

Kasuistik: Thiopental – Nicht nur kurzzeitig wirksam

Detlef Haase, Harald König

HELIOS Kliniken Schwerin, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin,
Wismarsche Straße 393-397, 19049 Schwerin

Zusammenfassung

Thiopental ist ein lipophiles Barbitursäurederivat. Es wird als kurz wirksames Hypnotikum eingesetzt und ist als solches charakterisiert durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Wirkungsdauer. Ein weiteres Charakteristikum ist die lange Eliminationshalbwertszeit mit der Gefahr der Akkumulation. An Nebenwirkungen sind Atem-, Bewusstseins- und Kreislaufdepressionen, in seltenen Fällen Hypersensitivitätsreaktionen (Hypotonie, Erythem, Larynxödem) zu nennen. Die Hypotonie kann so ausgeprägt sein, dass eine Katecholamin-gabe erforderlich wird. In Langzeittherapien mit Thiopental werden Pankreatitiden und Leber-funktionsstörungen beschrieben. Bei längerer Thiopental-Anwendung (über zwei bis drei Tage hinaus) zur Aufrechterhaltung einer Narkose kommt es zur Akkumulation, weshalb die Aufwachphase nach Beendigung dieser Therapien oft prolongiert ist [1].

Wir berichten von einer 51-jährigen Patientin, die im Rahmen einer komplikationslos verlaufenden Hysterektomie postoperativ intensivtherapie- und beatmungspflichtig wurde, bedingt durch eine schwere Lungenembolie einschließlich Herz-/Kreislaufstillstand. Zur Sedierung wurde Thiopental eingesetzt. Durch die über vier Tage fortgesetzte Thiopental-Anwendung kam es zur Akkumulation dieses Wirkstoffes, der im potentiell letalen Konzentrationsbereich nachgewiesen werden konnte. Nach Absetzen der Thiopental-Sedierung erwachte die Patientin erst sieben Tage später.

1. Einleitung

Thiopental (Syn.: Pentothal) (5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thioxo-1,3-dihydropyrimidin-4,6-dion) ist ein aus zwei Isomeren bestehendes Racemat, es liegt als gelbes, hygroskopisches und unangenehm knoblauchartig riechendes Pulver vor [2]. Es ist ein häufig verwendetes Injektionsanästhetikum zur Einleitung einer Narkose mit dem Vorteil, dass die Wirkung sehr rasch eintritt, am Ende der Narkose es nur selten zu Erregungszuständen oder zum Erbrechen kommt, nach klinisch üblichen Dosen die Patienten rasch wieder erwachen und auch dadurch bedingte Zwischenfälle bisher selten beobachtet wurden. Noch während der Injektion schlafen die Patienten gewöhnlich ein, durch Hemmung des aufsteigenden retikulären Systems werden sie bewusstlos (Wirkeintritt von Thiopental 10 – 50 Sekunden post injectionem). Nach Injektion in die Blutbahn wird Thiopental zu einem hohen Prozentsatz an Plasmaeiweiße gebunden. Es verteilt sich zunächst vorwiegend auf die am stärksten durchbluteten Organe (Abb. 1) [3].

Danach erfolgt die rasche Umverteilung aus dem ZNS vorwiegend in die Muskulatur, die bei Normalgewichtigen nahezu die Hälfte des Körpergewichtes ausmacht (Gleichgewichtseinstellung zwischen Plasma und Muskulatur innerhalb von 15-30 Minuten nach der Injektion). Diese und nicht, wie lange angenommen, die Umverteilung in das Fettgewebe bestimmt die Narkosedauer. Wegen der geringen Durchblutung des Fettgewebes wird nämlich trotz der hohen Fettlöslichkeit von Thiopental das Verteilungsgleichgewicht zwischen Plasma und Fettgewebe erst nach 1,5 - 2,5 Stunden erreicht.

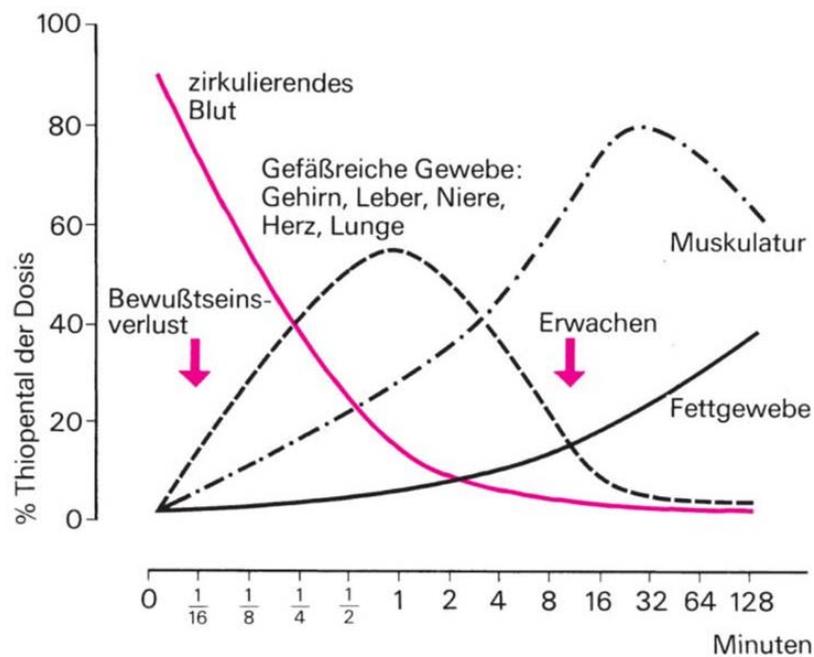


Abb. 1. Pharmakokinetik von Thiopental.

Nachteilig ist, dass Thiobarbiturate nicht analgetisch wirken. Im subnarkotischen Dosisbereich rufen sie sogar eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) hervor. Wegen der Gefahr vegetativer Reaktionen auf Schmerzreize dürfen daher chirurgische Eingriffe nur bei gleichzeitiger ausreichender Gabe von stark analgetisch wirkenden Substanzen (z.B. Opioide aus der Fentanyl-Gruppe) durchgeführt werden.

Die Atmung der Patienten wird durch Thiobarbiturate dosisabhängig unterdrückt. Bei einer Überdosierung von Thiobarbituraten kann es zu einer vollständigen Lähmung des Atemzentrums mit Atemstillstand kommen; der arterielle Blutdruck sinkt, und zwar besonders häufig bei Hypertonikern. Darüber hinaus begünstigen die Thiobarbiturate das Auslösen von Bronchospasmen. Weitere Nebenwirkungen sind Kreislaufdepressionen (mit Blutdruckabfall, reflexhafter Pulsbeschleunigung und Tachykardie mit Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs), Hypersensitivitätsreaktionen (mit Histaminfreisetzung, Erythem, Larynxödem, Bronchospasmen, Venenreizung) sowie bei einer Langzeittherapie Pankreatitiden und Leberfunktionsstörungen.

Angewendet wird Thiopental zur Kurzzeinnarkose und Narkoseeinleitung beim unkomplizierten – also nicht herz- oder lungenkranken Patienten sowie in der Intensivmedizin als ultima ratio zur Senkung des Hirndrucks oder zur Durchbrechung eines Status epilepticus. In den USA dient es außerdem der Vorbereitung auf eine Hinrichtung durch die „Giftspritze“.

Grundsätzlich ist die Dosis in Abhängigkeit von der spezifischen Empfindlichkeit des Patienten, der erforderlichen Narkosetiefe und der notwendigen Narkosedauer zu bestimmen. Für die Einleitung einer Allgemeinanästhesie beträgt die durchschnittliche Dosis bei intravenöser Injektion 5 mg Thiopental-Natrium pro Kilogramm Körpermasse. Im Allgemeinen werden 100 bis 200 mg Thiopental-Natrium langsam über einen Zeitraum von 20 Sekunden injiziert. Jede weitere Gabe hängt von der spezifischen Reaktion des Patienten und der gewünschten Narkosetiefe und Narkosedauer ab.

Die regelrechte Pharmakokinetik bei z.B. einer dreimaligen Dosierung, mit „normgerechtem“ Plasma-Konzentrationsabfall und rascher Nachinjektion zeigt Abb. 2.

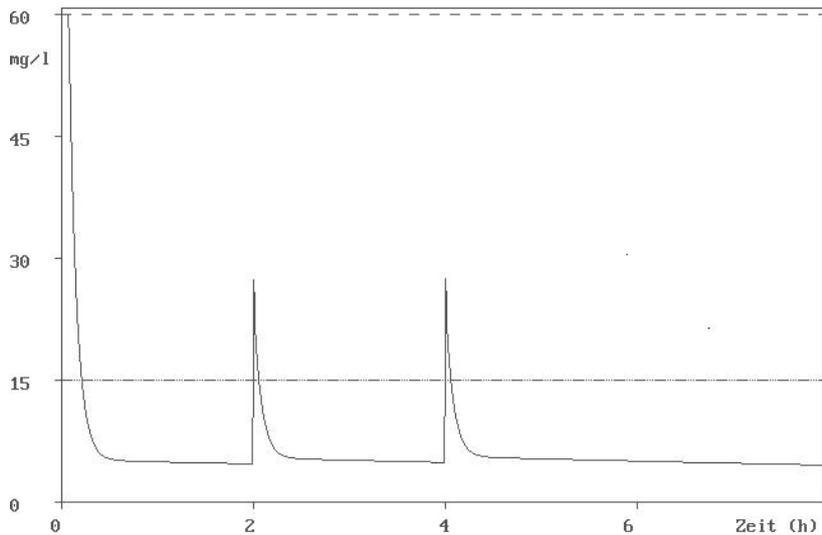


Abb. 2. Regelrechte Thiopental-Abreicherungskinetik bei dreimaliger Dosierung.

Aus den kinetischen Eigenschaften des Thiopentals (Wirkungseintritt nach 10 - 50 Sekunden, Wirkdauer 5-15 Minuten, Eliminationshalbwertszeit 5-10 Stunden) ergibt sich, dass Nachinjektionen von Thiopental besonders bei einer längeren Narkosedauer (mehrere Tage) u.U. zu gefährlichen Akkumulationen führen können. Ursache dafür sind die niedrige Metabolisierungsrate und die langsame Rückverteilung des Wirkstoffes aus dem Fettgewebe. Die Kinetik stellt sich dann wie folgt dar (Abb. 3).

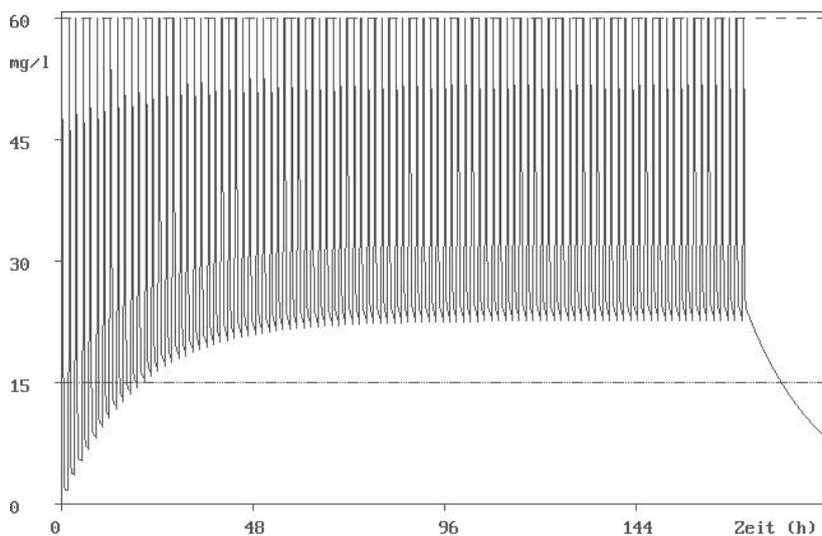


Abb. 3. Thiopental-Akkumulation bei Langzeitanwendung (über mehrere Tage).

Aus Thiopental entsteht in der Leber mit einer Halbwertszeit von 5-6 h durch partiellen Austausch des Schwefels gegen Sauerstoff das relativ lang hypnotisch wirkende Pentobarbital [4].

2. Material und Methoden

Die toxikologische Analyse erfolgte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) an einer RP8-Trennsäule (mobile Phase: Acetonitril/Phosphatpuffer pH=2,3 37/63) mit isokratischem Kreislauf nach flüssig-flüssig Extraktion des Serums mit Ethylacetat/Chloroform 1+4. Zur Identifizierung wurden die im Diodenarray-Detektor erhaltenen UV-Spektren der Wirkstoff- und Metabolitenpeaks mit der Pragst-Spektrenbibliothek verglichen. Die Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen erfolgte aus den jeweiligen Peakflächen.

3. Kasuistik

In einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte die stationäre Aufnahme der 51-jährigen Patientin zur Durchführung einer Hysterektomie wegen eines großen symptomatischen Uterus myomatosus. Die abdominale Hysterektomie verlief komplikationslos.

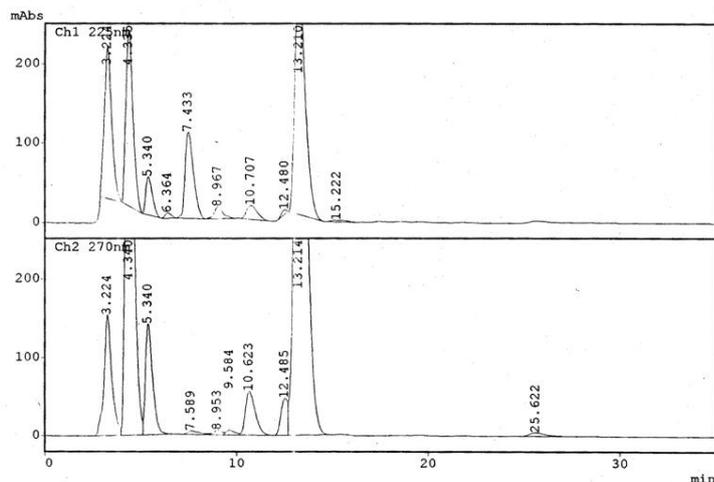
Am Morgen des ersten postoperativen Tages erlitt die Patientin nach dem Aufstehen aus dem Bett eine kreislaufwirksame Lungenembolie. Nach der Einleitung der Notfallmaßnahmen und Eintreffen des Anästhesieteams wurde die Patientin intubiert, beatmet, unter Kreislaufüberwachung auf die Intensivstation verlegt und Thiopental (Initialdosis 5 mg/kg KM, fortgesetzt als Dauerinfusion) verabreicht. Wegen des Auftretens eines Kreislaufstillstandes mußte die Patientin reanimiert werden. Die Reanimation war unter Katecholamingabe sowie Fibrinolyse (Tenecteplase als Bolus) erfolgreich. Die Patientin blieb weiterhin maschinell beatmet und katecholaminpflichtig, es wurde mit der therapeutischen Heparinisierung begonnen.

Am gleichen Nachmittag wurde der Kreislauf erneut instabil und es zeigte sich eine weiterhin starke Rechtsherzbelastung, woraufhin eine systemische Langzeitlyse (Streptokinase) durchgeführt wurde. Unter selbiger kam es am zweiten postoperativen Tag zur Kreislaufstabilisierung. Im weiteren Verlauf trat ein akutes Nierenversagen auf, welches in eine chronische Niereninsuffizienz überging.

Am fünften postoperativen Tag war die Patientin weitgehend kreislaufstabil, so dass die Extubation angestrebt wurde. Die Thiopental-Sedierung wurde beendet. Da sich die Bewusstseinslage der Patientin auch unter einer forcierten Diuretikagabe mit dem Ziel der Steigerung der Thiopental-Elimination nicht änderte, wurde am siebten postoperativen Tag eine Blutprobe (Probe 1) zur Systemischen Toxikologischen Analyse (STA) in unser Labor gesandt. Da die Sedierung der Patientin weiter anhielt, wurde am elften postoperativen Tag erneut eine Blutprobe (Probe 2) zur STA eingeschickt.

Erst am zwölften postoperativen Tag konnte die Extubation erfolgen, da die Patientin nunmehr suffizient spontan atmete und abhustete. Sie reagierte zwar auf Ansprache, sprach selbst aber nicht. Eine direkte Kontaktaufnahme mit ihr war nicht möglich, so dass ein cerebrales Computertomogramm (CCT) durchgeführt wurde. Im CCT zeigten sich die Zeichen einer diffusen hypoxischen Hirnschädigung. Im weiteren Verlauf reagierte die Patientin aber zunehmend nachvollziehbar auf Ansprache, phonierte und saß mit fremder Hilfe an der Bettkante, wobei eine auffallende Kopfneigung rechts bestand. Am 41. postoperativen Tag wurde die Patientin zur intensivmedizinischen Frührehabilitation in eine andere Klinik verlegt. Eine restitutio ad integrum konnte von da und auch später vom Hausarzt nicht berichtet werden.

4. Ergebnisse



Von Probe 1 wurde das nebenstehende Chromatogramm aufgezeichnet (Abb. 4).

Abb. 4. Chromatogramm Probe 1.

In der Probe 1 wurden in der STA Thiopental (ca. 46.8 mg/L) und Thiopental-Metabolite (mit der Muttersubstanz identischem UV-Spektrum, ca. 32.3 mg/L), in summa ca. 79.1 mg/L (unter der Annahme, daß die Metabolite analog der Muttersubstanz wirksam sind) gefunden (Abb. 5).

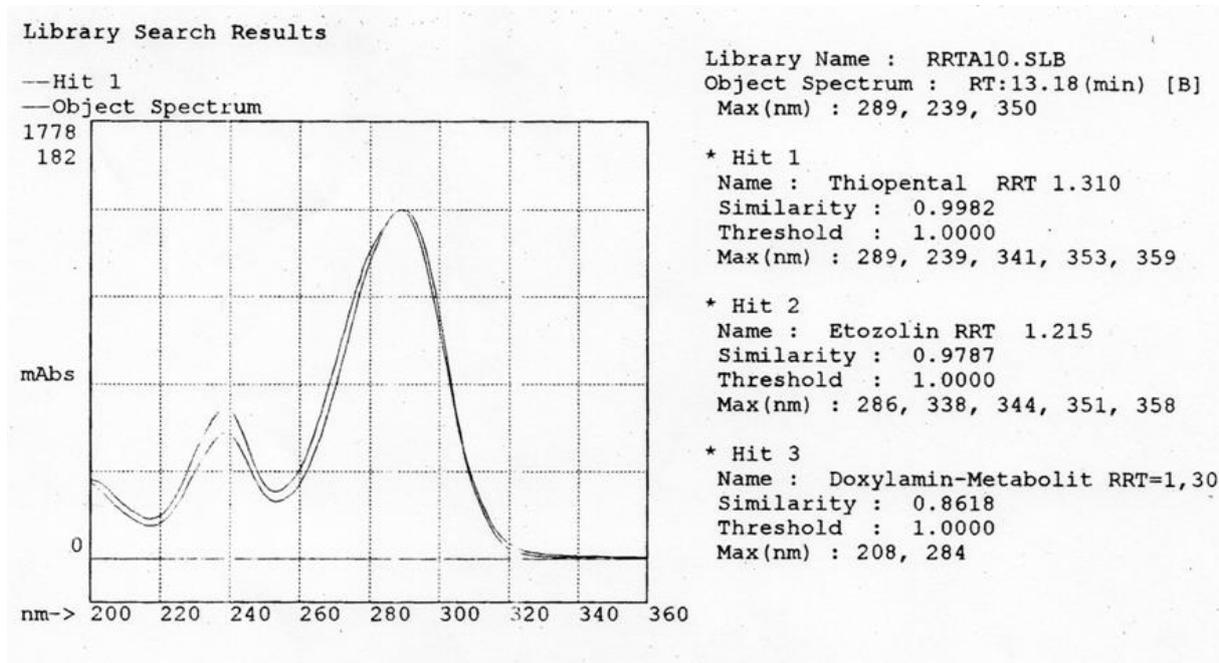


Abb. 5. Spektrenanalyse Thiopental.

Der Metabolit Pentobarbital war mit ca. 11.4 mg/L nachweisbar (Abb. 6).

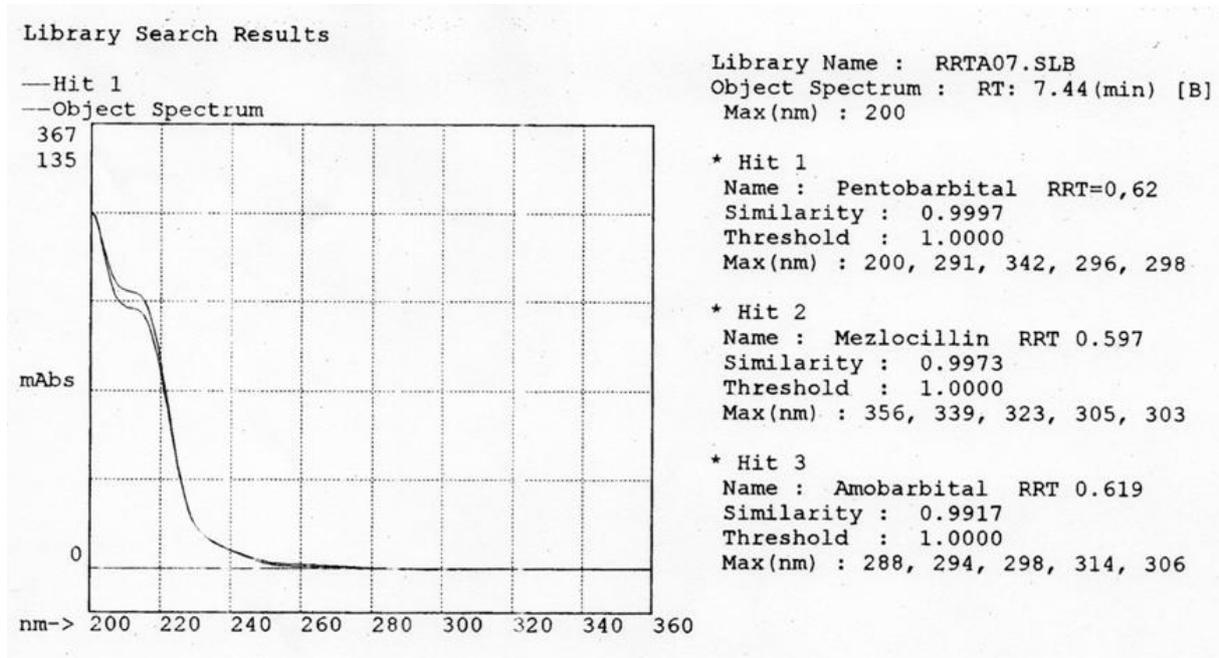


Abb. 6. Spektrenanalyse Pentobarbital.

Metamizol konnte ebenfalls nachgewiesen werden (ca. 7.9 mg/L) (Abb. 7).

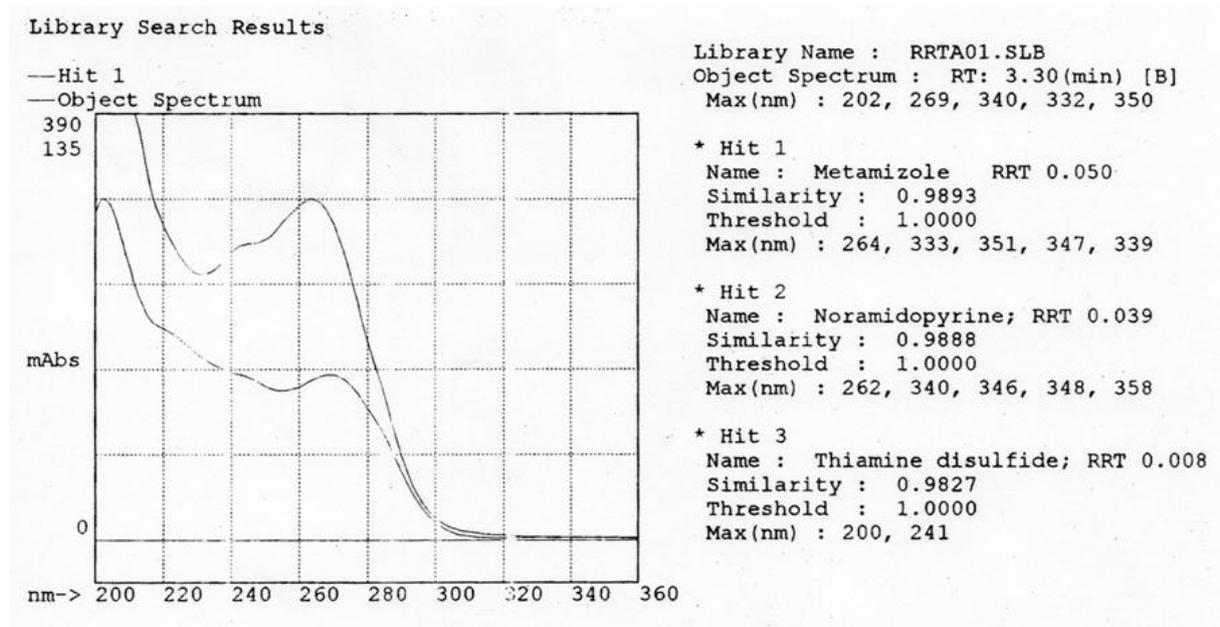
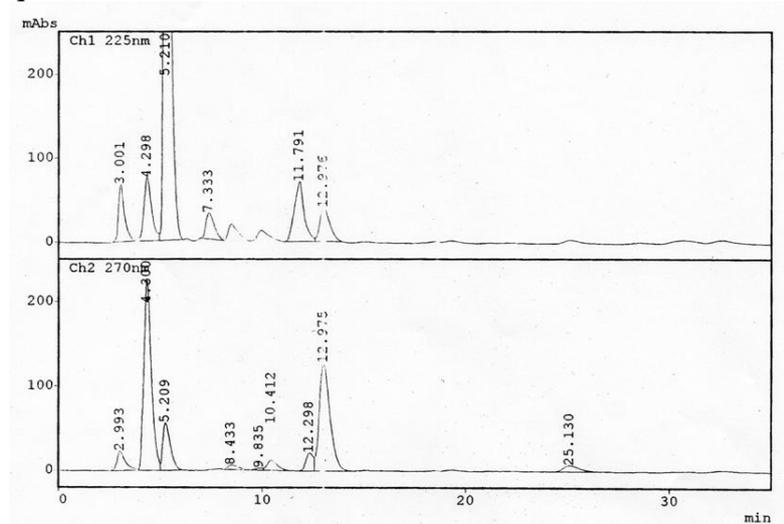


Abb. 7. Spektrenanalyse Metamizol

Desmethyldiazepam war – bedingt durch eine Coelution – nur nachweisbar, nicht aber quantifizierbar.



Von Probe 2 konnte das nebenstehende Chromatogramm aufgezeichnet werden (Abb. 8).

Abb. 8. Chromatogramm von Probe 2.

Die Probe 2 zeigte einen Abfall der Thiopentalkonzentration auf ca. 9.1 mg/L und der Thiopental-Metaboliten (ca. 11.7 mg/L), in summa ca. 20.8 mg/L. Pentobarbital war noch mit ca. 2.5 mg/L nachweisbar. Metamizol und Desmethyldiazepam waren in ihrer Konzentration so weit abgefallen, dass eine Quantifizierung nicht mehr möglich war.

5. Diskussion

Der therapeutische Bereich von Thiopental liegt bei 1-5 mg/L, der potentiell toxische/potentiell letale Bereich wird ab 15 mg/L angegeben [5], so dass die Patientin in Probe 1 (46,8 mg/L; mit „Metaboliten“ in summa ca. 79.1 mg/L) deutlich toxische, potentiell letale und auch in Probe 2 (9,1 mg/L; mit „Metaboliten“ in summa ca. 20.8 mg/L) zumindest noch deutlich übertherapeutische Konzentrationen für Thiopental zeigte. Die regelrechte Thiopental-Abreicherungskinetik mit einer Halbwertszeit von 5 – 10 Stunden hätte eine Thiopental-

Konzentration für Probe 2 mit deutlich niedrigeren Werten erbringen müssen, so dass es sich bei der Patientin möglicherweise um einen langsamen Metabolisierer handelt. Abb. 9 zeigt die beiden Thiopental-Meßwerte in ihrem zeitlichen Verlauf in einer auf die spezifische Metabolisierungsleistung der Patientin adaptierten Kurve.

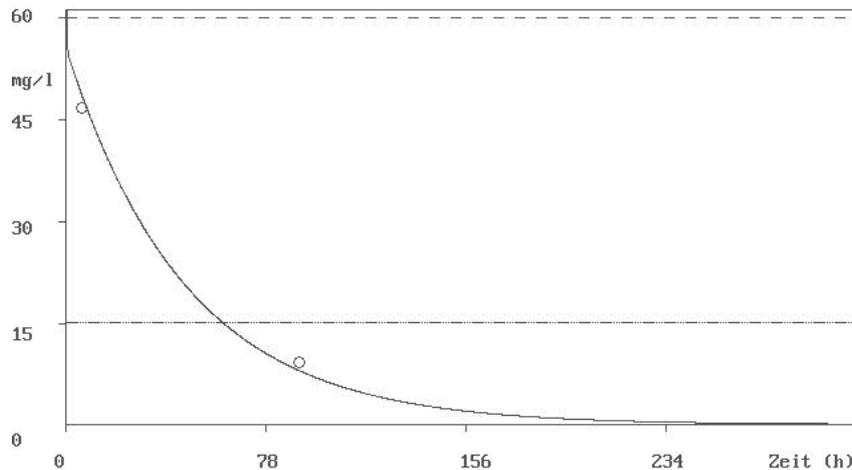


Abb. 9. Verlauf der Thiopental-Konzentrationen Probe 1 und Probe 2 (ohne Berücksichtigung der T.-Metabolite).

Es wird deutlich, dass durch die Wirkstoffakkumulation bei mehrtägiger Applikation viel zu hohe Thiopentalkonzentrationen bei der Patientin auftraten, die letztlich die prolongierte Bewusstseinsstrübung erklären. Die Gefahr der Akkumulation ist ursächlich zu sehen in der kurzen Wirkungsdauer (5 – 15 Minuten) mit der daraus resultierenden Notwendigkeit der ständigen Nachinfusion, der langen Eliminationshalbwertszeit (5-10 Stunden), der Einlagerung in das Fettgewebe und der langsamen Rückverteilung aus dem Fettgewebe.

Der therapeutische Bereich von Pentobarbital wird mit 1-10 mg/L angegeben, so dass die Patientin zumindest in Probe 1 einen geringgradig übertherapeutischen Pentobarbital-Spiegel aufwies (11.4 mg/L).

Metamizol hat einen therapeutischen Bereich bis 10 mg/L, wobei toxische Nebenwirkungen bereits ab ca. 2 mg/L auftreten können. Die Komedikation von Metamizol und Diazepam führte zwar formal zu einer Vertiefung der Narkose, war aber für das beschriebene Geschehen bei den allenfalls im therapeutischen Bereich liegenden Wirkstoffkonzentrationen eher ohne Relevanz.

6. Literatur

- [1] Baumgartner Ch. Handbuch der Epilepsien, Springer Verlag Wien, 2001
- [2] Aktories K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Urban & Fischer Verlag München, 2009
- [3] Striebel HW. Anästhesie-Intensivmedizin-Notfallmedizin für Studium und Ausbildung, Verlag Schattauer 2000
- [4] Mutschler E. Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2001
- [5] Uges, Groningen/TIAFT, 2006