarkt endet. (105) Weitere nennenswerte Ursachen können Anämie, Stress, postoperatives „shivering“, Hyperventilation, sympathonerge Medikamente oder das abrupte Absetzen der Betablocker-Einnahme mit Hochregulierung der β -Rezeptorempfindlichkeit sein. All diese Faktoren können also zu einem Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch führen und

gehören daher umgehend therapiert bzw. verhindert; in gravierenden Fällen sogar mechanisch therapiert (z.B. Stent) mit postoperativer Überwachung auf der Intensivstation. Schaut man auf die verschiedenen kardialen Ursachen, so zeigt die Hypertonie im Vergleich zur Tachykardie eine schlechtere Prognose. Grund ist neben dem hohen Sauerstoffverbrauch auch die verkürzte Diastole, also die Zeit, in der die Hauptperfusion der Koronararterien erfolgt. Perioperative kardiovaskuläre Ereignisse sind Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung ist der bedeutendste kardiale Risikofaktor hierfür. Ist diese Grunderkrankung vorhanden, so liegt das prä- und intraoperative Risiko einer Myokardischämie bei nicht-kardialen Eingriffen bei 25%. Mit ca. 40% Wahrscheinlichkeit ereignen sie sich in der postoperativen Phase. (6,106,107) Andere Quellen beziffern eine ähnliche Zahl der perioperativen Häufigkeit mit 36%. Am ehesten treten ischämische Phasen bei endotrachealer Intubation, starkem chirurgischen Reiz sowie in der Narkoseausleitung auf. Dabei beklagen nur die wenigsten PatientInnen tatsächliche ischämische Symptome. Nachgewiesen werden Ischämien im EKG (bis zu 60%), mittels TEE oder Troponin-Bestimmung. Die Zeit des postoperativen Myokardinfarkts wird hierbei auf bis 30 Tage nach der Operation ausgedehnt, da intraoperativ nur 20% aller Infarkte vorkommen. Die vulnerabelste Zeit ist in der ersten Woche postoperativ, mit Punctum maximum am dritten Tag. Am riskantesten unter den nicht-kardialen Operationen sind Abdominal- und intrathorakale Eingriffe. Typischerweise kommen Myokardinfarkte in dieser Zeit bei PatientInnen mit bekanntem Myokardinfarkt in der Anamnese vor. Klar ist, dass die Zahl der älteren PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen zunimmt. Daraus resultierend wird auch die Inzidenz der perioperativen Myokardverletzungen im Sinne von Ischämien oder Infarkten in der Zukunft steigen. (10,56,107)

Der Myokardinfarkt ist die häufigste Ursache für perioperative Morbidität und Mortalität, daher gilt es dies zu verhindern. (106) Die Prävention und schnelle Therapie der verursachenden Faktoren kann pharmakologisch mit einer Reihe von Medikamenten unterstützt werden. Glyceroltrinitrat („Nitroglycerin“) ist das Mittel der Wahl bei instabiler Angina pectoris, um eine Vasodilatation in den Koronararterien hervorzurufen. Diltiazem, stellvertretend für seine Wirkstoffgruppe genannt, ist ein Ca^{2+} -Antagonist vom Benzothiazepine-Typ und erhöht ebenfalls die Vasodilatation. Im Vergleich senkt Diltiazem statistisch gesehen die Rate an postoperativen Myokardinfarkten sowie die vorübergehenden Ischämien besser wie das Nitroglycerin. Allerdings braucht es auch

wahrscheinlicher eine positive inotrope Unterstützung im Bedarfsfall. (108) Bei ersten Anzeichen einer Myokardischämie können auch Betablocker intraoperativ gegeben werden, um die Sauerstoffbilanz zu verbessern. Sollten all diese Möglichkeiten zu keiner Besserung führen, oder sich die Situation bzw. Myokardischämie verschlechtern, dann sollte die Operation schnellstmöglich zu Ende geführt werden. Das Monitoring muss erweitert werden (12-Kanal-EKG, Echokardiographie, etc.) Wenn sich dadurch tatsächlich ein Myokardinfarkt herausstellt, sollte eine sofortige revaskularisierende Therapie mittels Stentimplantation o.ä. angestrebt werden. (60) Der Katecholamineinsatz zur sympahtonergen Unterstützung bei Pumpversagen wurde schon beim Thema (kardiogener) Schock diskutiert.

8 Aktuelle Vorgehensweise zur Risikoreduktion

Intraoperative Komplikationen mit ihrer Morbidität und Mortalität beruhen hauptsächlich auf drei Säulen; dem Gesundheitszustand des Patienten/der Patientin, dem anästhesiologischen Vorgehen und dem chirurgischen Vorgehen. Bei den anästhesiebezogenen Komplikationen (ca. 33% der Fälle), egal ob Haupt- oder Nebenursache, kann man die meisten durch eine Verbesserung in der präoperativen Bewertung mit adäquater Vorbereitung verhindert oder minimieren. Dazu gehört auch die genaue Medikamentenkunde, inbegriffen die Handhabung, (Initial-)Dosierung und Wirkdauer. (3) Es ist wichtig, einen gesonderten Blick auf die heute verwendeten Vorkehrungsmaßnahmen zu werfen, sie zu vergleichen, ihre Schwachstellen zu finden und zu überlegen, ob es Verbesserungsvorschläge und Alternativen oder Ergänzungen für die Zukunft gibt.

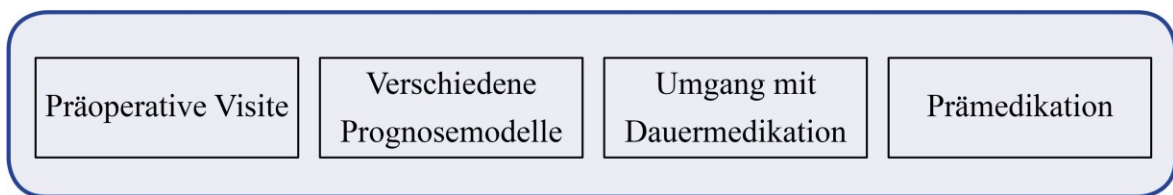


Abbildung 5: Die vier Bausteine zur Reduktion des perioperativen Risikos (eigene Darstellung in Anlehnung an (56,109))

8.1 Die präoperative anästhesiologische Visite

Die präoperative anästhesiologische Visite gehört standardmäßig vor jeder Operation durchgeführt, um mögliche Risiken zu erkennen, Behandlungen zu erwägen und adäquate Vorkehrungen zu treffen. Sie besteht aus Anamnese, klinischer Untersuchung und Aufklärung der PatientInnen und sollte einige Tage vor der Operation durchgeführt werden, um genug Bedenkzeit zur Verfügung zu stellen. Bei ambulanten Operationen ist eine kürzere Zeit legitim. Fallen im Rahmen der klinischen Untersuchung Befunde mit pathologischem Wert auf, muss entsprechend gehandelt und mit dem Chirurgen Rücksprache gehalten werden. Es sei aber gesagt, dass nicht jeder Befund auch gleich zur Verschiebung der Operation führt, daher ist ein gutes Nutzen-Risiko-Abwägen von großer Bedeutung. Die Anamnese kann meist mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens durchgeführt werden. Es werden Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Familienanamnese, Gerinnungsanamnese, Organfunktionen, Allergien, Dauermedikation, Auffälligkeiten bei

vergangenen Narkosen und soziales Umfeld erfragt. Letzteres gibt einen kleinen Einblick in den Alltag und die physiologische Belastbarkeit. Die Gerinnungsanamnese kann direkt und indirekt erfragt werden (z.B. Blutungszeit nach versehentlichem Hautschnitt, auffallend häufig blaue Flecke, Nasenbluten, etc.). Die körperliche Untersuchung beginnt mit der Inspektion des Mund-Rachen-Raumes, der Haut, der Thoraxform und der Atmung. Herz und Lunge werden auskultiert. Möglich auftretende Intubationsschwierigkeiten können hier auffallen und vermerkt werden. Laborchemisch sollen je nach PatientIn und Operation unterschiedliche Blutwerte erhoben werden. Bei PatientInnen mit niedrigem Risiko, unauffälliger Anamnese und klinischer Untersuchung ist keine Laboruntersuchung notwendig. Andernfalls werden ein kleines Blutbild, Kalium, Kreatinin, Bilirubin, GTP, γ GT, Blutzucker, Quick oder INR sowie PTT bestimmt. Weitere Parameter sind bei spezieller Indikation zu ergänzen. Begutachtet sollten auch Ernährungszustand und Volumenstatus werden. In der Aufklärung müssen alternative Formen der Anästhesie besprochen werden. Der Patient/die Patientin muss die Wahl zwischen Regional- und Allgemeinanästhesie vor Augen geführt werden, soweit die Operation beides zulässt. Darüber hinaus muss u.a. über reversible und irreversible Risiken, Organ- und Strukturschädigungen, nervale Schädigungen, Allergie, Blutung, Infektion, Aspiration, Nüchternheit und Nikotinkarenz aufgeklärt werden. (109,110)

Somit ist die präoperative anästhesiologische Visite obligat vor jeder Operation. Selbst im Notfall muss sich der Anästhesist/die Anästhesistin einen knappen Überblick über Diagnosen, Medikamente und Allergien verschaffen. All diese Vorkehrungen werden getroffen, um das Gesamtrisiko des operativen Eingriffs bestmöglich zu senken. Dieses ist die Summe aus Individuellen Risikofaktoren (Vorerkrankungen, Dauermedikation, ...), Operationsrisiko und Anästhesierisiko. Diesbezüglich können gerade bei kardialen PatientInnen auch noch weitere Untersuchungen benötigt bzw. durchgeführt werden. Dazu gehören neben dem kardiologischen Konsil auch ein 12-Kanal-EKG, Echokardiographie, Transösophageale Echokardiographie, Belastungs-EKG, Dobutamin-Stress-Echokardiographie, Koronarangiographie, etc. (109,110)

Das 12-Kanal-EKG wird bei Hinweisen oder Bestätigung einer koronaren Herzkrankheit sowie bei kardial symptomatischen PatientInnen vor einem Eingriff mit mittleren bis hohen Operationsrisiko empfohlen. Echokardiographien sollten bei PatientInnen mit neu aufgetretener Dyspnoe sowie bei neuerlich (in den vergangenen zwölf Monaten) aufgetretener Verschlechterung der bekannten Herzinsuffizienz durchgeführt werden.

Routinemäßig lässt sie keine relevanten Schlüsse zu, sodass dies nicht empfohlen wird. Ob bei einer asymptomatischen koronaren Herzkrankheit eine routinemäßig invasive Koronarangiographie vor der Operation das perioperative Risiko senkt, bleibt unklar. (110–112) Beim akuten Koronarsyndrom allerdings sollte erst eine Revaskularisierung erfolgen und dann der geplante Eingriff, da sich sonst die Reinfarktrate nahezu verdoppelt (5,2% auf 11,3%), ebenso wie die 1-Jahres-Überlebensrate (18,3% auf 35,8%). PatientInnen profitieren stärker von einem Bypass als einem Stent, wenn kurze Zeit später erneut operiert werden soll. (113,114)

8.2 Unterschiedliche Modelle für die Risikoprognose

Zur Beurteilung des präoperativen kardialen Risikos gibt es eine Vielzahl an entwickelten Modellen, die angewandt werden können. Einige sind in ihrer Handhabung einfach, andere wiederum etwas komplizierter. Daher werden laufend weitere Möglichkeiten im Sinne der klinischen Anwendbarkeit analysiert und entwickelt.

Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie, für Chirurgie und für Innere Medizin (im Folgenden nur DGAI genannt) informieren in ihrer gemeinsamen veröffentlichten Empfehlung u.a. über das kardiale Risikoausmaß der einzelnen nicht-thoraxchirurgischen Operationen. Zur spezifischen Abschätzung des kardiovaskulären Risikos beurteilt man den jeweiligen Gesundheitszustand ganz genau. Hier fließen das Vorliegen einer akut symptomatischen Erkrankung, Vorliegen kardialer Risikofaktoren, sowie die Belastbarkeit des Patienten/ der Patientin ein. Zu den akut symptomatischen Erkrankungen zählen die instabile Koronarsyndrome mit instabiler oder schwerer Angina pectoris oder einem kürzlich erlittenen Myokardinfarkt (bis 30 Tage), sowie die dekompensierte Herzinsuffizienz mit NYHA Stadium IV oder neuen Symptomen, signifikante Arrhythmien, höhergradiger AV-Block, schweren Klappenvitien, symptomatische Herzrhythmusstörungen, etc. (115)

Risikotyp	Ausgewählte Beispiele
Geringes Risiko	Operationen an Schilddrüse, Karotis, Mamma und Augen sowie generell oberflächliche Eingriffe
Mittleres Risiko	Operationen im Kopf-Hals-Bereich sowie größere neurochirurgische, orthopädische, gynäkologische oder urologische Eingriffe
Hohes Risiko	Große arterielle Gefäßoperationen, Abdominalchirurgie, Amputationen der unteren Extremität sowie Pneumektomie

Tabelle 7: Einteilung des kardialen Operationsrisikos in drei Gruppen (eigene Darstellung in Anlehnung an (115))

Die genannten Risikofaktoren und körperliche Belastbarkeit werden mit folgendem RCSI/LEE-Index bzw. dem Metabolischen Äquivalent genauer betrachtet.

8.2.1 RCRI / Lee-Index

Im Jahr 1977 veröffentlichte Lee Goldman seinen Index zur Berechnung der kardialen Operationsrisiken für nicht-kardiale Operationen anhand von neun Parametern. Dieser gilt als das Original und wird nach seinem Erfinder Goldman-Index bezeichnet. (116) Die überarbeitete Version, Revised Cardiac Risk Index (RCRI), wurde später in einer fünfjährigen Studie mithilfe von 4000 PatientInnen im Alter von ≥ 50 Jahren, die sich einer nicht-kardialen Operation unterzogen, weiterentwickelt. Die Grundlage bildeten nur noch sechs Risikofaktoren sowie die präoperative und postoperative (bis ein Jahr nach Operation) Beurteilung des Gesundheitszustands. Ziel war es ein leichtes und unkompliziertes Modell zu entwickeln, welches dabei möglichst präzise die Genauigkeit der kardialen Komplikationsrate vorhersagt. Im Jahre 1999 wurde der RCRI von Lee et al. publiziert, weshalb man auch oft den Begriff Lee-Index hierfür liest. Dieser zeigte sich einfacher und präziser in der Anwendung als sein Vorgänger. (117)

Risikofaktoren	Hochrisikochirurgie
	Ischämische Herzerkrankung in der Anamnese
	Herzinsuffizienz in der Anamnese
	Zerebrovaskuläre Erkrankung in der Anamnese (TIA oder Schlaganfall)
	Präoperative Behandlung mit Insulin bei Diabetes mellitus
	Präoperatives Serumkreatinin von > 2 mg/dl

Punkte	Rate schwerwiegender kardialer Komplikationen
0	0,4 - 0,5 % → niedriges Risiko
1	0,9 - 1,3 % → niedriges Risiko
2	4 - 7 % → mittleres Risiko
≥ 3	9 - 11 % → hohes Risiko

Tabelle 8: RCRI mit den sechs Risikofaktoren (je ein Punkt) und dem dazugehörigen Punktesystem (eigene Darstellung in Anlehnung an (117–119))

Dabei wurden schwerwiegende kardiale Komplikationen als Myokardinfarkt, Lungenödem, Kammerflimmern oder primärer Herzstillstand sowie vollständiger Erregungsblock definiert. Bei stabilen PatientInnen kann der RCRI das Risiko gut und zufriedenstellend vorhersagen. Er überzeugt mit seinen Ergebnissen und der äußerst einfachen Anwendung. (117–119)

8.2.2 MET

Wie schon erwähnt ist eine wichtige Kenngröße die körperliche Belastbarkeit der PatientInnen. Hierfür wird der MET – metabolische Äquivalent (Metabolic Equivalent Task) genutzt. Er besagt, dass ein 40 Jahre alter Mann mit 70kg Körpergewicht in Ruhe 3,5ml Sauerstoff pro Minute verbraucht. Somit wäre $1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml O}_2 \cdot \text{x kgKg}^{-1} \cdot \text{x min}^{-1}$. Analog dazu kann auch der Kalorienverbrauch angegeben werden. $1 \text{ MET} = 1 \text{ kcal} \cdot \text{x kgKg}^{-1} \cdot \text{x 60 min}^{-1}$. Dementsprechend steigt bei größerer Anstrengung der körperlichen Aktivität der Sauerstoff- und Energieverbrauch und somit auch proportional der MET-Wert. (120)

Dies hat für die Medizin eine signifikante Bedeutung, denn bei einem $\text{MET} < 5$ ist die Mortalitätsrate doppelt so hoch wie bei $\text{MET} > 8$. Die körperliche Belastbarkeit ist also ein wichtiger Prognosefaktor. Man hat in jahrelangen Studien herausgefunden, dass die Steigerung um 1 MET eine Prognoseverbesserung um durchschnittlich etwa 12%

ausmacht. (121) Um die körperliche Belastung präoperativ Abschätzen zu können, wurden MET-Werte und dazugehörigen Aktivitäten veröffentlicht.

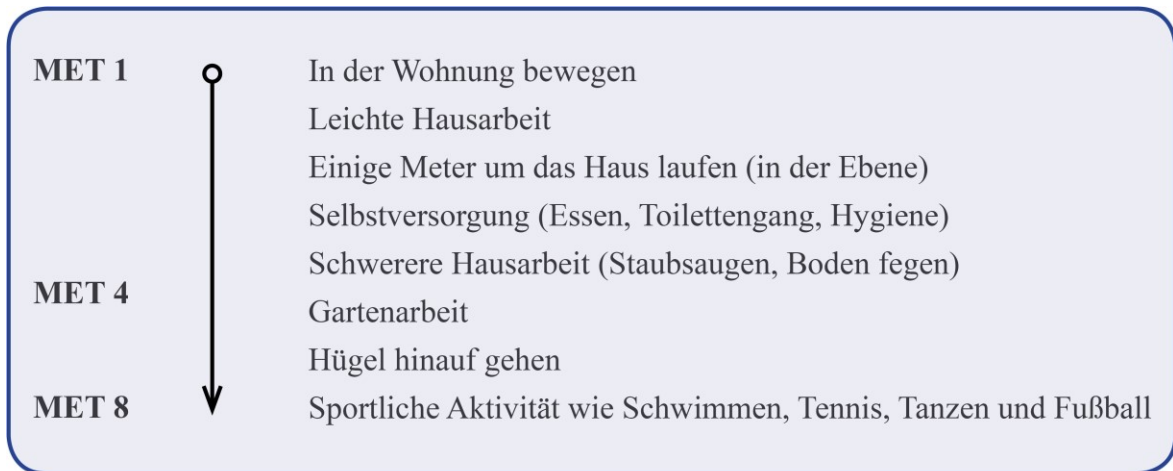


Abbildung 6: MET-Werte und dazugehörige Aktivitäten nach Dukess Aktivitätsindex (eigene Darstellung in Anlehnung an (122))

In der präoperativen anästhesiologischen Visite wird ein $\text{MET} < 4$ als schlechte Belastbarkeit angegeben. Demnach kann der Patient/die Patientin keinen Aktivitäten nachgehen, die das Vierfache des Ruheumsatzes ausmacht. Bei $\text{MET} < 4$ und mind. zwei Risikofaktoren (s. Tabelle beim RCRI) empfiehlt es sich weiterführende nicht-invasive Untersuchungen durchzuführen, z.B. Belastungs-EKG, Dobutamin-Stresstest, Myokardszintigraphie, etc. (115)

Das Problem beim standardisierten MET zeigt sich in der Praxis bei der Fehleinschätzung des Sauerstoffverbrauchs und der Kalorienanzahl. Sowohl bei normalgewichtigen (geringe Schwankung) als auch bei adipösen PatientInnen zeigten sich Unterschiede. Adipositas identifiziert sich als Hauptgrund der Verzerrung. Weit weniger, aber dennoch wichtig, scheint das Alter zu sein. Mit zunehmenden Jahren ändert sich die prozentuale Zusammensetzung der Körpermasse und die aerobe Kapazität, d.h. der Körperfettanteil nimmt zu und die aerobe Kapazität nimmt ab. Der MET wurde ursprünglich auf einen 40-jährigen Mann mit 70kg Gewicht abgestimmt, allerdings kann dies bei zunehmender Fettleibigkeit in der Bevölkerung nicht mehr so angenommen werden. Neue Ergebnisse zeigen, dass der ursprüngliche Wert für den Sauerstoffverbrauch um 30-35% und der Kalorienverbrauch um bis zu 20% überschätzt wurden. (120,123) Daher sollte ein wachsames Auge diese mögliche Fehlerquelle erkennen und bei der Entscheidungshilfe über weitere angeordnete Untersuchungen mit in Betracht ziehen.

8.2.3 ASA-Klassifikation

Die ASA-Klassifikation ist ein anerkannter und standardmäßig genutzter Teil einer jeden präoperativen Risikobeurteilung. Weltweit wird dieses Stufenmodell in Praxis, Lehre, Forschung und sogar wirtschaftlicher Bewertung anästhesiologischer Dienstleistungen genutzt. (124) ASA steht für die American Society of Anesthesiologists und beschreibt gleichzeitig den Ursprung der Klassifikation. In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts entstand die Idee der statistischen Vergleichbarkeit von Operationen und deren Risikobewertung. Das Komitee einigte sich auf den statistischen Vergleich mit einzigem Bezug auf die körperliche Verfassung des Patienten /der Patientin. Im Mai 1941 wurde ein Schreiben mit Informationen und Anleitungen zur einfachen und unkomplizierten Gradeinteilung mit sechs Kategorien veröffentlicht, die landesweit praktizierende Ärzte nutzten. Im Original sind auch jeweils noch Beispiele zur Verdeutlichung aufgeführt. (125) Folgende Tabelle zeigt die sinngemäße originale Einteilung und die jeweils aktuell geltenden Erweiterungen dazu. (125,126)

ASA-Kategorie	Originaltext	Aktuelle Erweiterung dazu
I	Gesunder Patient oder gesunde Patientin ohne organische Pathologien bzw. nur lokal begrenzte Pathologie	Kein Nikotinkonsum, kein oder nur minimaler Alkoholkonsum
II	Patient oder Patientin mit leichter systemischer Erkrankung, kann auch der Behandlungsgrund sein	Nikotin- und / oder Alkoholkonsum, Adipositas (BMI > 30 bis < 40 kg/m ²), gut eingestellter Diabetes mellitus und / oder arterieller Hypertonus, unauffällige Schwangerschaft
III	Patient oder Patientin mit schwerer systematischer Erkrankung jeglicher Pathogenese mit funktioneller Einschränkung, schwierige Unterscheidung zu II wegen individueller Definition des Schweregrads	Schlecht eingestellter Diabetes mellitus und / oder arterieller Hypertonus, Adipositas per magna (BMI > 40 kg/m ²), aktive Hepatitis, Alkoholsucht, Herzschrittmacher, Nierenversagen im Endstadium (in Dialysetherapie), Myokardinfarkt, Stents, KHK, etc. (vor > 3 Monaten), schwere Präeklampsie, komplizierter Schwangerschaftsdiabetes
IV	Patient oder Patientin mit schwerer, lebensbedrohlicher Erkrankung	Myokardinfarkt, Stents, KHK, etc. (vor < 3 Monaten), anhaltende Herzischämie, Sepsis, DIC, Nierenversagen im Endstadium (nicht in Dialysetherapie), schwere Präeklampsie mit HELLP oder ähnlich unerwünschten Ereignissen
V	Notfälle, die außerhalb des Notfalls I oder II wären	Patient oder Patientin im Sterben, Operation obligat fürs Überleben
VI	Notfälle, die außerhalb des Notfalls III oder IV wären	Patient oder Patientin für die Organspende bei Hirntoddiagnostik

Tabelle 9: ASA-Klassifikation früher und mit Erweiterungen für die heutige Anwendung (eigene Darstellung in Anlehnung an (125,126))

Ursprünglich anders gedacht, gibt die ASA-Klassifikation selbst trotzdem weiterhin viele Variable vor, auch viele, die zur Entstehungszeit noch so relevant waren wie heute. Dadurch existiert trotz dieser Bemühung weiterhin viel Spielraum in der Beurteilung des körperlichen Befindens. Der anfängliche Gedanke der Variablenreduktion zur eindeutigeren Statistikbeurteilung zeigte einen Erfolg, doch ist er heute nicht mehr zeitgemäß. Die Studie von Cuvillon et al. zeigt, dass unabhängige Ärzte an unterschiedlichen Standorten mithilfe von ein und der gleichen ASA-Klassifikation zu teilweise ganz unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Die individuellen Meinungen und Einteilungen führen zu großen Diskrepanzen, v.a. bei Adipositas, Allergien, Hypertonie, Obstruktives Schlafapnoesyndrom und bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Krankheiten. Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition sind weiterhin kein Kriterium. Daher muss diese Klassifikation immer wieder überarbeitet und weiterentwickelt werden. (124) Sie eignet sich nicht allein für die Beurteilung des perioperativen Risikos, wobei dies auch schon 1941 nicht bezweckt wurde. (124,125) Die ASA-Klassifikation ist auch ein Kriterium, auf das viele andere Modelle aufbauen, wie im Folgenden gezeigt wird.

8.2.4 NSQIP und MICA-Score

Beim National Surgical Quality Improvement Program des American College of Surgeons geht es um das gleichnamige Onlinetool, womit eine sehr präzise Vorhersage für unerwartete perioperative Ereignisse getroffen werden kann. Dieses Tool wird auf ihrer Internetseite <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator> frei zur Verfügung gestellt. (127) Insgesamt präsentieren sie hier das regelmäßig aktualisierte Wissen aus mehreren Millionen operativen Eingriffen, dessen Daten über zehn Jahren aus über 500 Krankenhäusern gesammelt und analysiert wurden. (128) Für die Berechnung des Risikos detektiert das Tool 60 prospektive Risikofaktoren. Als Ergebnis erhält man u.a. die individuelle kardiale Komplikationsrate für den abgefragten Eingriff (definiert als Myokardinfarkt oder Herzstillstand). Diese Prognosen sind wissenschaftlich nachgewiesen sehr viel präziser als der RCRI und auch präziser als die ASA-Klassifikation, die im Übrigen eine der 60 Variablen darstellt. Die Präzision ist aber direkt proportional zur Komplexität, die solch eine Analyse mit sich bringt. Damit sinkt auch die Anwendungsfreundlichkeit und Durchsetzbarkeit im Klinikalltag. (128,129)

Der MICA-Score – Myocardial infarction or cardiac arrest – berechnet auf Datenlage der NSQIP-Datenbank die kardiale Komplikationsrate (Myokardinfarkt oder Herztod innerhalb von 30 Tagen) anhand von fünf Parametern. (130)

Parameter	Art der Operation
	Funktioneller Status des Patienten oder der Patientin
	Erhöhte Kreatininwerte (> 1,5 mg/dl)
	ASA-Klassifikation
	Alter

Tabelle 10: Die fünf Parameter des MICA-Scores (eigene Darstellung in Anlehnung an (130))

Die Berechnung erfolgt zum Beispiel online auf <https://www.mdcalc.com/gupta-perioperative-risk-myocardial-infarction-cardiac-arrest-mica> anhand festgelegter Algorithmen nach Eingabe der eben genannten Parameter. (130,131)

8.2.5 NYHA-Stadien und CCS-Klassifikation

Die New York Heart Association hat Empfehlungen für die Einteilung von Herzerkrankungen veröffentlicht, die namensgebend als NYHA-Stadien bekannt sind. Hauptsächlich wird sie für die Einteilung der Herzinsuffizienz verwendet. (81)

NYHA-Stadium	Befund
NYHA I	Patient oder Patientin mit Herzerkrankung ist normal körperlich belastbar
NYHA II	Beschwerden nehmen bei Belastung zu (z.B. nach zwei Stockwerken hinaufsteigen im Treppenhaus)
NYHA III	Beschwerden nehmen bei Belastung schneller zu (z.B. nach einem Stockwerk hinaufsteigen im Treppenhaus)
NYHA IV	Beschwerden treten in Ruhe oder bei geringer Tätigkeit auf (z.B. Sprechen)

Tabelle 11: Einteilung der NYHA-Stadien mit Befundbeispiel (eigene Darstellung in Anlehnung an (81))

Die CCS – Canadian Cardiovascular Society – Klassifikation ist für die Einteilung bei bekannter koronarer Herzkrankheit gebräuchlich und zeigt eine ähnliche Einteilung. (81)

CCS-Stadium	Befund bezogen auf die Angina pectoris Beschwerden
CCS 1	Treten bei starker Belastung auf
CCS 2	Treten bei normaler körperlicher Belastung auf wie z.B. beim Treppensteigen nach einem Stockwerk
CCS 3	Äußern sich schon früher bzw. vor Erreichen des ersten Stockwerks
CCS 4	Erhebliches Beschwerdebild bei geringster körperlicher Aktivität oder in Ruhe

Tabelle 12: Einteilung der CCS-Stadien mit Befundbeispiel (eigene Darstellung in Anlehnung an (81,110))

Für die Anästhesie sind bei vorliegender kardialer Erkrankung beide Einteilungen wichtig, um für die Operation bessere Vorkehrungen treffen zu können

8.2.6 Mallampati-Klassifikation

Die Mallampati-Klassifikation soll der Vollständigkeit halber auch erwähnt werden, da eine schwierige Intubation auch Stress bedeuten kann, sowohl für den Anästhesisten/die Anästhesistin als auch für den Patienten/die Patientin. Dieser Stress aktiviert das sympathische Nervensystem und äußert sich in Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. In der klinischen Untersuchung sollte daher auch die Mundhöhle, Ausmaß der Mundöffnung, Zahnstatus und die Kinn-Kehlkopf Distanz betrachtet werden. Große Zähne, Adipositas, eingeschränkte Halsbeweglichkeit sowie das Vorliegen eines Obstruktiven Schlafapnoesyndroms können Hinweise für eine schwierige Intubation sein. Es sollte immer auch nach vorherigen möglichen Intubationsschwierigkeiten gefragt werden. Die Mallampati-Klassifikation beschreibt ergänzend dazu die Sichtweite in den Rachenraum. Je höher die Einteilung, desto schwieriger könnte die endotracheale Intubation werden. (110)

Mallampati I	Uvula und Rachenhinterwand sichtbar
Mallampati II	Uvula nur teilweise sichtbar
Mallampati III	Uvula nicht mehr sichtbar, weicher Gaumen sichtbar
Mallampati IV	Uvula und weicher Gaumen nicht mehr sichtbar

Tabelle 13: Die Mallampati-Klassifikation (eigene Darstellung in Anlehnung an (110))

Die Gesamtheit aller Faktoren gemeinsam macht das Ergebnis einer wahrscheinlich schwierigen oder leichten Intubation aus. Die Mallampati-Klassifikation ist allein betrachtet kein sicheres Indiz. Sie trägt zum endgültigen Ergebnis bei. (110)

8.3 Dauermedikation

AnästhesistInnen stehen oft vor vielen Fragen, da die Anzahl der eingenommenen Medikamente in der Bevölkerung durch zunehmendes Alter und Morbidität deutlich steigt.(132) In der Anästhesie beschäftigt man sich mit Anästhetika, deren Wirk- und Nebenwirkungsmechanismen teilweise noch nicht vollständig geklärt sind. Der Faktor von vielen Medikamenten in der Dauermedikation, gekoppelt mit der Unübersicht der möglichen Arzneimittelinteraktionen, kann eine Operation zum gefährlichen Unterfangen machen, selbst wenn die Anästhesie für sich genommen im Wesentlichen mit geringen Risiken behaftet ist. (3) Eine Übersicht über die eingenommene Dauermedikation von PatientInnen und die jeweilige perioperative Handhabung wird im Folgenden, mit Bezug auf kardiale Komplikationen, erläutert. Bei vielen Wirkstoffgruppen gibt es klare Antworten auf die Frage der Absetzung, andere sind schon seit langer Zeit anhaltendes Diskussionsthema.

8.3.1 Betablocker

Betablocker sind Medikamente, die antagonistisch an β -Rezeptoren binden und somit die intrinsische Aktivität des Rezeptors verhindern. Dadurch wirken sie sich negativ auf die Erregbarkeit des Herzens, Herzfrequenz, Leitungsgeschwindigkeit und Kontraktilität aus. Im Gesamten werden die Herzleistung und der Sauerstoffbedarf des Herzens abnehmen. Im Gegensatz dazu wird die diastolische Füllungsphase und Koronarperfusion verbessert. Bevorzugt werden Wirkstoffe, die eine höhere Affinität zu β_1 -Rezeptoren haben, denn diese sind für die kardiale Wirkung verantwortlich. Dazu zählen Metoprolol, Atenolol und Esmolol. Letzteres zeichnet sich durch die kürzeste Halbwertszeit aus, weshalb es bevorzugt perioperativ bei supraventrikulärer Tachykardie, Tachyarrhythmie oder Hypertension eingesetzt wird. (23) Allerdings sind Betablocker nicht bedenkenlos intraoperativ zu geben. Im Ergebnis zeigen sie zwar eine niedrigere Rate an Myokardinfarkten, allerdings aber auch eine erhöhte Rate in Bradykardien, Hypotonien, sowie Sepsis, Infektionen, Schlaganfällen und Gesamtmortalität. Die Indikation für die

schützende Wirkung der Betablocker sollte also wirklich eindeutig gegeben sein und nicht bei niedrigem PatientInnenrisiko prophylaktisch gegeben werden. (133,134)

Die ESC/ESA-Guidelines haben sich auf eine Vorgehensweise geeinigt. Klar definiert ist die Weiterführung bei schon bestehender Dauermedikation. Die Gefahr eines Rebound-Effekts bei Absetzung ist viel gravierender als die potenziellen Nebenwirkungen. Sie zeigen sich günstig bei Vorliegen von Myokardischämien und senken die Rate der tödlichen Myokardinfarkte. Aufgrund dieser kardioprotektiven und antiarrhythmischen Wirkung können sie auch bei HochrisikopatientInnen bzw. kardial vorbelasteten PatientInnen in Erwägung gezogen werden. Allerdings sollten sie dann bestmöglich ein bis zwei Wochen vor dem elektiven Eingriff eindosiert werden, um den bestmöglichen Schutz bei individuell optimaler Dosis zu erreichen. Die routinemäßige Gabe bei Abwesenheit von Erkrankung und Risikofaktoren ist nicht empfohlen, da in diesem Fall die Nebenwirkungen, v.a. die der möglichen Hypotension, überwiegen. (56,135)

8.3.2 Calciumantagonisten

Diese Wirkstoffe binden an die Ca^{2+} -Rezeptoren, die sich in glatter Muskulatur der Gefäße sowie Herzmuskulatur und Schrittmacherzellen des Sinusknoten finden. Durch die Hemmung wird der Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle gehindert, sodass es zu keiner Muskelkontraktion kommt. Zu unterscheiden sind der L-Kanaltyp (long lasting) und der T-Kanaltyp (transient). Zielstruktur für die therapeutische Wirkung ist der L-Kanaltyp. (80,136)

Neben der Vasodilatation (inklusive der Koronararteriendilatation) kommt es auch zur Kontraktions- und Herzfrequenzminderung sowie zur Verzögerung der AV-Überleitung. Es werden drei Gruppen unterschieden; Dihydropyridine – Nifedipin-Typ, Phenylalkylamine - Verapamil-Typ und Benzothiazepine – Diltiazem-Typ. Alle wirken blutdrucksenkend bei unterschiedlicher Wirkweise. Während Dihydropyridine wie z.B. Amlodipin hauptsächlich über die Vasodilatation wirken, zeigen Phenylalkylamine und Benzothiazepine ihre Wirkung weniger durch die Vasodilatation und mehr durch die direkten Auswirkungen am Herzen und Sinusknoten. (23)

	Diltiazem	Verapamil	Nifedipin
Gefäßtonus	↓	↓↓	↓↓↓
Herzfrequenz	↓↓	↓	reflektorisch ↑
Verzögerung der AV-Überleitung	ja	ja	nein
Halbwertszeit	4 - 9 h	3 - 7 h	2 - 3 h
Verstoffwechslung	hauptsächlich hepatisch metabolisiert, hauptsächlich renal ausgeschieden		

Tabelle 14: Vergleich der Calciumantagonisten Diltiazem, Verapamil und Nifedipin (eigene Darstellung in Anlehnung an (23))

Ob die Weitereinnahme von Ca^{2+} -Antagonisten positive Wirkungen hat, bleibt umstritten. Jedenfalls spricht nichts für die Unterbrechung, sodass die bestehende Medikation weiter eingenommen wird. (56,108,136)

8.3.3 Nitroglycerin

Nitroglycerin ist das typische Medikament für die Therapie von akut einsetzender Angina pectoris. Der Mechanismus liegt in der NO-vermittelten Vasodilatation der Gefäße und der Verringerung der Nachlast. Das Ergebnis ist eine verbesserte Sauerstoffversorgung bei verringertem Sauerstoffbedarf des Herzens. Auf lange Sicht kann das Medikament jedoch genau das Gegenteil bewirken. Durch die Toleranzentwicklung, die sich bei Dauereinnahme einstellt, können sogar mehr Ischämien auftreten, die in einer erhöhten Mortalität enden. Eine Studie verglich Diltiazem und Nitroglycerin miteinander. Diltiazem hatte hierbei weniger Arrhythmien und weniger Myokardinfarkte aufgezeigt, allerdings mussten auch mehr positiv inotrope Substanzen zum hämodynamischen Ausgleich gegeben werden. (108) Die DGAI empfiehlt ebenfalls wie bei Betablockern die Weitereinnahme von Nitraten bei Bedarf. (115)

8.3.4 ACE-Hemmer und Sartane

ACE-Hemmer und Sartane gehören zu den häufigen Medikamenten, die gegen arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und chronisches Nierenversagen verschrieben werden. Ihre Wirkung besteht in der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS),

welches die physiologische Antwort für eine auftretende Hypotonie darstellt. Durch die eingesetzten Anästhetika kommt es zu einer perioperativen Hypotonie, die bei kontinuierlicher Einnahme der ACE-Hemmer oder Sartane nicht durch das RAAS ausgeglichen werden kann. Als Resultat sinkt der Blutdruck weiter. Es gibt Hinweise, die auf eine stärkere Blutdrucksenkung der Sartane im Vergleich zu den ACE-Hemmern deuten. (137,138) In einer Studie mit knapp 14.700 PatientInnen konnte ein Zusammenhang zwischen dem Aussetzen dieses Medikaments 24 Stunden vor Operation und dem geringeren Risiko für vaskuläre Ereignisse und intraoperative Hypotonien gezeigt werden. Die Mortalität sank ebenfalls. Daher wird der Verzicht der Einnahme von ACE-Hemmern oder Sartanen 24 Stunden vor der Operation empfohlen. (138) Die postoperative Wiederaufnahme der Medikation sollte, wenn die Hämodynamik dies zulässt, schnellstmöglich erfolgen, da eine Verzögerung wiederum eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zeigte. Bei Einnahme am erst zweiten postoperativen Tag stieg dieses gleich um 50%. Bei PatientInnen unter 60 Jahren war dieser Wert sogar noch höher. (137)

Das Vorgehen des Absetzens der ACE-Hemmer oder Sartane deckt sich mit der ESC/ESA-Guideline. (56) Die Kontroversität zeigt sich, wenn man die amerikanische Guideline der ACC/AHA betrachtet. Diese bezeichnet die kontinuierliche Einnahme von den Medikamenten als vertretbar, gleichauf sie auch einen Anstieg in der intraoperativen Hypotonie sehen. Allerdings ist es ihrer Meinung nach kein Problem, diese medikamentös in den Griff zu bekommen, sodass die perioperativen Ereignisse nicht negativ beeinträchtigt werden. (139) In diesem Ergebnis unterscheiden sich also europäische und amerikanische Meinung. Fraglich bleibt, ob es der geringen europäischen Studienteilnehmerzahl oder der amerikanischen Verzerrungsgefahr geschuldet ist. Eine Studie mit strengeren bzw. klareren Vorgaben und Limitationen, sowie größerer Studienpopulationen, könnte Abhilfe schaffen.

8.3.5 Statine

Statine sind Hemmer der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase, welches für die Cholesterin-Biosynthese als Schlüsselenzym wirkt. Dadurch kann die Gefahr einer Arteriosklerose eingedämmt werden. (39) Während Betablocker das Verhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffangebot verbessern, liegt die positive Wirkung der Statine in ihrer plaquestabilisierenden und entzündungshemmenden Eigenschaft. Durch

den chirurgischen und anästhesiologischen Stress kann es, auch bei davor asymptomatischen PatientInnen, zu einer Instabilisierung des (Koronar-)Plaques kommen, wodurch die Rupturgefahr und das Risiko eines anschließenden thrombembolischen Gefäßverschlusses steigen. (140) Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus können dies weiter verstärken. Statine zeigen in jeder Gruppe der unterschiedlichen Risikofaktoren und Operationsarten bessere Ergebnisse im Bereich der perioperativen Mortalität, die um ca. 60% gesenkt werden konnte. Somit ist die Wirkung der Statine mit der Wirkung der Betablocker (59%) zu vergleichen. Daher wird die perioperative Weitereinnahme stark empfohlen. (140,141)

8.3.6 Diuretika

Die Gruppe von Diuretika hat ein breites Spektrum an Wirkmechanismen, die an unterschiedlichen Stellen im Nephron angreifen. Man unterscheidet Thiazide, Schleifendiuretika, kaliumsparende Aldosteron-Antagonisten, etc. Allen gemeinsam ist ihre Diurese steigernde Wirkung, die bei Niereninsuffizienz, Ödemen, Herzinsuffizienz mit Stauungszeichen und arterieller Hypertonie hilfreich sein kann. Anhand ihrer Wirkung kann man die Nebenwirkungen ableiten; Elektrolytverschiebungen, Veränderungen im Säure-Base-Haushalt sowie im Volumenstatus. Perioperativ kann es aus diesen Gründen zu kardialen Problemen kommen. (23) Die ESC/ESA-Guideline empfiehlt die Einnahme bis zum Operationstag fortzusetzen. Bei Herzinsuffizienz soll die Dosis eventuell höher angesetzt werden, abhängig von den Anzeichen einer Flüssigkeitsretention. In diesem Fall haben sich Aldosteron-Antagonisten besonders bewährt. Bei Vorliegen einer Elektrolytstörung, Hypotonie oder Hypovolämie sollte die Dosis reduziert werden. (56) Eine amerikanische Studie über sechs Jahre zeigte auf, dass es bei PatientInnen mit Furosemid in der Dauermedikation keinen Unterschied machte, ob sie ihre Tagesmedikation am Operationstag eingenommen haben oder nicht. Bestätigt wurde dies durch die Anzahl der intraoperativen Hypotonien, sowie die Menge der verabreichten Kreislaufmedikamente und des verabreichten Volumens. Laborchemisch zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Elektrolytverschiebungen. Der mittlere, systolische und diastolische Blutdruck waren in Diuretika- und Placebogruppe vergleichbar. Im Allgemeinen zeigte sich interessanterweise ein höheres Risiko bei kleineren im Vergleich zu größeren Eingriffen. (142)

Die DGAI ist da differenzierter Meinung. Um das Risiko einer Hypovolämie und Hypokaliämie zu vermindern, empfiehlt sie keine Einnahme am Operationstag, aber mit rascher Fortsetzung nach der Operation (115)

8.3.7 Blutverdünnende Medikamente – Thrombozytenaggregationshemmer

Niedrig dosiertes Aspirin (ASS) wird durch seine Hemmung der Thrombozytenaggregation schützend vor Thrombosebildungen eingesetzt. Daher stellt sich die Frage, ob die Blutungsneigung bedenklich steigt und es deshalb vor operativen Eingriffen abgesetzt werden soll oder nicht, immerhin ist neben der Blutungsgefahr auch die Thrombozytenaktivierung mit einer Operation verbunden. Wissenschaftlich belegt wurden folgende Tatsachen; Aspirin erhöht die Wahrscheinlichkeit von starken Blutungen, definiert als Transfusionsindikation, leicht auf 4,6% zu 3,8% gegenüber der Placebogruppe. Die prozentuale Rate an Myokardinfarkten, Schlaganfällen sowie die generelle Letalität verhielten sich mit $\pm 0,1\%$ annehmbar gleich. (143) Eine prophylaktische Routinegabe von Aspirin, ebenso wie das Absetzen bei nicht hohem erwartetem Blutungsrisiko der Operation, erscheint daher nicht sinnvoll. Von sehr großer Wichtigkeit ist die Weitergabe von ASS bei Stentimplantationen.

Eine Möglichkeit der Revaskularisierungstherapie besteht in entweder metallischen (BMS) oder medikamentenüberzogenen (DES) Stent. Für die Zeit nach Implantation wird eine duale Antikoagulationstherapie (DAPT) für ein Jahr empfohlen, meist Aspirin in Kombination mit einem P2Y12-Antagonisten wie Clopidogrel. Operationen nach kürzlicher Stentintervention sind mit erhöhtem kardialen Risiko verbunden. Daher sollten elektive Eingriffe wenn möglich auf die Zeit nach diesem Jahr verschoben werden. Ist das nicht möglich, so sollte Clopidogrel abgesetzt und Aspirin weiter eingenommen werden. Das Risiko für Stentthrombosen überwiegt hier deutlich gegenüber dem Blutungsrisiko. (144) ESC/ESA und DGAI sind sich hier einig; DAPT verabreicht man bei Ballonangioplastien ohne Stent zwei bis vier Wochen, bei BMS mindestens vier Wochen und bei DES zwischen drei und zwölf Monaten, abhängig von der Stent-Generation. Clopidogrel und Ticagrelor sollten fünf Tage, Prasugrel sieben Tage vor der Operation abgesetzt werden. (56,115)

8.3.8 Antikoagulantien

Vitamin-K-Antagonisten wie Cumarine werden häufig auf unbestimmte Zeit bei PatientInnen mit mechanischen Herzklappen oder Vorhofflimmern zur Antikoagulation gegeben. Durch eine Unterbrechung der Einnahme erhöht sich möglicherweise das Risiko für Klappenthrombosen und thrombembolische Ereignisse im Allgemeinen. Eine Möglichkeit wird im Bridging mittels niedermolekularem Heparin (NMH) oder unfraktioniertem Heparin (UFH) gesehen. NMH hat den Vorteil, dass es von PatientInnen selbst subkutan verabreicht werden kann. Außerdem soll es günstiger, sicherer und effektiver sein wie UFH. Die Blutungsraten waren in Studien trotz Bridging hoch, wobei die Ursache primär in der Operation selbst gesehen wurde und nicht der Antikoagulation zuschulden war. (145,146) Die ESC/ESA-Guidelines bestimmt Operationen mit INR-Werten $\leq 1,5$ als sicher durchführbar. Vitamin-K-Antagonisten sollten drei bis fünf Tage vor der Operation abgesetzt werden, um den INR unter Bridging auf Werte < 2 zu bekommen. Bridging wird besonders bei PatientInnen mit hohem Thrombembolierisiko gebraucht (CHA₂DS₂VASc Risiko hoch, mechanische Herzklappe, neue biologische Herzklappe, Thrombembolie in den letzten 3 Monaten, generelle Thrombophilie), wobei die letzte Gabe von NMH zwölf Stunden vor der Operation appliziert werden soll. Operationen mit geringem Risiko können ohne Änderung der oralen Antikoagulation durchgeführt werden. In dringenden Fällen stehen für einige Antikoagulantien auch Möglichkeiten der Aufhebung zur Verfügung, je nach Medikamententyp; Vitamin-K-Gabe, Protamin, FFP,...(56) Selbst für Rivaroxaban, ein nicht Vitamin-K-Antagonist sondern direkter Faktor Xa Hemmer (NOAK), gibt es das neue Antidot Andexante Alfa, welches seit 2018 durch die amerikanische FDA - Food and Drug Administration zugelassen ist. (147)

8.3.9 Weitere Medikamente

Diabetes mellitus ist eine sehr häufige Erkrankung in der Bevölkerung, die perioperativ mit erhöhter Mortalität und Morbidität einhergeht. Bei schlecht eingestellten Blutzuckerwerten sind längere Hospitalisierungen, Pneumonien, Sepsis, Harnwegsinfektionen, nosokomiale Infektionen und akute Myokardinfarkte vermehrt registrierbar. (148) Metformin sollte nach Fachinformation 48 Stunden vor der Operation abgesetzt werden, da die Gefahr einer Kumulation bei verminderter renaler Elimination besteht. Ebenfalls sollte dies vor

Operationen mit Kontrastmittel erfolgen (149) Die DGAI äußert das potenzielle Fortfahren nach individuellem Ermessen, v.a. für nierengesunde PatientInnen, da das befürchtete Risiko einer Laktatazidose bei Kumulation gering erscheint. Sie stützt sich auf Ergebnisse der Society of Ambulatory Anesthesia und dem britischen National Health Services, welche ein besseres Outcome bei kontinuierlicher Weitergabe postulieren. Die verschiedenen Insuline sollten an die Operationsdauer und tatsächliche Nüchternzeit angepasst sein. Generell sollten alle Entscheidungen auch mit Blick auf den Blutzuckerwert getroffen werden. (115)

Psychopharmaka haben ihren Wirkmechanismus oft in Eingriffen des sympathischen Nervensystems. Daher können z.B. Tricyclische Antidepressiva und reversible MAO-Hemmer im Zusammenhang mit Sympathomimetika Wechselwirkungen verursachen. Antiepileptika, Tricyclische Antidepressiva und Methylphenidat können den Anästhetikabedarf steigern. Das Absetzen ist in den meisten Fällen nicht notwendig, jedoch sollte bei der Narkoseführung sowie bei hämodynamischen Instabilitäten stets an die Medikation der Psychopharmaka mitgedacht werden. (115)

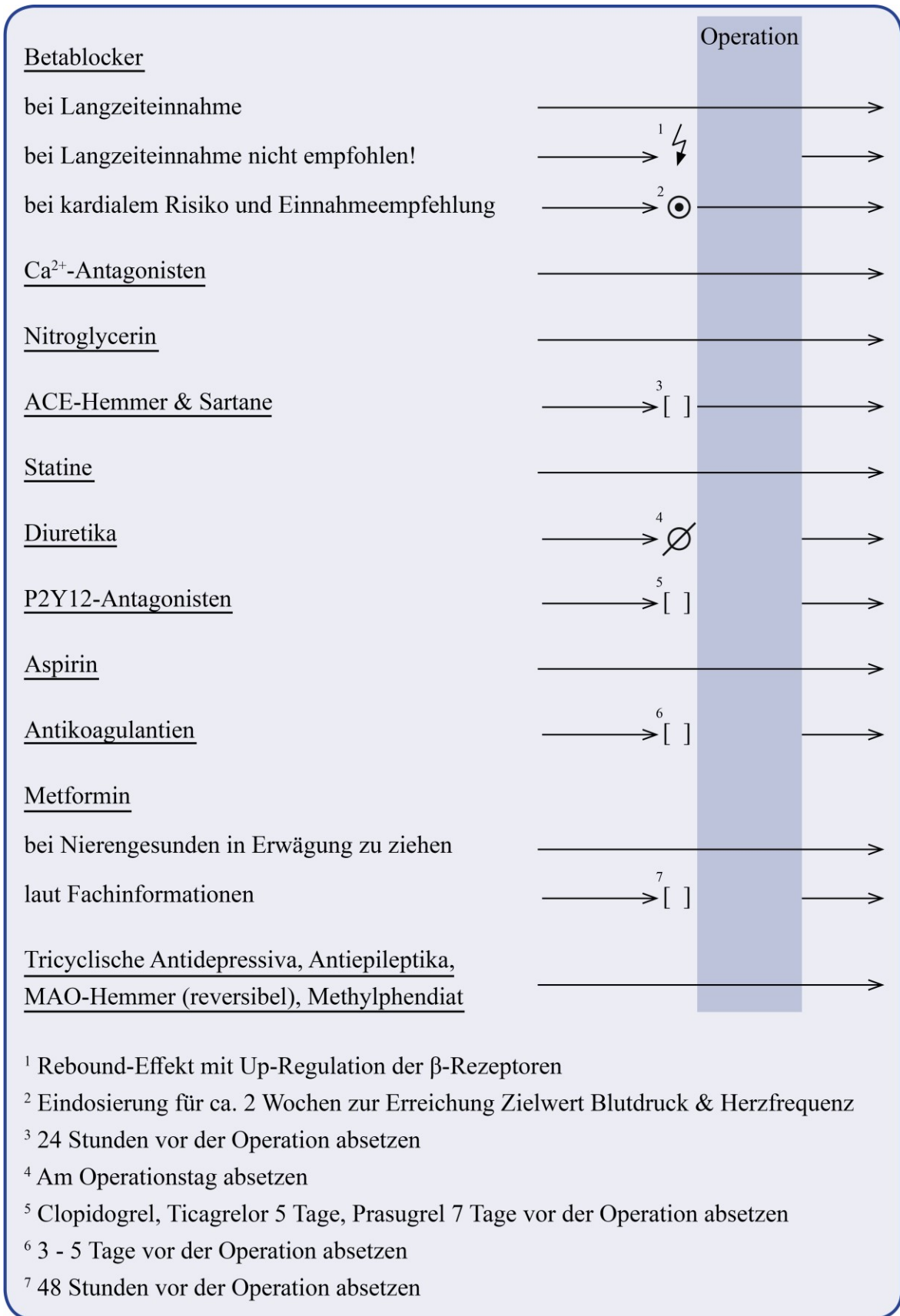


Abbildung 7: Umgang mit Dauermedikation (eigene Darstellung in Anlehnung an (56,115))

8.4 Die Prämedikation

Die Wichtigkeit der Prämedikation zeigt sich, wenn man einen Blick auf die psychischen Faktoren wirft, welche nachhaltige Auswirkungen auf die Operation haben können. Feldman konnte schon 1963 aufzeigen, dass sich das Wohlbefinden der PatientInnen erhöhen lässt. Gründe sind neben der Prämedikation v.a. Verständnis, Empathie und informative Aufklärung vor der Operation. PatientInnen mit Narkoseerfahrung sowie kurzen Aufenthaltsdauern im Narkoseeinleitungsraum zeigten sich deutlich entspannter.(150) Generell geht ein operativer Eingriff mit körperlichen Beschwerden, psychischen Belastungen und emotionalem Stress einher. PatientInnen, die Angst vor der Operation und der Zeit danach empfinden, sind viel anfälliger für Morbiditäten. Dies äußert sich neben erhöhten sympathischen Aktivitäten und dem erhöhten Anästhetikaverbrauch auch in postoperativ vermehrten Schmerzen und körperlichen Beschwerden sowie längeren Erholungszeiten. (151) Um die erschwerte Narkoseführung zu vereinfachen und die Zufriedenheit der PatientInnen zu erhöhen, behilft man sich meist pharmakologischer Art. Ein beliebtes Medikament hierfür ist Midazolam. Es zählt zu den kurz wirkenden Benzodiazepinen. Ihm wird eine angstlösende und beruhigende Wirkung nachgesagt, mit zusätzlich verursachender anterograder Amnesie. In einer Studie dazu kamen interessante Ergebnisse heraus. PatientInnen wurden hierbei nach ihrem Angstlevel vor und nach der Prämedikationsgabe befragt. Nach der Applikation konnte keine deutliche Reduktion der wahrgenommenen Angst aufgezeigt werden. Die physiologischen Reaktionen der Hämodynamik während der Narkoseeinleitung wurde jedoch nachweislich stabilisiert und der Grad der Sedierung während der Anästhesie potenziert bzw. die Initialdosis von Propofol reduziert und die Atemwegssicherung früher erlaubt. (152) Eine Studie aus dem Jahr 2020 ergab ähnliche Ergebnisse. Ihre Empfehlung ist die Prämedikation um eine gute persönliche, verständnisvolle und aufklärende Betreuung zu ergänzen. (153) In einer weiteren Studie dazu konnten Unterschiede zwischen Frauen und Männern, sowie jüngeren und älteren PatientInnen aufgezeigt werden. Ergebnisse wurden ebenfalls kurz vor und kurz nach der i.v. Verabreichung erhoben. Die Angst war bei Frauen zu beiden Zeitpunkten stärker wahrzunehmen wie bei Männern. Dies äußerte sich auch in höherer Atem- und Herzfrequenz. Die Sedierungstiefe war dafür bei Männern bei gleicher Dosierung deutlich tiefer. Mit zunehmendem Alter war die Sedierung tiefer und die Angst stärker verdrängt. (154)

9 Heute und Zukunft

Kardiale Komplikationen kommen auch heute noch vor. Wie schon aufgezeigt wird vieles getan, um die Narkose bestmöglich sicher zu gestalten. Vorkehrungen werden getroffen, Medikamente angepasst und Vorteile einzelner Vertreter in ihrer Stärke genutzt und in ihren Schwächen ausgeglichen. Das ideale Anästhetikum gibt es (noch) nicht. Es gibt kein Mittel, das nur von seinen Vorteilen profitiert und daher keine Nachteile hat. Eine Wirkung erzeugt auch immer einen gewissen Grad an Nebenwirkungen. Im Vergleich zur Vergangenheit ist die Medizin aber deutliche Schritte gegangen um die Nebenwirkungen zu reduzieren. Nun sollen einige Aspekte nochmal genauer betrachtet und hinterfragt werden. Wo steckt noch Entwicklungspotenzial und welche Ideen und Vorgänge sind schon überholt?

Bei der Literaturrecherche fällt auf, dass Etomidat als das kreislaufstabile Medikament schlechthin beschrieben wird. Es zeichnet sich durch seine hervorragende hämodynamische Stabilität aus. Im Vergleich zu Propofol scheint sich dies auch zu bewahrheiten, denn sowohl Herzfrequenz als auch Blutdruck sanken im Vergleich zum Gebrauch von Etomidat, der mittlere arterielle Druck sogar um 34% stärker bei Propofolgabe. (44,155–157) Eine gute Alternative stellt eventuell Midazolam dar. Dieses zeigt niedrig dosiert mit 3,5mg (normal 0,2-0,3 mg/kgKg) im Vergleich zu Etomidat in üblicher Dosierung mit 24mg (0,2-0,3 mg/kgKg) keine signifikanten Unterschiede in Änderungen der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks. Trotz niedriger Dosierung war die Intubation mit Midazolam in 99% der Fälle erfolgreich. Eine Steigerung der Dosis auf 4mg zeigte allerdings Hypotonien. Die Vermutung liegt nahe, dass Midazolam, je höher es dosiert wird, auch stärkere hämodynamische Wirkungen aufzeigt. (158,159) Sevofluran könnte sich unter den Inhalationsanästhetika noch am besten für die Narkoseeinleitung eignen. Im direkten Vergleich mit Etomidat zeigt es nach Applikation zwar Stabilität in Herzfrequenz und Herzleistung, aber stärkere Blutdruckabfälle und tiefere Blutdruckwerte im Allgemeinen. Zusätzlich wurde für dieses Ergebnis die MAC mithilfe von 67% Lachgas reduziert. (160) Die Medizin entfernt sich aber immer mehr von der Lachgasnutzung. Außerdem empfinden PatientInnen die länger andauernde Narkoseeinleitung und die dicht aufsitzende Maske als belastender wie die schnelle i.v. Alternative. Daher bleibt Etomidat seinem Ruf gerecht. Es ist die beste Wahl bei kardialen RisikopatientInnen.

Selbst wenn sich Inhalationsanästhetika in der Narkoseeinleitung als schwierig erweisen, so zeigen sie sich in der Aufrechterhaltung der Narkose umso günstiger. Ihnen wird eine pharmakologische Präkonditionierung nachgesagt. Der Mechanismus wird mit den ATP-abhängigen K^+ -Kanäle (K_{ATP}) der Mitochondrien in Verbindung gebracht. Sowohl eine ischämische als auch die pharmakologische Präkonditionierung zeigen hier gleiche Reaktionen. Die K_{ATP} -Kanäle werden aktiviert, wenn wenig Energie in Form von ATP in der Zelle vorhanden ist. Dadurch werden die Zellen auf energiearme Verhältnisse getrimmt, wie es durch Sauerstoffmangel passiert. Die Aktivierung zeigt sich auch durch Inhalationsanästhetika, ganz ohne Energiemangel. Somit wird das Herz auf ischämische Verhältnisse vorbereitet und kann im Falle einer tatsächlich auftretenden Myokardischämie weniger gravierend darauf reagieren. Dadurch werden Aktionspotenziale und Plateauphasen verkürzt und die Schlagkraft des Herzens vermindert. In der Reperfusionperiode sollen Inhalationsanästhetika die Schäden durch stabilisierende Wirkungen auf intrazelluläre Ca^{2+} -Gradienten aufzeigen. (80) Der Nachweis des pharmakologischen Präkonditionierungseffekts in der klinischen Praxis liefert allerdings Diskussionsbedarf. In vergleichenden Studien zwischen einer TIVA und einer Inhalationsanästhesie (meist mit Propofol-Einleitung) konnte in Hinblick auf Troponinwerte, Mortalität nach 30 Tagen sowie 1 Jahr, kardiale Nebenwirkungen wie überlebter Myokardinfarkt und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation kein signifikanter Nachweis erbracht werden. (161,162) Dem gegenüber stehen Studienergebnisse, die genau das Gegenteil belegen. (163,164) Es müssen größere Studien mit klareren Vorgehensweisen und Dosierungen, sowie mehr TeilnehmerInnen durchgeführt werden, um eindeutige Ergebnisse zu bekommen. Eins scheint sich aber abzuzeichnen; Inhalationsanästhetika, allen voran Sevofluran, haben keine signifikanten Nachteile für kardial vorbelastete PatientInnen oder kardiale Operationen im Vergleich zu anderen Anästhetika aufgezeigt. Zusätzlich überzeugen sie durch eine besonders gute Steuerbarkeit. Ihr Potenzial sollte weiter untersucht werden.

Propofol bleibt also das Medikament, das sehr gute Eigenschaften aufweist, aber in Bezug auf die Hämodynamik einiges an Verbesserungspotential aufweist. Seit einigen Jahren verwendet man intraoperativ die TCI und BIS, denn beide Technologien ermöglichen die gezieltere Applikation von Propofol, wodurch sich die (hämodynamischen) Nebenwirkungen reduziert haben. (165) Pharmakologisch wurden auch Neuerungen in Erwägung gezogen. Überlegungen brachten Ketofol, eine Mischung aus Propofol und

Ketamin, zum Vorschein. (46) Von der Verabreichung des Ketamins sind die psychischen Nebenwirkungen bekannt, daher wird es oft mit einem Benzodiazepin kombiniert. Die Kombination mit Propofol weist eine synergistische Beziehung auf, denn die kardiovaskulären sowie respiratorischen Nebenwirkungen des Propofols werden gemindert, während Propofol selbst die Alpträume und Übelkeit des Ketamins reduziert. Es wirkt demnach erfolgreich sedierend und analgetisch bei stabiler Hämodynamik und intakten Atemreflexen, was das Sicherheitsprofil der einzelnen Substanzen in der Summe verabreicht deutlich erhöht. Die Kombination benötigt auf diese Weise jeweils geringere Dosierungen an Propofol und Ketamin. (166,167) In unterschiedlichen Studien wurde die Wirkung untersucht und bestätigt. Alle gaben stärkere Hypotonien und Atemdepressionen bei alleiniger Propofolgabe an. (167–169) Die Zufriedenheit der PatientInnen war sowohl bei Propofol als auch bei Ketofol in gleichem Maße ausgesprochen hoch. (167) Im Vergleich mit Etomidat zeigt Ketofol v.a. bei kardial vorbelasteten PatientInnen trotzdem niedrigere Blutdruck- und Herzfrequenzwerte bei häufigerem Ephidrinbedarf, um diese auszugleichen. (170)

Ein ganz neues Medikament, welches schon seit einigen Jahren in klinischen Phasen studiert wird und im Jahr 2020 für Sedierung und Anästhesie zugelassen wurde, ist CNS 7056, besser bekannt als Remimazolam. Hierbei handelt es sich um einen speziell entwickelten GABA_A-Agonisten aus der Familie der Benzodiazepine. Es zeichnet sich durch seine ultrakurze Wirkdauer und hoher Clearance aus. Seine Metabolisierung erfolgt über Esterasen. In mehreren Vergleichsstudien an ASA I-III PatientInnen konnten Remimazolam weniger Hypotonien zugeordnet werden wie der Propofol-Gruppe. Propofol zeigte zu 49% Hypotonien, Remimazolam zu 20-24%. Der Bedarf an Vasopressoren war bei der Propofol-Kontrollgruppe deutlich höher (64% zu 41%). Die Herzfrequenz stieg beim neuen Mittel um durchschnittlich 28% und der Atemreflex blieb vorhanden, obwohl er oft geschwächt wurde und mit einer Sauerstoffgabe mittels Nasenbrille unterstützt werden musste. Es gab bei keiner Studie misslungene Vollnarkosen, Todesfälle oder schwerwiegende Nebenwirkungen. Somit könnte sich hier das nächste zu etablierende Medikament andeuten, jedoch müssen noch weitere und umfassendere Studien vorgenommen werden. (171–173)

JM-1232 ist ein neuartiges wasserlösliches Isoindolin-Derivat mit Nichtbenzodiazepin-Struktur. Es bindet trotzdem agonistisch an den GABA_A-Rezeptoren und ist mittels Flumazenil antagonisierbar. Bei Tieren konnten gute sedierende und anästhetische

Eigenschaften nachgewiesen werden. An Menschen wird es als MR04A3, welches eine 1%-ige Lösung von JM-1232 präsentiert, verabreicht. Die hypnotische Wirkung ist gut und die Änderungen in Blutdruck und Herzfrequenz minimal. Die Studienlage ist derzeit noch sehr überschaubar und daher noch keine großflächige Anwendung in Sicht. (174) Dies sind nur zwei Pharmaka von vielen, die in der Entwicklung oder klinischen Phase stecken und eventuell ein, oder sogar das Anästhetikum von Morgen darstellen. Von ihnen ist Remimazolam gerade das vielversprechendste, daher wurde es ausführlich erwähnt.

Viel wird auch über α_2 -Agonisten und deren Stellenwert während einer Operation diskutiert. Clonidin, Dexmedetomidin und Mivazerol werden aus dieser Gruppe häufig zur Prämedikation und zur perioperativen Gabe eingesetzt, um die kardiovaskulären Komplikationen möglicherweise zu reduzieren. Sie agieren mit den präsynaptischen α_2 -Rezeptoren, um den Sympathikus und die periphere Katecholaminfreisetzung zu hemmen. Außerdem kommt es eher zur Vasodilatation in den Herzgefäßen. Sie wirken beruhigend und sedierend und senken die physiologische Stressantwort auf anästhesiologische und chirurgische Stimuli. Somit sinkt auch die Rate an schweren perioperativen hämodynamische Schwankungen. (175) Höhere Inzidenzen von Hypotonien und Bradykardien wurden unter den drei unterschiedlichen Agonisten wahrgenommen, die aber sehr viel seltener schwerwiegend oder tödlich verliefen. (176) Es gibt Anhaltspunkte die belegen, dass durch die perioperative Gabe bei HochrisikopatientInnen die Inzidenz an Tachykardien, Hypertensionen und Myokardischämien, sowie die Anzahl von körperlichen Stressepisoden gesenkt werden können. (177,178) In einer Metaanalyse mit über 3000 PatientInnen wurden die drei α_2 -Agonisten auf unterschiedliche kardiale Ereignisse überprüft. Die resultierenden Myokardischämien und Myokardinfarkte, sowohl bei kardialen als auch nicht-kardialen Operationen, zeigten in Placebogruppen und α_2 -Agonisten-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede, gleichwohl die Inzidenz in der Wirkstoffgruppe meist leicht niedriger war. (175,176) Bestätigt werden die Annahmen auch in größeren durchgeführten Metaanalysen mehrerer Studien. Die α_2 -Agonisten scheinen für alle Operationen generell gesprochen keinen signifikanten positiven Wert auf das kardiale Outcome zu haben, trotz bestätigter besserer hämodynamischer Stabilität. Hier wurde nebenbei auch aufgezeigt, dass Clonidin und Dexmedetomidin den perioperativen Bedarf an Opioiden senken. (179,180) Dabei zeigt sich das Letztgenannte auf postoperativ längere Sicht deutlich wirksamer wie Clonidin, dessen Hauptwirkung diesbezüglich augenscheinlich in den ersten postoperativen Stunden

zu sein scheint. (180) In einer kleinen Studienpopulation mit 150 ASA III und IV PatientInnen konnten Reduktionen an Myokardischämien, Myokardinfarkten sowie Troponin-Spiegeln und regionalen neuauftretenden Wandbewegungsstörungen verzeichnet werden. Dies war bei Gefäßoperationen an Aortenaneurysmen und großen Gefäßanastomosen beobachtet worden. Wahrscheinlich wurden die hämodynamischen Reaktionen des Körpers vor, während und nach Klipping des Gefäßes mittels α_2 -Agonisten-Gabe gedämpft. (177) Alles in Allem zeigt sich in diesem Fall also eine kleine Tendenz zur Kardioprotektion, die mit größeren multizentrischen Studien weiter beleuchtet werden sollte. Denn auch die Ergebnisse der vorher genannten Studien waren bei Gefäßoperationen meist etwas deutlicher, sodass hier in der Zukunft vielleicht wirklich ein signifikanter Nutzen für kardial kranke PatientInnen nachweisbar sein könnte.

Somit wird einmal mehr deutlich, dass chirurgische Stressreaktionen mit der Pathogenese für kardiovaskuläre Komplikationen in Zusammenhang gebracht werden können. Neben den anästhesiologischen Aspekten müssen also auch chirurgische Aspekte in Betracht gezogen werden. Hohe Blutverluste können zu Hypovolämie und somit auch zu Änderungen der Vitalparameter bis hin zum Kreislaufversagen führen. Der aktuelle Trend geht zur minimal invasiven und roboterassistierten Chirurgie, die schon in einigen Teilgebieten der Medizin praktiziert wird. In urologischen Operationen, v.a. der bei Entfernung der Blase und Prostata, sind offene Verfahren mit höherem Blutverlust und daraus resultierenden Transfusionen verbunden. Laparoskopische und roboterassistierte Verfahren zeigen hier genau das Gegenteil auf. (181,182) Und auch in der Herzchirurgie wurden bei roboterassistierten Eingriffen signifikant niedrige Komplikations- und Mortalitätsraten erzielt. (183)

Bleibt also nur noch die Frage, ob lokale Verfahren aus kardialer Sicht günstiger sind als Vollnarkosen. In einer Studie über große periphere Gefäßoperationen wurde die Vollnarkose mit epiduralen und spinalen Verfahren verglichen. Die PatientInnen waren stark kardial vorbelastet, mit vielen Komorbiditäten und Risikofaktoren. Sie waren gleichermaßen auf die Gruppen verteilt. In bis zu 15% der Fälle kam es zu einem Myokardinfarkt, welcher 50% der perioperativen Mortalität ausmachte. Jedoch zeigten alle drei Vorgehensweisen keinen signifikanten Unterschied im Ergebnis dazu; die Vollnarkose hatte sogar leicht niedrigere prozentuale Werte für das kardiale Outcome. (184)

Ein ähnliches Ergebnis konnte auch bei Hüftoperationen festgestellt werden, die relativ häufig bei älteren PatientInnen nach Stürzen auftreten. Die Morbidität und Mortalität auf

ein Jahr gesehen zeigte zwischen regionaler und allgemeiner Anästhesie keinen signifikanten Unterschied. Es sind zwischen beiden Gruppen verhältnismäßig gleich viele Myokardinfarkte und Herzinsuffizienzen aufgetaucht sowie Transfusionen benötigt worden. (185)

Lokalanästhetika zeigen also im Vergleich zu Allgemeinanästhetika kaum kardiale Vorteile. Sie können falsch induziert sogar mehr Schaden wie Nutzen verursachen. Die verabreichten Mittel, wie z.B. Bupivacain, Ropivacain und Lidocain, sind Na⁺-Kanalblocker und können bei falscher Anwendung auch systemische Nebenwirkungen haben. Daraus resultieren Bradykardie, AV-Blockierungen, Abnahme des Herzzeitvolumens bis hin zur Reanimationspflicht. Lokalanästhetika kann man auch zur rückenmarksnahen Leitungsanästhesie nutzen. Dazu zählt neben der Spinalanästhesie die Peridural- / Epiduralanästhesie. Das Einführen eines Schmerzkatheters in den Periduralraum im thorakalen Bereich der Wirbelsäule kann die Efferenzen und Schmerzleitung in diesem Bereich vermindern. (12) Da Schmerzen bei Myokardischämien durch sympathische Afferenzen verursacht werden, kann ein epiduraler thorakaler Katheter eine gute Schmerzreduktion bei akuten Myokardischämien oder instabiler Angina pectoris aufzeigen. Bei PatientInnen mit instabiler Angina Pectoris konnten bessere Sauerstoffverhältnisse nachgewiesen werden. Ihre Herzfrequenz war reduziert, ebenso ihre Vor- und Nachlast. Die Myokardperfusion in stenotischen Gefäßen war nachweislich verbessert worden. (186) Dieser Effekt zeigt sich auch in unterschiedlichen Studien. Sie weisen eine verminderte postoperative Myokardinfarktrate bei Epiduralanalgesie mit einer Dauer von 24 – 72 Stunden auf, wobei der postoperative Tod trotzdem mit 3,3% ohne signifikanten Unterschied eingeht. (187) Gleiche Ergebnisse lieferte eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2019, die bestätigte, dass die Rate an Myokardinfarkten, Atemdepressionen und Vorhofflimmern sowie Vorhofflattern mit fallender Schmerzsymptomatik ebenfalls reduziert wurde. Jedoch zeigt sie ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität auf. (187,188)

Es muss bei der Entscheidung, ob ein Schmerzkatheter gelegt werden soll oder nicht, folgendes bedacht werden. Die Gesamtmortalität wird dadurch nicht gesenkt, sodass dies nicht die einzige Indikation sein sollte. Wenn, dann sollte der Eingriff von einem/einer erfahrenen Anästhesisten/Anästhesistin durchgeführt werden, da Nebenwirkungen, v.a. bei schon vorbelasteten PatientInnen, gravierend sein können. Durch falsche Applikation des Lokalanästhetikums kann es zu schwerwiegenden Reaktionen kommen. Die Hemmung des

Herzsympathikus führt bei der thorakalen Periduralanalgesie, die mit Lokalanästhetika durchgeführt wird, zu hämodynamischen Nachteilen mit Blutdruckabfall, etc. Dies lässt sich mit Verabreichung von mehr Opioiden und weniger Lokalanästhetika über den Katheter vermindern, wobei höhere Gaben von Opioiden mit einem höheren Risiko für Atemdepressionen einhergehen. Diese muss nicht gleich, sondern kann schleichend bzw. verzögernd einsetzen. Abgesehen davon sollte die Blutgerinnungsanamnese mit bedacht werden. (12) Daher sollten AnästhesistInnen in Rücksprache mit ChirurgInnen und v.a. mit den PatientInnen über das Vorgehen entscheiden, da es potenziell Vor- und Nachteile haben kann. Die Todesrate wird jedenfalls nachweislich nicht signifikant reduziert.

10 Schlussfolgerung

Die Geschichte der Anästhesie ist geprägt von lehrreichen Zufällen und dem unermüdlichen Drang von Wissenschaftlern nach bestmöglicher Durchführbarkeit einer Operation. Die Entdeckung der Wirkung von Lachgas und Äther war ein großer und wichtiger Meilenstein, der die Weiterentwicklung bis zur heutigen modernen und sicheren Allgemeinanästhesie ermöglichte. Das ideale Anästhetikum wurde jedoch noch nicht gefunden und so sind auch die heute eingesetzten Mittel nicht perfekt. Sie sind immer noch reich an Nebenwirkungen, die ihren Einsatz oft einschränken. Alle Anästhetika, mit Ausnahme von Etomidat und Ketamin, wirken sich kardiodepressiv aus. In den meisten Fällen kann dies durch Prävention gemildert werden. Tachykardien, Hypertonien, aber auch Änderungen des pH-Werts, Hypothermie, Anämie etc. gilt es zu vermeiden, da sie die myokardiale Sauerstoffversorgung verschlechtern. Im Allgemeinen stellt dies aber durch die meist einfache und simple Behandlung kein Problem dar. Viele eingesetzte Kombinationen gleichen die Schwächen des jeweils anderen aus. Das und die Bemühungen in der Entwicklung neuer Medikamente könnten für noch mehr Sicherheit sorgen. Die Anästhesie ist trotz allem für viele der perioperativen Komplikationen verantwortlich, obwohl die meisten abwendbar wären. Oft ist die Narkosetiefe falsch, die präoperative Einschätzung fehlerhaft oder die Durchführung zu hektisch, sodass Komplikationen sich häufen. Angst und emotionaler Stress vor einem operativen Eingriff sind wesentliche Faktoren, die die sympathische Reaktion des Körpers perioperativ stärken können. Sowohl ganz aktuell, wie aber auch schon vor knapp 60 Jahren aufgefallen, konnte bewiesen werden, dass die pharmakologische Behandlung dieser seelischen Belastung nicht die einzige Möglichkeit, sondern viel mehr ein Teil der Gesamtlösung darstellt. AnästhesistInnen sind daher angehalten, mehr Zeit für die PatientInnen aufzubringen, denn ausführliche Erklärungen und eine empathische Betreuung wirken sehr beruhigend. Ein reduzierter Stresspegel spiegelt meist eine bessere und einfachere Narkoseführung wieder. Dies ist im schnellen und arbeitsreichen Klinikalltag nicht immer möglich, zumal ein Krankenhaus nicht nur gesundheitliche, sondern auch wirtschaftliche Interessen verfolgt bzw. verfolgen muss. Anästhetika dürfen nicht zu schnell verabreicht werden, da sonst die Wirkungen und Nebenwirkungen verstärkt werden. Neben physiologischen spielen auch pathophysiologische Faktoren wie kardiale, nephrologische und hepatische Erkrankungen eine wesentliche Rolle, die es zu berücksichtigen gilt. Im besten Fall ist man durch eine

präzise Visite im Vorhinein darüber informiert. Die hämodynamischen Wirkungen von Anästhetika bei (kardial vorbelasteten) PatientInnen hängen in hohem Maße von der Technik, den Fähigkeiten und der Erfahrung der Arzneimittelverabreichung durch den Anästhesisten/ die Anästhesistin ab (z. B. langsame, fraktionierte Gabe gegenüber schnellem Bolus). Dosisanpassung und Injektionsgeschwindigkeit sind wahrscheinlich wichtiger als die Frage der Verwendung einzelner Medikamente, gleichwohl Etomidat in der Einleitung und Inhalationsanästhetika in der Aufrechterhaltung der Narkose geringe Vorteile aufzeigen. Ein Aufwärtstrend in der Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Risikofaktoren ist zu verzeichnen und die durchschnittliche Lebenserwartung der Bevölkerung steigt. Dies wird die Durchführung der Allgemeinanästhesie in der Zukunft nicht vereinfachen. Es erschwert jetzt schon eine richtige Anwendung der genutzten Risikoklassifikationen wie ASA und MET. Obwohl der Grundgedanke der ASA-Klassifikation in der statistischen Vergleichbarkeit lag, kann dieses Vorhaben aufgrund der vielen Variablen so nicht erfüllt werden. Gründe liefern u.a. die erst seit wenigen Jahren immer mehr an Bedeutung gewinnenden bzw. dazukommenden Volkskrankheiten. Diabetes mellitus und Adipositas sind in der Bevölkerung stark vertreten, die Hypertonie betrifft sogar jeden Dritten. Sie sind wesentliche Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und somit auch derartiger Komplikationen während einer Narkose. Erweiterungen und Anpassungen sollten bei der ASA-Klassifikation weiterhin mit bedacht werden. Man sollte diese neben den geläufigen Risikofaktoren auch mit Alter, Geschlecht, genetischer Prädisposition und Dauermedikation in Einklang bringen. Außerdem können die festgelegten Werte für den MET nicht mehr auf die heutige Bevölkerung projiziert werden. Abgesehen davon, dass höchstwahrscheinlich die Anfangsberechnung des Grundumsatzes falsch sein könnte, ist die Bevölkerung älter und schwerer geworden, mit Verschlechterung der allgemeinen Fitness. Eventuell können auch Medikamente wie z.B. Betablocker den Grundumsatz senken.

Die Heterogenität der Variablen in vielen Studien macht eine eindeutige Empfehlung oft sehr schwer. So ist die Datenlage, wie beispielsweise bei der Dauermedikation oder Prämedikation, weiterhin nicht eindeutig. Anfänge könnten gemacht werden, indem man universell nützliche Definitionen und Grenzwerte für bestimmte Sachverhalte festlegt (Beispiel intraoperative Hypotonie). Alles in allem zeigt die Anästhesie im Vergleich zur Vergangenheit deutlich weniger fatale, d.h. tödlich verlaufende Komplikationen, die noch deutlich seltener sein könnten, wenn man sich auf eindeutige und klare Studienergebnisse stützen könnte.

11 Literaturverzeichnis

1. Macintosh RR. Deaths under Anaesthetics. *Br J Anaesth*. Januar 1949;21(3):107–36.
2. Scott J, Baker PA. How did the Macintosh laryngoscope become so popular? *Pediatric Anesthesia*. 2009;19(s1):24–9.
3. Fasting S, Gisvold SE. Serious intraoperative problems — a five-year review of 83,844 anesthetics. *Can J Anesth/J Can Anesth*. Juni 2002;49(6):545–53.
4. Bainbridge D, Martin J, Arango M, Cheng D. Perioperative and anaesthetic-related mortality in developed and developing countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. September 2012;380(9847):1075–81.
5. Braz LG, Braz DG, Cruz DS da, Fernandes LA, Módolo NSP, Braz JRC. Mortality in anesthesia: a systematic review. *Clinics*. 2009;64(10):999–1006.
6. Striebel HW. *Die Anästhesie*. 4. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2019.
7. Dodds C. *General Anaesthesia: Practical Recommendations and Recent Advances*. *Drugs*. 1999;58(3):453–67.
8. Becker DE. Pharmacodynamic Considerations for Moderate and Deep Sedation. *Anesthesia Progress*. März 2012;59(1):28–42.
9. Kretz F-J, Schäffer J, Terboven T. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 6. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2016.
10. Larsen R, Annecke T, Fink T. *Anästhesie*. 11. überarbeitete Auflage. München: Elsevier; 2018.
11. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K, Schünke M. *Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 5. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
12. Striebel HW. *Anästhesie - Intensivmedizin - Notfallmedizin*. 8. Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2012.
13. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesth Analg*. November 2018;127(5):1246–58.
14. Buxton DW. The Use of Scopolamine, Morphine, Atropine, and Similar Drugs by Hypodermic Injection before Inhalation Anæsthesia. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1. März 1911;4(Sect_Anaesth):43–56.
15. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie*. 18. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2016.

16. Kehl F. Inhalationsanästhetika. In: Kochs E, Adams HA, Spies C, Anästhesiologie. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. S. 46–69.
17. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol.* Januar 2006;147(Suppl 1):72–81.
18. Simpson JY. Account of a New Anæsthetic Agent, as a Substitute for Sulphuric Ether in Surgery and Midwifery. *Am J Dent Sci.* Januar 1848;8(2):147–58.
19. Vinten-Johansen P, Brody H, Paneth N, Rachman S, Rip M, Herausgeber. Cholera, chloroform, and the science of medicine: a life of John Snow. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2003.
20. Johnstone M. The human cardiovascular response to fluothane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1956;28 (9):392–410.
21. Karow T, Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2018. 26. aktualisierte Auflage. Pulheim: Thomas Karow Verlag; 2017.
22. Grasshoff C, Drexler B, Rudolph U, Antkowiak B. Anaesthetic Drugs: Linking Molecular Actions to Clinical Effects. *CPD.* 1. Oktober 2006;12(28):3665–79.
23. Thiel H, Roewer N. Anästhesiologische Pharmakotherapie Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. 4. unveränderte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2021.
24. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous Oxide and the Inhalation Anesthetics. *Anesthesia Progress.* 1. Dezember 2008;55(4):124–31.
25. National Center for Biotechnology Information. Pubchem Compound Summary of CID 5206, Sevoflurane [Internet]. 2021 [zitiert 5. April 2021]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5206#section=2D-Structure>
26. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary of CID 3763, Isoflurane [Internet]. 2021 [zitiert 5. April 2021]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3763#section=2D-Structure>
27. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary of CID 42113, Desflurane [Internet]. 2021 [zitiert 5. April 2021]. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/42113#section=2D-Structure>
28. Wang H, Li P, Xu N, Zhu L, Cai M, Yu W, u. a. Paradigms and mechanisms of inhalational anesthetics mediated neuroprotection against cerebral ischemic stroke. *Medical Gas Research.* Dezember 2016;6(4):194–205.
29. De Hert SG. Volatile Anesthetics and Cardiac Function. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* März 2006;10(1):33–42.
30. Psychrembel-Redaktion. Psychrembel-Klinisches Wörterbuch. 268. aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin: De Gruyter; 2020.

31. Roberts M, Jagdish S. A History of Intravenous Anesthesia in War (1656-1988). *Journal of Anesthesia History*. Januar 2016;2(1):13–21.
32. López-Muñoz F, Ucha-Udabe R, Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dezember 2005;1(4):329–43.
33. Mion G. History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *Eur J Anaesthesiol*. September 2017;34(9):571–5.
34. López-Muñoz F, Álamo C, García-García P. The discovery of chlordiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *Journal of Anxiety Disorders*. Mai 2011;25(4):554–62.
35. Giese JL, Stanley TH. Etomidate: A New Intravenous Anesthetic Induction Agent. *Pharmacotherapy*. 10. September 1983;3(5):251–8.
36. Glen JB. Try, try, and try again: personal reflections on the development of propofol. *Br J Anaesth*. Juli 2019;123(1):3–9.
37. Welsch U, Kummer W, Deller T. *Histologie - Das Lehrbuch*. 5. Auflage. München: Elsevier Urban & Fischer; 2018.
38. Hering W, Fechner J, Schüttler J. Intravenöse Hypnotika/ Sedativa. In: Kochs E, Adams HA, Spies C, *Anästhesiologie*. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. S. 70–88.
39. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 8. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2020.
40. Huynh F, Mabasa VH, Ensom MHH. A Critical Review: Does Thiopental Continuous Infusion Warrant Therapeutic Drug Monitoring in the Critical Care Population? *Therapeutic Drug Monitoring*. April 2009;31(2):153–69.
41. Russo H, Bressolle F. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Thiopental: *Clinical Pharmacokinetics*. 1998;35(2):95–134.
42. Marik P. Propofol: Therapeutic Indications and Side-Effects. *CPD*. 1. November 2004;10(29):3639–49.
43. Sun W, Yu J, Lu G, Ye X, Fu J. Clinical therapeutic effects of lidocaine combination with flurbiprofen axetil for reducing propofol-induced pain in adults: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. Dezember 2020;99(52):e23844.
44. Dai Z-L, Cai X-T, Gao W-L, Lin M, Lin J, Jiang Y-X, u. a. Etomidate vs propofol in coronary heart disease patients undergoing major noncardiac surgery: A randomized clinical trial. *World J Clin Cases*. 26. Februar 2021;9(6):1293–303.
45. Gemperle M, Kapp W. Midazolam and anaesthesia. *Br J Clinical Pharmacology*. Februar 1983;16(S1):187S-190S.

46. Phillips W, Anderson A, Rosengreen M, Johnson J, Halpin J. Propofol Versus Propofol/Ketamine for Brief Painful Procedures in the Emergency Department: Clinical and Bispectral Index Scale Comparison. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. Dezember 2010;24(4):349–55.
47. Marland S, Ellerton J, Andolfatto G, Strapazzon G, Thomassen O, Brandner B, u. a. Ketamine: Use in Anesthesia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. Juni 2013;19(6):381–9.
48. Betcher AM. The Civilizing of Curare: A History of Its Development and Introduction Into Anesthesiology. *Anesthesia & Analgesia*. März 1977;56(2):305–19.
49. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*. Juli 2009;103(1):115–29.
50. Silbernagl S, Despopoulos A, Draguhn A. *Taschenatlas Physiologie*. 9. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
51. Hristovska A-M, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 14. August 2017;CD012763.
52. Roewer N, Thiel H. *Taschenatlas der Anästhesie*. 6. aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017.
53. Roewer NR, Thiel H, Wunder C. *Anästhesie compact: Leitfaden für die klinische Praxis*. 4. erweiterte und überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012.
54. Larijani Ge, Gratz I, Minassian Ss, Hughes DL, Afshar M, Karayannis Bn. Comparative evaluation of the neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium, pancuronium, atracurium, and vecuronium under isoflurane anesthesia. *Pharmacotherapy*. 1992;12(4):278–82.
55. Nasseri K, Shami S, Shirmohammadi M, Sarshivi F, Ghadami N. The effect of remifentanyl on succinylcholine induced changes in serum potassium and creatine kinase: a prospective randomized double blind study. *Acta Biomed*. 2017;88(3):276–80.
56. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, u.a. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. September 2014;35(35):2383–431.
57. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, Goldsmith CH, Levy WJ, Strunin L, u. a. Multicenter Study of General Anesthesia. II. Results. *Anesthesiology*. 1. Februar 1990;72(2):262–8.
58. Urwyler A, Scheidegger D. Arrhythmias and anaesthesia. *Baillière's Clinical Anaesthesiology*. Januar 1993;7(2):281–97.

59. Netter FH, Herausgeber. Netters Innere Medizin. 2. vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014.
60. Vogel F, Mutlak H, Kilger E. Häufige perioperative kardiovaskuläre und respiratorische Komplikationen. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B - Die Anästhesiologie. 4. komplett aktualisierte und überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer; S. 1047–63.
61. Nayeemuddin M, Pherwani AD, Asquith JR. Imaging and management of complications of central venous catheters. *Clinical Radiology*. Mai 2013;68(5):529–44.
62. Enoki T, Tsuchiya N, Shinomura T, Nomura R, Fukuda K. Effect of hypercapnia on arterial hypotension after induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. Mai 2005;49(5):687–91.
63. Kwak HJ, Lee JY, Lee JW, Kim HS, Hur HJ, Kim JY. Effect of Mild Hypercapnia on Lung Oxygenation in Sitting Position During Shoulder Arthroscopy Under General Anesthesia. *Med Sci Monit*. 16. Februar 2017;23:843–9.
64. Sharma S, Suthar OP, Tak ML, Thanvi A, Paliwal N, Karnawat R. Comparison of Esmolol and Dexmedetomidine for Suppression of Hemodynamic Response to Laryngoscopy and Endotracheal Intubation in Adult Patients Undergoing Elective General Surgery: A Prospective, Randomized Controlled Double-blinded Study. *Anesthesia, Essays and Researches*. März 2018;12(1):262–6.
65. Bidwai AV, Stanley TH, Bidwai VA. Blood pressure and pulse rate responses to extubation with and without prior topical tracheal anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*. September 1978;25(5):416–8.
66. Kim M-C, Yi J-W, Lee B-J, Kang J-M. Influence of hypercapnia on cardiovascular responses to tracheal intubation. *Journal of Critical Care*. Dezember 2009;24(4):627.e1-627.e5.
67. Meuwly C, Golanov E, Chowdhury T, Erne P, Schaller B. Trigeminal Cardiac Reflex: New Thinking Model About the Definition Based on a Literature Review. *Medicine*. Februar 2015;94(5):e484.
68. Doyle DJ, Mark PWS. Reflex bradycardia during surgery. *Can J Anaesth*. März 1990;37(2):219–22.
69. Joo Y, Shin B-S, Cho E-A, Kim D-K. Comparison of Desflurane and Sevoflurane Anaesthesia in Relation to the Risk of Vagally Mediated Reflex Bradycardia during Gastrectomy. *The Journal of International Medical Research*. August 2012;40(4):1492–8.
70. Roth JV, Braitman LE, Hunt LH. Induction techniques that reduce redistribution hypothermia: a prospective, randomized, controlled, single blind effectiveness study. *BMC Anesthesiol*. Dezember 2019;19(1):203.

71. Frank SM, Fleisher L, Breslow M, Higgins M, Olson K, Kelly S, u. a. Perioperative Maintenance of Normothermia Reduces the Incidence of Morbid Cardiac Events: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 9. April 1997;277(14):1127–34.
72. Yi J, Lei Y, Xu S, Si Y, Li S, Xia Z, u. a. Intraoperative hypothermia and its clinical outcomes in patients undergoing general anesthesia: National study in China. Wei H, Herausgeber. *PLoS ONE*. 8. Juni 2017;12(6):e0177221.
73. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild Intraoperative Hypothermia Increases Duration of Action and Spontaneous Recovery of Vecuronium Blockade during Nitrous Oxide-Isoflurane Anesthesia in Humans. *Anesthesiology*. 1. Mai 1991;74(5):815–9.
74. Leslie K, Sessler D, Bjorksten A, Moayeri A. Mild Hypothermia Alters Propofol Pharmacokinetics and Increases the Duration of Action of Atracurium. *Anesthesia & Analgesia*. Mai 1995;80(5):1007–14.
75. Ongewe A, Mung'ayi V, Bal R. Effect of low-dose ketamine versus fentanyl on attenuating the haemodynamic response to laryngoscopy and endotracheal intubation in patients undergoing general anaesthesia: a prospective, double-blinded, randomised controlled trial. *African Health Sciences*. September 2019;19(3):2752–63.
76. Komatsu R, Turan AM, Orhan-Sungur M, McGuire J, Radke OC, Apfel CC. Remifentanyl for general anaesthesia: a systematic review. *Anaesthesia*. 1. Dezember 2007;62(12):1266–80.
77. Cozanitis DA, Dundee JW, Khan MM. Comparative study of atropine and glycopyrrolate on suxamethonium-induced changes in cardiac rate and rhythm. *Br J Anaesth*. März 1980;52(3):291–3.
78. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular Responses to Sevoflurane: A Review. *Anesthesia & Analgesia*. Dezember 1995;81(6S):S11-22.
79. Weiskopf RB. Cardiovascular effects of desflurane in experimental animals and volunteers. *Anaesthesia*. Oktober 1995;50(s10):14–7.
80. Huneke R, Fassl J, Rossaint R, Luckhoff A. Effects of volatile anesthetics on cardiac ion channels. *Acta Anaesthesiol Scand*. Mai 2004;48(5):547–61.
81. Herold G. *Innere Medizin 2018*. Köln: Gerd Herold; 2018.
82. Piper W. *Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems*. *Innere Medizin*. 2013;1–180.
83. Kim SH, Park SY, Chae WS, Jin HC, Lee JS, Kim YI. Effect of desflurane at less than 1 MAC on QT interval prolongation induced by tracheal intubation. *Br J Anaesth*. Februar 2010;104(2):150–7.
84. Kleinsasser A, Loeckinger A, Lindner KH, Keller C, Boehler M, Puehringer F. Reversing sevoflurane-associated Q-Tc prolongation by changing to propofol: *Forum. Anaesthesia*. März 2001;56(3):248–50.

85. Flake F, Lutomsky B. *Medikamente in der Notfall- und Intensivmedizin*. 3. Auflage. München: Urban & Fischer; 2003.
86. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, u. a. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 1. Januar 2017;126(1):47–65.
87. Gu W-J, Hou B-L, Kwong JSW, Tian X, Qian Y, Cui Y, u. a. Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: A meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cardiology*. Mai 2018;258:68–73.
88. Römer M, Krieg H, Krimphove M, Birnbaum J. Unfallchirurgie. In: Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H, JKox W SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie. Stuttgart: Thieme; 2013. S. 302–42.
89. Lee T-C, Yang L-C, Chen H-J. Effect of Patient Position and Hypotensive Anesthesia on Inferior Vena Caval Pressure: *Spine*. April 1998;23(8):941–7.
90. Cooper A, Tempe D, Sinha SK, Tomar AS, Akhter M, Gupta BK, u. a. Hypotension after the release of aortic cross clamp in patients undergoing open heart surgery. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. September 1993;9(2):100–2.
91. Pitto RP, Koessler M, Kuehle JW. Comparison of fixation of the femoral component without cement and fixation with use of a bone-vacuum cementing technique for the prevention of fat embolism during total hip arthroplasty. A prospective, randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am*. Juni 1999;81(6):831–43.
92. Vimala S, Arulvelan A. Sudden Bradycardia and Hypotension in Neurosurgery: Trigemino-cardiac Reflex (TCR) and More. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. April 2016;28(2):175–6.
93. Prabhakar H, Anand N, Chouhan RS, Bithal PK. Sudden asystole during surgery in the cerebellopontine angle. *Acta Neurochir (Wien)*. Juni 2006;148(6):699–700.
94. Hemmes S, Game de Abreu M, Pelosi P, Schultz M. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. August 2014;384(9942):495–503.
95. Di Leo E, Delle Donne P, Calogiuri GF, Macchia L, Nettis E. Focus on the agents most frequently responsible for perioperative anaphylaxis. *Clin Mol Allergy*. Dezember 2018;16(1):16.
96. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, u. a. Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg*. Oktober 1993;77(4 Suppl):S21-9.
97. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, u. a. Predictors of Hypotension After Induction of General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. September 2005;101(3):622–8.

98. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation. *Anaesthesia*. 1988;43(s1):32–6.
99. Thwaites A, Edmonds S, Smith I. Inhalation induction with sevoflurane: a double-blind comparison with propofol. *Br J Anaesth*. April 1997;78(4):356–61.
100. Correa CMN, Sudo GZ, Sudo RT. Hemodynamic Effects of Atracurium and Cisatracurium and the Use of Diphenhydramine and Cimetidine. *Brazilian J Anaesth*. Januar 2010;60(1):52–63.
101. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, u. a. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 1. August 2015;123(2):307–19.
102. Beyer K, Taffé P, Halfon P, Pittet V, Pichard S, Haller G, u. a. Hypertension and intra-operative incidents: a multicentre study of 125 000 surgical procedures in Swiss hospitals. *Anaesthesia*. Mai 2009;64(5):494–502.
103. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *VHRM*. Juni 2008;Volume 4:615–27.
104. Fontes ML, Varon J. Perioperative Hypertensive Crisis: Newer Concepts. *International Anesthesiology Clinics*. 2012;50(2):40–58.
105. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, u. a. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7. April 2021;42(14):1289–367.
106. Mangano DT. Perioperative Cardiac Morbidity. *Anesthesiology*. 1. Januar 1990;72(1):153–84.
107. Khan J, Alonso-Coello P, Devereaux PJ. Myocardial injury after noncardiac surgery. *Current Opinion in Cardiology*. Juli 2014;29(4):307–11.
108. Hu Y, Yang X, Zhang L, Wu X, Liu AY, Boscarino JA, u. a. Perioperative diltiazem or nitroglycerin in on-pump coronary artery bypass: A systematic review and network meta-analysis. *Siontis GCM, Herausgeber. PLoS ONE*. 30. August 2018;13(8):e0203315.
109. Krämer M, Bosse G, Breuer P, Krimphove M, Melzer-Gratzke C, Kastrup M. Allgemeines - Präoperative Visite. In: Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H, JKox W SOPs in Anästhesiologie und Schmerztherapie. Stuttgart: Thieme; 2013. S. 24–9.
110. Wilhelm W, Herausgeber. *Praxis der Anästhesiologie*. 1. Auflage. Berlin: Springer; 2018.

111. Halm EA, Browner W, Tubau J, Tateo I, Mangano D. Echocardiography for Assessing Cardiac Risk in Patients Having Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med.* 15. September 1996;125(6):433–41.
112. Jeger RV, Probst C, Arsenic R, Lippuner T, Pfisterer ME, Seeberger MD, u. a. Long-term prognostic value of the preoperative 12-lead electrocardiogram before major noncardiac surgery in coronary artery disease. *American Heart Journal.* Februar 2006;151(2):508–13.
113. Livhits M, Gibbons MM, de Virgilio C, O’Connell JB, Leonardi MJ, Ko CY, u. a. Coronary Revascularization after Myocardial Infarction Can Reduce Risks of Noncardiac Surgery. *Journal of the American College of Surgeons.* Juni 2011;212(6):1018–26.
114. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Goldman S, Krupski WC, Littooy F, u. a. Coronary-Artery Revascularization before Elective Major Vascular Surgery. *N Engl J Med.* 30. Dezember 2004;351(27):2795–804.
115. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen. Präoperative Evaluation erwachsener Patienten vor elektiven, nicht herz-thoraxchirurgischen Eingriffen Gemeinsame Empfehlung der DGAI, DGCH und DGIM. *Anästh Intensivmed* 2017(58):349–64.
116. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, u. a. Multifactorial Index of Cardiac Risk in Noncardiac Surgical Procedures. *N Engl J Med.* 20. Oktober 1977;297(16):845–50.
117. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, u. a. Derivation and Prospective Validation of a Simple Index for Prediction of Cardiac Risk of Major Noncardiac Surgery. *Circulation.* 7. September 1999;100(10):1043–9.
118. Bronheim RS, Oermann EK, Bronheim DS, Caridi JM. Revised Cardiac Risk Index as a Predictor for Myocardial Infarction and Cardiac Arrest Following Posterior Lumbar Decompression. *Spine.* 1. Februar 2019;44(3):E187–93.
119. Hoftman N, Prunean A, Dhillon A, Danovitch GM, Lee MS, Gritsch HA. Revised Cardiac Risk Index (RCRI) Is a Useful Tool for Evaluation of Perioperative Cardiac Morbidity in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 15. Oktober 2013;96(7):639–43.
120. Byrne NM, Hills AP, Hunter GR, Weinsier RL, Schutz Y. Metabolic equivalent: one size does not fit all. *Journal of Applied Physiology.* September 2005;99(3):1112–9.
121. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *N Engl J Med.* 14. März 2002;346(11):793–801.
122. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, u. a. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* September 1989;64(10):651–4.

123. Savage PD, Toth MJ, Ades PA. A Re-examination of the Metabolic Equivalent Concept in Individuals With Coronary Heart Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. Mai 2007;27(3):143–8.
124. Cuvillon P, Nouvellon E, Marret E, Albaladejo P, Fortier L-P, Fabbro-Perray P, u. a. American Society of Anesthesiologists' Physical Status system: a multicentre Francophone study to analyse reasons for classification disagreement. *EJA*. Oktober 2011;28(10):742–7.
125. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*. 1. Mai 1941;2(3):281–4.
126. ASA Physical Status Classification System. Developed By: Committee on Economics Last Amended: December 13, 2020 (original approval: October 15, 2014) [Internet]. [zitiert 10. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
127. ACS Risk Calculator - Patient Information [Internet]. [zitiert 10. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://riskcalculator.facs.org/RiskCalculator/PatientInfo.jsp>
128. Moses DA, Johnston LE, Tracci MC, Robinson WP, Cherry KJ, Kern JA, u. a. Estimating risk of adverse cardiac event after vascular surgery using currently available online calculators. *Journal of Vascular Surgery*. Januar 2018;67(1):272–8.
129. Davenport DL, Bowe EA, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer RM. National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Risk Factors Can Be Used to Validate American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA PS) Levels. *Annals of Surgery*. Mai 2006;243(5):636–44.
130. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, u. a. Development and Validation of a Risk Calculator for Prediction of Cardiac Risk After Surgery. *Circulation*. 26. Juli 2011;124(4):381–7.
131. Gupta Perioperative Risk for Myocardial Infarction or Cardiac Arrest (MICA) [Internet]. MDCalc. [zitiert 13. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/gupta-perioperative-risk-myocardial-infarction-cardiac-arrest-mica>
132. Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J, u. a. Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *J Gen Intern Med*. April 2019;34(4):559–66.
133. POISE Study Group, Devereaux P, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, u. a. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. Mai 2008;371(9627):1839–47.
134. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Mamidi DK, Gutierrez B, Benjamin EM. Perioperative Beta-Blocker Therapy and Mortality after Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 28. Juli 2005;353(4):349–61.

135. Kim BS, Eom S-Y, Kim SH, Hwang HK, Park J-S, Kim W, u. a. Effect of Pre-
Procedural Beta-Blocker on Clinical Outcome after Percutaneous Coronary
Intervention in Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J.* 30. November
2019;60(6):1284–92.
136. Lefrandt JD, Heitmann J, Sevre K, Castellano M, Hausberg M, Fallon M, u. a.
Contrasting effects of verapamil and amlodipine on cardiovascular stress responses
in hypertension. *Br J Clinical Pharmacology.* Dezember 2001;52(6):687–92.
137. Lee SM, Takemoto S, Wallace AW. Association between Withholding Angiotensin
Receptor Blockers in the Early Postoperative Period and 30-day Mortality.
Anesthesiology. 1. August 2015;123(2):288–306.
138. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, u. a.
Withholding *versus* Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or
Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 1.
Januar 2017;126(1):16–27.
140. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, Krenning B, Westerhout CM, Schinkel AFL,
u. a. Statins Are Associated With a Reduced Incidence of Perioperative Mortality in
Patients Undergoing Major Noncardiac Vascular Surgery. *Circulation.* 15. April
2003;107(14):1848–51.
141. Noordzij PG, Poldermans D, Schouten O, Schreiner F, Feringa HHH, Dunkelgrun
M, u. a. Beta-blockers and statins are individually associated with reduced mortality
in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Coron Artery Dis.* Februar
2007;18(1):67–72.
142. Khan NA, Campbell NR, Frost SD, Gilbert K, Michota FA, Usmani A, u. a. Risk of
Intraoperative Hypotension with Loop Diuretics: A Randomized Controlled Trial.
The American Journal of Medicine. November 2010;123(11):1059.e1-1059.e8.
143. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, u. a.
Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 17. April
2014;370(16):1494–503.
144. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KMF, Henderson WG, Maddox TM.
Risk of Major Adverse Cardiac Events Following Noncardiac Surgery in Patients
With Coronary Stents. *JAMA.* 9. Oktober 2013;310(14):1462–72.
145. Schulman JM, Majeed A, Mattsson E, Schulman S, Holmström M, Ågren A.
Strategies and outcomes of periprocedural bridging therapy with low-molecular-
weight heparin in patients with mechanical heart valves. *J Thromb Thrombolysis.* 1.
November 2015;40(4):430–6.
146. Daniels PR, McBane RD, Litin SC, Ward SA, Hodge DO, Dowling NF, u. a. Peri-
procedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve
patients. *Thrombosis Research.* Juli 2009;124(3):300–5.
147. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH,
u. a. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa
Inhibitors. *N Engl J Med.* 4. April 2019;380(14):1326–35.

148. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, u. a. Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. *Diabetes Care*. 1. August 2010;33(8):1783–8.
149. Metformin-ratiopharm 500 mg/850 mg/1000 mg Fachinformation [Internet]. 2020 [zitiert 19. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Metformin-ratiopharm%20500%20mg850%20mg1000%20mg%20Filmtabletten%20-%203.pdf?pzn=189730>
150. Feldman SA. A comparative study of four premedications. *Anaesthesia*. April 1963;18(2):169–84.
151. Jamison RN, Parris WCV, Maxson WS. Psychological factors influencing recovery from outpatient surgery. *Behaviour Research and Therapy*. 1987;25(1):31–7.
152. Jeon S, Lee H-J, Do W, Kim H-K, Kwon J-Y, Hwang BY, u. a. Randomized controlled trial assessing the effectiveness of midazolam premedication as an anxiolytic, analgesic, sedative, and hemodynamic stabilizer. *Medicine (Baltimore)*. August 2018;97(35):e12187.
153. Sriramka B, Mallik D, Singh J, Khetan M. Effect of hand-holding and conversation alone or with midazolam premedication on preoperative anxiety in adult patients—A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth*. Februar 2021;65(2):128–32.
154. Sun G-C, Hsu M-C, Chia Y-Y, Chen P-Y, Shaw F-Z. Effects of age and gender on intravenous midazolam premedication: a randomized double-blind study. *Br J Anaesth*. November 2008;101(5):632–9.
155. Lee JM, Min G, Keum B, Lee JM, Kim SH, Choi HS, u. a. Using Etomidate and Midazolam for Screening Colonoscopies Results in More Stable Hemodynamic Responses in Patients of All Ages. *Gut Liver*. November 2019;13(6):649–57.
156. Choi GJ, Kang H, Baek CW, Jung YH, Ko JS. Etomidate versus propofol sedation for electrical external cardioversion: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2. November 2018;34(11):2023–9.
157. Hannam JA, Mitchell SJ, Cumin D, Frampton C, Merry AF, Moore MR, u. a. Haemodynamic profiles of etomidate vs propofol for induction of anaesthesia: a randomised controlled trial in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth*. Februar 2019;122(2):198–205.
158. Swanson E, Fosnocht D, Jensen S. Comparison of etomidate and midazolam for prehospital Rapid-sequence intubation. *Prehosp Emerg Care*. Juli 2004;8(3):273–9.
159. Choi YF, Wong T, Lau C. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emerg Med J*. 1. November 2004;21(6):700–2.
160. Cheong KF, Choy JML. Sevoflurane-fentanyl versus etomidate-fentanyl for anesthetic induction in coronary artery bypass graft surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. August 2000;14(4):421–4.

161. Landoni G, Lomivorotov VV, Neto CN, Monaco F, Pasyuga VV, Bradic N, u. a. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 19. März 2019;380(13):1214–25.
162. Landoni G, Guarracino F, Cariello C, Franco A, Baldassarri R, Borghi G, u. a. Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth*. Dezember 2014;113(6):955–63.
163. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, u. a. Sevoflurane but Not Propofol Preserves Myocardial Function in Coronary Surgery Patients. *Anesthesiology*. 1. Juli 2002;97(1):42–9.
164. Likhvantsev V, Landoni G, Levikov D, Grebenchikov O, Skripkin Y, Cherpakov R. Sevoflurane Versus Total Intravenous Anesthesia for Isolated Coronary Artery Bypass Surgery With Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1. Oktober 2016;30(5):1221–7.
165. Richebé P, Rivalan B, Baudouin L, Sesay M, Sztark F, Cros A-M, u. a. Comparison of the anaesthetic requirement with target-controlled infusion of propofol to insert the laryngeal tube vs. the laryngeal mask. *Eur J Anaesthesiol*. November 2005;22(11):858–63.
166. Lemoel F, Contenti J, Giolito D, Boiffier M, Rapp J, Istria J, u. a. Adverse Events With Ketamine Versus Ketofol for Procedural Sedation on Adults: A Double-blind, Randomized Controlled Trial. *Academic Emergency Medicine*. 2017;24(12):1441–9.
167. Ferguson I, Bell A, Treston G, New L, Ding M, Holdgate A. Propofol or Ketofol for Procedural Sedation and Analgesia in Emergency Medicine—The POKER Study: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. November 2016;68(5):574-582.e1.
168. Smischney NJ, Beach ML, Loftus RW, Dodds TM, Koff MD. Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: A randomized, controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg*. Juli 2012;73(1):94–101.
169. Baykal Tural Z, Gulec H, Derelı N, Babayığıt M, Kurtay A, Inceoz H, u. a. Propofol-ketamine combination: a choice with less complications and better hemodynamic stability compared to propofol? On a prospective study in a group of colonoscopy patients. *Ir J Med Sci*. 1. August 2016;185(3):699–704.
170. Baradari AG, Alipour A, Habibi MR, Rashidaei S, Zeydi AE. A randomized clinical trial comparing hemodynamic responses to ketamine-propofol combination (ketofol) versus etomidate during anesthesia induction in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Arch Med Sci*. August 2017;13(5):1102–10.

171. Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part I. Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 1. April 2020;132(4):636–51.
172. Doi M, Hirata N, Suzuki T, Morisaki H, Morimatsu H, Sakamoto A. Safety and efficacy of remimazolam in induction and maintenance of general anesthesia in high-risk surgical patients (ASA Class III): results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group comparative trial. *J Anesth*. 1. August 2020;34(4):491–501.
173. Doi M, Morita K, Takeda J, Sakamoto A, Yamakage M, Suzuki T. Efficacy and safety of remimazolam versus propofol for general anesthesia: a multicenter, single-blind, randomized, parallel-group, phase IIb/III trial. *J Anesth*. 1. August 2020;34(4):543–53.
174. Sneyd JR, Rigby-Jones AE, Cross M, Tominaga H, Shimizu S, Ohkura T, u. a. First Human Administration of MR04A3: A Novel Water-soluble Nonbenzodiazepine Sedative. *Anesthesiology*. 1. Februar 2012;116(2):385–95.
175. Wijesundera DN, Naik JS, Scott Beattie W. Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: *Am J Med*. Juni 2003;114(9):742–52.
176. Oliver MF, Goldman L, Julian DG, Holme I, for the Mivazerol Trial Investigators Research Group. Effect of Mivazerol on Perioperative Cardiac Complications during Non-cardiac Surgery in Patients with Coronary Heart Disease: the European Mivazerol Trial (EMIT). *Anesthesiology*. 1. Oktober 1999;91(4):951–61.
177. Soliman R, Zohry G. The myocardial protective effect of dexmedetomidine in high-risk patients undergoing aortic vascular surgery. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4):606–13.
178. Mangano D, Martin E, Motsch J, Ott E, Van Aken H, Van Hemelrijck J, u. a. Perioperative sympatholysis. Beneficial effects of the alpha 2-adrenoceptor agonist mivazerol on hemodynamic stability and myocardial ischemia. McSPI--Europe Research Group. *Anesthesiology*. Februar 1997;86(2):346–63.
179. Sanchez Munoz M, De Kock M, Forget P. What is the place of clonidine in anesthesia? Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 1. Mai 2017;38:140–53.
180. Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of Perioperative Systemic α_2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology*. 1. Juni 2012;116(6):1312–22.
181. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective Randomized Controlled Trial of Robotic versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Perioperative and Pathologic Results. *European Urology*. Februar 2010;57(2):196–201.

182. Parsons JK, Bennett JL. Outcomes of Retropubic, Laparoscopic, and Robotic-Assisted Prostatectomy. *Urology*. August 2008;72(2):412–6.
183. Yanagawa F, Perez M, Bell T, Grim R, Martin J, Ahuja V. Critical Outcomes in Nonrobotic vs Robotic-Assisted Cardiac Surgery. *JAMA Surg*. 1. August 2015;150(8):771–7.
184. Bode RH, Lewis KP, Zarich SW, Pierce ET, Roberts M, Kowalchuk GJ, u. a. Cardiac Outcome after Peripheral Vascular Surgery. *Anesthesiology*. 1. Januar 1996;84(1):3–13.
185. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. April 2000;84(4):450–5.
186. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Pontén J, Waagstein F, u. a. Effects of Thoracic Epidural Anesthesia on Coronary Arteries and Arterioles in Patients with Coronary Artery Disease. *Anesthesiology*. 1. November 1990;73(5):840–7.
187. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural Analgesia Reduces Postoperative Myocardial Infarction: A Meta-Analysis: *Anesthesia & Analgesia*. Oktober 2001;93(4):853–8.
188. Guay J, Kopp S. Epidural analgesia for adults undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Cochrane Database Syst Rev*. 1. März 2019;3(3):CD006715.