

Die Zukunft heißt Europa

10. Europäischer Anästhesiekongreß/ 45. Deutscher Anästhesiekongreß 30.6.-4.7.1998, Frankfurt

Die politische Schlagzeile „Die Zukunft heißt Europa“ gilt nicht nur für den politischen Bereich, sondern auch für das Fach Anästhesie mit dem Ziel, einen europäischen Standard unter Berücksichtigung nationaler Interessen zu etablieren. Ein wichtiger Aspekt ist die Standardisierung der Ausbildung, die vom *European Board of Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care*, bestehend aus jeweils zwei gewählten Repräsentanten jedes Mitgliedlandes, im Rahmen der Europäischen Union realisiert werden soll. Einen Beitrag zu diesem Ziel könnte der 10. Europäische und 45. Deutsche Anästhesiekongreß geleistet haben, an dem über 6000 Anästhesisten und Intensivmediziner aus knapp 90 Ländern teilgenommen haben. Den Kongreßteilnehmern wurde ein breites Spektrum anästhesiologischer, intensivmedizinischer, schmerztherapeutischer und notfallmedizinischer Beiträge angeboten, die Basiswissen, Ergebnisse experimenteller Studien und aktuelle Themen vorstellten.

Anästhesie

Xenon

Xenon, ein farb-, geruch- und geschmackloses, nicht-explosives und inertes Edelgas wurde im Jahre 1898 von Ramsay und Travers entdeckt. 1951 wurde Xenon erstmals bei einem Patienten für einen operativen Eingriff erfolgreich durch Cullen und Gross eingesetzt. Die Entwicklung geschlossener Narkosesysteme und Wiederverwertungsverfahren könnte den breiten Einsatz von Xenon trotz der hohen Kosten ermöglichen.

Die minimale alveoläre Konzentration beträgt 71%. Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient von 0,14 ermöglicht ein rasches An- und Abfluten, schneller als bei allen anderen klinisch angewandten Inhalationsanästhetika (Hargasser, München).

Xenon zeichnet sich durch kardiovaskuläre Stabilität, analgetische Potenz und fehlende Toxizität und Teratogenität aus. Ferner ist Xenon keine Triggersubstanz der Malignen Hyperthermie. Nebenwirkungen sind die Steigerung des zerebralen Blutflusses, wobei keine Daten über eine Zunahme des intrakraniellen Drucks vorhanden sind, und die Akkumulation von Xenon in luftgefüllten Räumen z.B. im Gastrointestinaltrakt (Fröba, Ulm).

Bezüglich der Umweltverträglichkeit bietet Xenon durch die hohe Stabi-

lität Vorteile gegenüber anderen Inhalationsanästhetika. Während Halothan, Enfluran, Isofluran und Lachgas ozon-schädigend sind, und in geringem Ausmaß auch Sevofluran und Desfluran einen Ozonabbau bewirken, führen unvermeidbare Verluste von Xenon bei einer Narkose weder zu Arbeitsplatz- noch zu Umweltbelastungen (Marx, Ulm).

Remifentanil

Remifentanil ist ein kurzwirksames Opioid mit einer Esterstruktur, das rasch durch unspezifische Blut- und Gewebeesterasen abgebaut wird. Die schnelle Anschlagszeit und die kurze Erholungszeit ermöglichen eine gute Steuerbarkeit insbesondere bei kurzen schmerzhaften Eingriffen.

Problematisch ist die postoperative Analgesie durch die kurze Wirksamkeit von Remifentanil. Daher ist es wichtig, bereits vor Operationsende eine im postoperativen Bereich wirksame Schmerztherapie zu beginnen. Die Muskelrigidität ist mit der durch Alfentanil induzierten vergleichbar. Bei Überdosierung kann die Muskelrigidität allerdings sehr ausgeprägt sein.

Dr. Stefanie Fatehi
Klinik für Anästhesiologie
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
D-69120 Heidelberg

Da Remifentanyl in Glycin gelöst auf dem Markt ist, ist die epidurale bzw. spinale Applikation kontraindiziert (Rowbotham, Leicester, Großbritannien).

Target Controlled Infusion

Target Controlled Infusion (TCI) ist ein auf pharmakokinetischen Grundlagen basierendes Verfahren, das 1968 erstmals beschrieben wurde, um Medikamente durch Anpassung der angestrebten Blutkonzentration an die entsprechenden Situationen mittels eines computergestützten Infusionssystems zu applizieren (Abb.1). Der Computer berechnet durch Einstellung der gewünschten, patientenspezifischen Blutkonzentration die zu applizierende Infusionsrate des Medikaments (Schüttler, Erlangen-Nürnberg).

TCI-Systeme, die als Medikament Propofol verwenden, scheinen im Vergleich zur Bolusapplikation oder zu manuell kontrollierten Infusionssystemen eine schnellere Ein- und Ausleitung der Narkose zu ermöglichen. Die gewünschte Blutkonzentration kann rasch erreicht werden und ermöglicht dadurch eine schnelle und exakte Änderung der Narkosetiefe. Studienergebnisse mit TCI-Systemen weisen auf eine größere kardiovaskuläre und respiratorische Stabilität hin.

Durch diese Verfahren ist es möglich, ein Maß für die Wirkungsstärke einer intravenösen Substanz ähnlich der minimalen alveolären Konzentration bei Inhalationsanästhetika zu bestimmen (Kenny, Glasgow, Großbritannien).

Bispektral-Index

Der Bispektral-Index wird als multivariater, nicht-linearer Index mittels Bispektral-, Powerspektral- und Burst-Suppression-Analyse aus dem EEG berechnet. Dieses Verfahren wurde auf der Grundlage von EEG-Analysen während Intubationsnarkosen entwickelt, um den Sedierungsgrad anzugeben. Die Titration der Anästhetika mit Hilfe des Bispektral-Index (Tabelle 1) könnte zur Reduktion der Anästhetikaapplikation und zu schnelleren Aufwachzeiten führen (Sebel, Atlanta, USA).

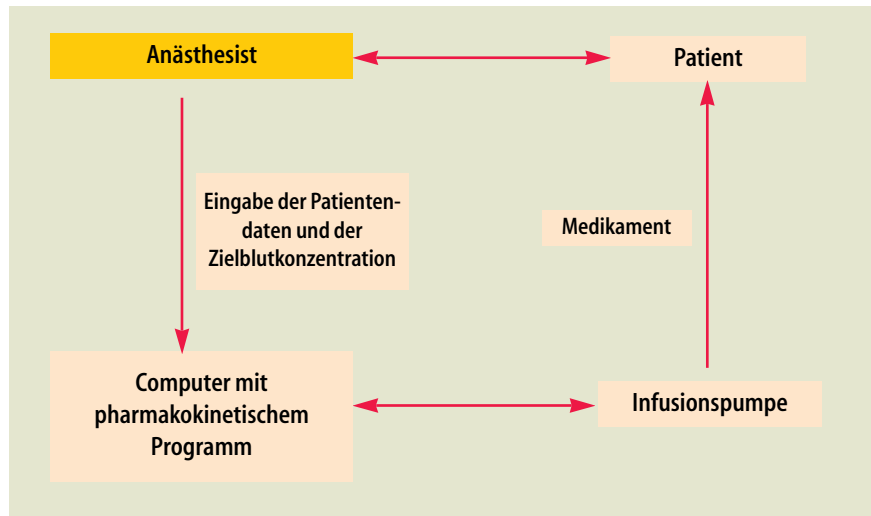


Abb.1 ▲ Komponenten des Target Control Infusion Systems

Fremdblutsparende Maßnahmen

Die Transfusion von Fremdblut ist nach wie vor durch die Risiken der Infektion, Hämolyse, allergischen Reaktion und des transfusionsbedingten Lungenversagens gekennzeichnet. Die Bedeutung der induzierten Immunsuppression ist Gegenstand aktueller Diskussionen.

Verfahren zur Reduktion allogener Bluttransfusionen sind neben der blutsparenden operativen Technik und der Wahl des geeigneten Anästhesieverfahrens (Regionalverfahren, kontrollierte Hypotension) die präoperative Eigenblutspende, die präoperative akute normovolämische Hämodilution, die maschinelle Autotransfusion, der Einsatz von Antifibrinolytika (z.B. Aprotinin), die perioperative Applikation von rekombinantem Erythropoetin und/oder die Anwendung künstlicher Sauerstoffträger (Perfluorokarbone und Hämoglobinlösungen).

Eigenblutspende

Dem Patienten wird im Abstand von einer Woche Vollblut entnommen und die separierte Einzelfraktion (z.B. Erythrozyten, Plasma) bis zum Operationstermin gelagert. Die maximale Lagerungszeit des Blutes beträgt in Abhängigkeit von der Konservierungslösung 5 bis 6 Wochen. Daher kann eine Eigenblutspende frühestens 5 bis 6 Wochen vor dem geplanten Operationstermin erfolgen. Hinsichtlich der Kosten ist eine effektive Planung d.h. die Bereitstellung einer ausreichenden, aber nicht zu großen Menge an Eigenblut wichtig. Die Eigenblutspende wird von den Experten aufgrund der hohen Kosten nur dann befürwortet, wenn die Transfusionswahrscheinlichkeit bei mindestens 10% liegt (Wissenschaftlicher Beirat 1996). Die Metastasierungsgefahr bei Tumorpatienten ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar (Krier, Stuttgart).

Rekombinantes Erythropoetin (rEPO)

Erythropoetin ist ein hämatopoetischer Wachstumsfaktor, der über die Stimulation der erythropoetischen Stammzellen die Anpassung der Erythrozytenzahl an den Sauerstoffbedarf des Gewebes bewirkt.

Die Applikation von rEPO kann die Effektivität der präoperativen Eigenblutspende und der akuten normovolä-

Tabelle 1

Bispektral-Index	Bedeutung
100	Wacher Patient
70	Bewusstlosigkeit
75-90	Leichte Sedierung
45-60	Normalwerte während einer Narkose
<45	Tiefe Narkose

mischen Hämodilution steigern. In diesen Fällen kann rEPO eingesetzt werden, um präoperativ das Volumen der zirkulierenden Erythrozyten zu steigern und die postoperative Erholung der Erythrozyten zu beschleunigen. Die Routineanwendung ist aufgrund der hohen Kosten nicht gerechtfertigt. Die gegenwärtige Indikation zur rEPO-Therapie im perioperativen Bereich wird bei einem Hämoglobinwert zwischen 10 und 13 g/dL bei elektiver Operation mit hohem Risiko der Fremdbluttransfusion, bei alloimmunisierten Patienten, bei Ablehnung von Fremdbluttransfusionen, bei Knochenmarkspendern und bei Patienten mit einer Anämie im Rahmen einer chronischen Erkrankung vor großen Operationen gesehen. Wenn mehr als 3 Wochen Zeit vor dem geplanten Operationstermin bleiben, kann rEPO mit der Eigenblutspende kombiniert werden. Die Dosierung beträgt 100 IU/kg pro Woche subkutan nach einer initialen einmaligen intravenösen Gabe von 200 IU/kg.

Bei weniger als 3 Wochen vor dem geplanten Operationstermin, oder wenn die Eigenblutspende nicht durchführbar ist, kann rEPO in einer einmaligen intravenösen Dosis (200 IU/kg) und anschließenden subkutanen Injektionen 4 bis 6 Tage präoperativ bis 3 Tage postoperativ (100 IU/kg) appliziert werden. Wichtig ist die gleichzeitige Eisengabe (100-200 mg), wenn möglich intravenös, da diese Applikationsform wesentlich effizienter ist als die orale Gabe. Die subkutane Gabe von rEPO ist kostengünstiger als die intravenöse.

rEPO führt zu einem Anstieg des Hämatokrits und zu einer Retikulozytose. Gravierende Nebenwirkungen insbesondere ein Blutdruckanstieg durch die Hämatokriterhöhung sind bei Patienten mit renaler Anämie während einer rEPO-Therapie beobachtet worden (Mercuriali, Mailand, Italien).

Hyperoxie bei akuter normovolämischer Hämodilution

Die Grenzen der Hämodilution werden durch die Reduktion der Sauerstofftransportkapazität bestimmt. Um die Transfusion von Fremdblut zu verhin-

dern, kann der im Blut gelöste Sauerstoffgehalt durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff (FiO_2 1,0) erhöht werden und/oder ein künstlicher Sauerstoffträger eingesetzt werden, der die Gewebsoxygenierung trotz niedrigem Hämatokrit aufrechterhalten kann.

In Tierversuchen konnte durch die Erhöhung des inspiratorischen Sauerstoffgehalts von 21% auf 100% der kritische Hämatokritwert zur Transfusion von Fremdblut weiter abgesenkt werden, ohne eine Gewebshypoxie bzw. eine Störung der Mikrozirkulation hervorzurufen. Dieser Effekt entspricht bei einem 80 kg schweren Mann ca. einem Erythrozytenkonzentrat (Hämatokrit 60%, Volumen 350 ml).

Die Hyperoxie könnte bei rechtzeitigem Einsatz ein kostengünstiges Verfahren zur Steigerung der Effizienz der akuten normovolämischen Hämodilution und zur Reduktion bzw. Vermeidung der Fremdblutgabe darstellen. Inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen von 100% scheinen für 12 Stunden nicht toxisch zu sein (Kleen, München).

Künstliche Sauerstoffträger

Perfluorokarbone. Perfluorokarbone (PFC) sind metabolisch inerte Kohlenstoff-Fluor-Verbindungen, die in Wasser unlöslich sind und die für die intravenöse Applikation in eine Emulsion gebracht werden müssen. Sie zeichnen sich durch ihre hohe physikalische Löslichkeit für Sauerstoff aus, wobei eine lineare Beziehung zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und dem Sauerstoffgehalt von PFC-Emulsionen besteht. Um die Sauerstofftransportkapazität optimal auszunutzen, ist es daher notwendig, den Patienten mit einer hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration zu beatmen. Dann ist die Sauerstofftransportkapazität im wesentlichen von der PFC-Konzentration in der Emulsion abhängig.

Als Nebenwirkungen wurden milde grippe-ähnliche Symptome mit Myalgien und Fieber beschrieben.

Eine Indikation für den Einsatz von Perflubron könnte die niedrig dosierte intravenöse Anwendung bei chirurgischen Patienten in Kombination mit ei-

ner akuten normovolämischen Hämodilution sein. Bei einer intraoperativen Blutung könnte der Einsatz von Perflubron die Gefahr einer Gewebshypoxie bei weiterer Verdünnung reduzieren. Die Retransfusion des entnommenen Blutes sollte erst nach Beseitigung der chirurgischen Blutungsursache vorgenommen werden.

Gegenwärtig wird die Wirksamkeit von Perflubron in einer multizentrischen Studie in Europa und USA untersucht (Habler, München).

Hämoglobin-Lösungen. Die Sauerstoffaffinität von freiem Hämoglobin ist außerordentlich hoch, sodaß die Abgabe von Sauerstoff eingeschränkt ist. Das humane Hämoglobinmolekül ($\alpha_2\text{-}\beta_2$ -Tetramer) ist im Plasma nicht stabil und zerfällt in $\alpha\text{-}\beta$ -Dimere, die rasch renal eliminiert werden. Dies erfordert eine Modifikation des Hämoglobinmoleküls, wenn es als künstlicher Sauerstoffträger eingesetzt werden soll mit dem Ziel, die Sauerstoffaffinität zu senken, die Verweildauer in der Zirkulation zu erhöhen und eine Nephrotoxizität zu vermeiden. Die Ausgangssubstanzen für Hämoglobin-Lösungen sind über das Verfallsdatum gelagerte menschliche Erythrozytenkonzentrate, Rinderblut oder gentechnologisch hergestelltes, modifiziertes Hämoglobin. Die Effizienz wurde in experimentellen Untersuchungen nachgewiesen. Die sigmoidale Sauerstoffdissoziationskurve ermöglicht eine Beatmung des Patienten mit normalen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen. Obwohl Hämoglobin-Lösungen körperfremde Substanzen darstellen, konnte bisher keine immunogene Wirkung festgestellt werden. Diese Substanzen sind auch während der extrakorporalen Zirkulation stabil und können daher auch bei herzchirurgischen Patienten eingesetzt werden.

Die Vasokonstriktion, die als Nebenwirkung beobachtet werden kann, wird in der Interaktion mit NO (NO-Scavenging), der Freisetzung von Endothelin und einer Sensibilisierung der peripheren α -Rezeptoren gesehen. Sie kann pharmakologisch verhindert bzw. abgeschwächt werden. Neuere Untersuchungen deuten an, daß die Vasokon-

striktion auch eine positive Bedeutung haben könnte (intrakranieller Druck). Als weitere Nebenwirkungen wurden Blutdruckerhöhung, Ikterus, Hämoglobinurie, Erhöhung der Serumamylasekonzentration und Pankreatitiden beschrieben. Darüber hinaus könnte es zu einer Interaktion mit Labormethoden kommen. Die Bedeutung von Hämoglobin-Lösungen wird gegenwärtig in multizentrischen Studien untersucht (Spahn, Zürich, Schweiz).

Anästhesie und Allergie

Die Hauptmechanismen der perioperativen anaphylaktoiden Reaktionen sind die IgE-abhängigen anaphylaktischen Reaktionen und die pharmakologische Histaminfreisetzung. In Frankreich wird die Häufigkeit anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen mit 1:3500 Anästhesien und die Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen mit 1:6000 Anästhesien angegeben.

Die Untersuchung von 6000 allergischen Reaktionen in Frankreich seit 1985 zeigte, daß Muskelrelaxantien gefolgt von Latex die wichtigsten Allergene darstellten. Unter den Muskelrelaxantien waren Succinylcholin, Atracurium und Vecuronium für den größten Teil der Allergien verantwortlich. Kreuzallergien wurden bei 72% der Patienten, die gegen ein Muskelrelaxanz allergisch waren, beobachtet. Allergische Reaktionen kamen in allen Altersklassen vor und wurden häufiger beim weiblichen Geschlecht nachgewiesen (Laxenaire, Nancy, Frankreich).

Regionalanästhesie

Thorakale Epiduralanästhesie im Kindesalter

Die Thorakale Epiduralanästhesie (TEA) ist im Kindesalter ein Methode, die bei großen abdominellen und thorakalen Eingriffen zur perioperativen Analgesie unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden kann. Die Kontraindikationen sind vergleichbar mit denen der Erwachsenen. Die TEA führt zur Einsparung von Opioiden, schwächt das Postaggressionssyndrom

ab und reduziert die Morbidität und Mortalität.

Die Kinder werden in Narkose gelagert und die Punktion mit der *loss-of-resistance-Technik* durchgeführt. Zur postoperativen Versorgung werden die Katheter getunnelt. Die thorakale Punktion ermöglicht eine selektive Blockade im thorakalen Bereich, ist hygienisch unbedenklich (keine Nähe zum Anus und Windelbereich) und die Lokalanästhetikamengen können niedrig gehalten werden. Zur Vermeidung einer direkten thorakalen Punktion ist bei kleinen Kindern ein lumbaler oder sakraler Zugang möglich, bei dem der Katheter unter Röntgenkontrolle bis in den thorakalen Bereich vorgeschoben werden kann.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen werden kaum beobachtet. Bezüglich der Gefahr von Nervenläsionen ist die TEA auch unter Anlage in Narkose unter bestimmten Voraussetzungen als sicher einzustufen.

Zu beachten sind die im Vergleich zum Erwachsenen unterschiedliche Anatomie, Physiologie, Pharmakokinetik und -dynamik (u.a. erhöhte Toxizität von Lokalanästhetika) und die Punktionstechnik. Wichtig ist die Erfahrung des Anästhesisten, die korrekte Auswahl des Punktionsmaterials, des Punktionsortes und der Lokalanästhetika (Reich, Münster).

Spinalanästhesie bei ehemals Frühgeborenen

Durch die Studie von Steward, in der bei ehemals Frühgeborenen eine erhöhte Komplikationsrate gegenüber Termingeborenen nach Intubationsnarkose auftrat (postoperative Apnoen, Stridor, Atelektasen und Pneumonien), wurde die Spinalanästhesie als Alternative häufiger in Erwägung gezogen. Postoperative Apnoen treten umso häufiger auf, je jünger das Kind zum Operationszeitpunkt ist, und je unreifer das Kind bei der Geburt war sowie bei anämischen Kindern. Bei Operationen, die mehr als 4 Monate nach dem errechneten Geburtstermin durchgeführt werden, ist das Risiko postoperativer Apnoen kleiner als 1%. Wichtig ist eine strenge postopera-

tive Überwachung für mindestens 12 Stunden postoperativ (Cave: Spätapnoen). Postoperative Apnoen treten allerdings nicht nur nach einer Intubationsnarkose auf, sondern können auch nach einer Spinalanästhesie beobachtet werden.

Entscheidend für die Durchführung einer Spinalanästhesie bei ehemaligen Frühgeborenen ist die entsprechende Indikationsstellung, Vermeidung von übermäßigem Streß und ein minimal invasives, atraumatisches Vorgehen durch einen geübten Anästhesisten. Für die Spinalanästhesie wird ein EMLA[®]-Pflaster auf die spätere Punktionsstelle ca. 1 Stunde vor Punktion geklebt. Nach Lagerung erfolgt die Punktion mit einer 25 G-Nadel mit hyperbarem Tetracain 1 mg/kg mit Adrenalin 5 µg/kg. Anschließend wird das Kind gelagert und die Nadel am Fuß angelegt.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen und postpunktionelle Kopfschmerzen (in der Regel erst bei Kindern über 10 Jahren) werden kaum beobachtet. Problematisch sind neurologische Komplikationen, das Atemwegsmanagement beim schlecht zugänglichen Kind und ein unruhiges Kind, das die Operationsbedingungen verschlechtert. Große Mengen Lokalanästhetika führen möglicherweise zu irreversiblen Nervenfaserschädigungen (Jöhr, Luzern, Schweiz).

Kontinuierliche Spinalanästhesie

Die kontinuierliche Spinalanästhesie (CSA) ist neben der einzeitigen Spinalanästhesie und der kombinierten Spinal-/Epiduralanästhesie (CSE) ein weiteres Verfahren der rückenmarksnahen Leitungsanästhesie. Die Vorteile der Methode sind die Möglichkeit einer sorgfältig titrierten, lang anhaltenden Analgesie über den eingelegten Mikrokatheter, die geringen hämodynamischen Veränderungen, die geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Atemdepression etc.) und die Möglichkeit der postoperativen Schmerztherapie. Die Anschlagszeit ist kürzer als bei der kontinuierlichen Epiduralanästhesie.

Zusätzlich zu den Nebenwirkungen der Spinalanästhesie sind bei der CSA

katheter-assoziierte Nebenwirkungen und die erhöhte Inzidenz postspinaler Kopfschmerzen zu beachten. Das Auftreten eines Cauda equina Syndroms bei einigen Patienten nach CSA mit Mikrokathetern, das in den USA zu einem Verwendungsverbot durch die Food and Drug Administration (FDA) führte, wird mit der wiederholten Injektion hochkonzentrierter hyperbarer Lösungen (Lidocain 5%, hyperbar) und der daraus folgenden inhomogenen Verteilung, sakralen Akkumulation und regionalen Überdosierung in Zusammenhang gebracht.

Die CSA mit einem hypo- oder isobaren Lokalanästhetikum ist eine wertvolle Methode für spezielle Indikationen z.B. Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Möllmann, Münster).

Kombinierte Spinal-/Epiduralanästhesie

Die Kombinierte Spinal-/Epiduralanästhesie (CSE) verbindet den Vorteil einer rasch einsetzenden spinalen Analgesie mit der Möglichkeit der epiduralen Nachinjektion. Die Hauptindikationen sind Hüftgelenksoperationen, Knieoperationen, Sectio caesarea und Schenkelhalsfrakturen bei älteren Patienten. Die Analgesie und die chirurgischen Bedingungen sind vergleichbar mit der Spinalanästhesie und der Epiduralanästhesie überlegen. Die CSA stellt aufgrund der raschen Anschlagszeit, des niedrigeren Lokalanästhetikabedarfs und einer stabileren Herzfrequenz eine Alternative dar, die allerdings auch verfahrenstechnisch bedingte Nebenwirkungen hat. Dennoch kann die kombinierte Spinal-/Epiduralanästhesie für orthopädische Operationen insbesondere wegen der Möglichkeit der postoperativen Schmerztherapie sowie bei geriatrischen Patienten als Verfahren der Wahl angesehen werden (Varrassi, L'Aquila, Italien).

Theoretische Risiken bei der CSE sind die Verlagerung des epiduralen Katheters in den Subarachnoidalraum, das erhöhte Risiko von Infektionen des zentralen Nervensystems, die Belastung des Liquors mit Metallfragmenten der Punktionsnadel und der Medikamententransport durch die Dura. Das Risiko

eines gesteigerten Medikamententransports ist bei Verwendung einer dünnen Spinalnadel niedrig, bei einer Durapunktion mit einer Epiduralnadel allerdings nicht unerheblich. Darüber hinaus spielen der Zeitpunkt, die Konzentration und das Volumen der epiduralen Injektion eine Rolle (Holmström, Lindesberg, Schweden).

Ropivacain

Ropivacain, ein neues Amid-Lokalanästhetikum, wird als reines S-Enantiomer klinisch eingesetzt. Die chemische Struktur (Abb. 2) ist der von Bupivacain ähnlich. Bezüglich der physikochemischen Eigenschaften (Molekulargewicht, pKa-Wert, Lipidlöslichkeit, Proteinbindung) und der pharmakokinetischen Daten nimmt Ropivacain eine Mittelstellung zwischen Lidocain und Bupivacain ein. Bemerkenswert ist die verbesserte Differenzierung zwischen sensibler und motorischer Blockade, die vor allem im geburtshilflichen Bereich und der postoperativen Schmerztherapie Vorteile bietet. Die Anschlagszeit und die Dauer und Ausprägung der sensorischen Blockade ist ähnlich wie bei Bupivacain. Die kardiotoxischen Nebenwirkungen sind geringer als die von Bupivacain einzustufen. Als ursächlich wird das unterschiedliche Bindungsverhalten an kardialen Ionenkanälen angesehen. Die Toxizität am zentralen Ner-

vensystem ist bei Ropivacain vergleichbar mit Bupivacain. Im Gegensatz zu Bupivacain konnte bei trächtigen Tieren keine erhöhte Toxizität von Ropivacain gefunden werden. Aufgrund der Speziesunterschiede lassen sich diese Befunde aber nicht abschließend beurteilen (Graf, Heidelberg).

Eine Metaanalyse zum Vergleich zwischen Ropivacain und Bupivacain im geburtshilflichen Bereich zeigte eine geringere Häufigkeit der motorischen Blockade mit einer geringeren Rate an instrumentellen Entbindungen bei vergleichbarer Häufigkeit einer Sectio caesarea. Die neurologischen Scores der Neugeborenen von Müttern, die Ropivacain erhalten hatten, waren 24 Stunden nach Geburt besser als die der Kinder von Müttern, die Bupivacain erhalten hatten. Während einer Sectio caesarea zeigten Ropivacain und Bupivacain keine Unterschiede hinsichtlich der Analgesiequalität sowie der neurologischen Scores der Neugeborenen (24 Stunden nach der Geburt) (Bachmann-Mennenga, Minden).

Anästhesiesimulator

Basierend auf dem Konzept des Flugsimulatortrainings für Berufspiloten wurden seit Mitte der 80-er Jahre Patientensimulatoren entwickelt, um den Aus- und Weiterbildungsstandard und das Krisenmanagement im anästhesiologi-

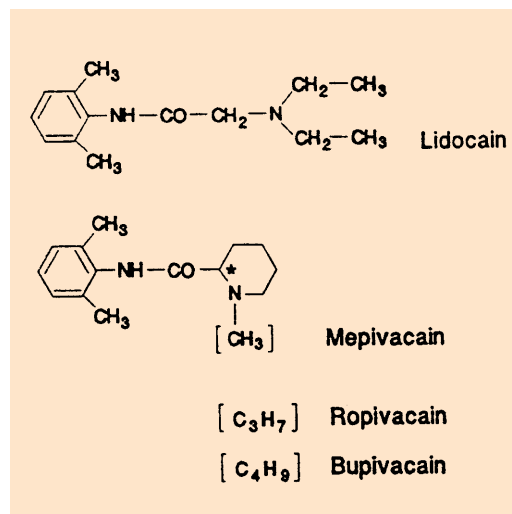


Abb. 2 ◀
Strukturformeln von Lokalanästhetika. Mepivacain, Ropivacain und Bupivacain unterscheiden sich lediglich durch die Alkylgruppe am Piperidinring. Im Gegensatz zu Lidocain haben diese Moleküle ein asymmetrisches Zentrum, so daß jeweils zwei Enantiomere existieren (aus Wulf: Sind „Linkshänder“ bessere Lokalanästhetika? Anästhesist 46:622-626, 1997)

Translaryngeale Tracheotomie. Die translaryngeale Tracheotomie ist ein neues Verfahren, bei dem die Dilatation und tracheale Kanülierung der Trachea nach außen erfolgt. Durch eine Nadel wird ein Draht in kranialer Richtung in die Trachea eingeführt, der durch die Mundhöhle herausgezogen wird, und mit einem speziellen Set, das aus einem flexiblen Plastikonus, einer scharfen Metallspitze und einer geschützten Trachealkanüle besteht, verbunden wird. Durch Zug am halsseitigen Ende des Drahts werden der Konus und die Kanüle durch die Stimmbänder in die Trachea gezogen und durchstoßen den Hals nach außen. Ein Gegendruck wird mit dem Finger zunächst um den Draht und später auf den erscheinenden Konus ausgeübt. Dadurch lassen sich Gewebsschädigungen vermeiden. Wenn der Konus und ein Teil der Kanüle herausgezogen sind, kann der Konus abgeschnitten werden, und die Kanüle kann in der Trachea plaziert werden.

Vorteile gegenüber der perkutanen Dilatationstracheotomie könnten die Reduktion der trachealen Läsionen, die Vermeidung der Fehleinlage, die feste Adhärenz von Gewebe auf der Kanüle und damit verbunden die Reduktion des Infektions- und Blutungsrisiko darstellen. Das Verfahren kann unter kontinuierlicher kontrollierter Beatmung durch einen speziellen IPPV/CPV Beatmungskatheter oder mit Jet-Ventilation durchgeführt werden (Fantoni, Mailand, Italien).

NO bei ARDS

Im Rahmen einer prospektiven, multi-zentrischen, randomisierten, doppelblinden und plazebo-kontrollierten Studie wurde die Effektivität von NO bei Patienten mit ARDS in USA untersucht. 60% der Patienten, die mit inhalativem NO therapiert wurden, zeigten positive Effekte, definiert als Anstieg des $paO_2 > 20\%$, ohne signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen (1,25, 5, 20, 40, 80 ppm). Die verbesserte Oxygenierung führte zu einer Reduktion der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration am ersten Tag und einer Verbesserung des Oxygenierungsindex in-

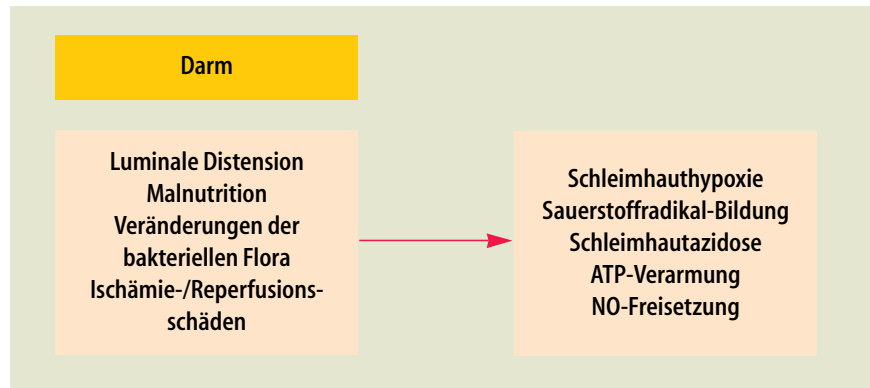


Abb. 4 ▲ Pathophysiologische intestinale Veränderungen im Rahmen septischer Krankheitsbilder (nach Kopp)

nerhalb der ersten 4 Tage der Therapie. Bei 24% der Patienten, die Plazebo erhielten, war innerhalb der ersten 4 Stunden eine Besserung nachweisbar. Die Mortalität, Überlebenstage, beatmungsfreie Tage und die Überlebenstage nach Erfüllen der Extubationskriterien waren in der Therapie- und Plazebo-gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Patienten, die eine inhalative NO-Dosierung von 5 ppm erhielten, zeigten eine tendenzielle Verbesserung dieser Parameter. Die Häufigkeit von negativen Ereignissen war in den beiden Gruppen vergleichbar.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie läßt sich folgern, daß NO im Vergleich zu Plazebo bei konstanter mechanischer Beatmung zu einer Verbesserung der Oxygenierung innerhalb der ersten 4 Stunden der Therapie und des Oxygenierungsindex während der ersten 4 Tage führt (Dellinger, Chicago, USA).

Sepsis

SIRS, Sepsis und Multiorganversagen sind gekennzeichnet durch eine massive intravaskuläre Entzündung, die durch infektiöse, immunologische und traumatische Ursachen ausgelöst werden kann. Mononukleäre Phagozyten und neutrophile Granulozyten spielen eine Schlüsselrolle, aber auch Endothelzellen, Thrombozyten und der Gastrointestinaltrakt (Abb. 4) haben eine große Bedeutung im inflammatorischen Prozess.

Weitere biochemische Methoden müssen entwickelt bzw. weiterentwickelt werden, um den Immunstatus von Patienten mit einem septischen Krankheitsbild besser diagnostizieren, hypo- und hyperinflammatorischen Phasen besser differenzieren und daraus therapeutische Konsequenzen ziehen zu können (Kopp, Freiburg).

Blutgerinnung

Die inadäquate Aktivierung der Blutgerinnung bei Sepsis wird durch eine Vielzahl von Mechanismen getriggert, die mitunter zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) führen können. Die pathologische Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade und der Thrombozyten ist das Ergebnis einer Up-Regulation von prokoagulatorischen Substanzen und der Down-Regulation inhibitorischer Strukturen v.a. auf der Oberfläche von Endothelzellen und Leukozyten. Thrombomodulin, das mit dem Protein C- und Protein S-System verbunden ist, und der Gewebsfaktor, der das extrinsische System der Gerinnung aktiviert, scheinen in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle zu spielen.

Die frühzeitige Diagnose einer DIC ist von entscheidender Bedeutung. Sie basiert hauptsächlich auf der Bestimmung der Gerinnungsfaktoren und des Inhibitorverbrauchs durch Globaltests. Molekulare Marker der Gerinnung und der Fibrinolyse-Aktivierung wie Prothrombinfragment 1+2, lösliches Fibrin

oder D-Dimere sind besser geeignet eine DIC im Frühstadium zu erkennen als die Globaltests der Gerinnung, bedürfen aber einer weiteren Klärung hinsichtlich ihrer Bedeutung für therapeutische Strategien im perioperativen Bereich.

Für die Therapie ist die Behandlung der Grunderkrankung von entscheidender Bedeutung. AT III, der wichtigste Inhibitor von Faktor Xa und Thrombin, der auch die Faktoren XIIa, XIa und IXa hemmt, zeigt bei der Substitutionsbehandlung auch eine antiinflammatorische Wirkung. Untersuchungen haben gezeigt, daß durch die Bindung von AT III an Glykosaminoglykane Prostazyklin aus Endothelzellen freigesetzt wird. Auch wenn noch keine endgültigen Ergebnisse aus großen Studien zur frühzeitigen AT III-Gabe bei Patienten mit einer DIC vorliegen, scheint eine frühzeitige, kontinuierliche und hochdosierte (>150%) AT III-Substitutionstherapie bei septischen Patienten zu einer Verbesserung des Outcomes zu führen. Eine ähnlich vielversprechende Therapie ist die Protein C-Substitution bei pädiatrischen Patienten mit Sepsis.

Die Heparintherapie ist kritisch zu beurteilen. Heparin bindet an AT III und verstärkt dadurch die Wirksamkeit von AT III gegen Thrombin. Gleichzeitig wird allerdings die Bindung an Glykosaminoglykane verhindert und die Prostazyklinfreisetzung reduziert. Darüber hinaus kann es unter Heparintherapie zu Blutungskomplikationen und zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie kommen (Scherer, Berlin).

Splanchnikusperfusion und Bakterien-translokation

Dem Splanchnikusgebiet und der Leber wird mittlerweile eine entscheidende Rolle bei der Entstehung bzw. Unterhaltung einer Sepsis und eines Multiorganversagens zuerkannt. Ursächlich dafür scheint eine Hypoperfusion im Splanchnikusgebiet mit nachfolgender gastrointestinaler Mukosaischämie zu sein, die zu einer Translokation von Mikroorganismen und Endotoxinen in den Portalkreislauf führt. Weitere Ursachen der Translokation von Bakterien und Endo-

toxin sind der Verlust der normalen Bedingungen der Mikroflora mit der Folge der bakteriellen Überwucherung, die Zerstörung der Schleimhautbarriere und die Verschlechterung der intestinalen Immunabwehr. Die Reduktion der intestinalen Sekretion, die verschlechterte intestinale Motilität, Proteinmangelernährung und die antibiotika-induzierte bakterielle Überwucherung sind wichtige pathogenetische Faktoren.

Eine eingeschränkte Leberperfusion führt zur Dysfunktion der Hepatozyten und Kupferzellen. Die induzierte Freisetzung von Mediatoren (TNF, IL1, IL6, IL8) und die Schädigung von Organ- und Endothelzellen mündet schließlich im Vollbild eines SIRS, einer Sepsis und/oder eines Multiorganversagens.

Hypotension, Hypovolämie, ein niedriges Herzminutenvolumen, Störungen der Blutflußverteilung und die Überdruckbeatmung reduzieren die Splanchnikusperfusion. Eine Minderperfusion kann aber auch bei normalen systemischen Blutdruckwerten, normaler arterieller oder gemischtvenöser Sauerstoffsättigung oder sogar bei erhöhten Herzminutenvolumina gemessen werden. Eine Therapie sollte daher auf die Vermeidung einer regionalen Minderperfusion bzw. die Steigerung des lokalen Sauerstoffangebots zielen.

Diagnostik. Die direkte Messung der Splanchnikusperfusion ist im klinischen Alltag nicht möglich. Neben der gastrointestinalen Tonometrie kann die Indozyaninrön-Clearance und ein Lebervenenkatheter eingesetzt werden. Ein weiteres Verfahren, das in seiner Bedeutung für den klinischen Einsatz noch nicht abschließend beurteilt werden kann, ist die Bestimmung der Gewebepfusion mittels Laser-Doppler-Verfahren.

Die gastrointestinale Tonometrie ist ein inzwischen häufig eingesetztes Verfahren mit einigen meßtechnischen Problemen, das den intramukosalen $p\text{CO}_2$ mißt und basierend auf der arteriellen Bikarbonatkonzentration mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung den intramukosalen pH-Wert (pHi) bestimmt. Dadurch sind begrenzt Rückschlüsse auf die gastrale Perfusion mög-

lich. Entscheidend ist der Verlauf der pHi-Werte. Eine Azidose weist auf eine schlechte Prognose des Intensivpatienten hin. Die Validität einer Therapiesteuerung bei einer gestörten Splanchnikusperfusion mittels pHi-Wert ist noch unklar.

Inzwischen ist es auch möglich, die $p\text{CO}_2$ -Messung in der Magenmukosa kontinuierlich durchzuführen.

Die Messung des Blutflusses im Splanchnikusgebiet und der Leber über Indikatorverdünnungsmethoden und einen Lebervenenkatheter wird in der klinischen Forschung eingesetzt. Problematisch ist, daß diese Methoden nicht zwischen portalvenösem und arteriellem Leberblutfluß differenzieren. Darüber hinaus kann der Lebervenenblutfluß nicht uneingeschränkt als Maß für die Splanchnikusperfusion angesehen werden. Der hohe Aufwand, der mit der Katheteranlage und der Messung der Indozyaninrönkonzentration verbunden ist, verhindert den routinemäßigen Einsatz dieser Methoden (Takala, Kuopio, Finnland).

Therapie. Die Aufrechterhaltung des mesenterialen Blutflusses, der intestinalen mukosalen Perfusion und des Sauerstoffangebots an den Darm kann die erhöhte intestinale Permeabilität reduzieren. Ein adäquater Volumenstatus hat einen entscheidenden Einfluß auf eine suffiziente Perfusion. Die frühzeitige enterale Ernährung z. B. auch über eine intraoperativ angelegte Ernährungssonde und die Ergänzung der parenteralen Therapie mit Glutamin haben positive Effekte auf die Hyperpermeabilität und die Bakterien-/Endotoxintranslokation. Die Aufrechterhaltung einer normalen gastrointestinalen Motilität und eines normalen Magen-pH und die Vermeidung einer überflüssigen Antibiotikatherapie können die intestinale bakterielle Überwucherung vermeiden. Experimentelle Therapieansätze zur Verbesserung der Splanchnikusperfusion sind die Gabe von Sauerstoffradikalfängern, Wachstumsfaktoren, ACE-Hemmern, Cyclooxygenase-Inhibitoren, Vasodilatoren, NO-Blocker und die Periduralanästhesie (Schmidt, Heidelberg).

Die Daten zum therapeutischen Nutzen vasoaktiver Substanzen für die Verbesserung der intestinalen Schleimhautoxygenierung sind heterogen und ermöglichen keine definitive Aussage zu einem idealen Katecholamin. Dopaminerge Substanzen sind wahrscheinlich in der Lage, die intestinale mukosale Sauerstoffversorgung zu verbessern, während Adrenalin nachteilige Effekte zu haben scheint (Anstieg der Laktatproduktion, Reduktion des Blutflusses im Splanchnikusgebiet, Abfall des pH) (Hasibeder, Innsbruck, Österreich).

Small volume resuscitation

Als Small volume resuscitation (SVR) wird die Bolusinjektion eines kleinen Volumens (4 ml/kg Körpergewicht bzw. 250 ml beim Erwachsenen) einer hypertonen hyperonkotischen Lösung bezeichnet. Dies führt zu einem kurzfristigen, aber effizienten Anstieg der Plasmaosmolarität und einem hohen transmembranösen osmotischen Gradienten zwischen dem interstitiellen und intravasalen Raum, sodaß eine Flüssigkeitsverschiebung in den Intravasalraum zustande kommt. Zunächst wird Flüssigkeit aus geschwollenen Endothelzellen mobilisiert und der nutritive Blutfluß wiederhergestellt. Die Effekte der SVR auf den regionalen Blutfluß könnten nicht nur durch die Verbesserung der makro- und mikrohämodynamischen Parameter, sondern auch durch die Freisetzung vasodilatierender Mediatoren (Prostazyklin, NO) bedingt sein. Darüber hinaus wurde nach SVR eine Reduktion der Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, Cortisol, Aldosteron, ADH und Renin gefunden. In experimentellen Studien haben hypertone Salzlösungen einen positiven Effekt auf die T-Zellfunktion bei posttraumatischer Immunsuppression gezeigt. Die Bedeutung der SVR für die molekularen Mechanismen der Leukozytenadhäsion an Endothelzellen während Ischämie und Reperfusion ist bisher noch unklar.

Mögliche Indikationen für SVR sind der hämorrhagische Schock und die traumatisch bedingte Hypotension, septische Patienten (Anstieg von DO_2

und VO_2), Schädel-Hirn-Trauma (Senkung des intrakraniellen Drucks) und gefäßchirurgische Eingriffe (Reduktion der positiven Flüssigkeitsbilanz).

Unter den vielen Lösungen, die zur SVR angeboten werden, scheinen die Lösungen die besten Resultate zu zeigen, die 7,2-7,5% Natriumchlorid in Kombination mit 6-10% Dextran 60/70 oder 6-10% Hydroxyethylstärke 200 enthalten (Kreimeier, München).

Regionalanästhesie bei Intensivpatienten

Eine Epiduralanästhesie kann bei Intensivpatienten durch die analgetischen Wirkungen, die reversible Sympathektomie, die Wirkungen auf das Gerinnungssystem und durch ihre neuroendokrinen und immunologischen Funktionen positive Effekte zeigen.

Die TEA hat insbesondere bei Patienten nach Thoraxtrauma, thorakalen Operationen und Oberbaucheingriffen günstige Wirkungen. Die Blockade der Segmente Th1-5 induziert eine reversible kardiale Sympathektomie. In experimentellen Studien führte dies zu einer Verbesserung der subendokardialen Perfusion, einer Reduktion der Myokardinfarktgröße, und einer schnelleren Erholung von postischämischem „stunned“ Myokard. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung konnte durch sympathische Stimulation eine paradoxe Vasokonstriktion mit der Folge eines Coronary-steal-Phänomens ausgelöst werden. Eine TEA kann diese Effekte blockieren und hat positive Auswirkungen auf das myokardiale Sauerstoffgleichgewicht, die linksventrikulären Wandbewegungen und den Herzrhythmus und stellt eine effektive Therapie der instabilen Angina pectoris dar.

Bei Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung konnte durch eine TEA eine größere hämodynamische Stabilität bei koronarchirurgischen oder gefäßchirurgischen Eingriffen erreicht werden. Bei Ausdehnung auf den postoperativen Bereich konnte die kardiale Morbidität und die Inzidenz postoperativer Myokardinfarkte gesenkt werden. Diese Wirkungen können nicht durch eine lumbale Epiduralanästhesie erzielt

werden. Die lumbale Epiduralanästhesie kann nach gefäßchirurgischen Eingriffen durch die Verbesserung der Extremitätenperfusion die Prothesenverschußrate reduzieren.

Weitere Effekte einer TEA sind die Verbesserung der häufig bei Intensivpatienten beeinträchtigten gastrointestinalen Motilität, die verbesserte Glukosetoleranz, der stickstoffsparende Effekt und die Verbesserung der zellvermittelten Immunfunktion (van Aken, Münster).

Hyperbare Oxygenation

Hyperbare Oxygenation (HBO) ist die therapeutische Anwendung von Sauerstoff in einer Überdruckkammer bei einem höheren Partialdruck als dem Luftdruck auf Meereshöhe. Durch die Zunahme des physikalisch gelösten Sauerstoffs und die gesteigerte Sauerstoffkonzentrationsdifferenz zwischen Blut und Gewebe kann die HBO-Therapie eine normale oder verbesserte Gewebsoxygenierung auch in schlecht durchbluteten Arealen bzw. bei Steigerung des Diffusionswiderstands erreichen.

Nebenwirkungen der HBO sind die Entwicklung von Barotraumata vor allem der Nasennebenhöhlen, des Mittelohrs und der Lunge während der Kompressions- und Dekompressionsphase, toxische Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem und pulmonal-toxische Wirkungen. Beachtenswert sind ferner die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks, der Abfall der Herzfrequenz und der Anstieg des pCO_2 -Werts.

Die klassische Indikation für eine HBO-Therapie ist der Tauchunfall mit Dekompressionsbehandlung. Inzwischen gibt es aber eine Reihe von Indikationen, bei denen die HBO-Behandlung als lebensrettende Therapiemaßnahme, als wirksame begleitende Behandlungsmethode oder als Therapiemöglichkeit angesehen werden kann. Einige dieser Indikationen sind in der Regel mit einer begleitenden Intensivtherapie verbunden z.B. Kohlenmonoxidintoxikation, arterielle Gasembolie, Gasbrand, schwere Weichteilinfektionen einschließlich der diabetischen Gangrän, Quetschungsverletzungen und Kompartmentsyndrom, Verbrennungen und Rauchinhalation.

Intensivtherapie während HBO

Die durch eine HBO induzierten physikalischen Veränderungen wirken sich auch auf die mitgeführten Gegenstände und medizintechnischen Geräte aus. Beatmungsgeräte verändern unter hyperbaren Bedingungen ihre Arbeitsweise. Daher sind spezielle Modifikationen erforderlich. Bei kontrollierter Beatmung ist die druckkontrollierte Beatmung das Verfahren der Wahl.

Die Messung des Cuffdrucks ist unumgänglich, da das Cuffvolumen sich während der Kompressionsphase verringert und dadurch ein Nachblocken erfordert und sich während der Dekompressionsphase vergrößert und dadurch ein sorgfältiges Entblocken erfordert.

Zur Infusion von Flüssigkeit sollten nach Möglichkeit Flüssigkeiten in weichen Plastikbeuteln und maschinelle Pumpsysteme bei hochwirksamen Zusätzen eingesetzt werden, um eine kontrollierte Applikation zu ermöglichen. Glas- oder Hartplastikflaschen sollten zur Vermeidung einer Luftembolie während der Dekompressionsphase sorgfältig entlüftet werden.

Problematisch ist nach wie vor der Einsatz von Infusionspumpen und Monitoren in der Überdruckkammer.

Geschlossene Drainagesysteme können während der Kompression implodieren und während der Kompressionsphase explodieren. Daher sind offene Ablaufdrainagen empfehlenswert.

Aufgrund der erhöhten Brandgefahr muß die Sauerstoffkonzentration in der Kammer kontinuierlich überwacht, Zündquellen müssen vermieden und brennbare Materialien reduziert werden (Hansen, Neumünster).

HBO bei akutem Myokardinfarkt

In einer Studie an 112 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, die eine thrombolytische Therapie mit rekombinantem Gewebe-Plasminogenaktivator oder Streptokinase erhielten, wurde die HBO-Therapie randomisiert mit der sonst üblichen Therapie verglichen. Die kombinierte Therapie scheint zu einem schnelleren Abfall der CPK, einem rascheren Verschwinden von Schmerzen

und einer Verbesserung der Ejektionsfraktion zu führen (Fillestad, Long Beach, USA).

Schmerztherapie

Chronische Schmerztherapie

Antidepressiva und andere Koanalgetika

Antidepressiva greifen in neuromodulative Prozesse (Abb.5) von Noradrenalin und/oder 5-Hydroxytryptamin (5-HT) ein. Die Ergebnisse einer Metaanalyse zur Wirksamkeit antidepressiver Medikamente in der Therapie von Schmerzen zeigten die Effizienz derjenigen Substanzen, die nicht-selektiv den Transport von Monoaminen in folgender Reihenfolge blockieren: Amitriptylin > Clomipramin > Desipramin > Imipramin > Doxepin.

Antidepressiva wirken durch Verstärkung der noradrenergen und serotonergen Neurotransmission antinozizeptiv. Da zuviel Noradrenalin die 5-HT-Freisetzung verringert, und zuviel 5-HT postsynaptische antinozizeptive α_2 -Adrenorezeptoren inhibiert, scheint eine balancierte Verstärkung der durch Noradrenalin und 5-HT vermittelten Neuroübertragung von Vorteil zu sein.

Der verzögerte Wirkungsbeginn, die adäquate Dosierung und die Tatsache, daß bestimmte Schmerzsyndrome besser auf eine antidepressive Medikation anprechen als andere, stellen noch ungeklärte Probleme dar.

Die prophylaktische Therapie bei Migräne kann mit Amitriptylin durchgeführt werden. Bei Migräne kann die vermehrte Freisetzung von 5-HT über eine Aktivierung von 5-HT-2c-Rezeptoren der Endothelzellen zu einer vermehrten Freisetzung von NO und damit zu einer arteriellen Gefäßerweiterung und einer Aktivierung vaskulärer Trigeminafasern führen. Durch die medikamentöse Blockade der 5-HT-2c-Rezeptoren mit Amitriptylin kann dieser Mechanismus unterdrückt werden.

Clonidin, ein α_2 -Adrenorezeptoren-Agonist, Gabapentin und Valproinsäure, die vor allem zur antikonvulsiven Therapie eingesetzt werden, und

Baclofen, ein GABA_B-Rezeptor-Agonist, sind weitere Substanzen, die eine analgetische Therapie durch Beeinflussung neuromodulativer Prozesse ergänzen können (Feuerstein, Freiburg).

Schmerzpumpen

Implantierbare Pumpen wurden zuerst in den 70er Jahren mit kurzwirksamen Substanzen zur kontinuierlichen intravenösen Applikation eingesetzt. Die spinale Medikamentenapplikation beruht auf der Vorstellung, daß spinal wirksame Medikamente nahe der Blut/Hirnschranke appliziert werden, um zerebrale oder periphere Nebenwirkungen zu vermeiden. 1981 wurde Morphin erstmals über implantierte Pumpen mit einem Spinalkatheter bei chronischen malignen Schmerzen eingesetzt. Seit den 80er Jahren werden diese Pumpen auch bei benignen Schmerzformen und bei einer Spastik verwendet. Neben Morphin können auch Clonidin und Baclofen (in der Therapie einer Spastik) eingesetzt werden.

Die Patientenauswahl und das Aufklärungsgespräch für Schmerzpumpen können ambulant erfolgen. Die einer Pumpenimplantation vorausgehende spinale Testinjektion als Wirksamkeitsnachweis, die Pumpenimplantation und die primäre Dosisanpassung sollten stationär erfolgen.

Der plötzliche Wirkungsverlust dieser schmerztherapeutischen Methode ist meistens auf technische Probleme zurückzuführen. Eine Toleranzentwicklung kann häufig durch eine Unterbrechung der Medikamentenzufuhr für 1-2 Füllungsintervalle therapiert werden. Wenn dies nicht möglich sein sollte, besteht die Möglichkeit einer Medikamentenkombination. Intoxikationen sollten frühzeitig erkannt und therapiert werden. Da die Gefahr einer Infektion besteht, müssen hygienische Aspekte während und nach der Pumpenimplantation sorgfältig beachtet werden. Kopfschmerzen sind eine häufige Nebenwirkung. Sie verschwinden allerdings häufig bereits nach wenigen Tagen. Bei einer Leckage mit massivem Liquorverlust muß das System entfernt werden (Müller, Koblenz).

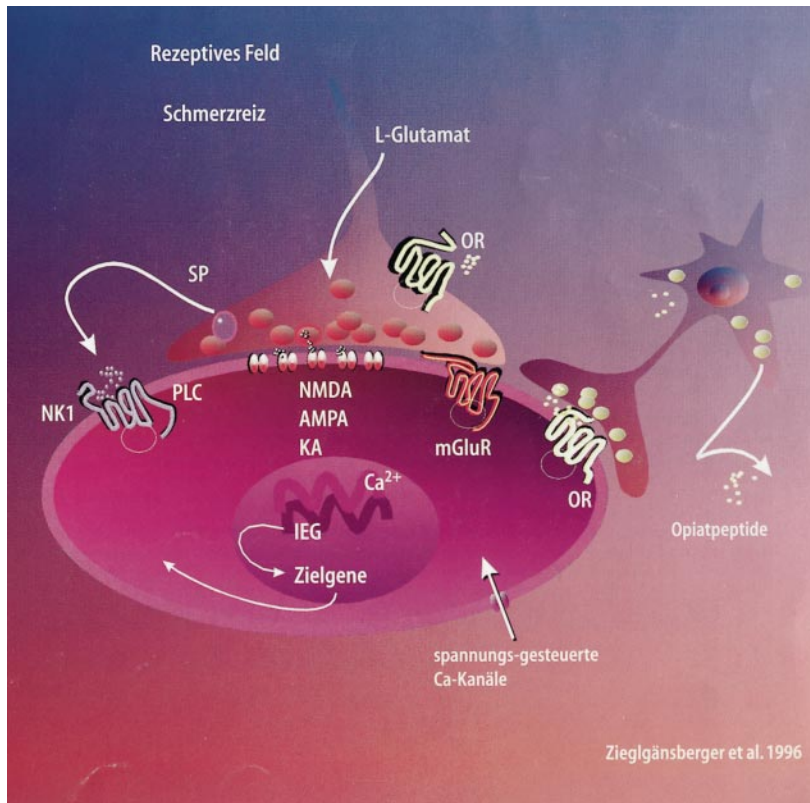


Abb. 5 ▲ **Signalweg der Nozizeption.** Nozizeptive Reize lösen eine Freisetzung von L-Glutamat und Substanz P (SP) an einem Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks aus. L-Glutamat aktiviert NMDA-, AMPA-, Kainat- und metabotrope Rezeptoren. SP aktiviert den Neurokinin-Rezeptor. Die Erhöhung des intrazellulären Kalziums aktiviert die Immediate Early Genes (IEG). Opiode hemmen die IEG-Expression und interagieren mit prä- und postsynaptischen Rezeptoren. Die Depolarisation der Nervenzelle führt zu einem Kalziumeintritt durch spannungsgesteuerte Kalziumkanäle (aus: Zieglängsberger et al. 1996, Anästhesist)

Schmerzchronifizierung

Definition. Die Definition chronischer Schmerzen, die einzig auf der Dauer des Schmerzes beruht (z.B. 6 Monate Schmerzdauer nach Definition der International Association of Pain), ist eine ungenügende Beschreibung dieser Problematik. In die Diagnose sollten neben den zeitlichen Aspekten des Schmerzes auch räumliche und psychosoziale Aspekte, das Medikamenteneinnahmeverhalten und die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems einfließen. Im Mainzer Stadienmodell der Schmerzchronifizierung gehen diese Komponenten abgesehen von psychosozialen Aspekten in einen Chronifizierungsindex ein. Multilokuläre oder panalgetische Schmerzbilder mit nahezu konstanten Dauerschmerzen und exzessiver

Medikamenteneinnahme weisen zum Beispiel auf hoch chronifizierte Schmerzkrankungen hin (Nagel, Mainz).

Neurophysiologische Mechanismen. Eine kurzdauernde nozizeptive Reizung kann über die Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade eine funktionelle und strukturelle neuronale Plastizität induzieren, die zu einer erhöhten Entladungstätigkeit nach einem nozizeptiven Reiz oder auch ohne einen entsprechenden Stimulus führen können. Die Steigerung der neuronalen Erregbarkeit ist wahrscheinlich auf die vermehrte Bereitstellung von Dynorphin und die Phosphorylierung von Glutamatrezeptoren zurückzuführen. Diese Mechanismen wirken synergistisch auf die Steigerung der spinalen Erregbarkeit. Veränderungen im GABAergen System stel-

len möglicherweise einen Kompensationsmechanismus dar, um das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung auf der Rückenmarksebene wiederherzustellen (Tölle, München).

Wirkmechanismus von Opioiden bei lokaler Applikation

Lokal applizierte Opiode haben sowohl analgetische als auch antiinflammatorische Effekte. Diese werden durch periphere Opioidrezeptoren, die auf peripheren sensorischen Nerven nachgewiesen werden konnten, vermittelt. Die Rezeptoren werden in den Ganglien der Hinterwurzel synthetisiert, auf axonalem Weg zu den Nervenendigungen transportiert und durch exogene, aber auch endogene Opiode, die von Entzündungszellen freigesetzt werden, aktiviert. Die analgetischen Wirkungen lokal applizierter Opiode sind in entzündetem Gewebe gegenüber entzündungsfreiem Gewebe verstärkt nachweisbar. Dies könnte mit der Up-Regulation der peripheren Opioidrezeptoren, der verstärkten Bindung an G-Proteine und/oder dem Verlust der perineuralen Barriere zusammenhängen (Stein, Berlin).

Akute Schmerztherapie

Perioperative Schmerztherapie

Management. Die Organisation der Schmerztherapie im postoperativen Bereich sollte strukturiert sein. Eine wichtige Komponente ist ein akuter Schmerzdienst, der insbesondere die Patienten-kontrollierte-Analgesie und Regionalanästhesieverfahren überwachen und die Ausbildung leiten sollte. Weitere Komponenten sind die Integration des Pflegepersonals, die Schmerzmessung (visuelle Analogskala), die Dokumentation der Effektivität, der Nebenwirkungen und Komplikationen und die Durchführung einer multimodalen Therapie (z.B. TEA, Patienten-kontrollierte-Analgesie, Frühextubation, forcierte Mobilisation etc.).

Weitere bedeutsame Aspekte einer adäquaten perioperativen Schmerztherapie sind das einfühlsame Aufklärungsgespräch mit dem Patienten vor

der Operation, eine gute Operationsplanung (u.a. schonende Lagerung, atraumatische Operationstechniken, Verzicht auf Wunddrainagen, Wundinfiltration mit einem Lokalanästhetikum) und die Anästhesieführung (u.a. präemptive Analgesie mittels Analgetika und Regionalanästhesieverfahren) (Brodner, Münster).

Schmerztherapie nach ambulanter Operation.

In einer Studie an über 1000 Patienten, die sich einer ambulanten Operation unterzogen, litten nahezu 30% unter mäßigen bis starken (v.a. nach Knie-, Schulter-, Hüft-, Unterkiefer- und Hallux-valgus-Operationen) postoperativen Schmerzen. Die Therapie der postoperativen Schmerzen muß bereits intraoperativ durch die Applikation von Opioiden, nicht-steroidalen Antiphlogistika und den Einsatz von Regionalanästhesieverfahren begonnen werden. Am Ende einer Operation kann durch lokale Wundinfiltration mit Bupivacain eine Reduktion der postoperativen Schmerzen erreicht werden.

Die orale oder rektale Applikation von potenten nicht-steroidalen Antiphlogistika als Prophylaxe und Therapie postoperativer Schmerzen nach ambulanten Operationen ist mittlerweile anerkannt. Die Rolle der Opioiden für diese spezielle Indikation bleibt aufgrund der bekannten Nebenwirkungen umstritten.

Ein neues Verfahren stellt der Einsatz einer elastometrischen Ballonpumpe dar, die dem Patienten die Applikation von Lokalanästhetika ermöglicht (Rawal, Årebro, Schweden).

Patienten-kontrollierte-Epidural-Analgesie (PCEA). Da jeder Patient eine unterschiedliche Schmerzempfindlichkeit und ein unterschiedliches Opioidbedürfnis hat, stellt die patienten-kontrollierte Opioidmedikation das zur Zeit effektivste Prinzip in der postoperativen Schmerztherapie dar. Der Patient steuert eigenverantwortlich per Knopfdruck den Zeitpunkt der Applikation einer bestimmten Opioidmenge.

Eine patienten-kontrollierte Analgesie kann nicht nur intravenös, sondern auch subkutan oder über einen Epiduralkatheter erfolgen. Die PCEA kann sowohl im postoperativen Bereich als auch bei geburtshilflichen Situationen eingesetzt werden. Dieses Verfahren ermöglicht eine effektive Analgesie bei großer Zufriedenheit der Patienten und des Pflegepersonals mit weitaus niedrigeren Opioiddosierungen als bei kontinuierlicher Infusion oder intermittierender Gabe von Lokalanästhetika und/oder Opioiden. Die Kosten der speziell erforderlichen Pumpen könnten durch die Reduktion der dosisabhängigen Nebenwirkungen und der damit verbundenen verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer ausgeglichen werden (Alon, Zürich, Schweiz).

Opioiden und α_2 -Agonisten. Die Nebenwirkungen des α_2 -Agonisten Clonidin (Sedierung, Hypotension und Bradykardie) sind nicht nur bei der intravenösen Injektion, sondern auch bei spinaler, epiduraler oder transdermaler Applikation nachweisbar. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, daß hohe epidurale Dosierungen (ca. 100 $\mu\text{g/h}$) erforderlich sind, um die intravenöse Opioiddosierung zu reduzieren. Aufgrund der damit verbundenen Nebenwirkungen ist dieses Verfahren für den postoperativen Bereich nicht geeignet. Einige Studien zur epiduralen Kombination von Clonidin und Opioiden (Morphin, Fentanyl, Sufentanil) zeigten, daß die Analgesiequalität verbessert und die analgetische Wirkung der epiduralen Opioidapplikation verlängert werden kann. Clonidin-Dosierungen von 10 bis 30 $\mu\text{g/h}$ scheinen für diesen Effekt ausreichend zu sein. Clonidin verlängert die Opioidwirkung bei peripheren Nervenblockaden. Die Kombination mit Opioiden wird jedoch kontrovers diskutiert. Die kombinierte Anwendung dieser Substanzen zeigt bei der intraartikulären Applikationsform keine Überlegenheit gegenüber der Applikation der Einzelsubstanzen (Bonnet, Paris, Frankreich).

Aktuelles zum Thema „Volumensubstitution“

6% HES 130/0,4 die optimierte Konstellation

Neue Erkenntnisse und Statements über Volumensubstitution wurden anlässlich des 10.ECA/45.DAK Anfang Juli 1998 vorgetragen. W. Engelhard (Offenburg) sprach sich hierbei eindeutig für den Einsatz künstlicher Kolloide aus. Es bestehe heutzutage keine Indikation mehr für Humanalbumin zum Volumenersatz. Patienten mit Nierenversagen unter Hämofiltration stellten hierbei keine Ausnahme dar. Auch sie könnten künstliche Kolloide erhalten. In allen Fällen von Niereninsuffizienz dürfen allerdings keine großmolekularen Stärkelösungen verwendet werden, sondern nur mittelmolekulare Präparate. Als gut verträglich für diese Patienten erwies sich nach Engelhard eine neue mittelmolekulare HES-Lösung, das 6%ige HES 130/0,4 (Fresenius, Bad Homburg)

Sowohl die Wirkung wie auch die Nebeneffekte einer Stärkelösung sind abhängig von ihrer Konzentration, dem Substitutionsgrad und der Größe der darin enthaltenen Moleküle (MG). Diese Komponenten bestimmen die Größe der im Blut zirkulierenden Molekülmasse. Ist diese relativ groß, können Beeinträchtigungen des Gerinnungsablaufes resultieren. Eine zu geringe Molekülgröße der infundierten Lösung bewirkt dagegen nur einen kurzfristigen Volumeneffekt, da die Substanz zu rasch über die Niere eliminiert wird.

Im Rahmen einer Phase II-Studie der klinischen Arzneimittelprüfung (randomisiert, doppelblind) untersuchte Kasper (Köln) die Effizienz einer Volumensubstitution mit dem neu entwickelten 6%igem HES 130/0,4 (Fresenius, Bad Homburg) im Vergleich mit dem derzeit als Qualitätsstandard gel-

tenden 6%igen HAES 200/0,5. Die je 30 Patienten der beiden Studiengruppen waren im Durchschnitt 60 Jahre alt und wiesen zum Teil kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf. Der Volumenersatz war im Rahmen einer Eigenblutspende vor orthopädischen, kardiochirurgischen oder urologischen Eingriffen erforderlich. Während der Blutentnahme von 500ml erhielten sie in gleicher Menge eine der beiden Stärkelösungen. Die Toleranz der Eigenblutspende wurde sowohl nach objektiven als auch nach subjektiven Kriterien als gut beurteilt. In beiden Gruppen konnten Blutdruckabfälle von mehr als 20% des Ausgangswertes, die ohne Substitution bei über 50% der Patienten auftreten, signifikant vermindert werden (auf 13% in der HES 130/0,4-Gruppe und 19% in der HAES 200/0,5-Gruppe).

Damit kann das Kreislaufverhalten während und nach der Eigenblutspende unter Volumensubstitution mit den getesteten Stärkepräparaten als stabil bezeichnet werden. Keinen Unterschied gab es zwischen den Untersuchungsgruppen hinsichtlich des Volumeneffektes der jeweiligen Lösung, der u.a. mittels Blutbild (Hb und Hkt) bestimmt wurde. Bei keinem der Patienten war ein Abbruch der Studie erforderlich. Eine Befragung 24 Stunden nach der Blutspende ergab eine gute Verträglichkeit beider HES-Präparate.

Vogt (Ulm) verglich 6%iges HAES 200/0,5 mit dem 6%igem HES 130/0,4 (Fresenius, Bad Homburg) bezüglich eines Nebeneffektes auf die Gerinnung. In einer Untersuchung an orthopädischen Patienten mit Endoprothesen-Implantationen (zwei Gruppen à 25 Pat.) erfolgte der Volumenersatz bis zu

2500 ml mit einer der beiden Stärkelösungen. Hinsichtlich der Gerinnungsparameter und Thrombozytenzahl zeigte sich bis zum Ende der chirurgischen Maßnahmen kein Unterschied zwischen den beiden HES-Präparaten. Sechs Stunden nach der Infusion fiel ausschließlich in der HES 130/0,4-Gruppe ein höherer Antigen-Titer gegen Faktor VIII und v.Willebrand-Faktor VIII auf. Das bedeutet für diese Patienten eine geringere Beeinträchtigung der Gerinnung als für die der Vergleichsgruppe. Die geringere in vivo zirkulierende Molekülmasse stellt nach Vogt hierfür die Ursache dar.

Ebenso berichtete Huet (Groningen) von einer dem 6%igen HAES 200/0,5 gleichwertigen Volumensubstitution durch das mittelmolare 6%ige HES 130/0,4. In einer Vergleichsstudie im Rahmen der Phase II der klinischen Arzneimittelprüfung hatte seine Arbeitsgruppe bei Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen die beiden Stärkepräparate untersucht. Aufgrund des Hämostaseverhaltens und des adäquaten Volumeneffektes bezeichnete Huet das 6%ige HES 130/0,4 als eine interessante Alternative auch im kardiovaskulären Indikationsbereich.

Fazit

Die aktuellen Forschungsergebnisse haben gezeigt, daß es möglich ist, Stärkelösungen mit einer optimale Konstellation von Molekulargewicht, Konzentration und Substitutionsgrad zu entwickeln. Bei vergleichbar zuverlässiger Volumensubstitution und Wirkdauer konnte über verbesserte Pharmakologie ein optimiertes Sicherheitsprofil erreicht werden.