

**Aus der Klinik für Anaesthesiologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)**

**Präkurarisierung mit Vecuronium inhibiert
die Succinylcholinwirkung dosisabhängig**

Jakob Nützel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Privatdozent Dr. M. Blobner
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 08.03.2001 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.11.2001 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Muskelrelaxierung in der Anästhesie	1
1.2	Physiologie der neuromuskulären Übertragung	1
1.3	Einteilung der Muskelrelaxantien	3
1.3.1	Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien	3
1.3.2	Vecuronium.....	4
1.3.3	Depolarisierende Muskelrelaxantien	5
1.3.4	Succinylcholin	5
1.3.5	Bedeutung der Pseudocholinesterase.....	7
1.4	Präkurarisierung.....	8
1.5	Wechselwirkung von Vecuronium und Succinylcholin	10
1.6	Neuromuskuläres Monitoring	11
2.	FRAGESTELLUNG.....	12
3.	PATIENTEN UND METHODE.....	13
3.1	Patienten.....	13
3.2	Randomisierung	14
3.3	Relaxometrie und Datenaufzeichnung.....	14
3.4	Anästhesie und Studienablauf.....	16
3.5	Statistik	18
4.	ERGEBNISSE	20
4.1	Demographische Daten.....	20
4.2	Laboruntersuchungen.....	21
4.3	Neuromuskuläre Blockade.....	24
4.3.1	Wirkungseintritt der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin	24
4.3.2	Maximale neuromuskuläre Blockade	25
4.3.3	Wirkungsdauer der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin.....	28
4.4	Klinische Ergebnisse.....	29
4.4.1	Paretische Symptome nach Präkurarisierung	29
4.4.2	Muskelfaszikulationen	30
5.	DISKUSSION.....	33

5.1	Methode	33
5.1.1	Elektromyographie.....	33
5.1.2	Untersuchungsbedingungen.....	36
5.1.3	Patientenkollektiv	37
5.2	Neuromuskuläre Blockade.....	38
5.2.1	Wirkungseintritt der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin	38
5.2.2	Maximale neuromuskuläre Blockade	40
5.2.3	Wirkungsdauer der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin	42
5.3	Klinische Ergebnisse.....	43
5.3.1	Paretische Symptome nach Präkurarisierung	43
5.3.2	Muskelfaszikulationen	45
5.4	Symbiose der relaxographischen und klinischen Parameter.....	46
6.	ZUSAMMENFASSUNG	49
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	51
8.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
	DANKSAGUNG.....	64
	LEBENS LAUF	65

Abkürzungsverzeichnis

AgCl	Silberchlorid
AMV	Atemminutenvolumen
ANOVA	Analysis of variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
CO ₂	Kohlendioxid
ED ₅₀	Effektive Dosis, die zu einer 50%igen neuromuskulären Blockade führt
ED ₉₅	Effektive Dosis, die zu einer 95%igen neuromuskulären Blockade führt
EKG	Elektrokardiogramm
F _i O ₂	Sauerstoffkonzentration des Inspirationsatemgases
i.v.	intravenös
K	Kontrollgruppe
KG	Körpergewicht
ln	natürlicher Logarithmus
log	dekadischer Logarithmus
logit	logit-Transformation
M.	Musculus
N.	Nervus
N ₂ O	Stickoxydul (Lachgas)
NMB	Neuromuskuläre Blockade
NMB _{max}	Maximale neuromuskuläre Blockade
O ₂	Sauerstoff
p	statistische Zufallswahrscheinlichkeit
suc	Succinylcholin
T ₀	Referenzwert der elektromyographischen Ableitung
T ₁	Meßwert der elektromyographischen Ableitung
V14	Patientengruppe mit 14 µg/kg KG Vecuronium
V7	Patientengruppe mit 7 µg/kg KG Vecuronium
vec	Vecuronium

Verwendete Maßeinheiten

μg	Mikrogramm
μmol	Mikromol
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minuten
mmol	Millimol
ms	Millisekunden
nm	Nanometer
s	Sekunden
U	Units

1. Einleitung

1.1 Muskelrelaxierung in der Anästhesie

Die Muskelrelaxierung gehört neben der Hypnose und der Analgesie zu den Säulen der modernen Allgemeinanästhesie. Die Verwendung von Muskelrelaxantien erleichtert dem Anästhesisten die Durchführung der endotrachealen Intubation und der manuellen oder maschinellen Beatmung. Für den Operateur, besonders in der Viszeralchirurgie, bietet sich durch die verringerte Muskelspannung eine Verbesserung der Operationsverhältnisse (LARSEN, 1998, S.120).

1.2 Physiologie der neuromuskulären Übertragung

Das Axon eines motorischen Nerven und die von ihm innervierten Muskelfasern werden als motorische Einheit bezeichnet. In der Endstrecke seines Verlaufs teilt sich das Axon in zahlreiche unmyelinisierte Fasern auf. Diese münden in Einfaltungen der zugehörigen Muskelfasern und bilden mit ihnen die neuromuskuläre Endplatte. An ihr findet die Erregungsübertragung vom peripheren Nerven auf die Skelettmuskelfaser statt (LIPPERT, 1999, S.322).

Der physiologische Transmitter an der neuromuskulären Endplatte ist Azetylcholin. Azetylcholin wird in den terminalen Nervenendigungen durch die Cholinazetylase aus Cholin und Azetat gebildet und in Vesikeln gespeichert. Wird ein Aktionspotential des peripheren Nerven in die terminale Nervenendigung geleitet, wird Azetylcholin in den etwa 20 nm breiten synaptischen Spalt ausgeschüttet. Gegenüber der terminalen Nervenendigung befinden sich in der subsynaptischen Membran der Muskelfaser die Azetylcholinrezeptoren. Jeder dieser Rezeptoren ist aus fünf Untereinheiten aufgebaut (aus zwei α - und jeweils einem β -, γ - und ε -Protein). Er umschließt einen transmembranösen Kanal, das Ionophor. Binden zwei Azetylcholinmoleküle an die beiden α -Proteine, öffnet sich das Ionophor und

ermöglicht einen Einstrom von Natrium- und Kalziumionen in die Muskelfaser bzw. einen Ausstrom von Kaliumionen aus der Muskelfaser. Wird eine ausreichende Anzahl von Rezeptoren mit Azetylcholin besetzt und dadurch ein entsprechender Ionenstrom ausgelöst, entsteht an der Muskelfasermembran ein Aktionspotential, und in weiterer Folge kontrahiert sich die Muskelfaser (DUDEL, 2000, S.46). Nach Freisetzung ist die Wirkung des Azetylcholins am Rezeptor auf 1-2 ms beschränkt. Anschließend diffundiert Azetylcholin entweder aus dem synaptischen Spalt ins Interstitium oder wird im synaptischen Spalt durch die Azetylcholinesterase zu Cholin und Azetat hydrolysiert. Cholin und Azetat können in die präsynaptische Nervenendigung aufgenommen und zu Azetylcholin resynthetisiert werden (WESSLER, 1994, S.136).

Um ein einzelnes Aktionspotential der Muskelfasermembran auszulösen, müssen mindestens 20-40% der Azetylcholinrezeptoren der subsynaptischen Membran besetzt werden. Diese Anzahl muß zur Durchführung willkürlicher Bewegungen übertroffen werden, indem die Impulsrate motorischer Nerven gegenüber der Ruheimpulsrate gesteigert wird. Auf diese Weise wird die Menge des in den synaptischen Spalt ausgeschütteten Azetylcholins erhöht. Neben der Besetzung postsynaptischer Rezeptoren der Muskelfasermembran bindet Azetylcholin ebenso an präsynaptische Azetylcholinrezeptoren des motorischen Neurons. Dadurch werden in der Nervenendigung zusätzliche Azetylcholinvesikel mobilisiert. Auf diese Weise kann auch bei sehr hohen Impulsraten des motorischen Neurons ausreichend viel Azetylcholin freigesetzt und eine Transmitterverarmung im synaptischen Spalt vermieden werden (BOWMAN, 1980, S.939). Unter physiologischen Bedingungen ist damit eine überaus sichere Funktionsweise der neuromuskulären Übertragung sowohl für nieder- als auch für höherfrequente Impulsraten gewährleistet (PATON, 1967, S.68).

1.3 Einteilung der Muskelrelaxantien

Muskelrelaxantien werden in der klinischen Anästhesie eingesetzt, um die neuromuskuläre Übertragung reversibel zu unterbrechen. Die verwendeten Substanzen werden unterteilt in nichtdepolarisierende und depolarisierende Muskelrelaxantien.

1.3.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien, Abkömmlinge des seit Jahrhunderten bekannten indianischen Pfeil- und Speergiftes Curare, konkurrieren mit Azetylcholin kompetitiv um die Bindungsstellen der prä- und postsynaptischen Rezeptoren. Sie führen nach ihrer Bindung an postsynaptische Azetylcholinrezeptoren jedoch keine Öffnung der Ionophore herbei und lösen keine nachfolgende Muskelzuckung aus. Ihre Wirkung beruht auf der Verdrängung des physiologischen Transmitters Azetylcholin vom Rezeptor. Sie sind demzufolge ohne intrinsische Aktivität. Sind sie an präsynaptische Azetylcholinrezeptoren gebunden, kann Azetylcholin in den Nervenendigungen nicht mehr vermehrt bereitgestellt werden, was bei steigender Reizfrequenz zu einer Transmitterverarmung und zu einer schnelleren Ermüdung der neuromuskulären Übertragung führt (BOWMAN, 1980, S.939).

Die Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien kann durch Inhibitoren der Azetylcholinesterase antagonisiert werden. Daraufhin nimmt Azetylcholin im synaptischen Spalt zu, prä- und postsynaptische Azetylcholinrezeptoren werden wieder vermehrt durch Azetylcholin besetzt, und die Erholung von einer neuromuskulären Blockade wird beschleunigt.

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien besitzen eine oder mehrere quarternäre Ammoniumgruppen und sind bei physiologischem pH-Wert stark ionisiert (SHANKS, 1986, S.85). Aus diesem Grund können sie Lipidmembranen wie die Blut-Hirn-Schranke oder Epithelien des Gastrointestinaltraktes bzw. des Uterus nur in

geringem Umfang und nur äußerst langsam durchdringen. Zentralnervöse Nebenwirkungen sind unter nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien nicht zu erwarten (ULSAMER, 1995, S.194).

1.3.2 Vecuronium

Vecuronium ist innerhalb der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien ein Vertreter der Gruppe der Aminosteroidmuskelrelaxantien. Als monoquarternäre Substanz mit nur einer Azetylcholingruppe besitzt es einen leicht lipophileren Charakter als die meisten nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien. Neben renaler Eliminierung wird Vecuronium vorwiegend in der Leber metabolisiert. Ausgeschiedene Metabolite von Vecuronium finden sich etwa zu gleichen Teilen im Urin und in der Gallenflüssigkeit (BENCINI, 1986, S.993). Vecuronium zählt zu den mittellang wirksamen Muskelrelaxantien. Die ED₉₅ von Vecuronium beträgt 0,05 mg/kg KG. Mit dieser Dosis wird eine 95%ige neuromuskuläre Blockade erzielt, die eine sichere Intubation ermöglicht. Um diese Blockadetiefe mit großer Sicherheit zu erreichen, wird in der klinischen Anästhesie die zweifache ED₉₅ verabreicht. Die Zeitspanne vom Beginn der Injektion einer zweifachen ED₉₅ bis zu einer 25%igen Erholung der neuromuskulären Übertragung beträgt ca. 35 Minuten und bis zu einer vollständigen klinischen Erholung ca. 60-80 Minuten (METHA, 1988, S.17; LARSEN, 1998, S.130).

Azetylcholinrezeptoren sind nicht nur an der motorischen Endplatte, sondern auch an den Synapsen des sympathischen und parasymphatischen Nervensystems lokalisiert. Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Blockade nikotinischer Azetylcholinrezeptoren autonomer Ganglien und kardialer muskarinischer Azetylcholinrezeptoren, die sich in Blutdruckabfällen und Bradykardien äußern können. Solche Nebenwirkungen sind jedoch unter Anwendung von Vecuronium nicht zu erwarten. Selbst bei Gabe einer um das Zwanzigfache höheren Dosis wurden unter experimentellen Bedingungen keine wesentlichen Beeinträchtigungen des kardiovaskulären Systems festgestellt (MARSHALL, 1980, S.21). Im Gegensatz zu anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien wie Abkömmlingen der

Benzyloisochinoline führt Vecuronium zu keiner nennenswerten Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (DOENICKE, 1997, S.625).

1.3.3 Depolarisierende Muskelrelaxantien

Eine weitere Möglichkeit, die neuromuskuläre Übertragung zu unterbrechen, besteht in der Anwendung depolarisierender Muskelrelaxantien. Aus dieser Gruppe ist in der Klinik gegenwärtig nur noch das Succinylcholin gebräuchlich.

1.3.4 Succinylcholin

Succinylcholin ist ein Bischolinester der Bernsteinsäure. Im folgenden wird die Bezeichnung Succinylcholin synonym für Succinylbischolin verwendet. Es wurde 1951/52 von BRÜCKE und FOLDES in die klinische Anästhesie eingeführt (BRÜCKE, 1951, S.464; FOLDES, 1952, S.596). Succinylcholin wirkt an der neuromuskulären Endplatte als Agonist. Für seine Blockadewirkung wird eine Kombination sowohl prä- als auch postsynaptischer Effekte verantwortlich gemacht. An präsynaptischen Azetylcholinrezeptoren bewirkt Succinylcholin eine kurzzeitige, exzessive Azetylcholinfreisetzung. Anschließend wird die weitere Azetylcholinfreisetzung blockiert (WESSLER, 1993, S.74), womit der präsynaptische Anteil der neuromuskulären Blockade durch Succinylcholin erklärt wird (Feldman, 1994, S.536; Kimura, 1991, S.402). Die Bindung des Succinylcholins an postsynaptische Azetylcholinrezeptoren führt zur Depolarisation der subsynaptischen Membran (GISSEN, 1970, S.615). Succinylcholin bewirkt eine verlängerte Öffnungszeit der Ionenkanäle der subsynaptischen Membran, in der keine Aktionspotentiale fortgeleitet werden (WRAY, 1980, S.38). Die Muskelzelle wird unerregbar, der Muskel erschlafft. Erst nachdem Succinylcholin von den postsynaptischen Azetylcholinrezeptoren dissoziiert ist, kann es zur Repolarisation und zu einer erneuten Depolarisation der Muskelfasermembran kommen (WAUD, 1968, S.1020). Die kurzfristige, exzessive Azetylcholinfreisetzung, bedingt durch die initiale

axonale Depolarisation durch Succinylcholin, löst hochfrequente Aktionspotentiale aus (KITAMURA, 1981, S.22). Mit diesen Entladungen, auch „repetitive firing“ genannt, werden unter anderem die nach Succinylcholingabe auftretenden Muskelkontraktionen erklärt (HARTMAN, 1986, S.410). Diese Muskelkontraktionen, die klinisch als diffuse, ungeordnete Faszikulationen erscheinen, können an der gesamten Skelettmuskulatur auftreten und werden als Ursache für die häufig beobachteten und als äußerst unangenehm empfundenen postoperativen Muskelschmerzen nach Succinylcholingabe angesehen (COLLIER, 1975, S.105; BOURNE, 1952, S.1225).

Zahlreiche weitere Nebenwirkungen haben zu einer Einschränkung des Succinylcholins in seiner klinischen Anwendung geführt. Nach Bolusgabe werden Arrhythmien vor allem bei Kindern beobachtet, die von Sinusbradykardien bis hin zum Sinusarrest reichen können (SCHULTE-SASSE, 1993, S.16). Hintergrund dessen ist häufig ein Anstieg der Kaliumionenkonzentration, der bei jeder Succinylcholinapplikation zu finden ist (BRESLAND, 1996, S.692; WEINTRAUB, 1969, S.1050). Der Anstieg des Serumkaliums kann besonders ausgeprägt sein bei Patienten mit großflächigen Verbrennungen, bei Polytraumatisierten mit vielfältigen Weichteilverletzungen, sowie schweren intraabdominellen Infektionen (BIRCH, 1969, S.492; KOHLSCHÜTTER, 1976, S.559). Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Anwendung von Succinylcholin wegen der Gefahr der Kaliumüberladung ebenfalls umstritten (MILLER, 1972, S.140). Durch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks aufgrund der Faszikulationen der Bauchdeckenmuskulatur nimmt auch der Mageninnendruck zu. Die Gefahr eines Magensaftrefluxes ist damit erhöht, auch wenn Succinylcholin gleichzeitig den Verschlussdruck des unteren Ösophagus sphinkters steigert (MILLER, 1971, S.187). Durch eine Behinderung des Kammerwasserabflusses kann Succinylcholin den Augeninnendruck erhöhen (MILLER, 1968, S.125). Die Gabe von Succinylcholin kann daher bei penetrierenden Augenverletzungen zu Flüssigkeitsaustritt aus dem Glaskörper führen. Obwohl Succinylcholin selbst keine direkte Histaminliberation bewirkt, wird es als eines der Medikamente in der Anästhesie eingestuft, die am häufigsten anaphylaktische Reaktionen auslösen (MOSS, 1995, S.9).

Daß Succinylcholin trotz dieser Reihe ernster Nebenwirkungen seinen Platz als Muskelrelaxans zur Narkoseeinleitung behauptet hat, liegt zum einen an der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, zum anderen an seiner sehr kurzen Wirkungsdauer (BEVAN, 1995, S.4). Als Einsatzgebiete ergeben sich hieraus die Blitzeinleitung, zu der schnellstmöglich Intubationsbedingungen hergestellt werden müssen, und kurzdauernde Eingriffe wie beispielsweise endoskopische Interventionen oder die Elektrokrampftherapie. Zur Aufrechterhaltung einer längerdauernden neuromuskulären Blockade während eines operativen Eingriffs gibt es für Succinylcholin keine Indikation.

1.3.5 Bedeutung der Pseudocholinesterase

Succinylcholin wird durch die im Plasma befindliche, unspezifische Pseudocholinesterase abgebaut. In einem ersten Schritt erfolgt die Auftrennung in Cholin und Succinylmonocholin, das nur noch einen Bruchteil der depolarisierenden Wirkung des Succinylbischolins aufweist, und in einem zweiten Schritt die Teilung des Succinylmonocholins in Cholin und Succinat. Maßgeblich für die Pharmakokinetik des Succinylcholins ist die plasmatische Spaltung, bevor das Pharmakon die neuromuskuläre Endplatte erreicht (GOTTHARDIS, 1990, S.505). Unter physiologischen Bedingungen werden 85 - 90% der injizierten Bolusmenge bereits in der Verteilungsphase im Plasma enzymatisch gespalten (ULSAMER, 1995, S.183). Aus einer quantitativen oder qualitativen Beeinträchtigung der Abbaukapazität der Pseudocholinesterase können verlängerte Wirkungszeiten des Succinylcholins resultieren:

Synthetisiert wird die Pseudocholinesterase in der Leber und dient im klinischen Alltag als ein Parameter für die allgemeine Synthesefähigkeit der Leber. Verschlechtert sich die Leberfunktion, beispielsweise im Rahmen einer Virushepatitis, einer Leberzirrhose oder anderer konsumierender Krankheitsbilder wie schweren Infektionskrankheiten oder Malignomen, kann der Serumspiegel der

Pseudocholinesterase deutlich erniedrigt und der Abbau des Succinylcholins verzögert sein (DOENICKE, 1974, S.761).

Genotypisch wurden beim Menschen bisher mehrere Varianten der Pseudocholinesterase gefunden. Ihre Funktionstüchtigkeit bezüglich des Succinylcholins bzw. des Succinylmonocholins kann in vitro mit Hilfe des klinisch nicht verwendeten Lokalanästhetikums Dibucain bestimmt werden. Dibucain hemmt die verschiedenen Formen der Pseudocholinesterase in unterschiedlicher Stärke. Die Hydrolysefähigkeit von Pseudocholinesterasen mit normaler Aktivität sinkt in Gegenwart von Dibucain um 70-85%. Dieser Wert wird dimensionslos als Dibucainzahl angegeben. Atypische Pseudocholinesterasen werden durch Dibucain weniger stark inhibiert. Liegt eine atypische Pseudocholinesterase vor, kann die Wirkungsdauer von Succinylcholin entsprechend einer erniedrigten Dibucainzahl um mehrere Stunden verlängert sein (SCHUH, 1977, S.269). Die Abbaukapazität der Pseudocholinesterase kann durch das Produkt aus Serumspiegel der Pseudocholinesterase und Dibucainzahl bestimmt werden (WHITTHAKER, 1988, S.44).

1.4 Präkurarisierung

Die in Zusammenhang mit Succinylcholin auftretenden postoperativen Muskelschmerzen haben zu zahlreichen Versuchen geführt, diese Nebenwirkung zu unterbinden. Gerade nach kürzer dauernden Eingriffen wie Broncho- oder Thorakoskopien wurden die Muskelbeschwerden als unangenehmer empfunden als die übrigen Beeinträchtigungen durch den operativen Eingriff und die Allgemeinanästhesie. MAYRHOFER konnte durch Vorgabe einer geringen, klinisch nicht paralyisierenden Dosis des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans d-Tubocurarin vor der zur Vollrelaxierung verabreichten Bolusgabe des Succinylcholins Muskelfaszikulationen und postoperative Muskelschmerzen wirkungsvoll reduzieren (MAYRHOFER, 1959, S.314). Zahlreiche Studien konnten die

Effektivität der Präkurarisation belegen (MILLER, 1971, S.570; TAKKI, 1972, S.234; FINDLAY, 1996, S.529).

Neben nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien wurden auch viele Vertreter anderer Substanzklassen wie Phenytoin, Aspirin oder Lidocain mit demselben Ziel eingesetzt, ohne jedoch eine vergleichbare Wirkung zu erzielen (GRAY, 1989, S.380; MCLOUGHLIN, 1988, S.566; GROVER, 1989, S.24). Nach dem gleichen Prinzip wurde bei der Methode des "selftaming" eine subklinische Dosis Succinylcholin vorgegeben. Faszikulationen und Muskelschmerzen konnten damit aber nicht zufriedenstellend reduziert werden (O'SULLIVAN, 1988, S.367).

Als zugrundeliegender Mechanismus der Präkurarisation gilt die Blockade präsynaptischer Azetylcholinrezeptoren durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien (ERKOLA, 1988, S.303). Dadurch werden an der neuromuskulären Endplatte eintreffende Succinylcholinmoleküle gehindert, präsynaptische Azetylcholinrezeptoren zu besetzen und hochfrequente Aktionspotentiale der Nervenendigung hervorzurufen (KITAMURA, 1981, S.22). Die effektive Unterdrückung dieser Entladungen wird als entscheidender Faktor angesehen, um die unter Succinylcholin zu beobachtenden Faszikulationen und die mit ihnen in Zusammenhang stehenden, postoperativ auftretenden Muskelschmerzen zu reduzieren (HARTMAN, 1986, S.410). Allerdings soll durch die Präkurarisation zunächst nur ein Teil der Rezeptoren der neuromuskulären Endplatte besetzt werden. Eine ausreichende Zahl an Rezeptoren soll der uneingeschränkten Erregungsübertragung noch zur Verfügung stehen und dem Patienten die Muskelkraft für Spontanatmung und Spontanmotorik erhalten. Die Fähigkeit zur willkürlichen Muskelbewegung bei erhaltenem Bewußtsein zu verlieren, wird als äußerst unangenehm und bedrohlich empfunden und muß unter allen Umständen vermieden werden (ENGBAEK, 1984, S.62). Darüber hinaus kann der Patient durch eine Verschlechterung seiner Atemfunktion (ENGBAECK, 1985, S.119) bzw. durch ein erhöhtes Risiko der pulmonalen Aspiration von Mageninhalt vital gefährdet sein (SHORTEN, 1997, S.168; MUSICH, 1986, S.517).

1.5 Wechselwirkung von Vecuronium und Succinylcholin

Nichtdepolarisierende und depolarisierende Muskelrelaxantien erzielen eine neuromuskuläre Blockade wie oben ausgeführt auf unterschiedliche Weise. Bei gemeinsamer Anwendung schwächen sie sich jedoch gegenseitig in ihrer Wirkung ab.

Beispiel I: Nichtdepolarisationsblock mit darauffolgender Gabe von Succinylcholin

Sind an der motorischen Endplatte viele Azetylcholinrezeptoren von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien besetzt und besteht ein ausgeprägter Nichtdepolarisationsblock, so verursacht Succinylcholin eine Spannungszunahme von Kalziumkanälen, die für die Freisetzung von Azetylcholin aus präsynaptischen Vesikeln verantwortlich sind (BRAGA, 1994, S.202). Sowohl die Zunahme von Acetylcholin im synaptischen Spalt als auch die agonistische Wirkung von Succinylcholin führen dazu, daß an der postsynaptischen Membran die Auslösung von Aktionspotentialen häufiger und früher möglich wird (KIMURA, 1991, S.401). Ein Nichtdepolarisationsblock kann somit durch Succinylcholin abgeschwächt werden.

Beispiel II: Präkurarisierung

Die subparalytisch wirkende Besetzung prä- und postsynaptischer Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte durch Präkurarisierung mit Vecuronium reduziert die Zahl der für Succinylcholin freien Bindungsstellen. Daraufhin können durch Succinylcholin weniger Aktionspotentiale ausgelöst und weniger Muskelfasermembranen depolarisiert werden. Der Depolarisationsblock wirkt auf weniger Muskelzellen, was zur Folge hat, daß die Blockadetiefe sinkt (MILLER, 1971, S.570; COPPAGE, 1972, S.665). Darüberhinaus wird mehr Zeit benötigt, bis die erforderliche Rezeptorenzahl mit Succinylcholin besetzt ist, und eine neuromuskuläre Blockade eintreten kann (HOOD, 1994, S.684). Der Anteil der Succinylcholinmoleküle, die keine Bindungsstellen besetzen können, von der Endplatte wegdiffundieren und im Plasma abgebaut werden, nimmt zu. Es kommt neben einem verzögerten Wirkungseintritt und einer abgeschwächten maximalen

Wirkung auch zu einem beschleunigten Abbau des Succinylcholins (EBELING, 1996, S.307).

1.6 Neuromuskuläres Monitoring

Im anästhesiologischen Alltag wird die neuromuskuläre Funktion häufig anhand klinischer Zeichen eingeschätzt (z.B. Kopfheben über einen Zeitraum von fünf Sekunden, Händedruck). Objektiviert werden kann die Beurteilung einer neuromuskulären Blockade durch die Auslösung eines Depolarisationsvorgangs mittels der elektrischen Stimulation eines peripheren Nerven. Als oberflächlich verlaufende Nerven bieten sich der N. tibialis posterior, der N. peroneus communis oder der N. ulnaris durch ihre gute Zugänglichkeit an. Entsprechend der Wahl des jeweiligen Nerven wird die Antwort der zugehörigen Muskelgruppe apparativ aufgezeichnet. Als mögliche Verfahren prinzipiell ähnlicher Wertigkeit stehen die Mechanomyographie, die Akzeleromyographie und die in dieser Studie angewendete Elektromyographie zur Verfügung. Während die Elektromyographie auf der Messung von Summenaktionspotentialen beruht, wird mit der Mechanomyographie die Kraft gemessen, mit der sich der untersuchte Muskel nach Nervenstimulation kontrahiert. Die Akzeleromyographie zeichnet auf, zu welcher Beschleunigung z.B. des Daumenendgliedes die Stimulation des zugehörigen peripheren Nerven führt.

Die Größe der Antwort des untersuchten Muskels auf einen Einzelreiz wird gemessen und auf einen Ausgangswert bezogen, der vor Beginn der Untersuchung ermittelt wurde. Damit kann eine Aussage über die Tiefe und den zeitlichen Verlauf einer neuromuskulären Blockade nach Gabe von Muskelrelaxantien getroffen werden (ALI, 1976, S.216ff). In der Anästhesie ist für diese Untersuchung der von KRONSWITZ eingeführte und im folgenden verwendete Terminus Relaxometrie gebräuchlich (KRONSWITZ, 1966, S.90).

2. Fragestellung

Bei ausgewählten Indikationen wird Succinylcholin gegenwärtig in der klinischen Anästhesie zur Muskelrelaxierung für die Intubation eingesetzt. Die Präkurrensierung mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien ist hierbei die wirksamste Methode, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Succinylcholin auftretenden Muskelfaszikulationen und postoperativen Muskelschmerzen zu reduzieren. Aufgrund der Wechselwirkung zwischen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien und Succinylcholin verändern sich allerdings Pharmakokinetik und -dynamik des Succinylcholins.

In der vorliegenden Studie wurden folgende Zusammenhänge untersucht:

Die Wirkung von verschiedenen Vecuroniumdosierungen auf

- die maximale neuromuskuläre Blockade nach unterschiedlichen Succinylcholindosen
- die Wirkungszeiten der durch Succinylcholin hervorgerufenen neuromuskulären Blockade
- die Inzidenz paretischer Symptome durch die Präkurrensierung
- die Inzidenz Succinylcholin-induzierter Muskelfaszikulationen

Dosis-Wirkungs-Beziehungen sollten erstellt werden.

3. Patienten und Methode

3.1 Patienten

Die vorliegende prospektive Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Das Untersuchungskollektiv umfaßte ausschließlich Patienten aus dem gemischten operativen Krankengut der Chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar. Untersucht wurden 240 Patienten mit der Indikation zur Intubationsnarkose. Gegeben sein mußten eine Einstufung in die ASA-Grade I oder II und ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung über deren Ablauf sowie über mögliche Nebenwirkungen der geplanten Untersuchungen. Folgende Kriterien führten zum Ausschluß von der Studie:

- ❖ Lebensalter unter 18 oder über 65 Jahren zum Untersuchungszeitpunkt
- ❖ Verständigungsschwierigkeiten, die eine angemessene Aufklärung verhinderten
- ❖ Körpergewicht um mehr als 10% vom Sollgewicht nach dem Broca-Index abweichend
- ❖ kein sicherer Ausschluß einer bestehenden Schwangerschaft
- ❖ Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus
- ❖ Dauermedikation mit Substanzen, die in Wechselwirkung mit Vecuronium stehen wie z.B. Magnesium, Lithium, Cimetidin sowie Antibiotika aus den Gruppen der Aminoglykoside, Polymyxine und Tetracycline
- ❖ Bekannte Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Propofol, Fentanyl, Vecuronium, Succinylcholin oder deren Derivate
- ❖ Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Erkrankungen mit Gerinnungs- oder Elektrolytstörungen
- ❖ Erkrankungen des respiratorischen oder des kardiovaskulären Systems
- ❖ neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen mit zu erwartender Beeinflussung des Untersuchungsergebnisses
- ❖ Erkrankungen, Verletzungen oder anatomische Besonderheiten, die die

Durchführung einer Maskenbeatmung oder einer Relaxometrie ausschlossen

- ◆ Erkrankungen, die eine Blitzintubation erforderlich machten

3.2 Randomisierung

240 Patienten nahmen an der Studie teil. Sie wurden randomisiert drei Gruppen zugeteilt (n=80 je Gruppe). Die Patienten der ersten Gruppe [V7] erhielten 7 µg/kg KG Vecuronium zur Präkurarisation, die der zweiten Gruppe 14 µg/kg KG Vecuronium [V14]. Die Patienten der dritten Gruppe erhielten eine volumengleiche Kochsalzlösung und bildeten die Kontrollgruppe [K]. Jede der drei Gruppen wurde wiederum randomisiert auf vier Untergruppen aufgeteilt (n=20), denen zur Relaxierung Succinylcholidosen von 0,25 mg/kg KG, 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg KG bzw. 1,0 mg/kg KG verabreicht wurden.

3.3 Relaxometrie und Datenaufzeichnung

Die Wirkung der Muskelrelaxantien wurde elektromyographisch gemessen. Unterarm und Hand der untersuchten Extremität wurden auf einer Armschiene mit Pflaster fixiert, Messartefakte durch spontane Handbewegungen somit vermieden. Am distalen Unterarm der Patienten wurden zwei Elektroden im Verlauf des Nervus ulnaris für die elektrische Stimulation angebracht. Zwei weitere Elektroden wurden über der Muskulatur des Hypothenars fixiert, um das Summenaktionspotential des M. adductor pollicis zu messen. Nervenstimulation und Messung der Muskelantwort wurden mit einem Relaxographen der Fa. Datex® durchgeführt.

Vor Beginn der Studie wurde der Nervus ulnaris mit steigender Stromstärke stimuliert, bis eine maximale Reizantwort des M. adductor pollicis erhalten wurde. Die dafür aufgewandte Stromstärke wurde nochmals um 10% erhöht. Diese Steigerung ist bei elektromyographischen Ableitungen über einen längeren Zeitraum

erforderlich, um eine stabile Messung gewährleisten zu können. Im folgenden wird diese Stromstärke als supramaximale Stromstärke bezeichnet. Mit ihr erfolgten alle weiteren Stimulationen in einem Intervall von 20 Sekunden. Jede Stimulation bestand aus einem kurzen rechteckigen Impuls. Ermittelt wurden die Werte T_0 und T_1 :

T_0 bezeichnete die Antwort auf eine Stimulation mit supramaximaler Reizstromstärke vor Beginn der Untersuchung. Die relaxometrische Aufzeichnung wurde begonnen, wenn T_0 sicher reproduziert und als Referenzwert festgelegt werden konnte. Die während der Untersuchung erhaltenen Antworten nach einer Stimulation wurden mit T_1 bezeichnet und zu T_0 ins Verhältnis gesetzt. Abbildung 1 erläutert, welche relaxometrischen Parameter zur Beurteilung der neuromuskulären Blockade nach Succinylcholingabe gemessen wurden. Untersuchung und relaxometrische Aufzeichnung wurden beendet, wenn als Zeichen einer vollständigen Erholung von der neuromuskulären Blockade der Wert für T_1 über einen Zeitraum von zehn Minuten konstant blieb. Dieser abschließende Wert wird im folgenden als Final- T_1 bezeichnet.

Die ermittelten Werte wurden mit Hilfe des Programms IdaCare™ der Firma Hermes S.A.™ registriert. Die Daten wurden auf einem Rechner vom Typ SE 30 der Firma Apple Macintosh™ aufgezeichnet. Gespeichert wurden für jede Untersuchung die supramaximale Reizstromstärke sowie alle erhaltenen Muskelantworten.

Für jeden Patienten wurde ein handschriftliches Protokoll geführt. Darin wurden patientenspezifische Daten wie Alter, Körpergröße und -gewicht, Laborergebnisse, Relaxantendosierungen, Injektionszeitpunkte, Intubationsbedingungen sowie alle relevanten klinischen Ereignisse während der Untersuchung vermerkt.

Abb. 1: Relaxometrische Parameter nach Succinylcholin

Onset 10%:	Zeit von der Succinylcholin-Injektion bis zum Absinken des Quotienten $T_1/T_0 = 10\%$
NMB bei Intubation:	Neuromuskuläre Blockade bei Intubation (%) = $100\% - T_1/T_0$ eine Minute nach der Injektion von Succinylcholin
NMB _{max} :	Maximale neuromuskuläre Blockade (%) = $100\% -$ kleinster Wert für T_1/T_0 während der gesamten Untersuchung
Final-T ₁ :	Zuletzt ermittelter T ₁ -Wert nach neuromuskulärer Erholung
Duration 90:	Zeit von der Succinylcholin-Injektion bis zur Erholung auf $T_1/\text{Final-T}_1 = 90\%$
Recovery Intervall:	Zeitspanne von der Erholung auf $T_1/\text{Final-T}_1 = 25\%$ bis zur Erholung auf $T_1/\text{Final-T}_1 = 75\%$

3.4 Anästhesie und Studienablauf

Für die Studie geeignete Patienten wurden am Vortag der Operation im Rahmen der Prämedikationsvisite eingehend untersucht und über die Studie aufgeklärt. Hämoglobin, Serumelektrolytwerte, Pseudocholinesterase und Dibucainzahl wurden bestimmt. Am Operationstag erhielten die Patienten 30 Minuten vor Operationsbeginn eine Prämedikation mit 7 µg/kg KG Atropin, 0,7 mg/kg KG Pethidin und 0,7 mg/kg KG Promethazin intramuskulär. Im Einleitungsraum des Operationssaales wurden die Patienten zunächst an EKG, oszillometrische Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie angeschlossen und für Allgemeinanästhesie, Operation und Relaxometrie vorbereitet. Über einen peripher-venösen Zugang am Unterarm oder Handrücken der nicht untersuchten Extremität wurde den Patienten eine Ringer-Laktat-Lösung infundiert.

Nachdem alle Vorbereitungen abgeschlossen waren, wurde den Patienten 2 µg/kg KG Fentanyl i.v. injiziert. Nach ausreichendem Wirkungseintritt des Opiats wurde der Relaxograph geeicht, indem die supramaximale Reizstromstärke und der Referenzwert T_0 ermittelt wurden. Anschließend wurde die Studie begonnen. Zur Präkurarisation wurde den Patienten der Vecuroniumgruppen die jeweils vorgesehene, volumengleiche Vecuroniumdosis von 7 µg/kg KG bzw. 14 µg/kg KG appliziert, die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine volumengleiche Kochsalzlösung (siehe Abbildung 2). Nach zwei Minuten wurden die Patienten nach paretischen Symptomen wie Doppelbildern oder Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen befragt. Wurde eine Muskelschwäche festgestellt, wurde diese nicht weiter graduiert. 60 Sekunden später wurde die Narkose mit einer Bolusinjektion von 2 mg/kg KG Propofol eingeleitet und mit einer Dauerperfusion von 6 mg/kg KG/h Propofol aufrechterhalten. Die Patienten wurden daraufhin mit Maske beatmet. 20 Sekunden nach der Propofolinjektion erhielten die Patienten je nach Untergruppe 0,25 mg/kg KG, 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg KG oder 1,0 mg/kg KG Succinylcholin als Bolusinjektion. Nachfolgende Muskelfaszikulationen wurden als positiver Befund notiert. Ein negativer Befund bedeutete, daß Muskelfaszikulationen gänzlich ausblieben. Eine Minute nach Succinylcholininjektion wurde die endotracheale Intubation durchgeführt, sofern die Muskelrelaxation ausreichte. Im Rahmen der kontrollierten Ventilation wurde ein O_2/N_2O -Frischgasflow von 3 l/min eingestellt ($F_{iO_2}=0,35$). War die Intubation nicht möglich, wurde der Patient bis zur vollständigen Erholung von der neuromuskulären Blockade mit Maske beatmet. Durch Anpassung des AMV wurde ein endexpiratorischer CO_2 -Gehalt von 4-5% erreicht, eine arterielle Sauerstoffsättigung im peripheren Blut von 96% oder darüber wurde angestrebt. Zur Narkoseführung wurde das Narkosegerät Sulla 808 V der Fa. Dräger® verwendet.

Die elektromyographischen Daten wurden bis zur vollständigen Erholung von der durch Succinylcholin hervorgerufenen neuromuskulären Blockade aufgezeichnet, danach wurde die Studie beendet. Patienten, die bis zum Ende der Untersuchung mit Maske beatmet wurden, konnten anschließend vollrelaxiert und intubiert werden. Die Fortführung der Narkose während des weiteren Operationsverlaufs orientierte sich an klinischen Erfordernissen.

Abb. 2: Zeitliches Schema des Studienablaufs

	Injektion von 2 µg/kg KG Fentanyl mit anschließender Eichung des Relaxographen
00:00 min	Präkurarisierung mit 7 µg/kg KG oder 14 µg/kg KG Vecuronium bzw. Injektion einer volumengleichen Kochsalzlösung
02:00 min	Untersuchung auf Symptome muskulärer Schwäche (Doppelbilder, Schluckbeschwerden)
03:00 min	2 mg/kg KG Propofol-Bolusinjektion mit anschließender Propofol-Dauerinfusion von 6 mg/kg KG/h
03:20 min	Succinylcholingabe entsprechend der jeweiligen Untergruppe (0,25 mg/kg KG, 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg, KG oder 1,0 mg/kg KG)
Im folgenden	wurde beobachtet, ob succinylcholininduzierte Muskelfaszikulationen zu verzeichnen waren
04:20 min	Endotracheale Intubation (wenn möglich) oder Weiterführung der Maskenbeatmung
	Beendigung der Relaxometrie nach vollständiger Erholung von der neuromuskulären Blockade durch Succinylcholin

3.5 Statistik

Patientenalter, Pseudocholinesterase, Dibucainzahl, Körpergewicht und -größe wurden mit einer faktoriellen ANOVA ausgewertet und bei auftretenden Signifikanzen post-hoc mit Fisher's-PLSD-Test untersucht. Die Häufigkeit muskulärer Schwächen wurde zwischen den beiden Vecuronium- und der Kontrollgruppe verglichen mit χ^2 -Test (3x2). Zwischen den einzelnen Gruppen erfolgte eine post-hoc-Analyse mit χ^2 -Test (2x2).

Anhand der maximalen neuromuskulären Blockade (NMB_{max}) und der Inzidenz auftretender Muskelfaszikulationen wurde die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Succinylcholin und Vecuronium mit einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht. Unabhängige Variablen waren die Succinylcholindosis ($\ln[suc]$), die Vecuroniumdosis zur Präkurarisation ($[vec]$) und die Wechselwirkung zwischen beiden Substanzen ($\ln[suc] \times [vec]$). Die unabhängigen Variablen wurden schrittweise in die Gleichung einbezogen. Die Werte der maximalen neuromuskulären Blockade wurden logit-transformiert. Durch Interpolation wurden aus den Regressionsgeraden der maximalen neuromuskulären Blockade für jede Präkurarierungsgruppe die jeweiligen Succinylcholindosen ermittelt, die für eine 50%ige bzw. 95%ige neuromuskuläre Blockade (ED_{50} bzw. ED_{95}) erforderlich waren.

Für die Patienten, die 1,0 mg/kg KG Succinylcholin erhielten, wurden Onset 10%, NMB bei Intubation, Duration 90% und Recovery Intervall berechnet. Erreichte der T_1 -Wert am Ende der neuromuskulären Erholung nicht den Referenzwert T_0 , wurden bei der Berechnung von Duration 90% und Recovery Intervall die jeweiligen T_1 -Werte nicht auf T_0 bezogen, sondern auf den zuletzt ermittelbaren T_1 -Wert (Final- T_1). Dies ermöglichte einen Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen T_1 -Abschlußwerten nach neuromuskulärer Erholung. Onset 10%, NMB bei Intubation, Duration 90% und Recovery Intervall wurden jeweils einer faktoriellen ANOVA unterzogen und gegebenenfalls eine post-hoc-Analyse mit Fisher's-PLSD-Test durchgeführt.

Alle Ergebnisse werden in Mittelwert und Standardabweichung aufgeführt und die Häufigkeiten in Prozentwerten wiedergegeben. Um ein Ereignis als signifikant zu werten, wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% festgelegt ($p < 0,05$).

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

38 % der Patienten (n=91) waren weiblichen, 62 % (n=149) waren männlichen Geschlechts. Die statistische Auswertung erfolgte mittels faktorieller ANOVA. Zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tab. 1: Patientenalter (in Jahren)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	39,1 ± 15,0	42,9 ± 12,5	39,0 ± 12,4
0,50 mg/kg KG	38,0 ± 17,3	43,5 ± 15,6	33,1 ± 13,7
0,75 mg/kg KG	43,4 ± 14,3	41,5 ± 16,0	43,4 ± 13,3
1,00 mg/kg KG	39,5 ± 13,9	47,1 ± 12,2	45,9 ± 16,3

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

Tab. 2: Körpergewicht (kg)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	77,4 ± 23,2	69,8 ± 10,3	70,0 ± 10,0
0,50 mg/kg KG	72,8 ± 10,1	76,1 ± 13,5	74,2 ± 12,9
0,75 mg/kg KG	73,7 ± 14,1	69,8 ± 10,2	73,5 ± 13,0
1,00 mg/kg KG	79,3 ± 12,4	74,5 ± 9,4	76,7 ± 13,3

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

Tab. 3: Körpergröße (cm)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	169,3 ± 25,9	170,3 ± 10,6	171 ± 9,4
0,50 mg/kg KG	172,8 ± 8,4	175,9 ± 10,6	174,2 ± 8,7
0,75 mg/kg KG	172,7 ± 11,0	170,8 ± 10,0	171,8 ± 9,4
1,00 mg/kg KG	177,1 ± 10,6	173,6 ± 7,4	171,7 ± 10,5

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

4.2 Laboruntersuchungen

Aus den präoperativ gewonnenen Blutproben wurden Hämoglobin, Serumkalium, Serumnatrium und die hydrolytische Aktivität der Pseudocholinesterase bestimmt. Die ermittelten Werte lagen innerhalb der jeweiligen Normbereiche. Die Labordaten wurden statistisch mit faktorieller ANOVA ausgewertet. Zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tab. 4: Aktivität der Pseudocholinesterase (U/l)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	4220 ± 1390	4840 ± 950	4320 ± 1730
0,50 mg/kg KG	5090 ± 1360	4400 ± 1450	3975 ± 1340
0,75 mg/kg KG	5320 ± 2050	4230 ± 1270	5070 ± 1390
1,00 mg/kg KG	4660 ± 1070	4380 ± 1340	4250 ± 1570

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

Tab. 5: Hämoglobin (mg/dl)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	13,8 ± 2,5	13,6 ± 1,4	14,2 ± 1,6
0,50 mg/kg KG	14,0 ± 1,7	14,5 ± 1,5	12,8 ± 2,4
0,75 mg/kg KG	14,2 ± 2,0	14,1 ± 1,0	14,0 ± 1,0
1,00 mg/kg KG	13,6 ± 1,9	13,6 ± 2,0	13,3 ± 1,5

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

Tab. 6: Serum-Kalium (mmol/l)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	4,2 ± 0,5	4,2 ± 0,3	4,3 ± 0,5
0,50 mg/kg KG	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,3
0,75 mg/kg KG	4,0 ± 0,4	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,5
1,00 mg/kg KG	4,0 ± 0,3	4,5 ± 0,4	4,2 ± 0,3

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

Tab. 7: Serum-Natrium (mmol/l)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	141,0 ± 2,8	139,8 ± 2,6	141,6 ± 2,6
0,50 mg/kg KG	139,5 ± 2,8	140,8 ± 2,6	139,9 ± 3,1
0,75 mg/kg KG	141,1 ± 2,0	140,6 ± 2,6	142,9 ± 2,4
1,00 mg/kg KG	141,0 ± 1,6	140,6 ± 3,1	140,7 ± 2,0

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bzw. Untergruppen ($p > 0,05$).

4.3 Neuromuskuläre Blockade

4.3.1 Wirkungseintritt der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin

Für die drei Patientengruppen (Kontrollgruppe, 7 µg/kg KG bzw. 14 µg/kg KG Vecuronium), deren Patienten eine Succinylcholindosis von 1,0 mg/kg KG erhalten hatten, wurden relaxographische Parameter zur Beurteilung des zeitlichen Verlaufs der neuromuskulären Blockade gemessen. Dabei wurde die Zeit von der Succinylcholininjektion bis zu einer 90%igen neuromuskulären Blockade, die Onset 10%, die als Maß für die Anschlagszeit dient, gemessen. Mit der neuromuskulären Blockade bei Intubation, NMB bei Intubation, wurde die Blockade eine Minute nach Succinylcholininjektion bestimmt.

Onset 10% betrug in der Vecuroniumgruppe V7 und in der Kontrollgruppe 48 Sekunden. In der Vecuroniumgruppe V14 war die Anschlagszeit um 12 Sekunden verlängert. In dieser Gruppe wurde ein Patient wegen fehlender Plausibilität nicht gewertet. Die Vecuroniumgruppe V7 und die Kontrollgruppe unterschieden sich lediglich durch eine größere Standardabweichung der Ergebnisse in V7. Im Vergleich aller drei Gruppen war die Onset 10% der Vecuroniumgruppe V14 gegenüber den beiden anderen Patientengruppen signifikant verlängert.

Die neuromuskuläre Blockade bei Intubation betrug in der Kontrollgruppe 93%. In beiden Vecuroniumgruppen war sie demgegenüber mit 78% [V7] bzw. 70% [V14] vermindert. Der Unterschied zwischen beiden Vecuroniumgruppen und der Kontrollgruppe war nach Durchführung des post-hoc-Fisher's-PLSD-Tests signifikant.

Tab. 8: Wirkungseintritt der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin

1,0 mg/kg KG Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen		Signifikanz
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG	
Onset 10% (min)	0,8 ± 0,2 (n=20)	0,8 ± 0,3 (n=20)	1,0 ± 0,2 (n=19)	* §
NMB bei Intubation (100% - T ₁ /T ₀)	93 ± 11 (n=20)	78 ± 31 (n=20)	70 ± 33 (n=20)	* +

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Eine faktorielle ANOVA belegte signifikante Unterschiede für Onset 10% und NMB bei Intubation. Post-hoc konnten mit dem Fisher's-PLSD-Test die Unterschiede zwischen den Gruppen als signifikant gesichert werden:

- * Kontrollgruppe gegenüber V14 (p < 0,05)
- § V7 gegenüber V14 (p < 0,05)
- + Kontrollgruppe gegenüber V7 (p < 0,05)

4.3.2 Maximale neuromuskuläre Blockade

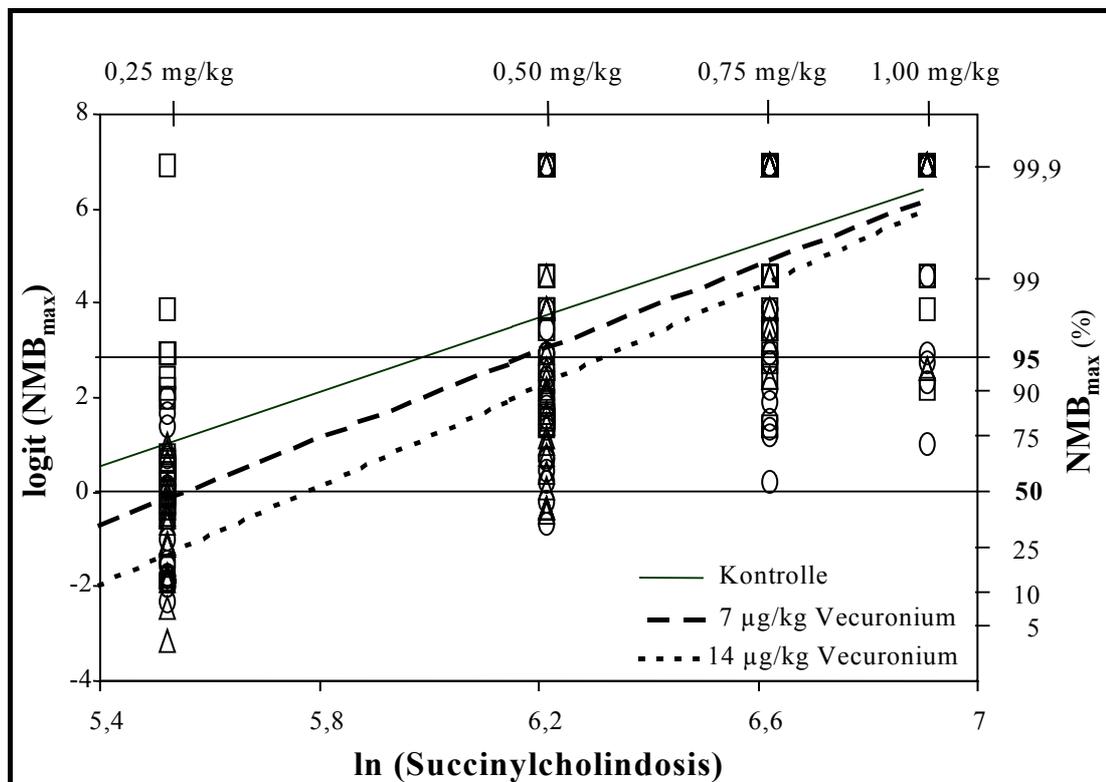
Der niedrigste Wert, der für T₁/T₀ nach Injektion von Succinylcholin während der gesamten Untersuchung registriert wurde, wurde als maximale neuromuskuläre Blockade (NMB_{max}) bezeichnet. Das Verhalten der maximalen neuromuskulären Blockade in Abhängigkeit von den verabreichten Vecuronium- bzw. Succinylcholindosen wurde mit einer multiplen logistischen Regressionsanalyse statistisch ausgewertet. Die maximale neuromuskuläre Blockade (NMB_{max}) wurde logit-transformiert (logit [NMB_{max}]) und war die abhängige Variable. Als unabhängige Variablen gingen die zur Präkurarisation verabreichte Vecuroniumdosis ([vec]), die Succinylcholindosis (ln[suc]) und die Wechselwirkung beider Substanzen ([vec] x ln[suc]) ein. Die unabhängigen Variablen wurden schrittweise in die Regressionsgleichung eingeschlossen. Für eine vollständige neuromuskuläre Blockade (NMB_{max} = 100%) wurde der Wert 99,9 festgelegt. Die Regressionsgleichung ist in Tabelle 9 beschrieben.

Tab. 9: Regressionsgleichung der NMB_{max} nach Succinylcholin

Regressionsgleichung:	
$\text{logit} [NMB_{max}] = -21 + 3,9 \times \ln[\text{suc}] - 0,71 \times [\text{vec}] + 0,10 \times \ln[\text{suc}] \times [\text{vec}];$	
(n = 240)	
Regressionsparameter:	Signifikanz:
$\ln[\text{suc}]$	$p < 0,0001$
$[\text{vec}]$	$p < 0,006$
$\ln[\text{suc}] \times [\text{vec}]$	$p < 0,017$

Die maximale neuromuskuläre Blockade wurde logit-transformiert. Alle drei untersuchten Regressionsparameter hatten einen signifikanten Einfluß auf die maximale neuromuskuläre Blockade nach Succinylcholin und gingen in die Regressionsgleichung ein.

Abbildung 3 zeigt anhand der Regressionsgeraden, wie sich die NMB_{max} nach Präkurarisierung gegenüber der Kontrollgruppe veränderte.

Abb. 3: Regressionsgeraden der NMB_{max} nach Succinylcholin

Die maximale neuromuskuläre Blockade nach Succinylcholin wird von einer Präkurarisierung mit Vecuronium dosisabhängig reduziert. Dieser Effekt ist bei steigenden Succinylcholidosen geringer ausgeprägt.

Aus den Regressionsgeraden wurden durch Interpolation die jeweiligen Succinylcholindosen ermittelt, die notwendig waren, um eine 50%ige (ED_{50}) bzw. 95%ige neuromuskuläre Blockade (ED_{95}) zu erzielen. In der Kontrollgruppe betrug die ED_{50} 0,192 mg/kg KG. Nach Präkurarisation mit 7 μ g/kg KG Vecuronium erhöhte sie sich um 34,8% (0,259 mg/kg KG), nach Präkurarisation mit 14 μ g/kg KG Vecuronium um 68,2% (0,323 mg/kg KG). Die ED_{95} erhöhte sich ebenfalls abhängig von der Präkurarisationdosis, verglichen mit der ED_{50} allerdings um einen geringeren Prozentsatz. Sie stieg gegenüber der Kontrollgruppe (0,408 mg/kg KG) in V7 um 20,3% (0,491 mg/kg KG), in V14 um 38,2% (0,564 mg/kg KG).

Tab. 10: ED_{50} und ED_{95} für Succinylcholin (mg/kg KG)

Effektive Succinylcholindosen	Kontrollgruppe K	Vecuroniumgruppen	
		7 μ g/kg KG	14 μ g/kg KG
ED_{50}	0,192	0,259 (+34,8%)	0,323 (+68,2%)
ED_{95}	0,408	0,491 (+20,3%)	0,564 (+38,2%)

In beiden Vecuroniumgruppen erhöhten sich die Effektiven Dosen des Succinylcholins dosisabhängig gegenüber der Kontrollgruppe. Dabei stieg die ED_{50} um einen höheren Prozentsatz als die ED_{95} .

Für den untersuchten Bereich von 0,25 bis 1,0 mg/kg KG Succinylcholin können folgende Aussagen getroffen werden:

Mit steigender Succinylcholindosis wurde eine größere NMB_{max} erzielt ($p < 0,0001$). In den Untergruppen gleicher Succinylcholindosierung war die maximale neuromuskuläre Blockade nach einer Präkurarisation mit Vecuronium niedriger als in der Kontrollgruppe. Dabei reduzierte die höhere Präkurarisation mit 14 μ g/kg KG Vecuronium die NMB_{max} stärker als eine Präkurarisation mit 7 μ g/kg KG Vecuronium ($p < 0,006$). Dieser Effekt ist in den Untergruppen niedriger Succinylcholindosen deutlicher ausgeprägt und wird mit steigenden Succinylcholindosen geringer. Die Untersuchung der ED_{50} und der ED_{95} zeigt, daß die Verminderung der maximalen neuromuskulären Blockade nach Succinylcholin durch Präkurarisation

mit Vecuronium über eine Erhöhung der Succinylcholinindosis ausgeglichen werden kann ($p < 0,017$).

4.3.3 Wirkungsdauer der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin

Die Wirkungsdauer der neuromuskulären Blockade wurde anhand der Duration 90% und des Recovery Intervalls beurteilt. Die Duration 90% ist die Zeitspanne von der Succinylcholininjektion bis T_1 wieder 90% des zuletzt ermittelbaren T_1 -Wertes (Final- T_1) erreicht hat. Das Recovery Intervall ist die Zeit, in der sich die neuromuskuläre Blockade von 75% auf 25% verringert.

In der Kontrollgruppe ohne Präkurarisation betrug die Duration 90% 12,4 Minuten. Diese Zeit war in beiden Vecuroniumgruppen mit 9,9 Minuten [V7] bzw. 9,1 Minuten [V14] signifikant kürzer.

Die Werte für das Recovery Intervall zeigten die Tendenz, mit steigender Präkurarisationsdosis abzunehmen. Nachdem dieses Intervall in der Kontrollgruppe noch 2,5 Minuten dauerte, betrug es nach Präkurarisation nur noch 2,1 Minuten [V7] bzw. 1,9 Minuten [V14]. Die Unterschiede zwischen den drei Gruppen waren nicht signifikant.

Tab. 11: Wirkungsdauer der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin

1,0 mg/kg KG Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen		Signifikanz
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG	
Duration 90% (min)	12,4 ± 3,0 (n=20)	9,9 ± 2,9 (n=20)	9,1 ± 4,1 (n=20)	* +
Recovery Intervall (min)	2,5 ± 0,9 (n=20)	2,1 ± 0,6 (n=20)	1,9 ± 0,9 (n=20)	n.s. (p > 0,05)

Alle Werte sind in ihren jeweiligen Untergruppen mit Mittelwert und Standardabweichung wiedergegeben. Eine faktorielle ANOVA belegte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Duration 90%, nicht jedoch für das Recovery Intervall. Post-hoc konnte mit dem Fisher's-PLSD-Test der Unterschied in der Duration 90% zwischen den Vecuroniumgruppen und der Kontrolle als signifikant gesichert werden:

* Kontrolle gegenüber V14 (p < 0,05)

+ Kontrolle gegenüber V7 (p < 0,05)

4.4 Klinische Ergebnisse

4.4.1 Paretische Symptome nach Präkurarisation

Zwei Minuten nach der Präkurarisation wurden die Patienten nach Zeichen muskulärer Schwäche untersucht (n=80 je Gruppe). In der Patientengruppe mit 7 µg/kg KG Vecuronium traten Zeichen der Muskelschwäche (Doppelbilder, Schluckschwierigkeiten) bei 41% der Patienten auf. Nach 14 µg/kg KG Vecuronium zeigten sich diese bei 76% der Patienten. In der Kontrollgruppe wurde bei keinem Patienten eine muskuläre Schwäche beobachtet. Die Unterschiede zwischen allen drei Gruppen konnten nach Auswertung mit Chi-Quadrat-Test (3x2) und post-hoc-Analyse mit Chi-Quadrat-Test (2x2) als signifikant gesichert werden.

Tab. 12: Häufigkeit paretischer Symptome (in %)

	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
Muskelschwäche aufgetreten	0	41	76
Muskelschwäche nicht aufgetreten	100	59	24

Die Häufigkeiten paretischer Symptome sind in Prozent wiedergegeben. Die Auswertung mit χ^2 -Test (3x2) und post-hoc-Analyse mit χ^2 -Test (2x2) ergab signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen ($p < 0,05$).

4.4.2 Muskelfaszikulationen

In der Kontrollgruppe wurden Muskelfaszikulationen nach Succinylcholingabe in allen Untergruppen mit nahezu der gleichen Häufigkeit beobachtet. Bei 80 bzw. 90% der Patienten war ein positiver Befund zu erheben. Mit steigender Präkurarisierungsdosis nahmen die Faszikulationen in den Vecuroniumgruppen gegenüber der Kontrollgruppe ab. Innerhalb jeder Vecuroniumgruppe war mit steigender Succinylcholindosis eine stetige Zunahme der Faszikulationen verbunden.

Tab. 13: Häufigkeit von Muskelfaszikulationen nach Succinylcholin (in %)

Succinylcholin	Kontrollgruppe	Vecuroniumgruppen	
		7 µg/kg KG	14 µg/kg KG
0,25 mg/kg KG	90	30	20
0,50 mg/kg KG	90	65	25
0,75 mg/kg KG	90	75	40
1,00 mg/kg KG	80	85	50

In den Vecuroniumgruppen werden die Faszikulationen gegenüber der Kontrollgruppe dosisabhängig reduziert. Allerdings nimmt die Häufigkeit der Faszikulationen in beiden Vecuroniumgruppen mit steigenden Succinylcholindosen zu.

Mit einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersuchten wir, welche Faktoren einen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit auftretender Faszikulationen besaßen. Dabei war die Häufigkeit der Faszikulationen die abhängige Variable. Die unabhängigen Variablen, die Succinylcholindosis ($\ln[\text{suc}]$), die Vecuroniumdosis ($[\text{vec}]$) und die Wechselwirkung beider Substanzen ($\ln[\text{suc}] \times [\text{vec}]$), wurden schrittweise in die Regressionsgleichung eingebunden.

Tab. 14: Regressionsgleichung der Inzidenz von Muskelfaszikulationen

$\text{logit [p fasz]} = 1,96 - 0,95 \times [\text{vec}] + 0,12 \times \ln[\text{suc}] \times [\text{vec}] ;$ (n = 240)	
Regressionsparameter:	Signifikanz:
$\ln[\text{suc}]$	n.s.
$[\text{vec}]$	$p < 0,0001$
$\ln[\text{suc}] \times [\text{vec}]$	$p < 0,0005$

$\text{logit}[p \text{ fasz}]$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit auftretender Faszikulationen. Diese ist abhängig von der Vecuroniumdosis $[\text{vec}]$ und der Wechselwirkung zwischen Succinylcholin und Vecuronium $\ln[\text{suc}] \times [\text{vec}]$. Die Succinylcholindosierung $\ln[\text{suc}]$ allein hat keinen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit muskulärer Faszikulationen und geht nicht in die Regressionsgleichung ein.

In den Succinylcholinuntergruppen ohne Präkurarisation wurden muskuläre Faszikulationen ähnlich häufig beobachtet. Nachdem dieses Symptom in den drei niedrigeren Untergruppen jeweils in 90% der Fälle auftrat, wurden diese in der Untergruppe mit 1,0 mg/kg KG Succinylcholin bei 80% der Patienten verzeichnet. Die Succinylcholindosis allein hatte somit keinen signifikanten Einfluß auf die Häufigkeit muskulärer Faszikulationen. In den Untergruppen der niedrigsten Succinylcholindosis (0,25 mg/kg KG) konnten beide Vecuroniumdosen muskuläre Faszikulationen wirkungsvoll reduzieren ([K]: 90%; [V7]: 30%; [V14]: 20%). Bei steigenden Succinylcholindosen ließ sich nur mit der höheren Vecuroniumdosis [V14] eine deutliche Abnahme von muskulären Faszikulationen erzielen, während die niedrigere Dosierung [V7] zunehmend weniger Wirkung hatte. In der Patientengruppe mit 1,0 mg/kg KG Succinylcholin führte die Vecuroniumdosis von

7 µg/kg KG nicht mehr zu einer Reduktion muskulärer Faszikulationen ([V7]: 85%; [K]: 80%). Dagegen traten diese nach einer Präkurarisierung mit 14 µg/kg KG Vecuronium deutlich seltener auf ([V14]: 50%). Das heißt, die zur Präkurarisierung verwendete Vecuroniumdosis hatte einen signifikanten Einfluß auf die Inzidenz muskulärer Faszikulationen ($p < 0,0005$). Allerdings stieg die Inzidenz muskulärer Faszikulationen trotz Präkurarisierung, wenn die Succinylcholinosis ebenfalls erhöht wurde ($p < 0,0001$).

5. Diskussion

5.1 Methode

5.1.1 Elektromyographie

In Studien, in denen simultan Mechanomyogramm und Elektromyogramm abgeleitet wurden, konnten geringe Unterschiede beider Methoden in der Empfindlichkeit gegenüber nichtdepolarisierenden bzw. depolarisierenden Muskelrelaxantien festgestellt werden. Allerdings befanden sich diese in einer Größenordnung, die keine klinische Relevanz besitzt (KATZ, 1973, S.857; SHANKS, 1980, S.343). Der Nachteil des Mechanomyogramms ist, daß die Untersuchung durch die direkte Ableitung der Muskelkontraktion mit zahlreichen Fehlerquellen behaftet ist. Die Fixierung von Hand und Daumen darf während des gesamten Untersuchungszeitraums in keiner Weise verändert werden. In der Praxis ist dies nicht mit allerletzter Sicherheit zu gewährleisten (DIEFENBACH, 1999, S.52). Bei der Mechano- und der Akzeleromyographie kommt der Vorspannung des untersuchten Muskels für die spätere Interpretierbarkeit der Ergebnisse große Bedeutung zu (SILVERMAN, 1991, S.37; DONLON, 1979, S.379). Sie muß während der gesamten Untersuchung konstant gehalten werden. Ändert diese sich vom Untersucher unbemerkt, können sich Meßfehler vergrößern (KALLI, 1993, S.93). Von der Muskelvorspannung abgesehen werden für Elektromyographie und für Akzeleromyographie in etwa gleichermaßen aufwendige Untersuchungsbedingungen gefordert (VIBY-MOGENSEN, 1988, S.46). Gegenüber der Mechanomyographie unterscheiden sich beide durch eine geringere Störanfälligkeit. Bei simultaner Anwendung zeigt sich, daß akzelerometrisch ermittelte Werte im Vergleich zu mechano- und elektromyographischen Werten eine wesentlich größere Streuung der Ergebnisse aufweisen (MERETOJA, 1989, S.546). In solchen Fällen könnte die akzelerometrisch gemessene Blockadetiefe unter- bzw. überschätzt werden (LOAN, 1995, S.701). Wir gaben in der vorliegenden Studie der Elektromyographie wegen ihrer letztlich sehr sicheren Anwendungsmöglichkeit den Vorzug.

Es ist bekannt, daß die Muskulatur des Diaphragmas und des Larynx eine andere Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxantien aufweist als die Extremitätenmuskulatur, wie hier im Falle des M. adductor pollicis. Für eine vergleichbare Blockadetiefe muß an diesen Muskelgruppen ein höherer Anteil der Azetylcholinrezeptoren blockiert werden als an der Extremitätenmuskulatur (WESSLER, 1994, S.137). Deshalb können zur Relaxierung des Diaphragmas und der Larynxmuskulatur größere Relaxantiendosen erforderlich werden als am M. adductor pollicis (LAYCOCK, 1988, S.288). Dennoch werden an diesen Muskelgruppen trotz einer höheren Resistenz gegenüber depolarisierenden und nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien verkürzte Anschlagszeiten beobachtet (DONATI, 1991, S.836; FISHER, 1997, S.563). Als Ursachen der unterschiedlichen zeitlichen Verläufe der neuromuskulären Blockade werden Unterschiede in der Muskeldurchblutung, im Muskeltyp und im Durchmesser der Muskelfasern diskutiert (IBEBUNJO, 1993, S.733; IBEUNJO, 1996, S.481). Das Elektromyogramm des M. adductor pollicis läßt es folglich nicht zu, für Diaphragma- und Larynxmuskulatur zu jedem Untersuchungszeitpunkt identische Werte anzunehmen. Dennoch ist ein enger Zusammenhang zwischen den neuromuskulären Auswirkungen an allen Muskelgruppen und der elektromyographischen Ableitung belegt (UEDA, 1993, S.8; SMITH, 1998, S.237; DHONNEUR, 1999, S.953). Da dies insbesondere für hohe Relaxantiendosierungen wie die ED₉₅ gilt, die zur Vollrelaxierung des Patienten eingesetzt werden, ist anhand des EMG des M. adductor pollicis eine zuverlässige Aussage über vorherrschende Intubationsbedingungen möglich (IWASAKI, 1992, S.146; CANTINEAU, 1994, S.588).

Die Aussagekraft der Elektromyographie ist allgemein abhängig von einer geeigneten Platzierung der Stimulationselektroden und von der angewandten Reizstromstärke. Oberflächlich verlaufende Nerven wie der N. ulnaris am distalen Unterarm bieten sich an, weil die Leitungswiderstände bei der Stimulation gering gehalten werden können. Um eine direkte Muskelstimulation am Hypothenar zu vermeiden, wurden die Reizelektroden proximal der Guyonschen Loge angebracht. Zur Reizung wurde eine supramaximale Stromstärke gewählt. Das heißt, diese war um 10% größer als diejenige, die in unrelaxiertem Zustand eine maximale Muskelkontraktion hervorrief. Erst diese Stromstärke gewährt die Sicherheit, daß

alle Fasern des zu stimulierenden Nerven von einem ausreichenden Stromfluß erreicht werden, und erlaubt eine zuverlässige Aussage über das Verhalten der neuromuskulären Übertragung nach Applikation von Substanzen, die deren Funktionsfähigkeit beeinträchtigen (MYLREA, 1984, S.465). Die Studie wurde in unserem Fall erst begonnen, wenn mehrfach hintereinander äquivalente Muskelkontraktionen nach Stimulation mit supramaximaler Stromstärke erzielt wurden. Ist die verwendete Reizstromstärke nicht ausreichend oder zeigen sich bereits vor Gabe muskelrelaxierender Pharmaka instabile Muskelantworten, muß mit vergrößerter Streuung der Meßergebnisse gerechnet werden (LEE, 1997, S.53). Das Intervall zwischen den einzelnen Stimulationen betrug 20 Sekunden. Dadurch konnte sichergestellt werden, daß die motorischen Antworten nicht von der vorausgegangenen Reizung beeinflusst wurden. Nach ALI sollte die Reizpause mindestens zehn Sekunden betragen (ALI, 1971, S.480).

Für die nach Erholung von der neuromuskulären Blockade häufig gemachte Beobachtung bei elektromyographischen Aufzeichnungen, daß der T_1 -Wert nicht die Größe des Referenzwertes T_0 wiedererlangt, existiert nach dem heutigen Stand der Wissenschaft keine genaue Kenntnis über die zugrunde liegende Ursache. Eine Impedanzänderung der Hautelektroden oder zentralnervöse Nebenwirkungen von Anästhetika sind als Ursache dafür widerlegt worden (SMITH, 1991, S.564; SMITH, 1992, S.536). Eine Abnahme der Amplitude der Muskelantworten kann bereits nach zehnminütiger EMG-Dauer ohne Gabe muskelrelaxierender Substanzen auftreten (MERETOJA, 1989, S.825). Die Differenz zwischen Referenzwert T_0 und dem letzten Meßwert Final- T_1 kann dabei bis zu 15% betragen. Zur Beurteilung der Wirkungsdauer der neuromuskulären Blockade bezogen wir uns deshalb in der Berechnung der Duration 90% und des Recovery Intervalls auf Final- T_1 .

Als weitere im Rahmen der Narkosevorbereitung und -einleitung eingesetzte Pharmaka kamen solche zum Einsatz, die keine bedeutsame Beeinflussung der neuromuskulären Übertragung vermuten ließen. Für das Opiat Fentanyl sind keine neuromuskulären Wechselwirkungen bekannt. Das Injektionsanästhetikum Propofol führte im Tierversuch erst bei Plasmaspiegeln von 420 $\mu\text{mol/l}$ zu einer Verstärkung der neuromuskulären Ermüdung nach Vecuroniumgabe. Bei den nach Bolusinjektion

von 2 mg/kg KG Propofol auftretenden, zwanzigfach niedrigeren Plasmaspiegeln sind dergleichen Effekte nicht zu erwarten (LEBEDA, 1992, S.284). Interferenzen mit Succinylcholin, die sich beispielsweise durch eine veränderte Inzidenz postoperativer Muskelschmerzen äußern könnten, sind für Propofol nicht nachgewiesen worden (MADDINENI, 1993, S.626). Auf den Einsatz volatiler Anästhetika während der Studie wurde verzichtet, da sie eine neuromuskuläre Blockade verstärken (GERGIS, 1972, S.630; VANLINTHOUT, 1996, S.392) und die neuromuskuläre Erholung verzögern (MILLER, 1979, S.287; IZAWA, 1997, S.180).

5.1.2 Untersuchungsbedingungen

Exakte elektromyographische Untersuchungsergebnisse setzen einen konstant bleibenden Leitungswiderstand voraus. Daher kommt der Beschaffenheit der Stimulations- und Ableitungselektroden sowie physikalischen Einflüssen auf die untersuchte Extremität große Bedeutung zu. Sowohl zur Stimulation des N. ulnaris als auch zur Ableitung des Muskelsummenaktionspotentials des M. adductor pollicis wurden Ag/AgCl-Elektroden verwendet, die auch zur Ableitung eines EKG üblich sind. Das Kontaktgel dieser Elektroden gewährleistet eine gleichbleibende, gute Leitfähigkeit. Bei einem Untersuchungszeitraum von längstens 30 Minuten ist mit einer materialbedingten Beeinträchtigung der Meßgenauigkeit, beispielsweise durch Austrocknung der Elektroden, nicht zu rechnen.

Änderungen der Hauttemperatur und Ödembildung können über eine Zunahme des Hautwiderstandes eine Verfälschung der Meßergebnisse verursachen. So fanden sich bei auf 27 °C abgesenkter Hauttemperatur um bis zu 60% verlängerte Anschlags- und Wirkungszeiten für Vecuronium gegenüber Normothermie (ERIKSSON, 1991, S.388). Wir achteten im Vorbereitungsraum des Operationssaals auf eine ausreichende Raumtemperatur, um ein Abkühlen der untersuchten Extremität vor und während der EMG-Ableitung zu vermeiden. Um eine günstige Perfusion sicherzustellen, wählten wir eine für die Patienten gut tolerable Lagerung des Unterarmes in Herzhöhe.

Oszillometrische Blutdruckmessung und Dauerinfusion über Venenverweilkanüle wurden am nicht-untersuchten Unterarm durchgeführt.

5.1.3 Patientenkollektiv

Für die Teilnahme an der Studie sollte das Körpergewicht um nicht mehr als 10% vom Sollgewicht nach dem Broca-Index abweichen. Für das relativ lipophile Pharmakon Vecuronium wurde gezeigt, dass sich seine Plasmaproteinbindung auch bei Patienten mit Hyperlipidämie oder Übergewicht nicht wesentlich verändert (CAMERON, 1995, S.1023). Dennoch wurde auf Normalgewichtigkeit geachtet, da eine Veränderung des Verteilungsvolumens die Pharmakokinetik von Vecuronium beeinflussen kann (RUPP, 1987, S.47). Ein klinisch relevanter Einfluss des Alters auf Pharmakokinetik oder -dynamik von Vecuronium oder Succinylcholin beispielsweise in Form einer verlangsamten Eliminationsgeschwindigkeit ist bei dem von uns untersuchten Patientengut zwischen 18 und 65 Jahren nicht anzunehmen (VANLINTHOUT, 1992, S.33; DE ALMEIDA, 1996, S.906; RUPP, 1987, S.48). Weitere Einschlusskriterien waren im Normbereich liegende Werte für Hämoglobin, Natrium und Kalium sowie eine ausreichende Aktivität der Pseudocholinesterase. Diese Kriterien wurden von allen Patienten erfüllt.

5.2 Neuromuskuläre Blockade

Die Parameter für den Wirkungseintritt bzw. für die Wirkungsdauer wurden lediglich in den Untergruppen mit der Dosis von 1,0 mg/kg KG Succinylcholin berechnet und statistisch ausgewertet, da in den anderen Untergruppen mit niedrigerer Succinylcholidosierung häufig eine ausreichende Blockadetiefe nicht erreicht wurde. In diesen Gruppen wäre beispielsweise mittels Rangsummentests lediglich eine Aussage möglich gewesen, ob sich die Häufigkeit, mit der die einzelnen relaxographischen Parameter gemessen werden konnten, statistisch voneinander unterscheiden. Der Vergleich der einzelnen relaxographischen Parameter mittels faktorieller ANOVA wäre in diesen Fällen nicht möglich gewesen.

5.2.1 Wirkungseintritt der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin

Zur Beurteilung des Wirkungseintritts der neuromuskulären Blockade nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin wurden Onset 10% und NMB bei Intubation bestimmt. Dabei betrug Onset 10% als die Zeit von der Injektion von 1,0 mg/kg KG Succinylcholin bis zu einer 90%igen neuromuskulären Blockade in der Kontrollgruppe $0,8 \pm 0,2$ Minuten. Durch die Vecuroniumdosis von $14 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ wurde diese Zeitspanne signifikant verlängert. Die Präkurarisierung mit $7 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ Vecuronium hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Einfluß ($0,8 \pm 0,3$ min).

Als eine wesentliche Ursache der schnellen Anschlagsgeschwindigkeit des Succinylcholins werden seine präsynaptische Effekte angesehen (FELDMAN, 1994, S.539). Der verzögerte Wirkungseintritt der neuromuskulären Blockade nach Präkurarisierung könnte also vor allem auf eine Vorbesetzung präsynaptischer Rezeptoren durch Vecuronium und damit auf eine kompetitive Verdrängung des Succinylcholins zurückzuführen sein (HOOD, 1994, S.684). Im Gegensatz zu den Succinylcholinmolekülen, die in großer Zahl bereits auf dem Weg zur motorischen Endplatte von der Plasmacholinesterase abgebaut werden (ULSAMER, 1995, S.183),

unterliegen die Vecuroniummoleküle keinem derartig schnellen Abbau, auch wenn Vecuronium im Vergleich zu anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien relativ schnell in die Leber aufgenommen wird. Dreißig Minuten nach Injektion werden ca. 50% der verabreichten Dosis in der Leber gefunden (BENCINI, 1986, S.990) Insofern ist anzunehmen, daß die Verlängerung der Anschlagszeit des Succinylcholins durch die Menge der nach Präkurarisation zur Verfügung stehenden Vecuroniummoleküle widerspiegelt wird. Eine größere Menge frei verfügbarer Vecuroniummoleküle kann eine größere Zahl von Azetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte besetzen. Die später eintreffenden Succinylcholinmoleküle können an weniger frei gebliebene Rezeptorstellen binden und deswegen nur eine geringere Blockade bewirken.

Dies würde auch die Ergebnisse für den zweiten Parameter des Wirkungseintritts erklären, die neuromuskuläre Blockade eine Minute nach Succinylcholin. Hier ergaben sich in beiden Vecuroniumgruppen signifikant geringere Blockadetiefen als in der Kontrolle ($70 \pm 33\%$ [V 14] bzw. $78 \pm 31\%$ [V 7] gegenüber $93 \pm 11\%$ [K]). Eine gemeinsame Betrachtung von Onset 10% und NMB bei Intubation erbringt folgendes Ergebnis: Ohne Präkurarisation liegt die Anschlagszeit des Succinylcholin deutlich unter einer Minute. Gleichzeitig wird innerhalb von 60 Sekunden eine für eine Blitzintubation ausreichende neuromuskuläre Blockade erzielt. Dagegen muß nach einer Präkurarisation mit Vecuronium mit einer verlängerten Anschlagszeit bzw. einer reduzierten neuromuskulären Blockade nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin gerechnet werden.

Um das wegen seiner zahlreichen unerwünschten Wirkungen umstrittene Succinylcholin als Muskelrelaxans der Wahl zur Blitzintubation ablösen zu können, wird versucht, nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien zu entwickeln, mit denen bei einer möglichst kurzen Anschlagszeit ebenfalls günstige Intubationsbedingungen geschaffen werden können (BEVAN, 1995, S.4). Man vermutet, daß diese Eigenschaften am ehesten mit Substanzen zu erreichen sind, die eine niedrige Affinität zu Azetylcholinrezeptoren besitzen und eine kurze Verweildauer im Plasma aufweisen (BEAUFORT, 1998, S.710). Aus verschiedenen experimentellen und klinischen Studien ging hervor, daß bei nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien

die Anschlagszeit und Wirkstärke umgekehrt proportional zueinander sind (KOPMAN, 1989, S.918; LAW MIN, 1992, S.356). Das heißt, bei niedriger potenten Substanzen wird für die gleiche Wirkung eine höhere Dosis nötig (NIGROVIC, 1993, S.87). Daher kommt es zu einem erhöhten Konzentrationsgefälle und die Zahl der Moleküle, die nach Injektion zur Bindung an Azetylcholinrezeptoren zur Verfügung stehen, nimmt zu (KOPMAN, 1999, S.430). Deshalb können auch von neueren nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien niedriger Potenz wie Rocuronium oder Rapacuronium bei alleiniger Anwendung kurze Anschlagszeiten erreicht werden (ANDREWS, 1999, S.7; SPARR, 1999, S.540). Ob Succinylcholin durch eine dieser Substanzen langfristig als Relaxans der Wahl zur Bitzintubation ersetzt werden wird, kann gegenwärtig nicht abschließend beurteilt werden (COOK, 2000, S.27).

5.2.2 Maximale neuromuskuläre Blockade

Zur Durchführung einer endotrachealen Intubation wird eine 95%ige neuromuskuläre Blockade als notwendig angesehen (DONLON, 1974, S. 937; SMITH, 1988, S.628). In diesem Falle ist die Muskulatur des Larynx so sehr erschlafft, daß eine endotracheale Intubation ohne größere Gefahr der Stimmbandverletzung durchführbar ist. Auch können auf diese Weise die Häufigkeit und die Stärke des reflektorischen Hustens effektiv verringert werden (WERBA, 1993, S.302). Bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, bei denen eine Verschlechterung des venösen Abflusses aus cranialen Blutgefäßen unbedingt vermieden werden muß, kommt diesem Gesichtspunkt eine sehr wesentliche Bedeutung zu. Um eine 95%ige neuromuskuläre Blockade mit genügender Sicherheit zu erzielen, wird in der Klinik die zweifache ED₉₅ der betreffenden Muskelrelaxantien verabreicht.

Als Parameter der maximalen neuromuskulären Blockade wurde neben der ED₉₅ auch die ED₅₀ berechnet. Eine klinische Relevanz als Intubationsdosis ist für die ED₅₀ im allgemeinen nicht gegeben. Wie unter 5.1.1 ausgeführt kann aufgrund der unterschiedlichen Anschlagszeiten verschiedener Muskelgruppen die Larynxmuskulatur bei einer 50%igen neuromuskulären Blockade am Hypothenar

bereits stärker relaxiert sein, jedoch garantiert diese Dosierung nicht zuverlässig annehmbare Intubationsbedingungen (MEISTELMAN, 1991, S.280). Beispielsweise können reflektorisches Husten oder willkürliche Abwehrbewegungen beobachtet werden (SILVERMAN, 1992, S.32).

In der sigmoidal verlaufenden Dosis-Wirkungs-Beziehung ansteigender Succinylcholidosen ohne Präkurarisation und der jeweils zugehörigen maximalen neuromuskulären Blockade bildet der Bereich zwischen einer 20%igen und einer 80%igen Blockade den steilen Abschnitt (VANLINTHOUT, 1992, S.32). Die Bereiche unter- und oberhalb dieser Blockadetiefen zeigen einen flachen Kurvenverlauf. Das heißt, eine Reduzierung der Succinylcholidosis für eine 50%ige neuromuskuläre Blockade führt schneller und deutlicher zu einer verminderten Blockadentiefe als eine Reduzierung der Succinylcholidosis für eine 95%ige neuromuskuläre Blockade. In unserer Studie ist eine Reduzierung des effektiv am Aufbau einer neuromuskulären Blockade beteiligten Anteils der verabreichten Succinylcholidosis anzunehmen, wenn nach der Präkurarisation mit Vecuronium Succinylcholin kompetitiv von den Azetylcholinrezeptoren der neuromuskulären Endplatte verdrängt wird, ins Plasma abdiffundiert und vorzeitig enzymatisch abgebaut wird. Daher war zu erwarten, daß der Einfluß der Präkurarisation mit Vecuronium auf die maximale neuromuskuläre Blockade nach Succinylcholin anhand der ED_{50} besser erkennbar sein würde als anhand der ED_{95} . Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse bestätigt. Im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte sich die ED_{50} nach Präkurarisation um 34,8% [V7] bzw. um 68,2% [V14]. Dieser Effekt wird auch anhand der ED_{95} sichtbar, allerdings war ihr Anstieg schwächer (20,3% in V7 bzw. 38,2% in V14).

Unsere Ergebnisse bestätigen über den gesamten untersuchten Bereich die in der Literatur häufig notierte Beobachtung, daß die maximale neuromuskuläre Blockade nach Succinylcholin durch Präkurarisation reduziert wird (CULLEN, 1971, S.577; FREUND, 1972, S.186; WALTERS, 1969, S.41). Dabei konnten wir eine dosisabhängige Wirkung der Präkurarisation nachweisen ($p < 0,006$). Die doppelte ED_{95} für Succinylcholin als klinisch relevante Intubationsdosis ohne Präkurarisation würde unseren Ergebnissen zufolge gering über 0,8 mg/kg KG betragen. Dies deckt sich mit Resultaten anderer Studien (VANLINTHOUT, 1992, S.32). Unter 1,0 mg/kg KG

Succinylcholin kann auch nach einer Präkurarisierung mit 7 µg/kg KG Vecuronium oder einer gering höheren Präkurarisierungsdosis mit einer neuromuskulären Blockade gerechnet werden, die für eine sichere Intubation ausreicht. Da im diesem Falle allerdings wie unter 5.2.1 beschrieben die neuromuskuläre Blockade verzögert eintritt, muß bis zum Erreichen der maximalen Blockadewirkung länger als 60 Sekunden gewartet werden. Ist aufgrund bedrohlicher Grunderkrankungen des Patienten eine Blitzintubation erforderlich, sollte bei einer Succinylcholindosis von 0,8 oder 1,0 mg/kg KG auf eine Präkurarisierung verzichtet werden. Auch von anderen Untersuchern wurden 60 Sekunden nach Verabreichung einer Succinylcholindosis von 1,0 mg/kg KG ohne vorherige Präkurarisierung gute bis sehr gute Intubationsbedingungen vorgefunden (MCCOURT, 1998, S.867).

5.2.3 Wirkungsdauer der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin

In der vorliegenden Studie war die Duration 90% im Vergleich zur Kontrollgruppe in beiden Vecuroniumgruppen signifikant verkürzt. Dabei war wiederum die Wirkungsdauer nach der höheren Präkurarisierung kürzer als nach der niedrigeren Dosis ($9,1 \pm 4,1$ min [V14] gegenüber $9,9 \pm 2,9$ min [V7]). Dagegen unterschieden sich die Werte für das Recovery Intervall zwischen den Gruppen nicht signifikant voneinander. Lediglich tendenziell nahmen die Werte bei steigender Präkurarisierung ab. Auch in der Literatur wird das Recovery Intervall als ein von der Dosierung der verabreichten Muskelrelaxantien weitgehend unabhängiges Zeitintervall angegeben (FUCHS-BUDER, 1997, S.351; EBELING, 1996, S.306). Das heißt, ungeachtet der qualitativen Besetzung der Azetylcholinrezeptoren geht die neuromuskuläre Blockade zwischen einer 25%igen und einer 75%igen Erholung in allen drei Gruppen mit nahezu gleicher Geschwindigkeit zurück.

Der Abbau der Succinylcholinmoleküle durch die Plasmacholinesterase erfolgt entweder bereits vor deren Eintreffen an der motorischen Endplatte oder nach ihrer Wegdiffusion von dortigen Azetylcholinrezeptoren. Die zeitlichen Verläufe der Erholung von der neuromuskulären Blockade und der Eliminierung des

Succinylcholins aus dem Plasma zeigen eine enge Übereinstimmung (TORDA, 1997, S.276). Bleiben aufgrund vorbesetzter Azetylcholinrezeptoren vermehrt Succinylcholinmoleküle ungebunden im synaptischen Spalt, diffundiert wegen des erhöhten Konzentrationsgradienten ein größerer Anteil ins Plasma zurück. Der Abbau des Succinylcholins ist zusätzlich erhöht und seine Eliminierung beschleunigt. Dieser erhöhte ungebundene und vorzeitig abgebaute Anteil des Succinylcholins wird für die verkürzte Dauer der neuromuskulären Blockade nach Präkurarisation verantwortlich gemacht (EBELING, 1996, S.304). Dieser Effekt kann abgeschwächt sein bei einer Präkurarisation mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien, die ihrerseits die Pseudocholinesterase inhibieren. Im Gegensatz zu Vecuronium ist dies bei Pancuronium bekannt (STOVNER, 1975, S.952).

5.3 Klinische Ergebnisse

5.3.1 Paretische Symptome nach Präkurarisation

Zwei Minuten nach Präkurarisation wurden die Patienten klinisch anhand des Visus und des Schluckaktes nach Zeichen muskulärer Schwäche untersucht. Dazu befragten wir sie nach Doppelbildern oder Schluckschwierigkeiten. Diese Kriterien wurden ausgewählt, weil sich bei Muskelgruppen wie der äußeren Augenmuskulatur und der Schlundmuskulatur, die aus sehr kleinen motorischen Einheiten aufgebaut sind, eine Verminderung der Muskelkraft am frühesten zeigt (RÜEGG, 2000, S.75).

Vor einer Präkurarisation sollten die Patienten in jedem Fall auf die Möglichkeit einer nachlassenden Muskelkraft oder einer eintretenden Visusverschlechterung hingewiesen werden. Die Spontanatmung muß engmaschig kontrolliert werden, eine ausreichende Oxygenierung und eine Überwachung der peripheren Sauerstoffsättigung sind obligat (SAVARESE, 1995, S.436). In der Literatur wird eine Präkurarisation mit Vecuronium in einer Dosierung von 10 bis 15 µg/kg KG als ausreichend sicher angesehen (ENGBAECK, 1985, S.117; GLASS, 1989, S.130; LARSEN, 1998, S.143). Bei höheren Dosen, z.B. 20 µg/kg KG, muß bereits mit

deutlicher Einschränkung der Willkürmotorik gerechnet werden (HUEMER, 1995, S.540). Allerdings wurde von einzelnen Untersuchern beschrieben, daß bereits nach 0,12 µg/kg KG Vecuronium 50% der Patienten durch Anrelaxierung subjektive Beschwerden wie Atemnot oder Kraftlosigkeit entwickelten (SOSIS, 1987, S.1238). In der Literatur sind Verläufe beschrieben, bei denen nach Präkurarisierung höhergradige Paresen mit Bewegungsunfähigkeit bei erhaltenem Bewußtsein auftraten. Diese Patienten berichteten von psychischen Problemen mit Angstgefühlen über einen längeren Zeitraum nach der operativen Behandlung (ENGBAER, 1984, S.62). Bei Zwischenfällen nach Präkurarisierung, in denen es zu pulmonaler Aspiration kam, wurde eine der Ursachen in der Anrelaxierung und einer dadurch verminderten Schluckfunktion gesehen (MUSICH, 1986, S.517; SHORTEN, 1997, S.168). In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, daß sich selbst bei gesunden, normalgewichtigen Probanden nach Präkurarisierung in üblicher Dosierung die Lungenfunktion signifikant verschlechterte (HOWARDY-HANSEN, 1980, S.420; RAO, 1980, S.660). Dies äußerte sich in einer Abnahme der Vitalkapazität und der Einsekundenkapazität. Bei Patienten mit erhöhtem intraabdominellem Druck, beispielsweise bei Sectio oder Adipositas, ist die Gefahr der Atemnot selbst bei guter Lungenfunktion wegen der erniedrigten funktionellen Residualkapazität nochmals erhöht (SAHEBJAMI, 1998, S.1375). Bei einem Patientenalter über 65 Jahren sollte ebenfalls mit einer verschlechterten Spontanatmung nach einer Präkurarisierung auch in üblicherweise subparetischen Dosen gerechnet werden (AZIZ, 1997, S.665).

In unserer Studie trat in der Kontrollgruppe keine muskuläre Schwäche auf. In den Vecuroniumgruppen zeigte sich diese mit 41% [V7] bzw. 76% [V14]. Das anästhesiologische Risiko für den Patienten erhöhte sich damit bereits signifikant nach einer Präkurarisierung mit 7 µg/kg KG Vecuronium. Nach der doppelten Vecuroniumdosierung verdoppelte sich die Zahl der klinisch auffälligen Patienten beinahe. Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant. Wir beobachteten während unserer Studie lediglich paretische Symptome wie Doppelbilder oder Schluckschwierigkeiten. Wenngleich schwerwiegendere Beeinträchtigungen wie gastroösophagealer Reflux oder Luftnot nicht auftraten, zeigt die hohe Inzidenz paretischer Symptome in V14 dennoch, daß eine Präkurarisierung mit Vecuronium

in einer Dosis, die muskuläre Faszikulationen nach allen untersuchten Succinylcholidosen wirkungsvoll reduzierte, ein nicht unerhebliches Risiko für die Patienten darstellt.

5.3.2 Muskelfaszikulationen

Als zweiter klinischer Parameter wurde die Häufigkeit muskulärer Faszikulationen nach Succinylcholin gemessen. Auf eine Unterteilung der Faszikulationen in Schweregrade wurde verzichtet. Zwischen der Succinylcholidosierung und der Ausprägung muskulärer Faszikulationen bzw. dem Ausmaß postoperativer Muskelschmerzen muß keine enge Korrelation bestehen (MCLOUGHLIN, 1994, S.195). Es wird angenommen, daß das Auftreten postoperativer Muskelschmerzen mit der axonalen Depolarisation nach Succinylcholin und den dadurch bewirkten Muskelfaszikulationen im Zusammenhang steht (HARTMAN, 1986, S.410). Operationsdauer, Lagerung des Patienten während der Operation und postoperativer Verlauf werden ebenfalls als beeinflussende Faktoren diskutiert (BRODSKY, 1979, S.261). Es wurde gezeigt, daß bei der Präkurarierung mit manchen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien wie z.B. d-Tubocurarin keine enge Beziehung zwischen der Reduktion muskulärer Faszikulationen nach Succinylcholin und dem Auftreten postoperativer Muskelschmerzen bestehen muß (SOSIS, 1987, S.658). Im Falle des Vecuroniums wurde jedoch ein enger Zusammenhang nachgewiesen (FERRES, 1983, S.736). Daher kann bei einem Ausbleiben von Muskelfaszikulationen nach Präkurarierung mit Vecuronium auch auf eine Reduzierung postoperativer Muskelschmerzen geschlossen werden.

Wir konnten zeigen, daß eine Präkurarierung mit Vecuronium die Inzidenz muskulärer Faszikulationen nach Succinylcholin signifikant reduziert ($p < 0,0001$). Ohne Präkurarierung waren auch nach niedrigen Succinylcholidosen die Häufigkeiten muskulärer Faszikulationen nicht verringert. In der Literatur beschriebene Beobachtungen, daß sehr niedrige Succinylcholidosen von 0,25 mg/kg KG ohne Präkurarierung nur in geringem Ausmaß postoperative Muskelschmerzen

zur Folge haben (NIMMO, 1995, S.33), können durch unsere Ergebnisse mit einer hohen Inzidenz muskulärer Faszikulationen in allen Untergruppen der Kontrollgruppe nicht bestätigt werden. Daß in der Kontrolluntergruppe mit der höchsten Succinylcholidosierung (1,0 mg/kg KG) Faszikulationen "nur" in 80% der Fälle auftraten, in den anderen Untergruppen dagegen in 90% der Fälle, ist am wahrscheinlichsten auf einen Beobachtungsfehler zurückzuführen. Obwohl durch Präkurarisation mit Vecuronium muskuläre Faszikulationen nach Succinylcholin wirksam reduziert werden konnten, stieg deren Inzidenz trotz Präkurarisation wieder an, wenn die Succinylcholidosis gleichfalls erhöht wurde ($p < 0,0005$). Es war nicht möglich, die Inzidenz muskulärer Faszikulationen unabhängig von der Succinylcholidosis zu reduzieren.

5.4 Symbiose der relaxographischen und klinischen Parameter

Die zur Präkurarisation gewählte Dosis Vecuronium soll zwei unterschiedlichen Anforderungen gerecht werden (SAVARESE, 1995, S.436):

Einerseits muß sie hoch genug gewählt werden, um die durch Succinylcholin verursachten muskulären Faszikulationen weitgehend zu verhindern. Dieses kann umso sicherer erreicht werden, je höher das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans dosiert wird. Andererseits darf dessen Dosierung nicht zu hoch gewählt werden, da die Patienten ansonsten durch die Präkurarisation selbst gefährdet sind.

Wir beobachteten bereits nach einer Präkurarisation mit 7 µg/kg KG Vecuronium eine Anrelaxierung der Patienten, obwohl diese Dosierung nicht ausreichte, um die Häufigkeit muskulärer Faszikulationen in allen Untergruppen wirkungsvoll zu verringern (siehe Tabelle 13). Die doppelte Vecuroniumdosis von 14 µg/kg KG, mit der muskuläre Faszikulationen in allen Fällen deutlich reduziert wurden, hatte zur Folge, daß paretische Symptome nochmals signifikant zunahmten (siehe Tabelle 12).

Wir konnten nachweisen, daß eine Präkurarisation mit Vecuronium muskuläre Faszikulationen wirkungsvoll reduziert ($p < 0,0001$). Dies führt gleichzeitig aber zu

einer Wirkungsabschwächung des Succinylcholins ($p < 0,006$). Die Anschlagszeit (Onset 10%) wird verlängert und die maximale neuromuskuläre Blockade (NMB_{max}) reduziert. Der Wirkungseintritt des Succinylcholins darf sich aber nicht wesentlich verzögern, wenn eine Blitzeinleitung indiziert ist und eine Maskenbeatmung vermieden werden muß, z.B. bei Ileus oder bei Sectio caesarea. Die neuromuskuläre Blockade muß auch nach Präkurarisierung ausreichend tief sein, um günstige Intubationsbedingungen zuverlässig herzustellen. Soll die maximale neuromuskuläre Blockade nach Präkurarisierung konstant gehalten werden gegenüber einer alleinigen Succinylcholinanwendung ohne Präkurarisierung, muß die Succinylcholindosis erhöht werden ($p < 0,017$). Folge davon ist allerdings wiederum eine höhere Inzidenz muskulärer Faszikulationen ($p < 0,0005$).

Der Nettogewinn einer Präkurarisierung ist somit als gering zu beurteilen. Die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Meinung einiger Autoren, die wegen der unerwünschten Nebeneffekte einer routinemäßigen Anwendung der Präkurarisierung äußerst kritisch gegenüberstehen (ENGBAEK, 1984, S.62) bzw. diese ablehnen (BRODSKY, 1982, S.488). Bei der Frage, wann präkuriert werden soll, erscheint folgende Unterteilung als sinnvoll:

Bei einer Blitzeinleitung sollte auf eine Präkurarisierung verzichtet werden. Für schnell hergestellte, sichere Intubationsbedingungen ist eine Succinylcholindosis von 0,8 bis 1,0 mg/kg KG ausreichend. Eine zusätzliche Aspirationsgefahr durch Anrelaxierung wird vermieden. Das Auftreten muskulärer Faszikulationen wäre unserer Studie zufolge häufig. Die durchschnittliche Inzidenz muskulärer Faszikulationen ohne Präkurarisierung betrug 88%. Verglichen mit den teilweise vital bedrohlichen Grunderkrankungen, die eine Blitzeinleitung erforderlich machen wie z.B. Ileus oder Sectio caesarea, sind sie jedoch vergleichsweise irrelevant.

Bei elektiven Intubationen sollte hingegen auf Succinylcholin verzichtet werden. Wird dennoch die Indikation zu dessen Einsatz gestellt, beispielsweise wegen eines sehr kurzen Eingriffs, kann mit einer Dosierung von z.B. 10 µg/kg KG Vecuronium präkuriert werden. Die folgende Succinylcholindosis müßte nicht erhöht werden. Statt den in unserer Studie als Meßzeitpunkt festgelegten 60 Sekunden (NMB bei

Intubation) sollte dann mit der Intubation länger gewartet werden, beispielsweise 90 Sekunden. Unter diesem Vorgehen werden akzeptable Intubationsbedingungen hergestellt, ebenso werden muskuläre Faszikulationen wirkungsvoll reduziert.

6. Zusammenfassung

Succinylcholin ist das Muskelrelaxans der Wahl zur Blitzintubation. Allerdings hat es relevante unerwünschte Wirkungen. Zu diesen zählen postoperative Muskelschmerzen, die mit Muskelfaszikulationen nach Succinylcholingabe zusammenhängen. Präkurarisation mit einem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans kann das Muskelfaszikulieren abschwächen, allerdings zu dem Preis einer verminderten Wirkung des Succinylcholins.

Ziel der vorliegenden Studie war es daher, den Einfluß unterschiedlicher Dosen des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Vecuronium auf die neuromuskuläre Blockade durch Succinylcholin und auf die Inzidenz Succinylcholin-induzierter Muskelfaszikulationen zu untersuchen.

In dieser prospektiven Studie wurden 240 Patienten randomisiert in drei Präkurarierungsgruppen eingeteilt: Die Patienten der ersten Gruppe erhielten 7 µg/kg KG Vecuronium [V7], die der zweiten 14 µg/kg KG Vecuronium [V14]. Den Patienten der Kontrollgruppe [K] wurde eine volumengleiche Kochsalzlösung appliziert. Alle drei Gruppen wurden randomisiert unterteilt in vier Untergruppen, die nach Narkoseeinleitung mit einer Succinylcholindosierung von 0,25 mg/kg KG, 0,5 mg/kg KG, 0,75 mg/kg KG oder 1,0 mg/kg KG relaxiert wurden. Die neuromuskuläre Übertragung wurde elektromyographisch gemessen. Die Patienten wurden nach der Präkurarisation nach Paresezeichen untersucht, das Auftreten von Muskelfaszikulationen nach Succinylcholingabe wurde notiert.

Die Inzidenz paretischer Symptome vor Narkoseeinleitung stieg abhängig von der Präkurarisationsdosis ([K]: 0%, [V7]: 41%, [V14]: 76%). Ebenfalls dosisabhängig führte die Präkurarisation zu einer verlängerten Anschlagszeit ([K] und [V7]: 48s, [V14]: 60s), zu einer verminderten neuromuskulären Blockade eine Minute nach Succinylcholingabe ([K]: 93%, [V7]: 78%, [V14]: 70%) und zu einer verkürzten Wirkungsdauer ([K]: 12,4 min, [V7]: 9,9 min, [V14]: 9,1 min) nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin. Die maximale neuromuskuläre Blockade wurde im gesamten untersuchten Bereich abhängig von der Präkurarisation reduziert ($p < 0,006$; ED₉₅

in [K]: 0,408 mg/kg KG, [V7]: 0,491 mg/kg KG, [V14]: 0,564 mg/kg KG). Eine logistische Regressionsanalyse bestätigte, daß die Häufigkeit muskulärer Faszikulationen mit Erhöhung der Vecuroniumdosis sinkt ($p < 0,0001$), aber trotz hoher Vecuroniumdosen wieder steigt, wenn die Succinylcholindosis ebenfalls erhöht wird ($p < 0,0005$).

Wir konnten bestätigen, daß eine Präkurarisation mit Vecuronium die Häufigkeit von Succinylcholin-induzierten Muskelfaszikulationen senkt. Gleichzeitig wird aber auch die durch Succinylcholin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade reduziert. Um dies zu verhindern, müßte die Dosis des Succinylcholin gesteigert werden. Damit ist jedoch ein erneuter Anstieg der Inzidenz von Muskelfaszikulationen verbunden, so daß der Nettogewinn der Präkurarisation gering wird. Der Nutzen der Präkurarisation sollte zusammen mit der durch sie bewirkten Paralyse und der Wirkungsabschwächung des Succinylcholins beurteilt werden. Daher sollte bei einer Blitzeinleitung mit Succinylcholin auf eine Präkurarisation verzichtet werden.

7. Literaturverzeichnis

1. ALI HH, SAVARESE JJ:
Monitoring neuromuscular function. *Anesthesiology* 45 (1976) 216-249
2. ALI HH, UTTING JE, GRAY TC:
Quantitative assessment of residual antidepolarizing block (Part I and II). *British Journal of Anaesthesia* 43 (1971) 473-485
3. ANDREWS JI, KUMAR N, VAN DEN BROM RH, OLKKOLA KT, ROEST GJ, WRIGHT PM:
A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 43 (1999) 4-8
4. AZIZ L, JAHANGIR SM, CHOUDHURY SN, RAHMAN K, OHTA Y, HIRAKAWA M:
The effect of priming with vecuronium and rocuronium on young and elderly patients. *Anesthesia and Analgesia* 85 (1997) 663-666
5. BEAUFORT TM, NIGROVIC V, PROOST JH, HOUWERTJES MC, WIERDA JM:
Inhibition of the enzymatic degradation of suxamethonium and mivacurium increases the onset time of submaximal neuromuscular block. *Anesthesiology* 89 (1998) 707-714
6. BENCINI AF, SCAF AH, SOHN YJ, KERSTEN-KLEEF UW, AGOSTON S:
Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *British Journal of Anaesthesia* 58 (1986) 988-995
7. BEVAN DR:
Fifty years of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 106 Supplement (1995) 2-6
8. BIRCH AA, MITCHELL GD, PLAYFORD GA, LANG CA:
Changes in serum potassium response to succinylcholine following trauma. *Journal of the American Medical Association* 210 (1969) 490-493
9. BOURNE JG, COLLIER HO, SOMERS CF:
Succinylcholine, a muscle relaxant of short action. *Lancet* 1 (1952) 1225
10. BOWMAN WC:
Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesthesia and Analgesia* 59 (1980) 933-945
11. BRAGA MF, ROWAN EG, HARVEY AL, BOWMAN WC:
Interactions between suxamethonium and non-depolarizing blocking drugs. *British Journal of Anaesthesia* 72 (1994) 198-204

12. BRESLAND MR, BODENHAM AR:
Hyperkalaemic cardiac arrest. *British Medical Association* 313 (1996) 692
13. BRODSKY JB, BROCK-UTNE JG, SAMUELS SI:
Pancuronium pretreatment and post-succinylcholine myalgias. *Anesthesiology* 51 (1979) 259-261
14. BRODSKY JB:
Why routinely pretreat? *Anesthesiology* 56 (1982) 488-489
15. BRÜCKE H, GINZAL KH, KLUPP H, PFAFFENSCHLAGER F, WERNER G:
Bis-cholinester von Carbonsäuren als Muskelrelaxantien in der Narkose. *Wiener Klinische Wochenschrift* 63 (1951) 464
16. CAMERON M, DONATI F, VARIN F:
In vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in different subpopulations of patients. *Anesthesia and Analgesia* 81 (1995) 1019-1025
17. CANTINEAU JP, PORTE F, DHONNEUR G, DUVALDESTIN P:
Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anesthetized patients. *Anesthesiology* 81 (1994) 585-590
18. COLLIER C:
Suxamethonium pains and fasciculations. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 68 (1975) 105-108
19. COOK DR:
Can succinylcholine be abandoned? *Anesthesia and Analgesia* 90 Supplement 5 (2000) 24-28
20. COPPAGE WM, WOLFSON B, SIKER ES:
Precurarization and dose of succinylcholine. *Correspondence. Anesthesiology* 37 (1972) 664-665
21. CULLEN DJ:
The effect of pretreatment with nondepolarizing muscle relaxants on the neuromuscular blocking action of succinylcholine. *Anesthesiology* 35 (1971) 572-578
22. DE ALMEIDA MC, LATORRE F, GERVAIS HW, KLEEMANN PP:
Die Wirkung des Alters auf Anschlagzeit und Erholung nach Atracurium, Rocuronium und Vecuronium. *Anaesthesist* 45 (1996) 903-906
23. DHONNEUR G, KIROV K, SLAVOV V, DUVALDESTIN P:
Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm: an electromyographic study in human. *Anesthesiology* 90 (1999) 951-955
24. DIEFENBACH C:

„Neuromuskuläres Monitoring während Anästhesie und Operation“. Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 2. Auflage (1999)

25. DOENICKE A, SOUKOP J, HOERNECKE R, MOSS J:
The lack of histamine release with cisatracurium: a double-blind comparison with vecuronium. *Anesthesia and Analgesia* 84 (1997) 623-628
26. DOENICKE A:
Pseudocholinesterasen. In: „Handbuch der Inneren Medizin“, SCHWIEGK H (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, Band 7, Teil 1 (1974) 761
27. DONATI F, MEISTELMAN C, PLAUD B:
Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 74 (1991) 833-837
28. DONLON JV, ALI HH, SAVARESE J:
Cumulative dose-response curves for gallamine: effect of altered resting thumb tension and mode of stimulation. *Anesthesia and Analgesia* 58 (1979) 377-381
29. DONLON JV, ALI HH, SAVARESE JJ:
A new approach to the study of four nondepolarizing relaxants in man. *Anesthesia and Analgesia* 53 (1974) 934-938
30. DUDEL J:
Muskelfysiologie. In: „Physiologie des Menschen“, SCHMIDT RF, THEWS G, LANG F (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 28. Auflage (2000) 3-66
31. EBELING BJ, KEIENBURG T, HAUSMANN D, APFFELSTAEDT C:
Das Wirkungsprofil von Succinylcholin nach Präkurarisierung mit Atracurium, Vecuronium oder Pancuronium. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 31 (1996) 304-308
32. ENGBAECK J, HOWARDY-HANSEN P, ORDING H, VIBY-MOGENSEN J:
Precurarization with vecuronium and pancuronium in awake, healthy volunteers: The influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 29 (1985) 117-120
33. ENGBAEC J, VIBY-MOGENSEN J:
Precurarization - a hazard to the patient? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 28 (1984) 61-62
34. ERIKSSON LI, VIBY-MOGENSEN J, LENNMARKEN C:
The effect of peripheral hypothermia on vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 35 (1991) 387-392
35. ERKOLA O:
Train-of-four fade of non depolarizing muscle relaxants: an insight into the

- mechanism of precurarization. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Réanimation* 7 (1988) 299-304
36. FELDMAN S, HOOD J:
Depolarizing neuromuscular block - a presynaptic mechanism? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 38 (1994) 535-541
 37. FERRES CJ, MIRAKHUR RK, CRAIG HJL, BROWNE ES, CLARKE RS:
Pretreatment with vecuronium as a prophylactic against post-suxamethonium muscle pain. *British Journal of Anaesthesia* 55 (1983) 735-740
 38. FINDLAY GP, SPITTAL MJ:
Rocuronium pretreatment reduces suxamethonium-induced myalgia: comparison with vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 76 (1996) 526-529
 39. FISHER DM, SZENORADSKY J, WRIGHT PM, LAU M, BROWN R, SHARMA M:
Pharmacodynamic modeling of vecuronium-induced twitch depression. Rapid plasma-effects site equilibration explains faster onset at resistant laryngeal muscles than at the adductor pollicis. *Anesthesiology* 86 (1997) 558-566
 40. FOLDES FF, MCNALL PG, BORREGO-HINJOSE JH:
Succinylcholine: a new approach to muscular relaxation in anaesthesiology. *New England Journal of Medicine* 247 (1952) 596
 41. FREUND FG, RUBIN AP:
The need for additional succinylcholine after d-tubocurarine. *Anesthesiology* 36 (1972) 185-186
 42. FUCHS-BUDER T:
Neue Muskelrelaxantien. *Anaesthesist* 46 (1997) 350-359
 43. GERGIS SD, DRETCHEN KL, SOKOLL MD, LONG JP:
Effect of anaesthetics on acetylcholine release from the myoneural junction. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 141 (1972) 629-631
 44. GISSEN AJ, NASTUK NL:
Succinylcholine and decamethonium: comparison of depolarizing and desensitization. *Anesthesiology* 33 (1970) 611-618
 45. GLASS PS, WILSON W, MACE JA, WAGONER R:
Is the priming principle both effective and safe? *Anesthesia and Analgesia* 68 (1989) 127-134
 46. GOTTHARDIS M, SCHMOIGL C, MITTERSCHIFFTHALER G, MUTZ N, BENZER A, SCHOBERSBERGER W, REITTER B, JAROSCH E:
Die automatisierte Bestimmung der Dibucainzahl am selektiven Analyser

- Greiner G450. *Anaesthetist* 39 (1990) 505-507
47. GRAY HS, SLATER RM, POLLARD BJ:
The effect of acutely administered phenytoin on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 44 (1989) 379-381
 48. GROVER VK, LATA K, SHARMA S, KAUSHIK S, GUPTA A:
Efficacy of lignocaine in the suppression of the intra-ocular pressure response to suxamethonium and tracheal intubation. *Anaesthesia* 44 (1989) 22-25
 49. HARTMAN GS, FIAMENGO SA, RIKER WF:
Succinylcholine: Mechanism of fasciculations and their prevention by d-tubacurarine or diphenylhydantoin. *Anesthesiology* 65 (1986) 405-413
 50. HOOD JR, CAMPKIN NT, FELDMAN SA:
Curare modification of suxamethonium blockade. *Anaesthesia* 49 (1994) 682-685
 51. HOWARDY-HANSEN P, JORGENSEN BC, ORDING H, VIBY-MOGENSEN J:
Pretreatment with non-depolarizing muscle relaxants: the influence on neuromuscular transmission and pulmonary function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 24 (1980) 419-422
 52. HUEMER G, SCHWARZ S, GILLY H, WEINDLMAYR-GOETTEL M, PLAINER B, LACKNER F:
Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and intubation conditions after priming with three different doses of vecuronium. *Anesthesia and Analgesia* 80 (1995) 538-542
 53. IBEBUNJO C, HALL LW:
Muscle fiber diameter and sensitivity to neuromuscular blocking drugs. *British Journal of Anaesthesia* 71 (1993) 732-733
 54. IBEBUNJO C, SRIKANT CB, DONATI F:
Properties of fibres, endplates and acetylcholine receptors in the diaphragm, masseter, laryngeal, abdominal and limb muscles in the goat. *Canadian Journal of Anaesthesia* 43 (1996) 475-482
 55. IWASAKI H, IGARASHI M, NARIMATSU E, YAMAKAGE M, OMOTE K, NAMIKI A:
Comparative neuromuscular effects of vecuronium in the adductor and abductor laryngeal muscles and adductor pollicis in humans. *Anesthesia and Analgesia* 74 (1992) 146
 56. IZAWA H, TAKEDA J, FUKUSHIMA K:
Effects of halothane and sevoflurane on reversal of neuromuscular blockade induced by vecuronium in man. *Japanese Journal of Anaesthesia* 46 (1997) 177-183

57. KALLI I:
Effect of isometric thumb preload on the evoked compound muscle action potential. *British Journal of Anaesthesia* 70 (1993) 92-93
58. KATZ R:
Electromyographic and mechanical effects of suxamethonium and d-tubocurarine on twitch, tetanic and posttetanic responses. *British Journal of Anaesthesia* 45 (1973) 849-859
59. KIMURA I, OKAZAKI M, UWANO T, KOBAYASHI S, KIMURA M:
Succinylcholine-induced acceleration and suppression of electrically evoked acetylcholine release from mouse phrenic nerve-hemidiaphragm muscle preparation. *Japanese Journal of Pharmacology* 57 (1991) 397-403
60. KITAMURA S, YOSHIYA I, TASHIRO C, NEGISHI T:
Succinylcholine causes fasciculation by prejunctional mechanism. *Anesthesiology* 55 (1981) A22
61. KOHLSCHÜTTER B, BAUR H, ROTH F:
Suxamethonium-induced hyperkalaemia in patients with severe intraabdominal infections. *British Journal of Anaesthesia* 48 (1976) 557-561
62. KOPMAN AF, KLEWICKA MM, KOPMAN DJ, NEUMAN GG:
Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short and ultrashort duration. *Anesthesiology* 90 (1999) 425-431
63. KOPMAN AF:
Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: Is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiology* 70 (1989) 915-920
64. KRONSHWITZ H:
Relaxometrie. Methodik und Befunde. *Anaesthesist* 15 (1966) 88-91
65. LARSEN R:
"Anästhesie", Muskelrelaxantien. Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 6. Auflage (1998) 119-156
66. LAW MIN JC, BEKAVAC I, GLAVINOVIC MI, DONATI F, BEVAN DR:
Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. *Anesthesiology* 77 (1992) 351-356
67. LAYCOCK JR, DONATI F, SMITH CE, BEVAN DR:
Potency of atracurium and vecuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. *British Journal of Anaesthesia* 61 (1988) 286-291
68. LEBEDA MD, WEGRZYNOWICZ ES, WACHTEL RE:

- Propofol potentiates both pre- and postsynaptic effects of vecuronium in the rat hemidiaphragm. *British Journal of Anaesthesia* 68 (1992) 282-285
69. LEE GC, IYENGAR S, SZENORADSKY J, CALDWELL JE, WRIGHT PM, BROWN R, LAU M, LUKS A, FISHER DM:
Improving the design of muscle relaxant studies. Stabilization period and tetanic recruitment. *Anesthesiology* 86 (1997) 48-54
 70. LIPPERT H:
"Lehrbuch Anatomie", Allgemeine Anatomie. Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 5.Auflage (1999)
 71. LOAN PB, PAXTON LD, MIRAKHUR RK, CONNOLLY FM MCCOY EP:
The TOF-guard neuromuscular transmission monitor. *Anaesthesia* 50 (1995) 699-702
 72. MADDINENI VR, MIRAKHUR RK, COOPER AR:
Myalgia and biochemical changes following suxamethonium after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol. *Anaesthesia* 48 (1993) 626-628
 73. MARSHALL RJ, MCGRATH JC, MILLER RD, DOCHERTY JR, LAMAR JC:
Comparison of the cardiovascular actions of ORG NC45 with those produced by other non-depolarizing neuromuscular blocking agents in experimental animals. *British Journal of Anaesthesia* 52 Supplement 1 (1980) 21-32
 74. MAYRHOFER O:
Die Wirksamkeit von d-Tubocurarin zur Verhütung der Muskelschmerzen nach Succinylcholin. *Anaesthesist* 8 (1959) 313-315
 75. MCCOURT KC, SALMELA L, MIRAKHUR RK, CARROLL M, MÄKINEN MT, KANSANAHO M, KERR C, ROEST GJ, OLKKOLA KT:
Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia* 53 (1998) 867-871
 76. MCLOUGHLIN C, LESLIE K, CALDWELL JE:
Influence of dose on suxamethonium-induced muscle damage. *British Journal of Anaesthesia* 73 (1994) 194-198
 77. MCLOUGHLIN C, NESBITT GA, HOWE JP:
Suxamethonium induced myalgia and the effect of pre-operative administration of oral aspirin. *Anaesthesia* 43 (1988) 565-567
 78. MEISTELMANN C, PLAUD B, DONATI F:
Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and the adductor pollicis muscles. *Anesthesia and Analgesia* 73 (1991) 278-282
 79. MERETOJA OA, BROWN TC:
Drift of the evoked thenar EMG-signal. *Anesthesiology* 71 (1989) A825

80. MERETOJA OA, WERNER MU, WIRTAVUORI K, LUOSTO T:
Comparison of thumb acceleration and thenar EMG in a pharmacodynamic study of alcuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 33 (1989) 545-548
81. METHA MP, SOKOLL MD, GERGIS SD:
Accelerated onset of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: pancuronium, atracurium and vecuronium. A comparison with succinylcholine. *European Journal of Anaesthesiology* 5 (1988) 15-21
82. MILLER RD, AGOSTON S, VAN DER POOL F, BOOIJ LH, CRUL JF:
Effect of different anaesthetics on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pancuronium in the cat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 23 (1979) 285-290
83. MILLER RD, WAY WL, HAMILTON WK, LAYZER RB:
Succinylcholin-induced hyperkalemia in patients with renal failure? *Anesthesiology* 36 (1972) 138-141
84. MILLER RD, WAY WL, HICKEY RF:
Inhibition of succinylcholine-induced increased intraocular pressure by non-depolarizing muscle relaxants. *Anesthesiology* 29 (1968) 123-126
85. Miller RD, Way WL:
Inhibition of succinylcholine-induced increased intragastric pressure by non-depolarizing muscle relaxants and lidocaine. *Anesthesiology* 34 (1971) 185-188
86. MILLER RD, WAY WL:
The interaction between succinylcholine and subparalyzing doses of d-tubocurarine and gallamine in man. *Anesthesiology* 35 (1971) 567-571
87. MOSS J:
Muscle relaxants and histamine release. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 106 Supplement (1995) 7-12
88. MUSICH J, WALTS LF:
Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology* 64 (1986) 517-519
89. MYLREA KC, HAMEROFF SR, CALKINS JM, BLITT CD, HUMPHREY LL:
Evaluation of peripheral nerve stimulators and relationship to possible errors in assessing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 60 (1984) 464-466
90. NIGROVIC V, BANOUB M:
Onset of the nondepolarizing neuromuscular block in humans: Quantitative aspects. *Anesthesia and Analgesia* 76 (1993) 85-91
91. NIMMO SM, MC CANN N, BROOME IJ, ROBB HM:
Effectiveness and sequelae of very low-dose suxamethonium for nasal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 74 (1995) 31-34

92. O'SULLIVAN EP, WILLIAMS NE, CALVEY TN:
Differential effects of neuromuscular blocking agents on suxamethonium-induced fasciculations and myalgia. *British Journal of Anaesthesia* 60 (1988) 367
93. PATON WD, WAUD DR:
The margin of safety of muscle relaxant drugs. *Journal of Physiology* 191 (1967) 59-90
94. RAO TL, JACOBS HK:
Pulmonary function following 'pretreatment' dose of pancuronium in volunteers. *Anesthesia and Analgesia* 59 (1980) 659-661
95. RÜEGG JC:
Muskel. In: "Physiologie des Menschen", SCHMIDT RF, THEWS G, LANG F (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 28. Auflage (2000) 67-90
96. RUPP SM, CASTAGNOLI KP, FISHER DM, MILLER RD:
Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. *Anesthesiology* 67 (1987) 45-49
97. SAHEBJAMI H:
Dyspnea in obese healthy men. *Chest* 114 (1998) 1373-1377
98. SAVARESE JJ:
Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: "Anesthesia", Miller RD (Hrsg.), Churchill-Livingston, Edinburgh-London-New York, 4. Auflage (1995) 434-436
99. SCHUH FT:
Serum cholinesterase: Effect on the action of suxamethonium following administration to a patient with cholinesterase deficiency. *British Journal of Anaesthesia* 49 (1977) 269
100. SCHULTE-SASSE U, EBERLEIN H, SCHMUCKER I, UNDERWOOD D, WOLBERT R:
Should the use of succinylcholine in pediatric anesthesia be re-evaluated? *Anaesthesiologie und Reanimation* 18 (1993) 13-19
101. SHANKS CA, JARVIS JE:
Electromyographic and mechanical twitch responses following suxamethonium administration. *Anaesthesia and Intensive Care* 8 (1980) 341-344
102. SHANKS CA:
Pharmakokinetics of the neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 64 (1986) 72-86

103. SHORTEN GD, BRAUDE BM:
Pulmonary aspiration of gastric contents after a priming dose of vecuronium. *Paediatric Anaesthesia* 7 (1997) 167-169
104. SILVERMAN DG, CRONNELLY NR, O'CONNOR TZ, GARCIA R, BRULL SJ:
Accelerographic train-of-four at near-threshold current. *Anesthesiology* 76 (1991) 34-38
105. SILVERMAN DG, SWIFT CA, DUBOW HD, O'CONNOR TZ, SORIN JB:
Variability of onset times within and among relaxant regimens. *Journal of Clinical Anaesthesia* 4 (1992) 28-33
106. SMITH CE, DONATI F, BEVAN DR:
The potency of succinylcholine at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. *Anesthesia and Analgesia* 67 (1988) 625-630
107. SMITH DC:
Central enhancement of evoked electromyographic monitoring of neuromuscular function. *British Journal of Anaesthesia* 66 (1991) 562-565
108. SMITH DC:
Recording electrode impedance has no effect on evoked EMG responses. *British Journal of Anaesthesia* 69 (1992) 535-536
109. SMITH I, SAAD RG:
Comparison of intubating conditions after rocuronium or vecuronium when the timing of intubation is judged by clinical criteria. *British Journal of Anaesthesia* 80 (1998) 235-237
110. SOSIS M, BROAD T, LARIJANI GE, MARR AT:
Comparison of atracurium and d-tubocurarine for prevention of succinylcholine myalgia. *Anesthesia and Analgesia* 66 (1987) 657-659
111. SOSIS M, STINER A, LARIJANI GE, MARR AT:
An evaluation of priming with vecuronium. *British Journal of Anaesthesia* 59 (1987) 1236-1239
112. SPARR HJ, MELLINGHOFF H, BLOBNER M, NOLDGE-SCHOMBURG G:
Comparison of intubating conditions after rapacuronium (Org 9487) and succinylcholine following rapid sequence induction in adult patients. *British Journal of Anaesthesia* 82 (1999) 537-541
113. STOVNER J, OFTEDAL N, HOLMBOE J:
The inhibition of cholinesterases by pancuronium. *British Journal of Anaesthesia* 47 (1975) 949-954

114. TAKKI S, KAUSTE A, KJELLBERG M:
Prevention of suxamethonium-induced fasciculations by prior dose of d-tubocurarine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 16 (1972) 230-234
115. TORDA TA, GRAHAM GG, WARWICK HR, DONOHUE P:
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of suxamethonium. *Anaesthesia and Intensive Care* 25 (1997) 272-278
116. UEDA N, MUTEKI T, TSUDA H, MASUDA Y, OHISHI K, TOBATA H:
Determining the optimal time for endotracheal intubation during onset of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 79 (1993) 3-8
117. ULSAMER B:
Muskelrelaxantien. In: „Anästhesiologie“, DOENICKE A, KETTLER D, LIST WF (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 7. Auflage (1995) 176-231
118. VANLINTHOUT LE, BOOIJ LH, VAN EGMOND J, ROBERTSON EN:
Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *British Journal of Anaesthesia* 76 (1996) 389-395
119. VANLINTHOUT LE, VAN EGMOND J, DE BOO T, LEROU J, WEVERS R, BOOIJ H:
Factors affecting magnitude and time course of neuromuscular block produced by suxamethonium. *British Journal of Anaesthesia* 69 (1992) 29-35
120. VIBY-MOGENSEN J, JENSEN E, WERNER M, KIRKEGAARD-NIELSEN H:
Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 32 (1988) 45-48
121. WALTERS LF, DILLON JB:
Clinical studies of the interaction between d-tubocurarine and succinylcholine. *Anesthesiology* 31 (1969) 39-44
122. WAUD DR:
The nature of depolarization block. *Anesthesiology* 28 (1968) 1014-1024
123. WEINTRAUB HD, HEISTERKAMP DV, COOPERMAN LH:
Changes in plasma concentration after depolarizing blockers in anaesthetized man. *British Journal of Anaesthesia* 41 (1969) 1048-1052
124. WERBA A, KLEZL M, SCHRAMM W, LANGENECKER S, MÜLLER C, GOSCH M, SPISS CK:
The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: a study with vecuronium and atracurium. *Anaesthesia* 48 (1993) 301-303
125. WESSLER I:
Muskelrelaxantien. In: „Pharmakologie und Toxikologie“, ESTLER CJ (Hrsg.), Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 4. Auflage (1994) 134-144

126. WESSLER I:
Presynaptic neuromuscular block. *Anaesthesia and Pharmacology Review*.
Review 1 (1993) 69-77
127. WHITTHAKER M, CRAWFORD JS, LEWIS M:
Some observations of plasma cholinesterase activity within an obstetric
population. *Anaesthesia* 40 (1988) 42-45
128. WRAY D:
Noise analysis and channels at the postsynaptic membrane of muscle. *Progress
in Drug Research* 24 (1980) 9-56

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Relaxometrische Parameter nach Succinylcholin	16
Abb. 2: Zeitliches Schema des Studienablaufs	18
Abb. 3: Regressionsgeraden der NMB _{max} nach Succinylcholin.....	26
Tab. 1: Patientenalter (in Jahren)	20
Tab. 2: Körpergewicht (kg).....	21
Tab. 3: Körpergröße (cm)	21
Tab. 4: Aktivität der Pseudocholinesterase (U/l).....	22
Tab. 5: Hämoglobin (mg/dl)	22
Tab. 6: Serum-Kalium (mmol/l).....	23
Tab. 7: Serum-Natrium (mmol/l)	23
Tab. 8: Wirkungseintritt der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin	25
Tab. 9: Regressionsgleichung der NMB _{max} nach Succinylcholin	26
Tab. 10: ED ₅₀ und ED ₉₅ für Succinylcholin (mg/kg KG).....	27
Tab. 11: Wirkungsdauer der NMB nach 1,0 mg/kg KG Succinylcholin	29
Tab. 12: Häufigkeit paretischer Symptome (in %)	30
Tab. 13: Häufigkeit von Muskelfaszikulationen nach Succinylcholin (in %)	30
Tab. 14: Regressionsgleichung der Inzidenz von Muskelfaszikulationen.....	31

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die Rahmenbedingungen, unter denen diese Studie erstellt wurde, und für die gute Zusammenarbeit mit den Mitarbeitern in seiner Klinik.

Herrn Privatdozent Dr. med. Manfred Blobner möchte ich sehr danken für die Betreuung und Unterstützung meiner Arbeit. Durch seine wissenschaftlichen Anregungen während des gesamten Studienzeitraums wurde diese Arbeit erst möglich.

Ebenfalls sehr herzlich bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Ruth Mann, Herrn Dr. med. Raimund Busley und Herrn Dr. med. Gerhard Schneider, die mir im Laufe meiner Untersuchungen fachlich und persönlich eine wichtige Hilfe waren.

Herrn PD Dr. med. P. Lupp, Oberarzt des Instituts für klinische Chemie, danke ich für die Auswertung der Blutproben im Rahmen dieser Arbeit.

Weiters danke ich ungenannt allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie für die Hilfe und die Geduld, die sie mir während meiner Untersuchungen gewährten.

Schließlich danke ich von Herzen allen meinen nahen Menschen, deren Beistand das Gelingen dieser Arbeit auf den Weg brachte und jederzeit beflügelte.

Lebenslauf

		Jakob Nützel
geboren am		22.06.1969 in München
Staatsangehörigkeit		deutsch
Konfession		evangelisch-lutherisch
Eltern		Dr. phil. Horst Dallmayr, Journalist Ingeborg Sittl, geb. Nützel, Bildtechnikerin
Schulbildung	1975-1979	Grundschule an der Burmesterstraße, München
	1979-1989	Oskar-von-Miller-Gymnasium München
Studium der Humanmedizin	1992-1994	Vorklinische Ausbildung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
	1994-1998	Klinische Ausbildung an der Technischen Universität München
Arzt im Praktikum	Januar 1999- September 1999	Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Städt. Krankenhauses München-Harlaching (Chefarzt: Prof. Dr. med. F. Jesch)
	Oktober 1999- Juni 2000	Kinderzentrum München, Fachklinik für Sozialpädiatrie und Entwicklungsrehabilitation (Chefarzt: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. von Voss)
Assistenzarzt	seit Juli 2000	Kinderzentrum München
	ab März 2001	Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Josephinum Augsburg und Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie Kempten i. Allgäu (Chefarzt: Dr. med. Dipl.-Psych. R. Winkler)