

83/w nach anästhesiebedingter Hepatitis

Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 10

Fallschilderung für den Prüfungskandidaten

Eine 83-jährige Frau, 165 cm/80 kg, kommt zur Entfernung eines Zenker-Divertikels. Abgesehen von dem wechselnden Fremdkörpergefühl im unteren Halsbereich ist sie alters- und konstitutionsentsprechend kardiopulmonal belastbar. Im Rahmen der jährlichen Check-ups beim Allgemeinarzt sind nie anästhesierelevante Nebenerkrankungen aufgefallen.

Sie berichtet allerdings, dass ihr nach einer Gallenoperation in den 1970er-Jahren mitgeteilt wurde, dass sie von einem Narkosegas eine Leberentzündung bekommen habe. Sie habe davon aber nichts mitbekommen; nach zwei Wochen seien die Leberwerte wieder in Ordnung gewesen.

Thematik

Der folgende Fragenkomplex bezieht sich auf:

- die Definition der Substanzklasse der Inhalationsanästhetika,
- die Anforderungen an ein ideales Inhalationsanästhetikum,
- die Wirkweise der Inhalationsanästhetika,
- die beschreibenden Maßzahlen volatiler Anästhetika und abgeleitete Konsequenzen,
- die Dosierungseinrichtungen für volatile Anästhetika,
- die Nebenwirkungen volatiler Anästhetika.

Prüfungsfragen

- Definieren Sie den Begriff Inhalationsanästhetika!
- Welche Anforderungen sind an ein ideales Inhalationsanästhetikum zu stellen?
- Beschreiben Sie die Wirkweise der Inhalationsanästhetika!
- Welche Maßzahlen eignen sich zur Beschreibung der physikalischen Eigenschaften und der biologischen Wirksamkeit volatiler Anästhetika?
- Wie erfolgt die Dosierung volatiler Anästhetika?
- Wie sind die Hepatitis und andere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung eines volatilen Anästhetikums zu erklären?
- Wie erhalten Sie im vorliegenden Fall die Narkose während der Operation aufrecht?

? Definieren Sie den Begriff Inhalationsanästhetika!

Inhalative Anästhetika sind seit mehr als 150 Jahren bis heute Teil der klinischen Anästhesie. Der Begriff Inhalationsanästhetika schließt „volatile“ Anästhetika ein. Dabei bezieht sich „volatil“ auf Anästhetika, deren Aggregatzustand bei Raumtemperatur und Umgebungsdruck flüssig ist, die aber zur inhalativen Anwendung mithilfe eines Verdunsters verdampft werden (Sevofluran, Isofluran, Desfluran etc.). Sprachlich unterschieden werden hiervon Anästhetika, deren Siedetemperatur bei Umgebungsdruck deutlich unter der Raumtemperatur liegt und die somit bereits gasförmig sind (Lachgas, Xenon).

? Welche Anforderungen sind an ein ideales Inhalationsanästhetikum zu stellen?

Alle in der Klinik eingeführten Inhalationsanästhetika erfüllen die Anforderungen an das ideale inhalative Anästhetikum (■ Tab. 1) nur zum Teil. Halothan ist physikalisch instabil, bedarf der Zugabe von Stabilisatoren und kann bei erhöhten Katecholaminspiegeln Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Keine Substanz hat eine dem Äther vergleichbare große therapeutische Breite. Alle mit Ausnahme des Lachgases verfügen über gute relaxierende Eigenschaften, allerdings wirken jene bereits im the-

rapeutischen Bereich kardiodepressiv (außer Xenon) und vasodilatatorisch. Sevofluran reizt die Luftwege bei Konzentrationen bis 2 MAC nicht (MAC: minimale alveoläre Konzentration) und kann auch bei Kindern in hoher inspiratorischer Konzentration zur Anästhesieeinleitung verwendet werden. Xenon, Sevofluran und Desfluran fluten infolge ihrer geringen Blutlöslichkeit schnell an. Isofluran und Desfluran werden nur minimal, Xenon wird nicht metabolisiert. Mit Ausnahme von Lachgas und Xenon können alle Inhalationsanästhetika bei entsprechender Prädisposition eine maligne Hyperthermie triggern.

? Beschreiben Sie die Wirkweise der Inhalationsanästhetika!

Molekularbiologische Untersuchungen beschreiben einzelne teilweise dämpfende, z. T. exzitatorische, aber auch indifferente Effekte volatiler Anästhetika auf verschiedenste spannungsabhängige und „Ligand-gated“-Ionenkanäle. Hieraus ist aber trotz klarer Einzelhinweise noch kein umfassendes Modell ableitbar. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der hohen Komplexität und Redundanz des Gehirns und den noch wenig verstandenen biochemischen und physiologischen Hintergründen für das Bewusstsein. Die vereinfachte Annahme, dass Anästhesie durch eine Tonusreduktion des aufsteigenden retikulären Systems ARAS

als Ort der Bewusstseinsmodulation wirkt, wird der Beobachtung differenzierter exzitatorischer, indifferenter oder dämpfender Wirkungen auf dezidierte Bereiche dieses Hirnstammabschnitts nicht gerecht. Es konnte gezeigt werden, dass volatile Anästhetika die Informationsübermittlung im ZNS sowohl am Kortex als auch am Hippocampus modulieren. Auch der thalamokortikale Transfer sensorischer Informationen wird beeinflusst. Dabei kann einerseits die direkte Dämpfung, aber auch die Exzitation inhibitorischer Neurone eine Rolle spielen. Entsprechend zeigt eine Reihe volatiler Anästhetika im Hippocampus eine Verlängerung der GABA-induzierten Dämpfung. Dabei wird auch eine Vielzahl von Neuroregulatoren wie Acetylcholin, Katecholamine, GABA, Glycin etc. in unterschiedlichen Regionen des Nervensystems prä- und postsynaptisch moduliert.

? Welche Maßzahlen eignen sich zur Beschreibung der physikalischen Eigenschaften und der biologischen Wirksamkeit volatiler Anästhetika?

Zur Beschreibung der Eigenschaften eines inhalativen Anästhetikums wurden verschiedene Begriffe eingeführt, deren Kenntnis für den klinischen Alltag unabdingbar ist. Der *Blut/Gas-Verteilungskoeffizient* stellt ein quantitatives Maß für die Löslichkeit eines Anästhetikums im Blut dar und wird definiert als das Verhältnis zwischen der Konzentration eines im Blut gelösten Gases und der Konzentration in der Gasphase des Anästhetikums, bei gleichen Partialdrücken. So hat z. B. Sevofluran einen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,65. Die Konzentration an Sevofluran im Blut beträgt also nur zwei Drittel der Konzentration in der Alveole bei ausgeglichenem Partialdruck in beiden Kompartimenten. Für die Praxis bedeutet dies, dass der Partialdruck bei Anästhetika mit niedrigem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten im ZNS schneller ansteigt, weil weniger Substanz in das Blut aufgenommen werden kann (■ Tab. 2).

Tab. 1 Anforderungen an das ideale Inhalationsanästhetikum

Gute Steuerbarkeit durch niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten
Geringe Fettlöslichkeit
Hohe Wirkungsstärke
Vorhersagbar verdampfbar
Zusatzwirkungen z. B. Relaxierung, Analgesie
Keine Reaktion mit Atemkalk
Kostengünstig
Keine Biotransformation
Umweltneutral (FCKW/„global warming potential“)
Nichtentzündlich/nichtexplosiv
Chemisch/physikalisch stabil
Minimale Nebenwirkungen bei hoher therapeutischer Breite (Arrhythmien, MH, Hämodynamik)
Angenehmer Geruch

FCKW Fluorchlorkohlenwasserstoffe, MH maligne Hyperthermie

Tab. 2 Physikochemische und biologische Maßzahlen zur Beschreibung volatiler Anästhetika. MAC-Werte volatiler Anästhetika bei 40-Jährigen und Fentanyl-Dosierung zur MAC-Reduktion auf 50 %

	Siedetemperatur (°C)	Blut/Gas-Verteilungskoeffizient	Metabolisierung (%)	MAC (in 100 % O ₂)	MAC (in 70 % N ₂ O)	MAC _{awake}	Fentanylplasmakonz. (ng/ml)
Sevofluran	58,5	0,65	3–5	2,05	1,1	0,70	1,8
Desfluran	22,8	0,45	–0,02	5–6	2,8	2,04	0,78
Isofluran	48,5	1,40	–0,2	1,15	0,5	0,44	1,67

MAC Minimale alveoläre Konzentration, O₂ Sauerstoff, N₂O Lachgas

Als Standardmaß der analgetischen Potenz eines Inhalationsanästhetikums hat sich die MAC etabliert. Die MAC ist definiert als die geringste alveolare Konzentration eines Inhalationsanästhetikums, bei der 50 % der Versuchspersonen keine motorische Abwehrreaktion auf einen definierten Schmerzreiz zeigen. Allerdings ist zu beachten, dass die MAC auch die spinal verschaltete motorische Antwort auf einen Schmerzreiz widerspiegelt und nicht ausschließlich ein Maß der zerebralen Narkosetiefe darstellt. Neben der klassischen MAC-Definition existieren mehrere Modifikationen des MAC-Werts. Der MAC₉₅ beschreibt diejenige alveoläre Konzentration, bei der 95 % der Probanden keine motorische Antwort auf einen Schmerzreiz zeigen. Beim MAC-Intubation wird dem Schmerzreiz die endotracheale Intubation gleichgesetzt und beim MAC_{awake} öffnen 50 % der Probanden auf Ansprache die Augen. Der MAC-Wert steigt bei Fieber, Säuglingen, erhöhten Katecholaminspiegeln und chronischem Alkoholabusus. Umgekehrt reduziert sich der MAC-Wert u. a. in höherem Lebensalter, bei Schwangeren, Hypothermie, Hypotension, Anämie sowie durch andere zentral wirksame Medikamente (z. B. Sedativa, Opioide etc.) und auch bei Regionalanästhesieverfahren.

? Wie erfolgt die Dosierung volatiler Anästhetika?

Aus der Verschiedenheit der Siedetemperaturen der Inhalationsanästhetika und den hieraus bei gegebener Umgebungstemperatur folgenden unterschiedlichen Sättigungskonzentrationen ergibt sich die Notwendigkeit, für jedes volatile Anästhetikum konstruktiv variierte Narkosemittelverdampfer (Vaporen) einzusetzen. Bei den üblichen Bypass-Vaporen bestimmt ein variabel

einstellbarer Anteil des Frischgasflusses den Einstrom in die Verdunsterkammer und damit substanzspezifisch die zugemischte Konzentration des volatilen Anästhetikums. Die Verwendung von volatilen Anästhetika in Vaporen, die nicht für dieses Anästhetikum konstruiert sind, wird mechanisch durch entsprechend codierte Einfüllstutzen ausgeschlossen. Zuvor kam es immer wieder zu tödlichen Überdosierungen durch Verwechslung der Verdampfer. Für Desfluran, dessen Siedepunkt in der Nähe der Raumtemperatur liegt, muss ein konstruktiv erweiterter Verdampfer eingesetzt werden, der den gasförmigen Aggregatzustand durch aktive Beheizung sicherstellt. Alle anderen Inhalationsanästhetika können aufgrund ihrer Siedepunkte um 50 °C in Bypass-Vaporen verwendet werden. Neben den Bypass-Verdunstern finden zunehmend auch Einspritzsysteme Verwendung.

? Wie sind die Hepatitis und andere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung eines volatilen Anästhetikums zu erklären?

Herz-Kreislauf-System. Für alle fluorierten Ethylmethylether ist neben einer atemdepressiven auch eine konzentrationsabhängige negative kardiale Inotropie beschrieben. Es kommt sowohl zu einer Verminderung des Kalziumeinstroms in den Intrazellularraum als auch zu einer Funktionseinschränkung des sarkoplasmatischen Retikulums. Dabei besitzt Halothan den stärksten negativ-inotropen Effekt. Isofluran dagegen verändert die kardiale Inotropie nur leicht, senkt aber den mittleren arteriellen Blutdruck über eine Erniedrigung des peripheren Widerstands am meisten.

Obwohl aus heutiger Sicht die Bedeutung des „Coronary-steal“-Phänomens im klinischen Alltag nicht gezeigt werden konnte, stand Isofluran aufgrund tierexperimenteller Befunde lange im Verdacht, durch ausgeprägte Dilatation gesunder Widerstandsgefäße eine Umverteilung des Blutvolumens, zuungunsten atherosklerotischer Koronararterien, zu bewirken. Herzfrequenzanstiege bis hin zu Tachykardien können bei Desfluran und z. T. auch bei Isofluran beobachtet werden. Desfluraninduzierte Tachykardien sind aber v. a. bei schnellen Konzentrationsanstiegen dieses Gases zu beobachten und sind wohl am ehesten sympathikusvermittelt. Auch eine Verlängerung der QT-Zeit wird für Sevofluran, Desfluran und Isofluran beschrieben; eine durchaus relevante EKG-Veränderung, die zu ventrikulären Tachykardien vom Torsades-de-pointes-Typ führen kann. Für alle bekannten volatilen Anästhetika werden im Rahmen der anästhetikainduzierten Konditionierung protektive Effekte beschrieben.

Lunge. Eine konzentrationsabhängige atemdepressive Wirkung wird für alle fluorierten Ethylmethylether beschrieben, da sowohl der Hypoxie- als auch der CO₂-induzierte Atemtrieb bereits ab einem MAC-Wert von 0,1 gehemmt werden. Diese Atemlähmung wird v. a. durch eine Hemmung peripherer motorischer Nerven (z. B. Nn. phrenici) sowie der sauerstoffsensitiven Chemorezeptoren am Glomus caroticum vermittelt. Allerdings wird in höheren Dosierungen auch eine generalisierte, durch die Medulla oblongata vermittelte Atemlähmung beobachtet. Des Weiteren sind halogenierte Ethylmethylether in der Lage, den Atemwegswiderstand bei obstruktiven Lungenerkrankungen zu erniedrigen, allerdings zeigen diese Gase

keine bronchodilatatorische Wirkung bei Lungengesunden. Außerdem reizen Enfluran, Isofluran und Desfluran die Atemwege, bis hin zum Laryngospasmus. Damit eignen sich diese Gase nicht zur inhalativen Narkoseeinleitung. Sevofluran hat diese Eigenschaft nicht, weswegen es zur inhalativen Narkoseeinleitung eingesetzt werden kann.

Leber. Neben der dosisabhängigen Verminderung des portal-venösen Blutflusses und einem Widerstandsverlust des arteriellen Lebergefäßbetts durch Inhalationsanästhetika werden v.a. zwei Hepatitiden unterschiedlichen Verlaufs, insbesondere nach Halothananwendung, beschrieben. Daher spricht man auch von Typ-I- und Typ-II-Halothanhepatitis. Dabei ist die toxische Wirkung v.a. auf die hepatische Biotransformation über das Zytochrom-P450-System zurückzuführen. Die Typ-I-Halothanhepatitis zeigt sich in einem asymptomatischen Transaminasenanstieg. Diese Transaminasenerhöhung kann bis zu 2 Wochen anhalten und verschwindet ohne jegliche Therapie. Sehr wahrscheinlich liegt ihr die Freisetzung freier Radikale beim Abbau von Halothan zugrunde. Diese Radikale sollen wiederum einen Abbau hepatischer Zellmembranen, und somit einen Anstieg der Transaminasen, bewirken. Weitaus besser verstanden ist der Pathomechanismus der Typ-II-Halothanhepatitis. Sie gilt als Prototyp einer medikamenteninduzierten Hepatitis. Klinisch imponieren diese Patienten durch Fieber, Gelenkschmerzen oder Hautausschlag. Ein Ikterus kann noch bis zu einem Monat nach Halothankontakt auftreten. Außerdem haben diese Patienten meist eine sensibilisierende Halothannarkose in ihrer Anamnese mit nachfolgender Autoimmunreaktion gegen Hepatozyten. Beim oxidativen Abbau von Halothan über das hepatische Zytochrom-P450 2E1 entsteht u.a. Trifluoressigsäure. Nach der Bindung von Trifluoressigsäure an zelluläre Bestandteile von Hepatozyten werden diese als Antigen erkannt und setzen eine komplexe immunologische Antwort in Gang, was einen Zelluntergang zur Folge hat.

Muskulatur. Als maligne Hyperthermie wird eine erbliche Erkrankung der Muskulatur bezeichnet, die eine Stoffwechselstörung der Skelettmuskulatur durch den Kontakt mit Trigger-Substanzen auslöst. Als Trigger-Substanzen sind neben dem Muskelrelaxans Succinylcholin, mit Ausnahme von Lachgas und Xenon, auch alle Inhalationsanästhetika beschrieben. Klinisch kommt es zu einem gesteigerten Metabolismus mit Hyperthermie, erhöhtem O₂-Umsatz und CO₂-Anfall. Außerdem imponieren Tachykardie, Muskelrigidität und -zelluntergang sowie Störungen im Säure-Basen-Haushalt. Im Endstadium einer fulminanten malignen Hyperthermie stehen Multiorgan- und Kreislaufversagen. Die Letalität beträgt bei frühzeitiger Therapie mit Dantrolen ca. 10 %. Als auslösender Mechanismus gilt eine unlimitierte und unkontrollierte sarkoplasmatische Ca²⁺-Freisetzung.

❓ Wie erhalten Sie im vorliegenden Fall die Narkose während der Operation aufrecht?

Nach durchgemachter Halothanhepatitis dürfen wegen nichtauszuschließender Kreuzreaktionen oder Antikörperbildung keine halogenierten Inhalationsanästhetika mehr angewendet werden. Bei der Patientin erfolgt die Narkoseaufrechterhaltung als totale intravenöse Anästhesie (TIVA).

Schlüsselwörter. Volatile Anästhetika · Minimale alveoläre Konzentration · Molekulare Mechanismen · Blut/Gas-Verteilungskoeffizient · Nebenwirkungen

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. R. Heller, DEAA MBA
Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Medizinische Fakultät der Universität Augsburg
Stenglinstraße 2, 86156 Augsburg, Deutschland
axel.heller@med.uni-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A.R. Heller gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

Weiterführende Literatur

1. Aranake A, Mashour GA, Avidan MS (2013) Minimum alveolar concentration: ongoing relevance and clinical utility. *Anaesthesia* 68(5):512–22
2. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD (2012) Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(1):17–22
3. Borghese CM (2015) The molecular pharmacology of volatile anesthetics. *Int Anesthesiol Clin* 53(2):28–39
4. Deile M, Damm M, Heller AR (2013) Volatile Anästhetika. *Anaesthesist* 62(6):493–504
5. Jakobsson J (2012) Desflurane: a clinical update of a third-generation inhaled anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(4):420–432
6. Ray DC, Drummond GB (1991) Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 67(1):84–99
7. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A et al (2015) Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 4(10):93
8. Schieren M, Defosse J, Böhmer A et al (2017) Anaesthetic management of patients with myopathies. *Eur J Anaesthesiol* 34(10):641–649
9. Stollings LM, Jia LJ, Tang P et al (2016) Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology* 125(2):399–411
10. Turner GB, O'Rourke D, Scott GO (2000) Fatal hepatotoxicity after re-exposure to isoflurane: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12(8):955–959