- Klassisches Dosieren: Input basiert "Wieviel braucht ein Patient mit diesem Gewicht, Grösse, Alter? (Ist das die richtige Frage?)"
- Klassisches Dosieren: Bolus und Infusionsrate → Erwartung: Konstante Wirkung.
- In Anästhesiologie: Situatives dosieren Entsprechend der benötigten Wirkung.
 In Anästhesiologie: "steuern" der Wirkung
- Haben sie sich schon überlegt, warum sie Gewicht in die Dosierung einbeziehen?
 Beispiel machen: 50 kg x 2 mg Propofol; 100 kg x 2 mg
- Begriffe: Kumulation, therapeutisches Fenster etc.
- Wichtig ist es die Wirkung zu beurteilen Nicht Packungsprospekt = Input; Sondern, was braucht der Patient?
- Welche Ziele verfolgen sie? :: Schlaf, evt. schnell Einschlafen, Analgesie, Blutdruck, Herzfrequenz, schmerzfrei Aufwachen, genügend Atmen, Reflexe etc.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

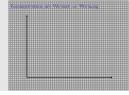
- Beschreiben der zwei Sätzel
- Zeichnen: Blut Organe Umverteilung Wirkort Wirkung
- Wenn ein Medikament i.v. verabreicht wird, wird es im Blut verteilt, in verschiedene Organe verteilt und in einigen Organen metabolisiert. Der Körper "macht" etwas mit dem Medikament.
- Am Wirkort entfaltet das Medikament seine Wirkung (Rezeptor). Das Medikament "macht" etwas mit dem Körper.
- Cylinder: Kinetik Input: Höhe des zentralen Kompartiments entspricht Konzentration, ist abhängig was der Körper mit dem Input macht.

- Menge in ein Volumen: Substanz verteilt sich homogen ⇒
 Konzentration. V=10L, 100 mg? 200 mg? Umgekehrt: 500
 mg, Konzentration: 50 mg/ L Vol?; Zeigen: Nicht homogene
 Verteilung: sehr grosse VertVol. Scheinbares
 Verteilungsvolumen! Rechnerisch!
- Hohe Konzentration = hohe Wirkung. (Organ badet im Medikament das im Blut gelöst ist.)
- Dosis resp. Infusionsrate \neq Konzentration! (Cylinder: Custom 10 L, IR 10;; 10,30,100 ... dann Fentanyl: IR 2)
- Konzentrationsgradient beachten! Nach Stop, in welche Richtung bewegt sich das Medikament?
- Infusionsgeschwindigkeit: Volumen pro Zeit, Verdünnung des

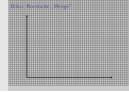
—Was sollten wir am "Infusionsgerät" einstellen?

Erwartung: Einstellung "korreliert" mit Wirkung.
 Wie sieht das bei einem Bolus aus?
 Wie sieht das bei einer konstanten Infusion aus.

- An Verdampfer stellen wir eine Konzentration ein
- Bei i.v. Anästhesie
- Simulation konstante Infusion Alfentanil:
 15 min IR: 50 ⇒ Conc.: 64
 bis 30 min. IR: 100 ⇒ Conc.: 92.5 dann wieder 50 ⇒
 Concentration steigt eher an!



- Rezeptoren endliche Zahl
- Höhere Konzentration: Keine zusätzliche Wirkung
- ullet Begriff der Potenz: eq Stärke: Bedeutung Zusammenhang zu Sensitivität
- Therapeutische Fenster
- Vorstellung haben wie die Kurve bei einem Patienten verläuft. Steilheit abschätzen.
- Verstehen warum aufwachen so unterschiedlich sein kann



- Zeichnen: 1 Kompartiment, Injektion, dann mit Cylinders.
- Konzentration fällt in jedem Intervall auf die Hälfte ab
- Zeichenn Abfall über Zeit



- Zeichnen: Minuten Intervall: Jede Minute wird eine bestimmte Menge verabreicht. 100 mg/min in 10 L
- Konzentration würde einfach ansteigen, wenn keine Eliminaiton.
- ullet Simulation mit Cylinder 1 Kompartiment (Cl = 0)
- Mit Elimination
- Auf X-y zeigen wie das passiert. (Behandelt eigentlich schon Elimination)

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

Es ist etwas Komplexer!

Kompartimente zeichnen.

Zeigen, dass Medi in zentrale Kompartiment verabreicht werden Zeigen der Verteilung

Weglassen der Umverteilung

Annahme, dass Elimination proportional zu Konzentration.

Cylinder: Propofol - IR: Erklären der dicke der Pfeile = Menge.

Elimination, Grundsätzliches

- ▶ Eliminationsrate Menge die pro Zeit eliminiert wird
- Eliminationsrate abhängig von der Konzentration
 Achtung: Die Zufuhrrate ist mit einer konstanten
- Infusions konstant!

- ► Wenn Konzentration hoch: Eliminationsrate hoch
- Wie hoch kann die Elimininationsrate maximal werden?

Clearance: Volumen pro Zeit

- Quadrat mit 3 er Unterteilung
- Jedes Teilvolumen 1 l, Totalvolumen = 9 l
- Clearance ist 1l / min
- Wie lange geht es bis das ganze Volumen gereinigt.
- Simulation mit Cylinder: Dicke der Pfeile zeigen.

Steady State Konzentration

Abhängig von Infusionsrate und ?
 Warum geben wir Katecholamine nicht mit TCI?

Rise2SS.xls

- Propofol wird mit 6 mg/kg/h einem 70 Kilo Patienten infundiert
- Was müssen sie wissen damit sie berechnen können wie hoch die Konzentration ist?

 $C_{ss} = \frac{R}{CI}$ Clearance ist eingeschränkt?

Verteilungsvolumen

- Summe der Volumina
- Kann sehr gross werden, wenn Medikament in Gewebe angereichert.

- Elimination aus K\u00f6rper oder Elimination aus Blut?
 Konzentrationsabfall: Umverteilung und Metabolisierung
 Es kann aktive Metaboliten geben
- Fettlösliche Medikamente werden in Leber zu inaktiven, wasserkislichen Metaboliten umgewandelt
- Ausscheidung der wasserlöslichen Substanzen durch Niere
 Pharmakokinetik quantifiziert die Geschwindikeit der Elimination

- Elimination wird meist als "Kleinerwerden der Konzentration" des Medikamentes im Blut quantifiziert!
- Meist denkt man dabei an die Elimination des Medikamentes aus dem "Wirkort", d.h. "Kleinerwerden" der Wirkung.
- Elimination ist aber im Grunde genommen das "Verschwinden" des Medikamentes aus dem Körper



- Halbwertszeit wird oft als "Mass" für Eliminationsgeschwindigkeit verwendet
- Zeigen was Halbwertszeit bedeutet.
- Zeichnen eines Kompartimentes: Elimination verändert sich. (Es wird immer die Hälfte eliminiert)
- Wesentlich: $t_{\frac{1}{2}}$ bleibt konstant
- ullet Mathematische Beziehung zwischen Clearance und $t_{rac{1}{2}}$

- Zeichnen: Drei Kompartiment Modell mit drei Clearance Werten
- ullet Gleichzeitig wirken drei Clearance. Zu Beginn $\Delta \mathit{Conc}$ grösser
- Es gibt definierte $t_{\frac{1}{2}}$: Achtung $2*t_{\frac{1}{2}}
 eq \frac{C_0}{4}$!
- Wenn Zentrales Kompartiment bei 1 Komp aufgefüllt wird, immer wieder dieselbe Ausgangssituation bei Mehrkompartiment ist das ganz anders. Die Halbwertszeit wird anders sein.
- Mit Cylinder zeigen. 1 Komp auffüllen, 3 Komp auffüllen.
 10 I, 20I, 200I, 2,1,0.5: Bolus: von 50 = Konz 5; Nach t1/2 wieder Bolus 25 ...

Halbwertszeit bei Mehrkompartiment Kinetik

- ► Gleichzeitg verschieden schnelle Umverteilung . Schnelle Umverteilung in Muskel (gut durchblutete
 - · Langsamere Umverteilung in Fettgewebe
 - · Elimination (Leber, Niere)
- ➤ Die Prozesse haben eigene Halbwertszeit

Halbwertszeit ist von Dauer der Infusion abhängig!
(Kontext sensitive Halbwertszeit)

- ► Dauer der Infusion ist der "Kontext"
- Je länger die Infusion dauert, desto mehr Medikament ist im K\u00f6rper umverteilt, umso l\u00e4nger dauert die Elimination.
- Die aktuell gültige Halbwertszeit kann berechnet werden (Mit PK Modell)

- Excel: Dauer der Infusion: Halbwertszeit wird länger. SimInfCSHT.xls
- Excel sheet mit Kurven: CSDTSimPropRemi.xls

Pharmakodynamik - Begriffe

- · Agonist, Antagonist, part. Antagonist, inverser Agonist
- ▶ (max.) Wirksamkeit (Efficacy)
- Steigung



Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
— Pharmakodynamik

— Potenz, Wirksamkeit (Efficacy)



Alle Begriffe erklären.

Die Steigung ebenfalls einzeichnen.

Agonist und Antagonist haben eine ganz andere Wirkung am Rezeptor. Agonist bindet sich und entfaltet eine Wirkung. Der Antagonist bindet sich an den Receptor und bewirkt nichts. Falls eine gewisse (partielle) Wirkung entfaltet wird spricht man von einem partiellen Agonisten.



- Sigmoide Kurve: Keine fixe Konzentration, keine fixe Zeit: Wenn Konzentration um 70% abfallen muss damit Patient z.B. erwacht, dann ist diese Zeit relevant.
- Excel Simulation Vergleich von verschiedenen Kurven.

—Zeitliche Beziehung: Plasma Konzentration ⇔ Wirkung

- Infusion ⇒ Konzentration steigt an
- Anfänglich geringe resp keine Zunahme der Wirkung
- Nach stoppen der Infusion, fällt Konzentration ab, Wirkung nimmt noch nicht ab
- Keine eindeutige Beziehung zw. Konzentration und Wirkung.
- Um so weniger zwischen Infusionsrate und Wirkung

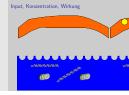
- Wirkort Konzentration hat direkte Beziehung zu Wirkung
 Im "Steady State" sind Konzentration im Blut und
- Wirkort Konzentration gleich.
- Die Wirkortkonzentration steigt und f\u00e4llt entsprechend dem Konzentrationsgradienten. (= Unterschied der Konzentrationen)

- Mit Cylinder das Effect Kompartiment zeigen.
- Simulation mit einem Bolus
- Simulation mit konstanter Infusion
- Simulation die zeigt, dass mit Bolus die Plasmakonzentration "überschossen" werden muss.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

Wirkortkonzentration

Input, Konzentration, Wirkung



-Wirkverlust \Leftarrow Konzentration

Wirkverlust

Konzentration



• Kurve für Bolus - Ce

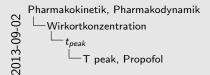
Konzentration

- Zeigen der t_{peak}; Wenn Bolus verdoppelt wie lange geht es bis maximale Konzentration erreicht?
- Zeigen, dass mit doppeltem Bolus, gleiche Kurve aber doppelt so hoch
- Ist der Wirkeintritt bei Verdoppelung der Konzentration schneller? (Esmeron)
- Zeigen, dass Wirkeintritt, definiert als Zeit bis zu einer Konzentration schneller.
- Noch einmal mit Cylinders zeigen
- FentanaBolus.xls



- Submaximale Konzentration mit geringen Bolus
- Zweite submaximale Dosis
- Dritte supramaximale Dosis
- Vierte supramaximale Dosis: Maximale Wirkung gleich: t_{peak} nicht erkennbar.
- Zusammenfassen: Mit derselben Infusionsrate können die Konzentrationen verschieden sein. Für die C_e gilt dies sogar noch mehr. (RiseToSS.xls zeigt den Verlauf bei konstanter Infusion.)

T peak, Pentothal

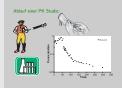




T peak, Propofol



- Zeichne: Pictogramm Mensch: Spritze: Injektion ⇒ xy Grafik mit Konzentrationsverlauf.
- Es gibt Formeln die Kurven ergeben. (z.B. $C = (Dosis * Gewicht)^t)$
- Formel kann nicht jede Form haben da: z.B. Konzentration fällt ab, Abfall abhängig von Konzentration etc.
- Was abläuft bei der graphischen Darstellung kann als Formel ausgedrückt werden.



- Ablauf zeigen: Menschen, mehrere Individuen
- In die Grafik zeichnen.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
— Pharmakokinetische Modelle





Beachte den Text im Manuskript.

Bei der Simulation die verschiedenen Parameter verändern und auf die Veränderung der Kurve aufmerksam machen.

Die Schüler sollen die Kurve durch die Datenpunkte im Manuskript einzeichnen.

- Aufgrund der Modelle entstanden die Empfehlungen für Remifentanil
- Extrapolieren gefährlich. Adipöse Alter
- Zeigen: Wie sieht Roberts Schema aus
- Mit Cylinder zeigen was bei TCI passiert.

i.v. Hypnotika

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

Propofol
 Thiopental
 Etomidate
 Midazolam
 Ketamin

Propofol

•

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik 2013-09-02 i.v. Hypnotika -Propofol

Propofol

- Di-isopropylphenol
- ➤ Angenehmer Schlaf "angenehme Träume"
- » antiemetische Wirkung (wenn für Unterhalt der Anästhesie gebraucht.)
- antipruritisch
- Vasodilatation Ausgeprägter Blutdruckbafall (bei alten und hypovolämen Patienten)
- Propofol Infusionssyndrom (Azidosel)
- In Fett Emulsion gelöst. · Verschiedene Galeniken! (Na-EDTA, Bisulfit)

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik Liv. Hypnotika

Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

Propofol
Thiopental
Etomidate
Midazolam
Ketamin

Propofol

• Enzym der Heme Biosynthese wird gehemmt.

Propofol
 Thiopental

Midazolam
 Ketamin

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik Liv. Hypnotika

Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

Propofol

Etomidate

- Sehr gute hämodynamische Stabilität
- Kann schon nach einer Dosis zu einer NN-Insuffizienz führen. (Hämodynamik!)
- Durch Gabe von Steroiden behandelbar
 Kann bei Einleitung zu Myoklonus führen
- Kann bei Einleitung zu Myokionus führen
 Wenig Atemdepression
- Umstritten bei kritisch Kranken (insbesondere Sepsis) wenn NN Suppression

 \bullet Es wird ein Enzym - $11\beta\text{-Hydroxylase}$ - und damit die Nebenniere gehemmt .

Propofol
 Thiopental

Midazolam
 Ketamin

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik Liv. Hypnotika

Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

• Propofol

Midazolam

- ► Langsamer Wirkeintritt
- Hämodynamisch stabil
- ► Kann mit Flumazenil antagonisiert werden

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik Liv. Hypnotika

Gebräuchliche Hypnotika für i.v. Anästhesie

Propofol
 Thiopental
 Etomidate
 Midazolam
 Ketamin

Propofol

Ketamin

- ► Erhöht Sympathikotonus und setzt Katecholamine aus
- Neben Niere frei ▶ Bewirkt Bronchodilatation
- ► Wirkt analgetisch
- ➤ Halluzinationen und (Alb)Träume realtiv häufig (Benzodiazepine, Propofol)
- ► Kann auch intramusculär gegeben werden

Fentanyl
 Remifentanil
 Alfentanil
 Pethidin

- •
- •

Fentanyl
 Remifentanil
 Alfentanil
 Pethidin

- •
- •

•

Remifentanil

- μ Agonist
 Direkte vasodilatierende Wirkung
- Wird durch Esterasen metabolisiert (nicht spezifische)
- Schneller Wirkeintritt: (t_{peak} < 2min.)
- ➤ Kinetisch in "separate Liga" Sehr schnelle Elimination!

Fentanyl
 Remifentanil
 Alfentanil
 Pethidin

•

2013-09-02

Alfentanil

- ► Schneller Wirkeintritt: (tpeak < 1min.)
- ▶ Bis 1 h Zufuhr, Elimination ähnlich Fentanyl
- Lange Infusionsdauer: CSDT ca. 50 min
 Könnte mehr eingesetzt werden!
- Nonnte menr eingesetzt werden!

Fentanyl
 Remifentanil
 Alfentanil
 Pethidin

•

2013-09-02

- ➤ Metabolit Nor-Pethidine ist toxisch (Krämpfe)
- ► Bei Shivering.

Pethidin

- Grössere Mengen sollten nicht gegeben werden.
- Wird zuviel eingesetzt!
- Indiziert bei Shivering

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik	
Praxis der TIVA	
Themen aus den ersten 4 Stunden.	

Themen aus den ersten 4 Stunden.

- Bei älteren Patienten müssen sie den Input der Medikamente anpassen, warum?
 - Zeichen sie den Verlauf der Konzentration von Propofol bei konstanter Infusion.
 - · Erklären sie den Verlauf der Kurve aufgrund von Begriffen wie Clearance resp. Eliminationsrate.
 - ▶ Was ist ..Kontext sensitive Halbwertszeit"?
 - Wie kann es ein, dass ein grösserer Bolus den
 - "Wirkeintritt" nicht aber die Zeit zur maximalen Wirkung

- Kinetik und Empfindlichkeit.
- Zeitachse und Konzentration erst nach einer Viertestunde.
- Die Zufuhr ist konstant, die Eliminationsrate nimmt zu bis C_{ss} .
- Abhängigkeit von der Dauer der Zufuhr
- Die Wirkung wird weit grösser!

Material - i.v. Applikation: TIVA / TCI

i.v. Set Codan für 2 Medikamente
 Rückschlagventile

Dünne Infusionsverlängerungen.

Grundsätze - i.v. Applikation: TIVA / TCI

- Totraum immer so klein wie m\u00e4glich halten! (Totraum: von Spitze der Venenkan\u00fcle bis Verbindung mit Leitung f\u00fcr Medikament.)
- Zufuhr immer gegen das Zurücklaufen sichern (Rückschlagventile!)
- Wenn zentrale Leitung vorhanden, alle kontinuierlichen Medikamente via ZVK verabreichen

−Venöser Zugang - i.v. Applikation: TIVA / TCI

In der Regel peripherer Zugang (16 G). Leitungen von Abteilung nur in Ausnahmefallen weiter benutzen. Leitung muss sicher laufen und während Betrieb einzesehen werden

Vorbereiten TCI Pumpe (Base Primea)

In zwei 50ml Spritzen Propofol 1 %, Remifentanil 40
 (50 ml)
 Infusionsset anschliessen. Verbindungen auf Dichtigkeit

und festen Sitz überprüfen.

3. Ganzes Set luftfrei machen.

4. Propofol Spritze in die unterste Spritzenpumpe

einspannen (Sitz der Spritze überprüfen)

 Remifentanil Spritze in die zweitunterste Spritzenpumpe einspannen. (Sitz der Spritze überprüfen) Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
Praxis der TIVA
i.v. Applikation: TIVA / TCI
Vorgehen TCI Pumpe (Base Primea)

Vorgehen TCI Pumpe (Base Primea)

 Stromkabel (inkl. Erdung) einstecken und Basis Station einschalten

Eingeben der Patienten Daten. (Absolutes Gewicht);
 wenn BMI bei adipösen Männern > 42 und Frauen > 35,
 Grösse so "korrigieren" dass BMI < 42 resp. < 35

3. Wählen des Modells (Meist Propofol/Remifentanil)

Bestätigen Propofol, überprüfen der eingegebenen
Patientendaten und unterstes Modul wählen. An
Spritzenpumpe Spritzengrösse und Medikamente

überprüfen und bestätigen.

5. Dito für Remifentanil (Noch einmal Patientenangaben lesen und überprüfent)

Anschliessen und Starten der TCI

 Anschliessen der Medikamentenleitung. Überprüfen ob Rückschlagventil Rückfluss der Medikamente verhindert. Öffnen des Dreiwege-Hahn

Blickkontrolle: Dreiwege-Hahn proximal bei
 Spritzenpumpe (Propofol und Remifentanil) - in korrekter
 Deckingt

 Übereinstimmung von Angaben auf Basisstation mit eingespannten Spritzen (Propofol in unterer Spritzengumge und auf dem Director unten!)

Spritzenpumpe und auf dem Display unten!)

4. Wählen einer Zielkonzentration und starten.

5. Korrekte Funktion überprüfen.

Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
Praxis der TIVA
i.v. Applikation: TIVA / TCI
Spritzenwechsel

Spritzenwechsel

- Vorbereitete Spritze luftfrei machen.
 - An Spritzenpumpe "stop" drücken und Alarm unterdrücken.
 - 3. Arm der Pumpe vollständig zurückschieben
 - Leere Spritze entnehmen, neue Spritze vorsichtig anschliessen (festen Sitz der Leitung, sowie Ünteitgkeit überprüfen), Klappe an Spritzenpumpe schliessen und den Arm mit Spritzenstempel in Kontakt bringen - auf korrekte Position achten (muss einzasten).
 - 5. An Spritzenpumpe Medikament überprüfen und
 - An Spritzenpumpe Medikament überprüfen ui bestätigen.
 - 6. An Basisstation "start" drücken.

i.v. Applikation: TIVA / TCI -Anästhesie Ende - i.v. Applikation: TIVA / TCI

Totraum der Leitung nach stoppen der TCI (vor Extubation/Entfernen der LMA) mit > 10 ml Infusion spülen! (Cave: > 50 mic Remifentanil in Totraum!)

Technisches

- ► Infusionsleitung: Totraum, Kompressionsvolumen
- Beschriften der Spritzen · Rückschlagventile am richtigen Ort.
- Infusion im Blickfeld!
- Vene mit Venflon im Blickfeld!
- Nach Beenden der Infusion (Medikament im Totraum beachten - leeren!)
- Druckalarm verstehen! Höhenunterschied der Pumpe - hydrostatischer Druck.

Begriffe die sie nun begriffen haben!

➤ Clearance und t₁: Davon gibt es mehrere für unsere

Medikamente.

- ► Steady State Konzentration (Beziehung zu Infusionsrate)
- ▶ Wirkortkonzentration Verlauf nach einer Bolus Injektion
- Pharmakodynamik (Beziehung zwischen der Wirkort
- Konzentration und Wirkung)
- Kontext sensitive t_{\(\frac{1}{2}\)} (und die klinisch wichtige relevante Zeit)