

# Hypnotika



Dr. Daniel Rainer  
Bezirkskrankenhaus Schwaz

ANÄSTHESIE FORUM









ALPBACH

---

**REPETITORIUM**

---

gal						
		altnord. Sagen- samm- lung		Frauen- name		Name des Fuchses in der Fabel
früheres Narkose- mittel						
			griech. Vorsilbe: Volks..., Völker...		erster dt. Bundes- präsident (Theodor) †	
Fi	ddt in					





gal						
		altnord. Sagen- samm- lung		Frauen- name		Name des Fuchses in der Fabel
früheres Narkose- mittel	H	A	M	M	E	R
			griech. Vorsilbe: Volks..., Völker...		erster dt. Bundes- präsident (Theodor) †	
Fi						
	ddt in					



# Das ideale Anästhetikum



- Physikalisch, pharmazeutisch
- Pharmakokinetisch
- Pharmakodynamisch

# Das ideale Anästhetikum



- wasserlöslich
- keine Vorbereitung
- stabil Luft / Licht
- lange Haltbarkeit bei RT
- no bacterial growth
- kompatibel mit anderen Substanzen
- möglichst keine additiven Substanzen
- Schneller Onset
- Keine kumulativen Effekte
- Infusion
- Schnelle und vorhersehbare Erholung
- Metabolisierung zu inaktiven Substanzen
- Sicher bei Leber und Nieren Insuffizienz
- keine Schmerzen bei Injektion
- Extravasat
- Geringe Potenz bei geringer Menge
- Perfekte Anästhesie in one arm brain circulation induziert bei
- Analgetisch / antiemetisch
- kein erhöhter intrakranieller Blutfluss
- Keine kardinale respiratorische Depression
- Keine Histaminfreisetzung
- Sicher in Schwangerschaft / Kinder
- Nicht teratogen

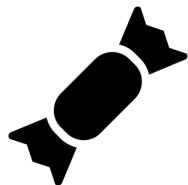
# Das ideale Anästhetikum



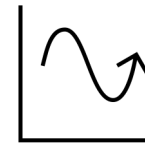
# Das ideale Anästhetikum



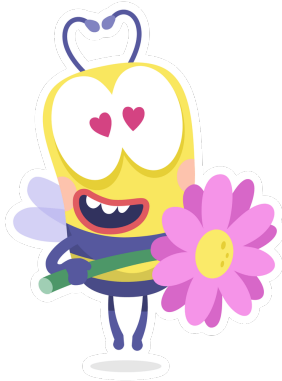
- wasserlöslich
- keine Vorbereitung
- stabil Luft / Licht
- lange Haltbarkeit bei RT
- no bacterial growth
- kompatibel mit anderen Flüssigkeiten
- möglichst keine additiven Substanzen



- Schneller Onset
- Keine kumulativen Effekte bei Infusion
- Schnelle und vorhersagbare Erholung
- Metabolisierung zu inaktiven Substanzen
- Sicher bei Leber und Nieren Insuffizienz



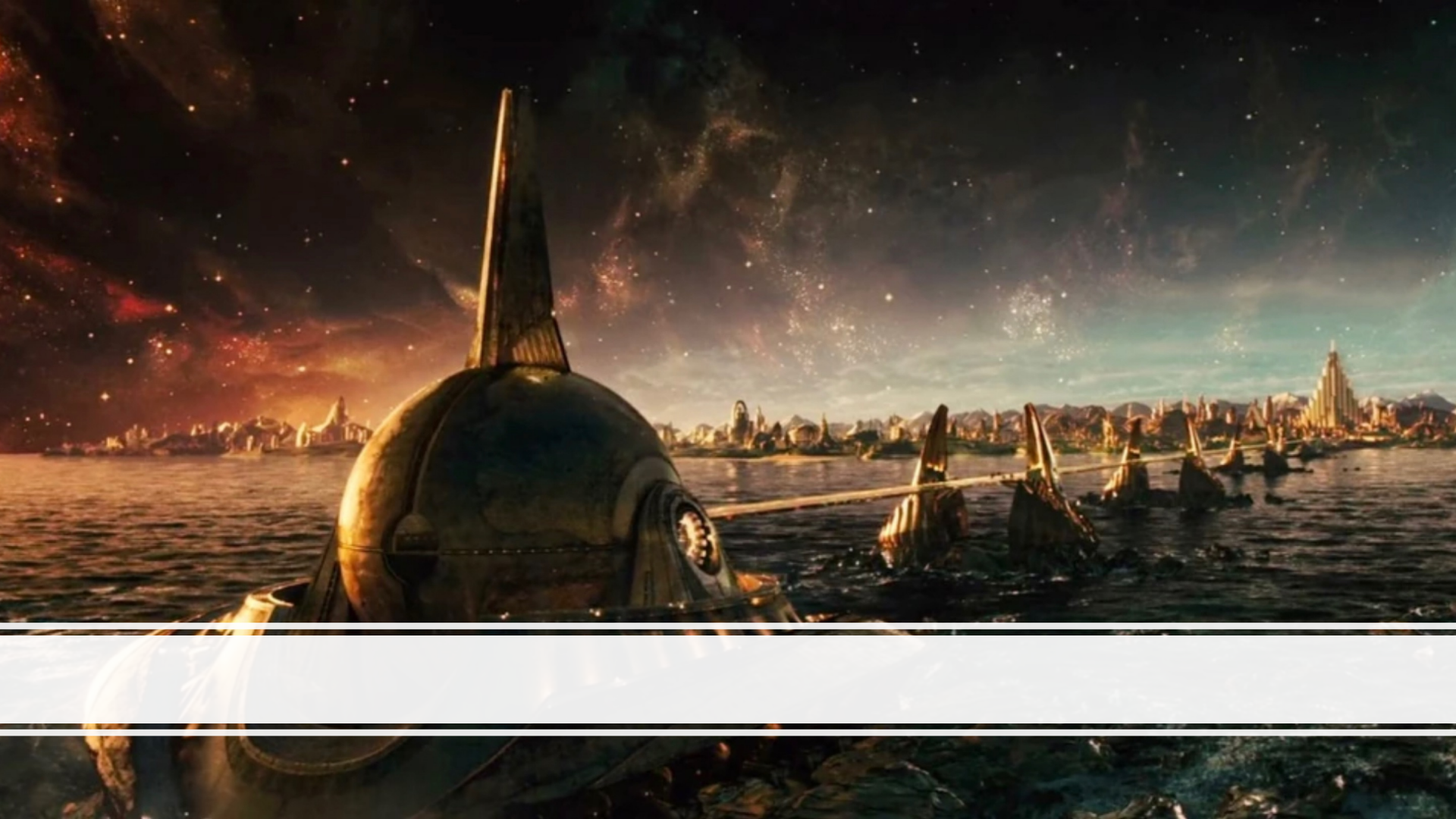
- keine Schmerzen bei Injektion
- Extravasat
- Große Potenz bei geringer Menge
- Induziert Anästhesie in one arm brain circulation time
- Analgetisch / antiemetisch
- Kein erhöhter intrakranieller Blutfluss
- Keine kardiale respiratorische Depression
- Keine Histaminfreisetzung
- Sicher in Schwangerschaft / Kinder
- Nicht teratogen









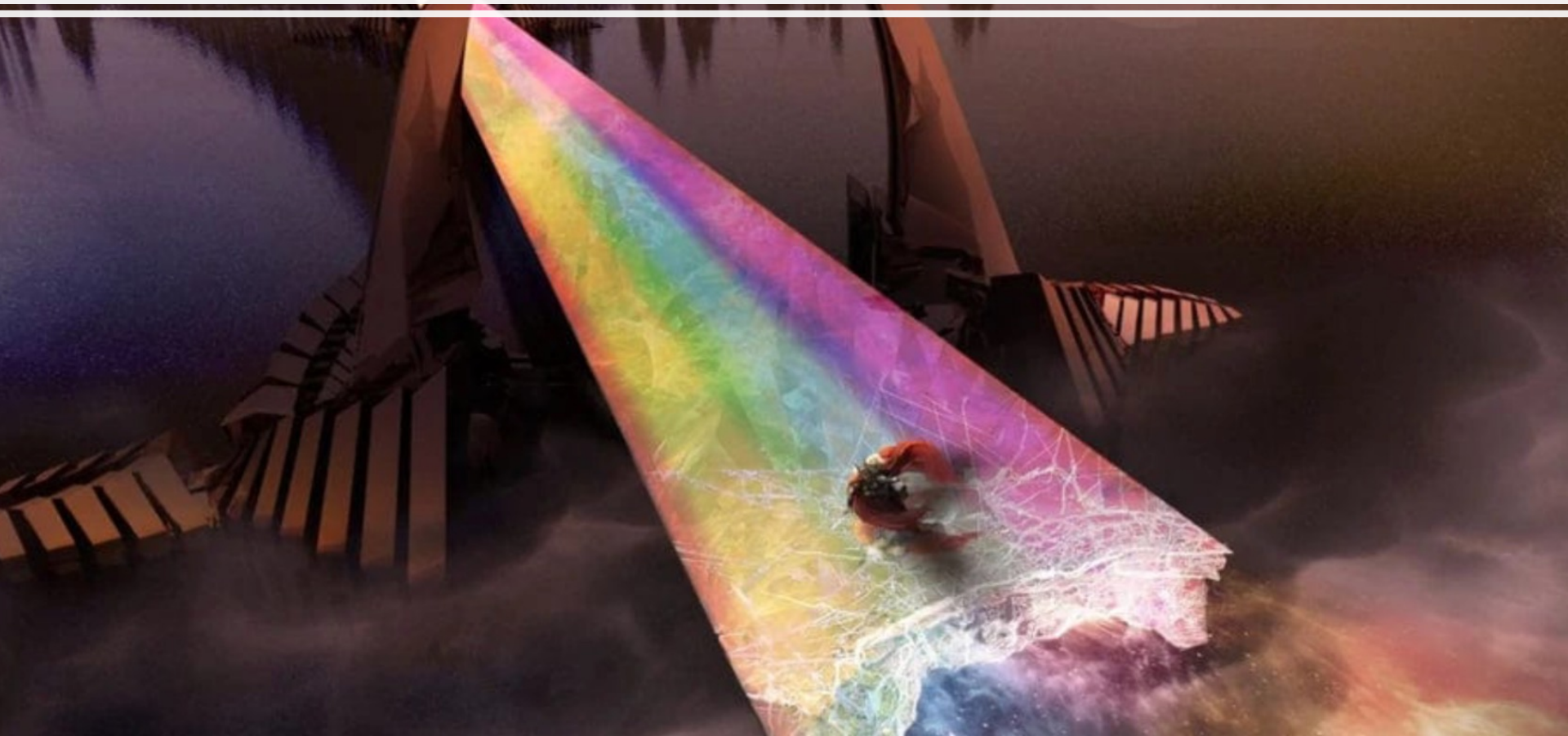




GAte B Bridge to Asgard



**DREI**





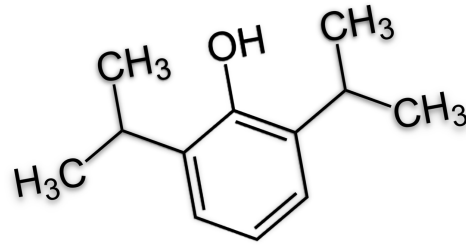
# GABA- Rezeptor



- Wichtigster inhibitorischer Neurotransmitter (ligand ION)
- Vermittelter CL- Einstrom (Hyperpolarisation)
- 3 Subtypen des Rezeptorkomplexes (GABA<sub>A</sub> relevant)
- Höchste Dichte an 3 Stellen im ZNS: Hippo/Mesenc/Cort.
- Unter Einheiten ( alpha, beta und gamma)
- Biogenes Amin ist die L - Glutamin



# Propofol - pharmazeutisch



- 1977 synthetisiert Kay u. Rolly, 1989 klinisch eingeführt, Alkylphenolderivat; 2,6 Diisopropylphenol;
- Wirksubstanz in Öl Wasser Emulsion (Soja 10%, Eiphosphatid 1,2 %, Glycerin 2,5 %, wasserunlöslich, pH Wert 7, beim RT stabil und licht unempfindlich;
- Additive Substanzen: Natriumhydroxid und Natriumoleat
- 1 % und 2 % Lösung, Gefahr der bakt. Kontamination 6 Stunden
- Vegetarische Form von Propofol





Editorial | [Free Access](#)

## Food, fads, allergies and anaphylaxis with propofol

B. J. Anderson  J. Sinclair

First published: 28 June 2019 | <https://doi.org/10.1111/anae.14749>

This editorial accompanies an article by Sommerfield et al., *Anaesthesia* 2019; **74**: 1

You can respond to this article at <http://www.anaesthesiacorrespondence.com>

### Zulassungsbeschränkungen:

Narkoseeinleitung < 1. Lebensmonat

Sedierung < 16 Jahren



# Propofol- pharmakokinetisch



- Wirkbeginn Bolusgabe < 1 min. rasche Umverteilung (Kompartiment Modell)
- Wirkdauer 5 – 7 Minuten; HWZ zur Elimination 1h;
- Kontextsensitive HWZ;
- Proteinbindungsrate 98%;
- Hepatische (Glucuronidierung) und extrahepatische Metabolisierung
- Metabolite hypnotisch unwirksam / hauptsächlich renal ausgeschieden

# Propofol- pharmakodynamisch



- Zusätzlich zu GABA<sub>A</sub> Wirkung ? ...
- Telencephale Wirkung
- Hypnotisch , keine Analgesie
- Senkung ICP und CPP / intraokulärer Druck  
„Konvulsionskontroverse“
- Apnoe, Reflexdämpfung im Hypopharynx
- Propofol bei Porphyrie ist sicher !



# Propofol - pharmakodynamisch



- Negative Inotropie und Vasodilatation
- Bradycardie
- Leber /Niere: keine Auswirkungen
- Antiemetisch
- Paravasat, Injektionsschmerz
  
- KI: Schock, dekomp. Herzinsuffizienz, Propofolallergie,

# Unser Superheld Propofol alias Thor



- **T**elencephal **H**ypnotisch **O**nset **R**apid
- Großes Verteilungsvolumen
- Schnelle Selbstheilung (Kontext. HWZ)
- **Mjöl**nir
- **Mjö** einer Ampulle steigt das Risiko einer **Inir**
- Laktatazidose , Niereninsuffizienz und Rhabdomyolyse
- ***Vorbeugen:** nicht länger als 7 Tage, nicht höher als 4 mg/kg/h*





# Thiopental- pharmazeutisch



- Erstmals 1864 von Adolf Ritter hergestellt;
- Derivate der Barbitursäure (können nicht BH Schranke passieren)
- Als Pulver, Auflösung in Aqua oder NaCl, dann 2,5 % ige Lösung ;
- Stark alkalisch pH Wert 10-11, **CAVE Paravasat**
- Weder mit Ringer Lactat noch anderen saure Lösungen darf Thiopental gemischt werden;



## Thiopental - pharmakokinetisch



- Schneller Wirkungseintritt (10-20 Sekunden)
- Proteinbindungsrate 90 %
- Schnelle Umverteilung , damit schnelle An und -Abflutung
- Hypnotische Wirkung ca. 10-15 Minuten
- > Niedrig, >hoch, > weitere Dosissteigerung
- durch hohe Fettlöslichkeit und hohes Verteilungsvolumen ergibt sich eine hohe kontextsens. HWZ;
- Hepatische Metabolisierung, Ausscheidung renal

# Thiopental – pharmakodynamisch



- GABA<sub>A</sub>, Hemmung des AMPA Rezeptors;
- Haupt - Angriffspunkt Thalamus,
- Wirkung Holenzephal – zerebrale Vasokonstriktion, BURST
- Die “Analgesie Kontroverse”
- Narkotikum , bei hoher Dosierung ;
- zentrale Atemdepression / Atemstillstand (Laryngospasmus ; Bronchosp.)
- Negativ Inotrop und Vasodilatation CAVE : Myasthenia,
- **Thiopental ist absolut kontraindiziert bei Porphyrie !!!!**
- KI: Porphyrie, Schock, KHK, Status Asthmaticus, Hypovolämie,

# Unser Held Thiopental alias Captain America



- Pearl Harbor 1941
- **C** 2 an Schwefel ,
- **A**lkalisch
- **P**aravasat /Porphyrin CAVE !!
- **T**hiobarbitat
- **A**TP Verbrauch reduziert durch Senkung O<sub>2</sub> Exkretion
- **I**CP Senkung
- **N**egativ inotrop







# Etomidat - pharmazeutisch



- Carboxyliertes Imidazolderivat > Strukturformel !!
  - Lipidlöslich in physiologischem PH Bereich
  - gelöst in Propylenglykol , wasserlöslich als Hypnomidate
  - 1965 synthetisiert
- 
- **Indikation bei Risikopatienten**
  - Kreislaufinstabilität, Kardial instabilen Patienten
  - Koronardilatation im Sinne einer Luxusperfusion

# Etomidat - pharmakokinetisch



- Proteinbindungsrate 80 %
- Wirkeintritt nach 10 sec. , Wirkdauer nach iv Bolusgabe 3-5 Minuten
- “Verdünnungssafterl vom Propofol”
- Inaktivierung durch plasmaständige Esterasen , hepatisch
- Ausscheidung inaktiver Metaboliten 85 % renal, 13 % biliär



# Etomidat - pharmakodynamisch



- telencephale Wirkung
- GABA a Rezeptor
- Wirkung cerebral entsprechend Propofol (häufiger Myokloni)
- Keine Kreislaufdepression
- Cerebrale Vasokonstriktion, CBF
- Konzentrationsabhängige , reversible Hemmung der NNR

# Etomidat



**Although we have not found conclusive evidence that etomidate increases Mortality or healthcare resource utilization in critically ill patients, it does seem to increase the risk of adrenal gland dysfunction and multi-organ systemdysfunction by a small amount.**

The clinical significance of this finding is unknown. This evidence is judged to be of moderate quality, owing mainly to significant Attrition bias in some of the smaller studies, and new research may influence the outcomes of our review.

Bruder EA et al. (2015) Cochr Database Syst Rev 8; 1

# Unser Held Etomidat alias Loki



- **L**ipidlöslich, Luxusperfusion
- **pO**tenter cerebraler Vasokonstriktor
- **K**reislaufstabilität
- **I**nhibition der NNR, Imidazolderivat







# Benzodiazepine - Midazolam - pharmazeutisch



- Wasserlöslich , ph 3,5
- Allgemein: trizyklische aromatische Verbindungen; gute Gewebe und Endothelverträglichkeit;
- Gute Lipidlöslichkeit;
- Einteilung in kurz – mittel – lang wirksame Benzos
- **Ceiling Effekt – Zimmerdecke**
- **Nebenwirkungen ?**

# Midazolam - pharmakokinetisch



- Bioverfügbarkeit liegt zwischen 80-100 %
- Midazolam (50-60 %) Ausnahme beste Lipidlöslichkeit , hoher First pass Effekt Leber
- Hypnotische Wirkung wird durch Umverteilung beendet , Ende anxiolytische Wirkung korreliert mit der Elimination
- Die meisten Benzodiazepine werden durch Phase 1 Reaktion mit oder ohne Zwischenmetabolite metabolisiert

# Midazolam - pharmakodynamisch



- Wirkt am GABA Rezeptor, reine modulatorische Wirkung ind. Agonisten
- Anxiolytisch, sedativ bis hypnotisch (dosisabhängig)
- Antikonvulsiv und zentral muskelrelaxierend
- Zentrale Myotonolyse ? CAVE KI Myasthenia Gravis
- ZAS
- Sympathikus





# Ketamin - pharmazeutisch



- Einziges Injektionsanästhetikum mit hypnotischem und signifikant analgetischem Effekt
- Phencyclidinderivat, chemisch verwandt mit Halluzinogenen
- 2 Stereoisomere ( R und S), Ph WERT: 3,5 – 5,5
- 0,5 % und 2,5 % Lösung

# Ketamin - pharmakokinetisch



- Schneller Wirkeintritt: max Plasmaspiegel nach IV Gabe: < 1 Minute
- Wirkdauer 5-15 Minuten, HWZ 2-3 h
- Geringe Proteinbindung im Plasma
- Hohe Lipidlöslichkeit (5-10 x stärker als Thiopental)
  
- Hepatische Metabolisierung 98 % (Phase 1 und Phase 2 Reaktion)
- Nach D Methylierung und Glucuronidierung >> Renale Ausscheidung

# Ketamin - pharmakodynamisch



- Starke Analgesie
- Dissociative Anästhesie
- Dämpfung kortikaler Funktionen erst bei höherer Dosierung
- Spinal und an peripheren Nerven zeigt Ketamine einen starken lokalanästhetischen Effekt
- Mäßige Dämpfung zentraler Atemantrieb
- Schutzreflexe bleiben weitgehend erhalten
- Bad trips ! Kombination mit Benzodiazepin
- **Nebenwirkungen:** Hypersalivation, RR und HF Anstieg, Bronchodilatation, Steigerung Muskeltonus,

# Unser Superheld Ketamin alias Hulk



- **Kontraindikationen:** KHK, Augenverletzung, erhöhter ICP, dekompensierte Herzinsuffizienz, Geburtshilfe Sectio > Plazentagängig;
- **B** Ad trips
- **A**nalgetisch
- **N**arkotisch
- **N**MDA Rezeptor Antagonist
- **E**klampsie
- **R**azemat





Danke

