

Pharmakotherapie

Physostigmin post OP

Ulrike Haase • Ingrid Rundshagen

Physostigmin, ein Alkaloid aus der Calabarbohne, ist ein reversibler Acetylcholinesterasehemmer. Es bindet an Acetylcholinesterase, sodass es zu einer Erhöhung der AcetylcholinKonzentration im synaptischen Spalt kommt. In der Anästhesie kommt es zur Anwendung beim zentralen anticholinergen Syndrom (ZAS) und beim postoperativen Shivering.

Der Wirkstoff Sein tertiäres Stickstoffatom ermöglicht dem Physostigmin die Passage der Blut-Hirn-Schranke. Aus der guten Lipidlöslichkeit resultiert eine hohe Affinität zu zentralen und

peripheren Cholinesterasen. Die Lipidlöslichkeit bewirkt die gute Passage der Blut-Hirn-Schranke. Physostigmin wird nach intramuskulärer, subkutaner und intestinaler Gabe rasch resorbiert. Bei i.v.-Gabe kommt es laut Hersteller zu einem Wirkungseintritt nach 3–15 Minuten. Die Wirkdauer variiert zwischen 20 Minuten und 2 Stunden. Der Abbau von Physostigmin erfolgt durch Hydrolyse und enzymatisch. Inaktive Metaboliten werden vorwiegend renal eliminiert [1].

Indikation ZAS 1966 führte Longo den Begriff ZAS (Zentrales Anticholinerges Syndrom) ein. Er beschrieb damit den Symptomenkomplex einer medikamentös induzierten Psychose [2]. Das ZAS entsteht durch Blockade zentraler cholinergischer Neuronen bzw. durch Acetylcholinmangel im synaptischen Spalt. Von mehr als 500 Medikamenten ist bekannt, dass sie eine anticholinerge Wirkung haben (Tab. 1). Man unterscheidet eine schläfrig-komatöse Form des ZAS (psychomotorische Dämpfung, Vigilanzminderung, Koma) und eine agitierte Form (motorische Unruhe, Desorientierung, unkoordinierte Bewegungen, Tab. 2).

Das ZAS zählt zu den seltenen Komplikationen nach Anästhesien – nach Allgemeinanästhesie hat es bezogen auf die Zahl der Eingriffe eine Inzidenz von 2–10%; bei Regionalanästhesie mit und ohne Sedierung beträgt die Inzidenz 3,3–4% [3–5].

Fehldiagnose häufig Zur Diagnose ZAS sollten mindestens ein zentrales und zwei periphere Symptome vorliegen (Tab. 2) [6, 7]. Das ZAS wird häufig nicht korrekt diagnostiziert und somit nicht therapiert. Daraus können medizinische Probleme resultieren (längere Beatmung, Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz), psychische (Angst vor weiteren Narkosen, traumatische Verarbeitung der Narkose) und ökonomische (längere Narkose- und Überlebenszeiten, geringere Saalauslastung, längerer Aufenthalt im Aufwachraum). Die komatöse Form wird oft als Anästhetikaüberhang gedeutet.

Tab. 1 und 2

Medikamente mit direkter und indirekter anticholinergischer Wirkung	
Direkte anticholinerge Wirkung	Indirekte anticholinerge Wirkung
Blockierung der cholinergen Neurotransmission an m-Cholinrezeptoren durch kompetitive Antagonisten <ul style="list-style-type: none"> ▶ Atropin, Scopolamin ▶ Neuroleptika, Butyrophenone ▶ Trizyklische Antidepressiva ▶ H₁- und H₂-Rezeptor-Antagonisten ▶ Anti-Parkinsonmittel ▶ Lachgas 	Relativer ACH-Mangel durch Imbalance der neurogenen Verschaltung verschiedener Transmittersysteme; Antagonisieren von ACH <ul style="list-style-type: none"> ▶ Benzodiazepine ▶ Opiate ▶ Volatile Anästhetika ▶ Injektionsanästhetika ▶ Ketamin ▶ Lokalanästhetika
Zentrale Symptome des ZAS	Periphere Symptome des ZAS
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Desorientierung ▶ Schläfrigkeit, Somnolenz, Koma ▶ Emotionale Instabilität ▶ Schwindel ▶ Koordinationstörungen ▶ Halluzinationen ▶ Gesteigerte Erregbarkeit ▶ Krämpfe ▶ Amnesie ▶ Zentrale Hyperpyrexie ▶ Atemdepression 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Tachykardie (Arrhythmien) ▶ Mydriasis ▶ Akkommodationsstörungen ▶ Verminderte Schweißsekretion ▶ Trockene Schleimhäute ▶ Trockene, gerötete Haut ▶ Mundtrockenheit und Durstgefühl ▶ Harnretention ▶ Verminderte Magen- und Darmmotorik ▶ Myoklonien
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Zur agitierten Form gehören folgende zentrale Symptome: Desorientierung, Halluzinationen, gesteigerte Erregbarkeit und Krämpfe. ▶ Zur schläfrig-komatösen Form gehören: Vigilanzminderung, psychomotorische Dämpfung, Schläfrigkeit, Somnolenz und Koma. ▶ Die anderen Symptome treten sowohl bei der agitierten als auch bei der schläfrig komatösen Form auf. 	

tet; die agitierte Form des ZAS führt häufig zur Gabe von Sedativa. Benzodiazepine jedoch können durch ihre indirekte anticholinerge Wirkung die Symptomatik verstärken.

Bei älteren Patienten können die Symptome der peripheren Sympathikusblockade schwächer ausgeprägt sein bzw. fehlen. Häufig wird statt eines ZAS ein postoperatives Delir, Durchgangssyndrom, HOPS oder eine paradoxe Reaktion auf Benzodiazepine diagnostiziert. Nach Ausschluss dieser Ursachen sollte die Diagnose ZAS in Betracht gezogen werden (Tab. 3). Beim dringenden Verdacht auf ein ZAS therapiert man ex juvantibus mit Physostigmin, einem liquorgängigen indirekten Parasympathomimetikum. Die Diagnosesicherung ergibt sich aus der positiven Reaktion auf die Physostigmingabe. Liegen Hinweise auf ein primär neurologisches Geschehen vor, so ist eine CT-Diagnostik indiziert.

Indikation postoperatives Shivering In einigen Untersuchungen konnte die Reduktion von nicht thermoregulatorischem postoperativem Shivering durch Physostigmin herausgestellt werden. Horn et al. untersuchten bei 60 HNO-Patienten die Wirkung von Pethidin, Clonidin und Physostigmin auf das Auftreten von postoperativem Shivering [10]. Während in der Kontrollgruppe (Kochsalz) zu 40% postoperatives Shivering auftrat, betrug die Häufigkeit in der Physostigmingruppe 7%, bei Pethidin und Clonidin trat postoperatives Shivering nicht auf. Es wird vermutet, dass das cholinerge System zur Entstehung und Kontrolle des postoperativen Shiverings beiträgt.

Röhm et al. nennen Physostigmin als sichere Alternative zu Nefopam zur Prophylaxe des postoperativen Shivering [11]. Sie untersuchten die Wirksamkeit beider Medikamente bei 89 abdominalchirurgischen und urologischen Patienten. Das in der Praxis favorisierte Medikament zur Therapie des postoperativen Shivering ist bisher Clonidin.

Weitere Einsatzgebiete Physostigmin ist auch in Schmerztherapie und Notfallmedizin zu finden. In einer neueren Studie von Beilin et al. wurde bei gesunden ASA-I-II-Patienten gezeigt, dass eine kontinuierliche Physostigmingabe in Kombination mit Morphin-PCA (patientenkontrollierte Analgesie) den Morphinverbrauch senkt und die Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL-1 β) vermindert [12]. Intoxikationen mit Tollkirsche, Bilsenkraut, Stechapfel und Engelstropfpete werden mit Physostigmin behandelt. Physostigmin kann auch im Sinne einer probatorischen Therapie zur Behandlung von unklaren Delirien eingesetzt werden [13].

Dosierung von Physostigmin Als i.v.-Dosierung werden 0,03–0,04 mg/kg KG oder 2 mg als Kurzinfusion bei Erwachsenen empfohlen [1, 8].

Differenzialdiagnosen des ZAS

Pharmakologische Ursachen	Metabolische Ursachen	Neurologische Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Benzodiazepin-überhang ▶ Opiatüberhang ▶ Relaxanzienüberhang ▶ Alkoholabusus ▶ Drogenabusus ▶ Intoxikationen 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Respirationsstörungen ▶ Hypo-/Hyperthermie ▶ Störungen im Säure-Basen-Haushalt ▶ Störungen im Volumen-Haushalt ▶ Störungen im Elektrolyt-Haushalt ▶ Endokrine Störungen ▶ Maligne Hyperthermie ▶ Sepsis 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Zerebrale Ischämie ▶ Zerebrale Blutung ▶ Intrakranielle Raumforderung ▶ Hirnödem ▶ Schädel-Hirn-Trauma ▶ Akuter psychotischer Schub ▶ Krampfanfall

Tab. 3

Laut Riess beträgt die Einzeldosis für Kinder 0,02 mg/kgKG i. v.; es sollen nicht mehr als 0,5 mg/min verabreicht werden und die Maximaldosis ist mit 2 mg angegeben. Bei Erwachsenen wurde bisher keine Höchstdosis dokumentiert [9]. Die Injektion sollte langsam erfolgen mit nicht mehr als 1 mg pro Minute. Senne et al. haben bei einer besonders schweren Ausprägung des ZAS kontinuierlich bis 5 mg/h verabreicht [6].

Nebenwirkungen An unerwünschten Nebeneffekten können auftreten: Bradykardie, Schwitzen, vermehrter Speichelfluss, Übelkeit, Magenschmerzen, gesteigerte Peristaltik, Diarrhoe, Miosis, Tränenfluss und Augenschmerzen. Zur Therapie werden Atropin und Glycopyrrolat (Robinul) empfohlen. Robinul besitzt im Vergleich zu Atropin einen verzögerten Wirkungseintritt und eine längere Wirkdauer. Da es nur peripher wirkt (keine Lipophilie), ist es indiziert zur Therapie der peripheren Nebenwirkungen von Physostigmin. Atropin wirkt zentral und wird zur Therapie der Bradykardie eingesetzt. Wird Physostigmin bei Intoxikationen mit trizyklischen Antidepressiva eingesetzt, sind maligne Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardie) möglich [9].

Kontraindikationen Relative Kontraindikationen sind: bradykarde Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus, KHK, Gangrän, Magenulkus und Asthma bronchiale.

Fazit Das indirekte Parasympathomimetikum Physostigmin findet seinen Einsatz bei postoperativen unklaren Vigilanzstörungen (ZAS) und postoperativem Shivering. Die Diagnose ZAS kann nur durch die positive Antwort auf die Physostigminapplikation bewiesen werden. Physostigmin kann auch in der Notfallmedizin sowie in der Schmerztherapie eingesetzt werden. ◀

◀ Das Literaturverzeichnis finden Sie unter www.thieme-connect.de in der HTML-Version des Artikels



Dr. med. Ulrike Haase arbeitet als Fachärztin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Campus Mitte. Sie ist dort derzeit in der Schmerzambulanz tätig. E-Mail: ulrike.haase@charite.de



PD Dr. med. Ingrid Rundshagen ist Oberärztin an der Charité, Berlin. Sie ist derzeit zuständig für die Anästhesie in der Gynäkologie und Urologie. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt: Untersuchung von elektrophysiologischen Parametern zur Quantifizierung der zerebralen Pharmakodynamik von Anästhetika. E-Mail: ingrid.rundshagen@charite.de