

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

Sevofluran verstärkt eine durch Atracurium induzierte neuro- muskuläre Blockade konzentrationsabhängig

Bettina Jungwirth

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 18. 10. 2001 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 12. 12. 2001 angenommen.

Liste der Abkürzungen

Abb	Abbildung
ASA	American Society of Anesthesiologists
Ca ⁺⁺	Calcium
dur25%	klinische Wirkdauer
ED ₉₅	Einzeldosis für 95%ige neuromuskuläre Blockade
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	inspiratorischer Sauerstoffanteil
HAES	Hydroxyethylstärke
Hf	Herzfrequenz
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
K ⁺	Kalium
MAC	mittlere alveoläre Konzentration
MAP	arterieller Mitteldruck
Na ⁺	Natrium
NMB _{max}	maximale neuromuskuläre Blockade
PetCO ₂	endtidaler CO ₂ -Partialdruck
T1	erste Reizantwort
T0	Referenzwert
TOF	Train-of- four
TR	Train-of-four-Quotient
ZNS	Zentrales Nervensystem

Verwendete Maßeinheiten

°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
h	Stunde
kg	Kilogramm
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
ms	Millisekunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
µg	Mikrogramm
nm	Nanometer
s	Sekunde
Vol%	Volumenprozent

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Einleitung</u>	7
1.1	<u>Muskelrelaxanzien</u>	7
1.1.1	<u>Wirkungsweise der Muskelrelaxanzien</u>	7
1.1.2	<u>Atracurium</u>	8
1.2	<u>Sevofluran</u>	9
1.3	<u>Wechselwirkung zwischen Muskelrelaxanzien und Inhalationsanästhetika</u>	10
<u>2</u>	<u>Fragestellung</u>	11
<u>3</u>	<u>Patienten und Methode</u>	12
3.1	<u>Patienten und Studiendesign</u>	12
3.1.1	<u>Einschlußkriterien</u>	12
3.1.2	<u>Ausschlußkriterien</u>	12
3.2	<u>Anästhesie</u>	13
3.3	<u>Monitoring</u>	15
3.3.1	<u>Narkose- und Meßgeräte</u>	15
3.3.1	<u>Datenerfassung</u>	15
3.4	<u>Studienablauf</u>	16
3.5	<u>Statistik</u>	18

4	<u>Ergebnisse</u>	19
4.1	<u>Demographische Daten</u>	19
4.2	<u>Neuromuskuläre Wirkung</u>	19
4.2.1	<u>Initialdosis</u>	19
4.2.2	<u>Ausgangsphase</u>	20
4.2.2.1	<u>Wirkdauer während der Ausgangsphase</u>	20
4.2.2.2	<u>Blockmaximum während der Ausgangsphase</u>	21
4.2.3	<u>Inhalationsphase</u>	21
4.2.3.1	<u>Wirkdauer während der Inhalationsphase</u>	22
4.2.3.2	<u>Veränderung der Wirkdauer während der Inhalationsphase</u>	23
4.2.3.3	<u>Blockmaximum während der Inhalationsphase</u>	25
4.2.3.4	<u>Veränderung des Blockmaximums während der Inhalationsphase</u>	25
4.2.4	<u>Auswaschphase</u>	26
4.2.5	<u>Erholung</u>	28
5	<u>Diskussion</u>	29
5.1	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	29
5.1.1	<u>Initialdosis</u>	29
5.1.2	<u>Veränderung der neuromuskulären Blockade durch Sevofluran</u>	30

<u>5.1.2.1</u>	<u>Verlängerung der Wirkdauer</u>	30
<u>5.1.2.1.1</u>	<u>Konzentrationsabhängigkeit</u>	30
<u>5.1.2.1.2</u>	<u>Zeitlicher Aspekt</u>	31
<u>5.1.2.2</u>	<u>Verstärkung des Blockmaximums</u>	32
<u>5.1.3</u>	<u>Mechanismus der Wirkverstärkung</u>	33
<u>5.2</u>	<u>Diskussion der Methoden</u>	33
<u>5.2.1</u>	<u>Patienten</u>	33
<u>5.2.2</u>	<u>Studiendesign</u>	34
<u>5.2.3</u>	<u>Neuromuskuläre Funktion</u>	35
<u>5.3</u>	<u>Schlußfolgerung</u>	36
6	<u>Zusammenfassung</u>	37
7	<u>Literaturverzeichnis</u>	38
	<u>Danksagung</u>	42
	<u>Lebenslauf</u>	43

1 Einleitung

1.1 Muskelrelaxanzien

1.1.1 Wirkungsweise der Muskelrelaxanzien

Wirkungsort der Muskelrelaxanzien ist die neuromuskuläre Endplatte. Diese wird gebildet von der präsynaptischen Nervenendigung einer unmyelinisierten Faser, die ihrerseits aus dem Axon der motorischen Vorderhornzelle kommt, und der gegenüberliegenden Muskelzellmembran. Die Membran der Muskelzelle bildet unter der Nervenendigung Einstülpungen, die synaptischen Falten. Auf den Schultern dieser Einstülpungen sind die postsynaptischen Azetylcholin-Rezeptoren lokalisiert, in den Einfaltungen die gewebeständige Azetylcholin-Esterase. In den Nervenendigungen wird Azetylcholin synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Ein ankommendes Aktionspotential setzt Azetylcholin aus den Vesikeln frei. Es diffundiert innerhalb von 0,1 ms durch den etwa 50 nm breiten synaptischen Spalt zu den postsynaptischen Rezeptoren. Diese cholinergen Rezeptoren bestehen aus fünf Proteinen, die rosettenförmig angeordnet sind und einen Tunnel durch die Muskelzellmembran bilden. Zwei dieser Proteine sind identisch, die sogenannten α -Untereinheiten, sie tragen die Erkennungsstellen für Azetylcholin. Sind beide α -Untereinheiten mit Azetylcholin besetzt, öffnet sich der assoziierte Ionenkanal. Ein kurzfristiger Austausch von Na^+ , K^+ und Ca^{++} -Ionen führt bei einer bestimmten Anzahl von aktivierten Rezeptoren zum überschwelligem Endplattenpotential. Dieses bewirkt eine Depolarisation der Muskelzellmembran und schließlich die Kontraktion der Muskelfaser. Bei Steigerung der Impulsrate verhindert ein positiver Rückkopplungsmechanismus die frühzeitige Erschöpfung der Transmitterausschüttung: Azetylcholin aktiviert auch präsynaptische nikotinartige Rezeptoren, die zur vermehrten Freisetzung von Azetylcholin aus rückwärtigen Speichervesikeln führt. Je mehr Azetylcholin ausgeschüttet wird, desto mehr diffundiert zu den präsynaptischen Rezeptoren und mobilisiert weiteres Aze

tylcholin zur Aufrechterhaltung der neuromuskulären Transmission. Das Azetylcholin verweilt nur kurz am Rezeptor, zum einen wegen der Rückdiffusion zu den präsynaptischen Rezeptoren, zum anderen wegen der schnellen Metabolisierung durch Azetylcholin-Esterase zu Azetat und Cholin.

Die Muskelrelaxanzien entfalten ihre Wirkung, indem sie mit dem Azetylcholin um die α -Untereinheiten konkurrieren. Ist eine α -Untereinheit durch ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans besetzt, ist der Rezeptor unempfindlich gegenüber Azetylcholin. Mit steigender Konzentration des Muskelrelaxans wird das Schwellenpotential zur Depolarisation der Muskelmembran nicht mehr erreicht. Es liegt ein nichtdepolarisierender Block vor. Zusätzlich blockieren nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien die präsynaptischen Rezeptoren und verringern somit den Azetylcholin-Nachschub, die neuromuskuläre Übertragung ermüdet. Dieses Ermüdungsphänomen, auch Fading genannt, hängt sowohl von der Relaxanskonzentration als auch von der Impulsrate des Nerven ab.

1.1.2 Atracurium

Stenlake führte 1979 mit Atracurium ein auch heute noch sehr häufig verwendetes nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans ein (Stenlake 1979, S. 264-72). Es gehört zur Gruppe der Benzylisochinoline, und erfüllt eine Reihe von Anforderungen, die an ein ideales Muskelrelaxans gestellt werden: potent, nichtdepolarisierend, mit mittellanger Wirkdauer, vollständig und prompt durch Cholinesterasehemmer zu antagonisieren. Die organunabhängige Hofmann-Elimination ist der Grund für einen weiteren wichtigen Vorteil, das Fehlen kumulativer Effekte auch bei Leber- und Niereninsuffizienz. Dieser Abbaumechanismus verläuft spontan bei physiologischem pH und normaler Körpertemperatur (Basta 1982, S. 727; Payne 1981, S. 51). Eine respiratorische oder metabolische Alkalose kann diesen basenkatalysierten Prozeß beschleunigen und somit die Wirkung von Atracurium reduzieren (Hughes 1981, S. 40).

Bei einer Intubationsdosis von 0,4mg/kg beträgt die Anschlagszeit ca. 2 bis 3 Minuten, die klinische Wirkdauer 20 bis 30 Minuten. Bis zu einer 95%igen Erholung vergehen 60 Minuten (Basta 1982, S. 727; Gramstad 1982, S. 649; Payne 1981, S. 51).

Bereits bei der ersten Anwendung von Atracurium beim Menschen durch Payne und Hughes fiel eine Verstärkung der relaxierenden Wirkung durch Halothan auf (Payne 1981, S. 51)

1.2 Sevofluran

Kaum ein Medikament weist eine derart lange Zeitspanne zwischen Synthese und klinischer Verfügbarkeit auf wie das Inhalationsanästhetikum Sevofluran. Bereits 1968 durch Regan synthetisiert, berichteten erst 1971 seine Mitarbeiter über das neue volatile Anästhetikum (Wallin 1975, S. 760-2). Fast 20 Jahre später wurde Sevofluran 1990 in Japan für den klinischen Gebrauch freigegeben. Verantwortlich für diesen langen Zeitraum waren Probleme mit der Biotransformation und Stabilität der Substanz. Außerdem verringerte die Einführung von Isofluran das kommerzielle Interesse an Sevofluran.

Sevofluran gehört zu den Methylisopropylethern. Der MAC-Wert ist altersabhängig und beträgt 1,5 bis 2,5Vol% ohne Lachgas (Fragen 1996, S. 354). Sevofluran zeichnet sich durch einen niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten von 0,69 aus (Strum 1987, S. 655). Daraus ergeben sich durch die bessere Kontrolle der alveolären Konzentration eine Reihe von Vorteilen: schnelle Narkoseeinleitung, rasche Konzentrationsänderungen und damit bessere Steuerbarkeit während der Narkose, sowie eine zügige Elimination nach Unterbrechung der Narkosegaszufuhr und damit ein schnelles Erwachen. Nachteilig ist die vieldiskutierte mögliche Nephrotoxizität. Bei der Metabolisierung von Sevofluran entsteht anorganisches Fluorid, ein Abbauprodukt, das von dem früher verwendeten Methoxyfluran als nephrotoxisch bekannt ist. Klinisch relevante Nierenschäden durch Sevofluran konnten jedoch bisher auch bei länger dauernder Anästhesie nicht nachgewiesen werden (Frink 1994, S. 1923). Sevofluran reagiert

mit Atemkalk unter der Bildung von bis zu fünf Abbauprodukten, darunter das Compound A, ein Vinylether, der bei Ratten nephrotoxische Wirkung entfaltet (Morio 1992, S. 1162). Bito und Mitarbeiter erreichten bei einem niedrigen Frischgasfluß zwar höhere Konzentrationen an Compound A als bei einem hohen Fluß, jedoch lagen diese Werte weit unter der für Ratten nephrotoxischen Schwelle (Bito 1995, S. 668). Diese Ergebnisse haben die amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) dennoch dazu veranlaßt, einen Frischgasfluß von 2l/min für eine Sevoflurannarkose vorzuschreiben.

1.3 Wechselwirkung zwischen Muskelrelaxanzien und Inhalationsanästhetika

Schon 1966 beschrieben Karis und Mitarbeiter Mechanismen des Synergismus zwischen Äther und den Muskelrelaxanzien der kompetitiven Gruppe. (Karis 1966, S. 48) „Für die simultane Applikation gilt die Faustregel, daß entweder die Dosis des Relaxans auf 1/3, die Ätherdosis auf 1/3 oder beide auf die Hälfte zu reduzieren sind, wenn nicht eine prolongierte Apnoe resultieren soll.“ Zahlreiche Untersuchungen neu eingeführter Inhalationsanästhetika und Muskelrelaxanzien bestätigten die synergistische Wirkung beider Substanzgruppen auf die neuromuskuläre Transmission. Demonstriert wird die Wirkverstärkung durch Dosis-Wirkungskurven für nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien. Diese sind unter Benutzung von volatilen Anästhetika nach links, das heißt zu niedrigeren Konzentrationen hin verschoben (Schuh 1983, S. 385).

Für Veränderungen der neuromuskulären Blockade durch volatile Anästhetika ist wichtig, wie schnell sich ihre Wirkung auf die Relaxation auswirkt und wie schnell sie wieder verschwindet. Kennt man außerdem das Ausmaß der Wirkverstärkung unter verschiedenen Konzentrationen des Narkosegases kann man die synergistische Wirkung der Inhalationsanästhetika und Muskelrelaxanzien in der täglichen Praxis gezielt nutzen.

2 Fragestellung

Mit der vorliegenden klinisch experimentellen Arbeit untersuchten wir den Einfluß von Sevofluran auf die Wirkung des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Atracurium.

Folgende Fragen waren zu klären:

- 1) Läßt sich die klinische Wirkdauer von Atracurium durch Sevofluran verlängern, und ist dieser Effekt konzentrationsabhängig?
- 2) Läßt sich die maximale neuromuskuläre Blockade von Atracurium verstärken, und ist dieser Effekt konzentrationsabhängig?
- 3) Nach welcher Zeit ist die maximale Wirkung des Sevoflurans vorhanden?
- 4) Bildet sich die potenzierende Wirkung durch Sevofluran nach Beendigung der Narkosegaszufuhr vollständig zurück und welche Zeit wird dazu benötigt?

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten und Studiendesign

Diese prospektive, randomisierte Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Insgesamt 35 Patientinnen und Patienten nahmen an der Studie teil, nachdem sie über deren Inhalt ausführlich informiert wurden. Alle Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahre alt, konnten in die ASA-Gruppen I und II eingestuft werden und standen für einen elektiven Eingriff zur Narkose an. Die Patienten wurden randomisiert in fünf Gruppen zu je sieben Personen eingeteilt, die unterschiedliche endtidale Konzentrationen von Sevofluran erhielten: 0,0Vol%, 0,38Vol%, 0,75Vol%, 1,5Vol% oder 3,0Vol%.

3.1.1 Einschlußkriterien

Folgende Kriterien mußten für die Aufnahme in die Studie gegeben sein:

- Patientenalter zwischen 18 und 65
- ASA- Gruppen I und II
- Abweichung des Körpergewichts um weniger als 20% vom Sollgewicht nach der Broca-Formel ($\text{Gewicht (kg)} = \text{Größe (cm)} - 100$)
- Schriftliche Einverständniserklärung
- Vollständige Anamnese und körperliche Untersuchung, inklusive EKG, Röntgenthorax, Differentialblutbild, Serumwerte

3.1.2 Ausschlußkriterien

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluß:

- Anatomische Auffälligkeiten, die erfahrungsgemäß mit Intubationsschwierigkeiten assoziiert werden können

- Maligne Hyperthermie in der Eigen- bzw. Familienanamnese
- Bekannte Allergie gegen verwendete Medikamente
- Bekannte außergewöhnliche Reaktion auf Muskelrelaxanzien
- Medikamenten- oder Alkoholabusus
- Neurologische, psychiatrische, neuromuskuläre, hepatische, renale, oder kardiovaskuläre Erkrankungen
- Reaktive Atemwegserkrankung, bzw. dementsprechende Medikation
- Medikamenteneinnahme mit bekannter Beeinflussung der neuromuskulären Übertragung, z.B.: Antibiotika (außer Penicilline, Cephalosporine, Augmentan[®], Erythromycin), Chinidine, H1- und H2- Blocker, MAO-Hemmer oder Lithium während der letzten Woche
- Schwangerschaft
- Auffälliges EKG, im Sinne einer Myokardischämie oder einer schweren Rhythmusstörung
- Relevante Auffälligkeiten im Röntgenthorax
- Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie während der letzten 30 Tage

3.2 Anästhesie

Im Rahmen der Prämedikationsvisite wurden die demographischen Daten und die Anamnese erhoben. Dabei wurden die Patienten über alle bekannten unerwünschten Wirkungen und über Zweck und Ablauf der Studie informiert.

Die Prämedikation erfolgte 30 Minuten vor OP-Beginn mit 3,75 – 7,5 mg Midazolam per os.

Vor Einleitung der Narkose wurde 10 ml/kg Ringer–Lactat Lösung über 15 bis 20 Minuten infundiert und die Meßelektroden für die Relaxometrie an Handfläche und Unterarm angebracht.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch Bolusinjektion von 0,2 µg/kg Sufentanyl und 2mg/kg Propofol i.v.. Nach Bewußtseinsverlust wurden die Patienten zunächst über Maske mit reinem Sauerstoff beatmet und der Relaxograph geeicht. Anschließend wurde eine Initialdosis von Atracurium (0,4 mg/kg) injiziert und bei Erreichen der maximalen neuromuskulären Blockade intubiert.

Durch die kontinuierliche Gabe von Propofol über Perfusor (4-6 mg/kg/h) und die repetitive Verabreichung von Sufentanyl zu 0,1µg/kg wurde die Narkose aufrechterhalten. Die zu applizierende Menge richtete sich im weiteren Verlauf nach der klinischen Einschätzung der Narkosetiefe. Die Beatmung erfolgte mit einem O₂/Luft-Gemisch mit einem inspiratorischen O₂-Anteil von 40% und einem Frischgasflow von 3 l/min. Die Sauerstoffsättigung sollte 96% nicht unterschreiten und gegebenenfalls mit einem höheren FiO₂ aufrechterhalten werden. Der PetCO₂ sollte im Bereich von 34 - 38mmHg liegen.

Intraoperativ wurde Ringer–Laktat und HAES6% zum Ausgleich der Flüssigkeitsverluste infundiert. Bei einem Abfall der Hämoglobinkonzentration unter den individuell zu tolerierenden Wert wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Gefrorenes Frischplasma wurde nach klinischer Beurteilung der Gerinnung substituiert.

Durch Infusionswärmer, Metallfolien, Atemgaswärmer und Wärmematte wurde ein Absinken der nasopharyngealen Temperatur um mehr als 0,3°C von der Ausgangstemperatur verhindert.

Die Narkoseausleitung erfolgte nach Erholung der neuromuskulären Blockade durch schrittweise Reduktion der Propofolmenge. Die letzte Sufentanylgabe sollte nach Möglichkeit vor

mindestens 30 Minuten stattgefunden haben. Nach Extubation wurden die Patienten in den Aufwachraum verlegt und dort unter EKG-, Blutdruckkontrolle und Pulsoxymetrie für zwei Stunden überwacht. Als klinische Zeichen der Muskelkraft sollte der Patient den Kopf über fünf Sekunden heben und die Hand kräftig drücken können.

3.3 Monitoring

3.3.1 Narkose- und Meßgeräte

Als Narkosegerät wurde Sulla 808 V mit einem kontinuierlichen Frischgasflow von 3l/min benutzt. Das Monitoring umfaßte bei allen Patienten EKG, nichtinvasive oszillometrische Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und nasopharyngeale Temperatur. Die physikalischen Atemwegsparameter wurden durch Ultima SV[®] und Cardiocap[®] bestimmt. Mit dem Relaxographen Datex[®] wurde die neuromuskuläre Transmission elektromyographisch nach dem Train-of-Four-Prinzip aufgezeichnet. Am fixierten Arm wurde dazu der Nervus ulnaris in Vierersequenzen alle 20 Sekunden stimuliert und die neuromuskuläre Reizübertragung mit evozierten Elektromyogrammen am Hypothenar gemessen. T1 gibt die Höhe der ersten Zuckungsamplitude in bezug auf den Referenzwert (T0) vor der Relaxation an. TR wird als Train-of-Four-Quotient bezeichnet und gibt das prozentuale Verhältnis der letzten zur ersten Zuckungsamplitude einer Vierersequenz an.

3.3.1 Datenerfassung

Die Relaxometriedaten wurden von dem Relaxographen mit einer Aufzeichnungsfrequenz von drei Datensätzen pro Minute in Form eines Relaxogramms gedruckt, die studienrelevanten Daten wurden zeitgleich in einen Apple Macintosh SE 30[®] eingegeben.

Die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, O₂-Sättigung, PetCO₂, nasopharyngeale Temperatur) wurden in Form eines Narkoseprotokolls alle fünf Minuten aufgezeichnet. Sämtliche

klinische Ereignisse und Medikamentendosierungen, Zeitpunkt der In- und Extubation, sowie Start und Ende der Inhalationsanästhesie mit Sevofluran wurden ebenfalls protokolliert.

3.4 Studienablauf

Vor Einleitung der Narkose wurden die Meßelektroden für die Relaxometrie an Handfläche und Unterarm fixiert. Stimuliert wurde der N. ulnaris auf der volaren Seite des Unterarmes unmittelbar proximal des Handgelenks. Die Ableitung der evozierten Elektromyogramme erfolgte über dem Hypothenar. Wichtig zur Vermeidung von Bewegungsartefakten ist es, die Hand und den Unterarm zu immobilisieren. Gründliches Reinigen der Haut von Fettrückständen mit Waschbenzin vor Kleben der Meßelektroden hat sich als entscheidender Faktor für die spätere Meßqualität erwiesen.

Nach Eintritt der Hypnose wurde der Relaxograph geeicht, d.h. die supramaximale Reizstromstärke und der Referenzwert T₀ bestimmt. Dieser wurde dann akzeptiert, wenn unter stabilen PetCO₂ (=36±2 mmHg) und kardiovaskulären Bedingungen (MAP > 60 mmHg bzw. MAP > 75% des präoperativen Wertes; Hf > 55 min⁻¹) ein konstanter Wert für T₀ (100 ± 3%) über 5 Minuten gemessen wurde. Daraufhin wurde eine Initialdosis von Atracurium (0,4 mg/kg) verabreicht. Bei Erreichen der maximalen neuromuskulären Blockade wurde intubiert.

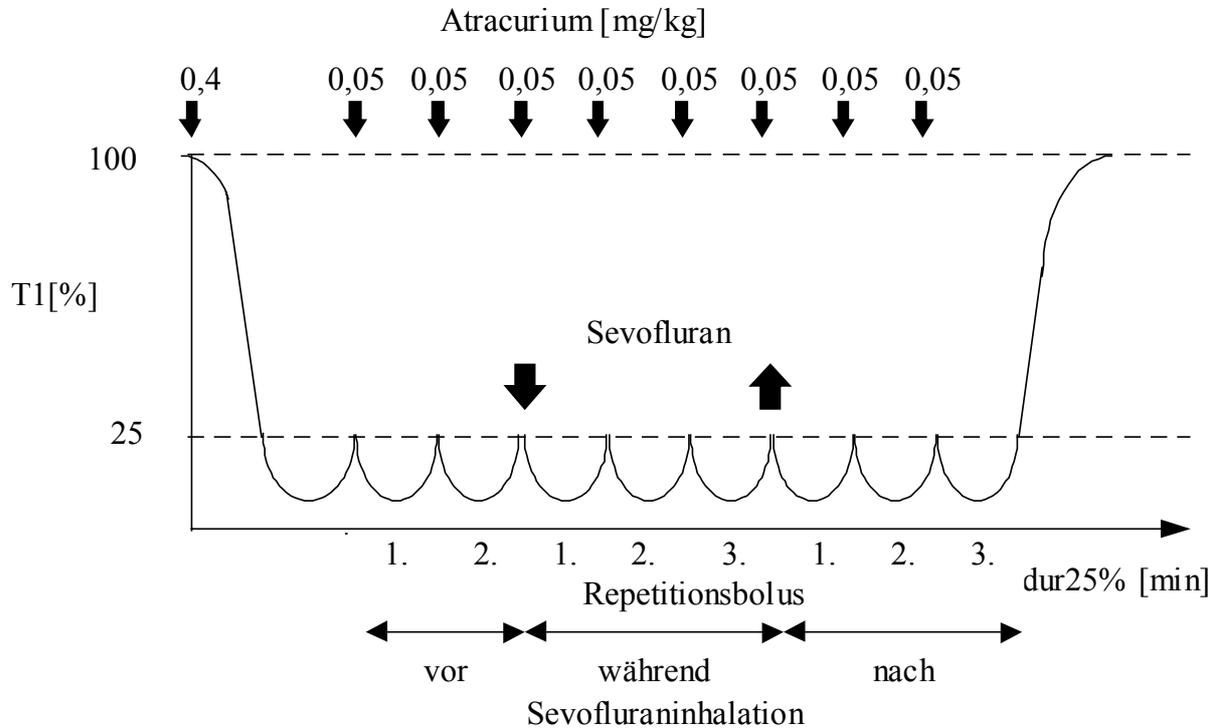
Repetitionsboli von 0,05 mg/kg Atracurium wurden immer dann verabreicht, wenn der T₁-Wert auf 25% angestiegen ist. Die Intervallzeit von der Verabreichung eines Repetitionsbolus bis zur Erholung des T₁-Werts auf 25% wurde jeweils aufgezeichnet. Mit der Gabe der dritten Repetitionsdosis von Atracurium begann die Inhalationsphase, d.h. die Patienten erhielten zusätzlich Sevofluran. Die endtidale Sevoflurankonzentration sollte je nach Gruppe 0 Vol%, 0,38 Vol%, 0,75 Vol%, 1,5 Vol% oder 3,0 Vol% betragen.

Nach der sechsten Repetitionsdosis von Atracurium wurde das Sevofluran mit einem Frischgasflow von 15 l/min ausgewaschen. Drei weitere Repetitionsboli wurden ohne Sevofluran gegeben. Insgesamt ergaben sich somit acht Intervalle, zwei vor Sevofluraninhalation, drei während und drei nach Sevofluraninhalation. (siehe Abb.1)

Folgende Parameter zur Beurteilung der neuromuskulären Wirkung der Atracuriumboli wurden aufgezeichnet:

NMB_{max} Maximale neuromuskuläre Blockade: = $100 - \text{minimales T1 [\%]}$
 dur25% Klinische Wirkdauer: Zeit vom Ende der Injektion des Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung auf 25% des Ausgangswertes [min]

Abb.1: Studiendesign



3.5 Statistik

In den Tabellen sind die Werte als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die neuromuskulären Daten, die nur einmal pro Patient gemessen wurden sowie die demographischen Daten wurden mit einer faktoriellen Varianzanalyse ausgewertet. Gruppenvariable war die Sevoflurankonzentration. Posthoc wurde mit dem Fishers-PLSD-Test getestet. Die Wirkungszeiten und die maximale neuromuskuläre Blockade wurden bei jedem Patienten achtmal gemessen. Daher wurden sie mit einer Zweifach-Varianzanalyse getestet. Gruppenvariable war wiederum die Sevoflurankonzentration (sevo), die Variable innerhalb der Gruppe war der Meßzeitpunkt (zeit). Signifikante Unterschiede im Verlauf der acht Meßwerte wurden auf der Grundlage des Wechselwirkungsfaktors (sevo \times zeit) entschieden. Posthoc wurden dann zu jedem Zeitpunkt faktorielle Varianzanalysen (Gruppenfaktor : sevo) gerechnet, ggf. gefolgt von einem Fishers-PLSD-Test. Signifikante Unterschiede sind ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% gekennzeichnet.

Die Wirkungsverlängerung der neuromuskulären Blockade unter dem Einfluß unterschiedlicher Konzentrationen an Sevofluran wurde mit einer linearen Regression berechnet. Dazu wurden die Variablen transformiert, um die beste Anpassung zu erhalten. Sie ergab sich für die logarithmische Transformation der Wirkungsverlängerung.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Im Rahmen dieser Arbeit untersuchten wir 33 Frauen und zwei Männer. Die Patienten wurden zufällig einer der fünf Gruppen mit unterschiedlichen endtidalen Sevoflurankonzentrationen zugeteilt. Jede Gruppe setzte sich somit aus sieben Patienten zusammen. Die Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der demographischen Daten.

4.2 Neuromuskuläre Wirkung

4.2.1 Initialdosis

Tabelle 1: Neuromuskuläre Wirkung einer Initialdosis von 0,4 mg/kg Atracurium

Sevoflurankonzentration	Atracurium-Initialbolus	
	[Vol%]	NMB _{max} [%]
0,00	94 ± 3	29 ± 1
0,38	100 ± 6	33 ± 3
0,75	95 ± 3	27 ± 6
1,50	95 ± 6	30 ± 7
3,00	90 ± 7	27 ± 3

Mittelwert ± Standardabweichung der Daten der neuromuskulären Wirkung eines Atracuriumbolus von 0,4 mg/kg in den fünf Gruppen.

Alle Patienten erhielten eine Initialdosis von 0,4 mg/kg Atracurium. Die neuromuskuläre Wirkung dieser Initialdosis wurde beurteilt durch das erreichte Blockmaximum (NMB_{max})

und die Wirkdauer (dur25%). Diese Werte sind in Tabelle 1 für die fünf Gruppen aufgezählt. Die Gruppen unterscheiden sich nicht bezüglich der Wirkdauer. Jedoch unterscheidet sich das erreichte Blockmaximum der 0,38 Vol%-Gruppe signifikant von der 3,0 Vol%-Gruppe bzw. von der Kontrollgruppe.

4.2.2 Ausgangsphase

Während der ersten zwei Intervalle wurden Repetitionsboli von 0,05 mg/kg Atracurium ohne Sevofluran verabreicht. Die aufgezeichneten Werte für die Wirkdauer und das Blockmaximum stellen Ausgangswerte dar.

4.2.2.1 Wirkdauer während der Ausgangsphase

Tabelle 2: Wirkdauer während der Ausgangsphase:

Sevoflurankonzentration [Vol%]	dur25% [min] vor Sevofluran	
	1. Repetitionsbolus	2. Repetitionsbolus
0,00	8,9 ± 0,3	9,1 ± 0,2
0,38	9,7 ± 1,3	9,8 ± 2,2
0,75	8,2 ± 0,8	7,9 ± 1,4
1,50	9,0 ± 1,8	9,3 ± 1,8
3,00	8,3 ± 2,6	9,3 ± 1,9

Mittelwert ± Standardabweichung der Wirkdauer während der Ausgangsphase für die fünf Gruppen

Der Mittelwert der Wirkdauer der ersten beiden Repetitionsboli vor Sevofluranzufuhr wird als Ausgangswert für die Berechnung der Verlängerung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus durch Sevofluran verwendet. Tabelle 2 zeigt die Wirkdauer der ersten zwei Intervalle für die fünf Gruppen.

4.2.2.2 Blockmaximum während der Ausgangsphase

Tabelle 3 zeigt das erreichte Blockmaximum in den fünf Gruppen nach den ersten zwei Repetitionsdosen Atracurium.

Tabelle 3: Blockmaximum während der Ausgangsphase

Sevoflurankonzentration [Vol%]	NMB _{max} [%] vor Sevofluran	
	1. Repetitionsbolus	2. Repetitionsbolus
0,00	82 ± 2	84 ± 3
0,38	87 ± 5	88 ± 6
0,75	84 ± 3	84 ± 3
1,50	84 ± 5	85 ± 5
3,00	80 ± 6	80 ± 4

Mittelwert ± Standardabweichung des erreichten Blockmaximums während der Ausgangsphase für die fünf Gruppen

4.2.3 Inhalationsphase

Mit der Gabe des dritten Repetitionsbolus begann die Inhalationsphase. Das Sevofluran wurde in der gewünschten Konzentration, je nach Gruppenzugehörigkeit verabreicht. Während der

darauffolgenden drei Intervalle wurde die Veränderung der Wirkdauer und des Blockmaximums beobachtet.

4.2.3.1 Wirkdauer während der Inhalationsphase

Die Wirkdauer der Repetitionsboli war bereits im zweiten Intervall der Inhalationsphase konstant. Die Wirkungszeiten der Repetitionsboli sind während der Inhalationsphase in jeder der vier Sevoflurangruppen verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant verlängert. Posthoc zeigt sich, daß die Verlängerung auch zwischen den Sevoflurangruppen signifikant ist. Nur die Wirkdauer unter 0,75Vol% Sevofluran verglichen mit der unter 0,38Vol% Sevofluran ist nicht signifikant verlängert. Tabelle 4 zeigt die Werte für die Wirkdauer während der Inhalationsphase für die fünf Gruppen.

Tabelle 4: Wirkdauer während der Inhalationsphase

Sevoflurankonzentration [Vol%]	dur25% [min] während Sevofluran		
	1.Repetitionsbolus	2.Repetitionsbolus	3. Repetitionsbolus
0,00	9,1 ± 0,3	9,1 ± 0,3	9,0 ± 0,3
0,38	10,6 ± 1,8	11,4 ± 2,7	11,4 ± 2,3
0,75	9,8 ± 2,2	10,4 ± 2,1	10,6 ± 2,0
1,50	12,7 ± 3,8	13,1 ± 2,2	13,9 ± 2,3
3,00	13,6 ± 1,4	15,0 ± 3,8	15,5 ± 3,5

Mittelwert ± Standardabweichung der Wirkdauer während der Inhalationsphase für die fünf Gruppen

4.2.3.2 Veränderung der Wirkdauer während der Inhalationsphase

Die relative Verlängerung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus durch unterschiedliche Konzentrationen von Sevofluran wurde berechnet, indem der Mittelwert der Wirkdauer nach dem zweiten und nach dem dritten Repetitionsbolus während Sevofluraninhalation in Beziehung gesetzt wurde zu dem Ausgangswert (Mittelwert der Wirkdauer nach den ersten beiden Repetitionsboli vor Sevofluraninhalation). Tabelle 5 gibt die Werte für die relative Verlängerung der Wirkdauer eines Repetitionsbolus durch Sevofluran in den fünf Gruppen wieder.

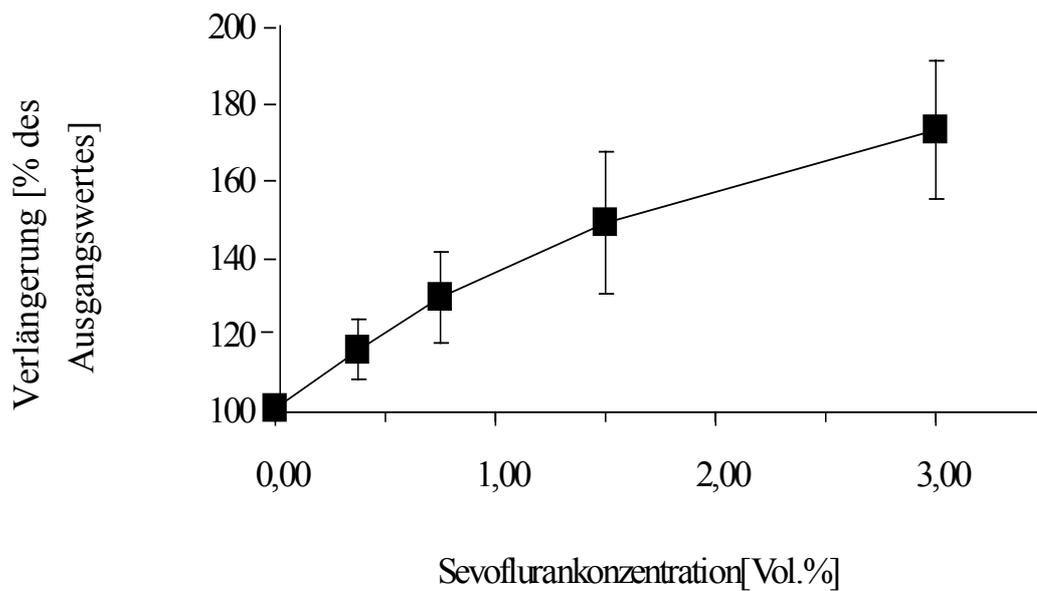
Tabelle 5: Relative Verlängerung der Wirkdauer eines Repetitionsbolus in [%] des Ausgangswertes für die fünf Gruppen

Sevoflurankonzentration	Relative Verlängerung der Wirkdauer
[Vol%]	[%]
0,00	101 ± 3
0,38	116 ± 8
0,75	130 ± 12
1,50	149 ± 19
3,00	174 ± 18

Mittelwert ± Standardabweichung der relativen Verlängerung der Wirkdauer eines Repetitionsbolus in [%] des Ausgangswertes für die fünf Gruppen

Mit dem Logarithmus der relativen Verlängerungen und den dazugehörigen Konzentrationen des Sevoflurans errechnet sich eine signifikante lineare Korrelation (siehe Abb.2). Bei einer Anzahl von 35 Patienten beträgt der Regressionskoeffizient 0,88.

Abb.2: Relative Verlängerung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus (0,05mg/kg) durch Sevofluran



4.2.3.3 Blockmaximum während der Inhalationsphase

Tabelle 6 zeigt das erreichte Blockmaximum während der Inhalationsphase in den fünf Gruppen.

Tabelle 6: Blockmaximum während der Inhalationsphase

Sevoflurankonzentration [Vol%]	NMB _{max} [%] während Sevofluraninhalation		
	1. Repetitionsbolus	2. Repetitionsbolus	3. Repetitionsbolus
0,00	86 ± 2	84 ± 2	84 ± 3
0,38	88 ± 6	90 ± 6	90 ± 6
0,75	87 ± 4	86 ± 4	85 ± 4
1,50	85 ± 4	86 ± 5	87 ± 5
3,00	81 ± 7	86 ± 5	85 ± 7

Mittelwert ± Standardabweichung des erreichten Blockmaximums während der Inhalationsphase für die fünf Gruppen

4.2.3.4 Veränderung des Blockmaximums während der Inhalationsphase

Die Verstärkung des Blockmaximums während der Inhalationsphase wurde berechnet, indem der Mittelwert des Blockmaximums nach dem zweiten und dritten Repetitionsbolus in Beziehung gesetzt wurde zu dem Ausgangswert (Mittelwert der Blockmaxima nach den ersten beiden Repetitionsboli vor Sevofluranzufuhr). Tabelle 7 gibt die Verstärkung des Blockmaximums in [%] des Ausgangswertes wieder.

Tabelle 7: Verstärkung des Blockmaximums während der Inhalationsphase

Sevoflurankonzentration	Verstärkung des Blockmaximums in
[Vol%]	[%]
0,00	100 ± 3
0,38	103 ± 2
0,75	102 ± 2
1,50	103 ± 1
3,00	105 ± 3

Mittelwert ± Standardabweichung der Verstärkung des Blockmaximums während der Inhalationsphase für die fünf Gruppen

Das Blockmaximum ist während der Inhalationsphase in den Sevoflurangruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verstärkt, ausgenommen die Gruppe, die 0,75Vol% Sevofluran erhielt. Entgegen der ursprünglichen Annahme zu Studienbeginn zeigten sich jedoch keine signifikanten konzentrationsabhängigen Unterschiede der Verstärkung. Nur die neuromuskuläre Blockade der Gruppe mit 3,0 Vol% Sevofluran war verglichen mit der mit 0,75Vol% Sevofluran verstärkt.

4.2.4 Auswaschphase

Mit der Gabe des sechsten Repetitionsbolus wurde die Zufuhr von Sevofluran beendet und das zirkulierende Sevofluran mit einem Frischgasflow von 15 l/min schnell eliminiert. Die

Veränderung der Wirkdauer und des Blockmaximums wurde aufgezeichnet. Die Wirkdauer war bereits im zweiten Intervall der Auswaschphase konstant.

Tabelle 8 zeigt die Werte der Wirkdauer eines Atracuriumbolus während der letzten drei Repetitionsintervalle.

Tabelle 8: Wirkdauer während der Auswaschphase

Sevoflurankonzentration	dur25% [min] nach Sevofluraninhalation		
[Vol%]	1.Repetitionsbolus	2.Repetitionsbolus	3.Repetitionbolus
0,00	$9,1 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,3$	$9,2 \pm 0,2$
0,38	$10,4 \pm 2,6$	$10,5 \pm 1,8$	$10,3 \pm 2,0$
0,75	$9,3 \pm 2,0$	$9,1 \pm 1,3$	$8,7 \pm 1,4$
1,50	$10,0 \pm 1,2$	$9,5 \pm 1,6$	$10,2 \pm 0,8$
3,00	$10,7 \pm 2,7$	$10,0 \pm 1,5$	$9,7 \pm 1,5$

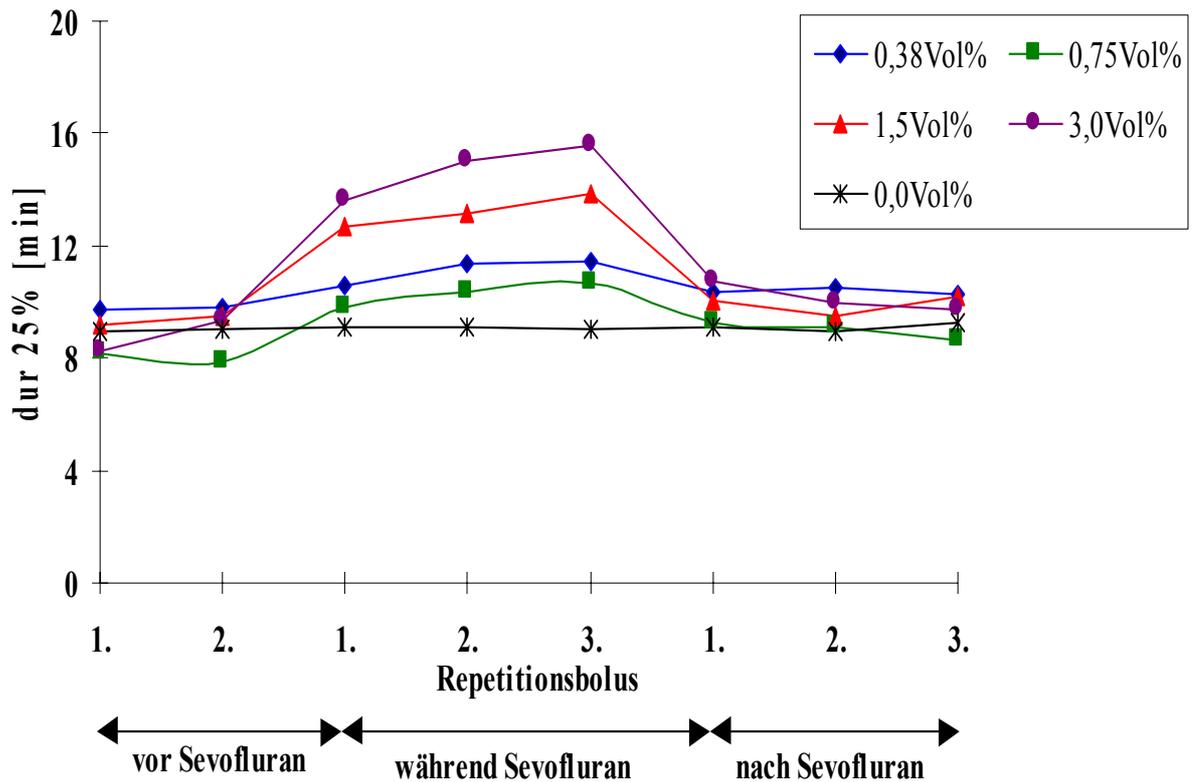
Mittelwert \pm Standardabweichung der Wirkdauer während der Auswaschphase für die fünf Gruppen

Die relative Verlängerung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus durch Sevofluran bildet sich nach Beendigung der Sevofluranzufuhr innerhalb weniger Minuten zurück. Bereits ab dem zweiten Intervall nach Sevofluraninhalation ist die Wirkdauer vergleichbar lang wie die in der Ausgangsphase.

Abbildung 3 fasst noch mal die Veränderungen der Wirkdauer während und nach Sevofluraninhalation zusammen. Besonders auffällig ist die Konzentrationsabhängigkeit und die

prompte Reaktion der Wirkdauer auf Beginn der Sevofluranzufuhr, bzw. Beendigung derselben.

Abb.3: Veränderung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus während und nach Sevofluraninhalation



4.2.5 Erholung

Nach dem achten Repetitionsintervall begann bei $T_1=25\%$ die spontane neuromuskuläre Erholung. Es wurde kein Atracurium mehr verabreicht. Alle Patienten erholten sich spontan von der neuromuskulären Blockade und konnten spätestens 15min postoperativ extubiert werden. Zu diesem Zeitpunkt zeigten die Patienten keine Hinweise für eine neuromuskuläre Restblockade. Die Atemmechanik war klinisch suffizient, sie konnten den ausgestreckten Arm, bzw. den Kopf länger als fünf Sekunden hochhalten und die Hand kräftig drücken.

5 Diskussion

Unsere Untersuchung zeigte, daß Sevofluran die klinische Wirkdauer des Atracuriums verlängert. Dieser Effekt ist konzentrationsabhängig, so verlängert 0,38Vol% Sevofluran die klinische Wirkdauer nur um 16%, während 3,0Vol% Sevofluran zu einer Verlängerung von 74% führt. Sevofluran bewirkt außerdem eine signifikante Verstärkung der maximalen neuromuskulären Blockade, jedoch unabhängig von der verwendeten Sevoflurankonzentration. Die Verlängerung der Wirkdauer war bereits nach 10-15 Minuten in vollem Ausmaß zu sehen, die Wirkdauer war ab dem zweiten Intervall der Inhalationsphase konstant. Ebenso schnell verkürzte sich die Wirkdauer auf Ausgangswerte, nachdem die Sevofluranzufuhr unterbrochen wurde. Nach 9-11 Minuten war die Intervallzeit ab dem zweiten Repetitionsbolus in der Auswaschphase konstant.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die klinische Wirkdauer des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Atracurium innerhalb weniger Minuten durch Zufuhr bzw. Eliminierung des volatilen Anästhetikums Sevofluran in konzentrationsabhängiger Art und Weise verändert werden kann.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Initialdosis

Alle Patienten bekamen, um rasch gute Intubationsbedingungen zu erzielen, die von Basta und Mitarbeitern empfohlene zweifache ED₉₅ von 0,4mg/kg Atracurium (Basta 1982, S. 727)

Die Wirkdauer eines Atracuriumbolus ist dosisabhängig (Basta 1982, S. 727; Payne 1981, S. 51). Unter Berücksichtigung dieser Dosisabhängigkeit, kann der von uns erhobene Mittelwert der dur_{25%} (29,2 min nach 0,4mg/kg Atracurium) verglichen werden mit den Ergebnissen von Gramstad und Mitarbeitern (27,6 min nach einem Atracuriumbolus von 0,33mg/kg)

(Gramstad 1982, S. 649). Das erreichte Blockmaximum fiel mit durchschnittlich 95% etwas geringer aus als bei Gramstad und Mitarbeitern mit 98,5% (Gramstad 1982, S. 649).

5.1.2 Veränderung der neuromuskulären Blockade durch Sevofluran

Es ist bekannt, daß volatile Anästhetika die neuromuskulär blockierende Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien verstärken. Auch für Sevofluran ist über eine solche Wirkverlängerung und Wirkverstärkung berichtet worden (Kurahashi 1996, S. 945; Morita 1994, S. 466; Saitoh 1993, S. 443; Taivainen 1995, S. 1048; Vanlinthout 1996, S. 392; Wulf 1998, S. 311). Dabei ist die Verstärkung der neuromuskulären Blockade jeweils nur für eine Konzentration von Sevofluran untersucht worden. Wie bereits von Kurahashi und Mitarbeitern herausgestellt, ist der konzentrationsabhängige Effekt der Wirkverstärkung durch Sevofluran von besonderem Interesse (Kurahashi 1996, S. 945). Interessant ist ferner die Kinetik, mit der sich die synergistische Wirkung der volatilen Anästhetika auf die neuromuskuläre Transmission etabliert, bzw. wie schnell sie wieder verschwindet.

5.1.2.1 Verlängerung der Wirkdauer

5.1.2.1.1 Konzentrationsabhängigkeit

Unser Ziel war es, die Verlängerung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus durch unterschiedliche Konzentrationen des kurzwirksamen Inhalationsanästhetikums Sevofluran zu bestimmen. Die Ergebnisse wurden mit der neuromuskulären Wirkung bei totaler intravenöser Anästhesie verglichen. Diese Kontrollgruppe zeigte keine Änderung der Wirkdauer eines Atracuriumbolus im zeitlichen Verlauf. Somit konnten andere Ursachen als Sevofluran für die Wirkverlängerung ausgeschlossen werden. Wir konnten eine Wirkverlängerung durch Sevofluran zeigen, die korreliert mit der applizierten Konzentration. Sevofluran verlängert bereits in der klinisch üblichen Dosierung von 3,0 Vol% die Wirkdauer auf 174%. Abb. 2 zeigt

die relative Verlängerung der Wirkdauer durch Sevofluran. Der Graph läßt vermuten, dass eine weitere Erhöhung über 3,0 Vol% Sevofluran die Wirkungszeiten von Atracurium weniger verlängert. Diese Vermutung wird durch den logarithmischen Verlauf der Kurve bestätigt. Letztlich müßten jedoch noch weitere Untersuchungen mit höheren Konzentrationen folgen.

Der Vergleich mit bisher vorliegenden Publikationen gestaltet sich schwierig. Zum einen finden sich nur wenige Arbeiten, die den Einfluß von Sevofluran auf Atracurium untersucht haben und zum anderen haben die verschiedenen Autoren andere Untersuchungsmethoden gewählt. Vanlinthout und Mitarbeiter untersuchten den Einfluß von Sevofluran auf die Wirkdauer von Atracurium in der Erholungsphase.(Vanlinthout 1996, S. 392) Laut Scholz und Mitarbeiter entspricht 3 Vol% Sevofluran in Luft einem MAC-Wert von 1,5, ebenso wie 1,7 Vol% in 70% N₂O (Scholz 1997, S. 18). Wir erhielten eine Verlängerung der Wirkdauer unter 3 Vol% Sevofluran auf 174%. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der von Vanlinthout beobachteten Verlängerung des Recovery unter Sevofluran (1,7Vol% in 70% N₂O) auf 176%.

Wulf und Mitarbeiter konnte keine signifikante Verlängerung der Wirkdauer von Cisatracurium unter Sevofluran beobachten. Eine Erklärung dafür ist, daß die Wirkdauer abhängig ist von der applizierten Muskelrelaxansdosis, und daß die Patienten in seiner Arbeit unterschiedliche Konzentrationen von Cisatracurium erhalten haben, um mindestens T1=95% zu erreichen (Wulf 1998, S. 311).

5.1.2.1.2 Zeitlicher Aspekt

Interessant war die Beobachtung, daß die Wirkdauer bereits nach der zweiten Repetitionsdosis in Anwesenheit von Sevofluran konstant blieb. Das bedeutet, daß bereits nach 10 bis 15 Minuten ein Äquilibrium zwischen dem Muskelkompartiment und der endexpiratorischen Konzentration des Sevoflurans erreicht ist. Dies könnte mit dem niedrigen Blut/Gas-

Verteilungskoeffizienten bzw. dem niedrigen Gewebe/Blut-Verteilungs-koeffizienten des Sevoflurans erklärt werden (Strum 1987, S. 655).

Nach Beendigung der Sevofluranzufuhr war bereits mit dem zweiten Intervall der Auswaschphase die Intervallzeit konstant, die aufgezeichneten Werte waren vergleichbar mit den Werten in der Ausgangsphase. Die Verlängerung der neuromuskulären Blockade durch Sevofluran ist somit innerhalb von 9 bis 11 Minuten vollständig zurückgebildet. Dieses Phänomen könnte ebenso auf die niedrigen Verteilungskoeffizienten zurückgeführt werden.

5.1.2.2 Verstärkung des Blockmaximums

Eine weitere Zielsetzung war die Verstärkung des Blockmaximums durch Sevofluran zu untersuchen. Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, daß in Anwesenheit von Sevofluran die ED₉₅ von Atracurium oder anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien reduziert werden kann, und daß die Dosis-Wirkungskurve im Vergleich zur Kontrollgruppe nach links verschoben ist. (Morita 1994, S. 466; Taivainen 1995, S. 1048; Vanlinthout 1996, S. 392; Wulf 1998, S. 311). So konnte Vanlinthout und Mitarbeiter zeigen, daß die ED₉₅ für Atracurium durch 1,5 MAC Sevofluran auf 59% im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert werden konnte. Wir konnten jedoch nur eine geringgradige Verstärkung des Blockmaximums während der Inhalationsphase zeigen, ohne Korrelation zur applizierten Sevoflurankonzentration. In unserer Untersuchung war der Effekt auf die Tiefe der neuromuskulären Blockade weniger ausgeprägt. Das lag sicherlich an dem gewählten Studiendesign mit einem Ausgangswert einer bereits 75%-igen neuromuskulären Blockade, die keine allzu großen relativen Veränderungen mehr zuließ.

5.1.3 Mechanismus der Wirkverstärkung

Im Verlauf der neuromuskulären Übertragung, die in der Einleitung beschrieben wird, sind mehrere Angriffspunkte der volatilen Anästhetika denkbar. Möglicherweise induzieren sie eine relaxierende Wirkung präsynaptisch im Bereich des ZNS (Gergis 1972, S. 630; Stanec 1984, S. 609). Andere Untersuchungen belegen einen postsynaptischen Effekt: Das durch Azetylcholin hervorgerufene Depolarisationspotential war unter Inhalationsanästhetika reduziert (sogenannte Desensibilisierung) (Waud 1975, S. 278; Waud 1979, S. 107). Auch Kreislaufeffekte können den Synergismus erklären, indem durch die vasodilatierende Wirkung der Narkosegase eine höhere Relaxansdosis am Wirkort resultiert (Vitez 1974, S. 55).

Einen großen Fortschritt für die Erforschung der Wirkung von Inhalationsanästhetika an der neuromuskulären Endplatte erbrachten die Patch-clamp Untersuchungen des nikotinergen Azetylcholinrezeptors. Scheller und Mitarbeiter konnte zeigen, daß Isofluran und Sevofluran konzentrationsabhängig sowohl den offenen als auch den geschlossenen Ionenkanal beeinflussen. Sie vermutet mindestens zwei verschiedene zugrundeliegende Interaktionen am Kanalprotein (Scheller 1997, S. 24). Anästhetika können den offenen Ionenkanal „verstopfen“, oder die Konfiguration des Rezeptors ändern, so daß der Ionenkanal nicht mehr passiert werden kann (allosterischer Effekt) (Dilger 1994, S. 40; Franks 1984, S. 600).

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Patienten

In die Studie wurden nur Patienten der ASA-Klassifikation I und II aufgenommen, somit lagen keine systemischen Erkrankungen vor. Das Körpergewicht durfte vom Broca-Index (Gewicht [kg] = Größe [cm] - 100) um nicht mehr als 20% abweichen, da bei Unter- bzw. Übergewichtigen die Dosierung des Atracuriums nach Körpergewicht unzuverlässig ist (Blobner 1994, S.). Die Mehrheit der Frauen in unserer Studie – 33 Frauen gegen 2 Männer – ergab

sich dadurch, daß die Messungen überwiegend im gynäkologischem OP stattfanden. Damit wurde eine Auswahl besonders gesunder und weiblicher Patienten getroffen, was eine Einschränkung unserer Ergebnisse auf solche Patienten erfordert. Bei Männern bzw. bei kränkeren oder adipösen Patienten ist jedoch nicht mit einem grundsätzlich unterschiedlichem Ergebnis zu rechnen, allenfalls kann das Ausmaß der Verlängerung der Atracuriumboli anders ausfallen.

Der PetCO₂ sollte im Bereich von 34-38mmHg liegen, um die pH-abhängige Hofmann Elimination nicht zu beeinflussen. Somit konnte eine Veränderung der klinischen Wirkdauer durch eine veränderte Pharmakokinetik des Atracuriums ausgeschlossen werden (Basta 1982, S. 727; Payne 1981, S. 51)

5.2.2 Studiendesign

Es gibt zwei verschiedene Möglichkeiten eine Interaktionsstudie zwischen Muskelrelaxanzien und Inhalationsanästhetika durchzuführen. Eine Variante ist, kumulative Dosen eines Muskelrelaxans zu applizieren, um eine bestimmte neuromuskuläre Blockade zu erreichen. Diese wird dann üblicherweise aufrechterhalten, indem das Muskelrelaxans als Infusion kontinuierlich zugeführt wird. Die Wirkverstärkung wird dabei durch Dosis-Wirkungskurven des Muskelrelaxans dargestellt. Vergleicht man zwei Gruppen miteinander, die eine mit und die andere ohne einem volatilen Anästhetikum, zeigt sich eine Linksverschiebung der Kurve in der Gruppe unter Narkosegas. Wir haben uns für ein Modell entschieden, bei dem mehrere Repe-titionsdosen des Muskelrelaxans verabreicht werden, sobald sich die neuromuskuläre Blockade auf T1=25% erholt hat. Die klinische Wirkdauer bzw. die erreichte maximale neuromuskuläre Blockade kann dann unter verschiedenen Bedingungen beurteilt werden. Wir konnten damit die Veränderung der klinischen Wirkdauer mit Beginn der Inhalationsanästhesie, bzw. mit deren Beendigung untersuchen.

Ein Vorteil dieser Methode liegt in dem näheren Praxisbezug. In der Praxis bekommt der Patient eine Initialdosis und erhält Nachinjektionen des Muskelrelaxans, falls es chirurgisch erforderlich ist. Ein weiterer Vorteil bietet das Wegfallen der interindividuellen Störgrößen, da die relative Veränderung der klinischen Wirkdauer durch volatile Anästhetika an einem Patienten bestimmt wird. Außerdem kann man mit diesem Modell die Kinetik der Wirkverstärkung durch Sevofluran sehr gut nachvollziehen.

5.2.3 Neuromuskuläre Funktion

Die verwendete Elektromyographie leitet die der Muskelkontraktion vorausgehenden Muskelaktionspotentiale ab, erfaßt also nur die Vorgänge bis einschließlich der Depolarisation der Muskelfibrillenmembran und nicht die weiteren intrazellulären Abläufe. Diese werden durch die Mechanomyographie erfaßt, die für wissenschaftliche Fragestellungen empfohlen wird. (Viby Mogensen 1996, S. 70). In zahlreichen Untersuchungen wurde gezeigt, daß bei Patienten ohne neuromuskuläre Erkrankungen die beiden Meßmethoden gut miteinander korrelieren, ohne jedoch identische Meßwerte zu ergeben (Mellinghoff 1989, S. 58). Da in unserer Studie die Verstärkung der neuromuskulären Wirkung eines Atracuriumbolus durch unterschiedliche Konzentrationen von Sevofluran bestimmt wurde, und nicht absolute Werte, haben wir uns für die Elektromyographie entschieden, die weniger anfällig ist auf mechanische Störgrößen.

Verwendet wurde die Train-of-Four-Stimulation (Vierfachreizung), das in der Klinik am häufigsten verwendete Reizmuster. Mit einer Serie von vier supramaximalen Einzelreizen, die im Abstand von 0,5 Sekunden aufeinanderfolgen, wird der periphere Nerv stimuliert. Der gegenwärtig empfohlene Mindestabstand zwischen zwei TOF-Stimulationen von 12s wurde eingehalten (Viby Mogensen 1996, S. 70). Bei dieser Frequenz gilt die erste Reizantwort (T1) jeweils als unbeeinflusst von der vorhergegangenen Viererserie.

Eine Veränderung des Hautleitungswiderstands an den Stimulationselektroden durch Absinken der Körpertemperatur wurde durch entsprechende Wärmemaßnahmen verhindert.

5.3 Schlußfolgerung

Die Effekte des Sevoflurans auf die neuromuskuläre Transmission sind konzentrationsabhängig. Sie treten rasch auf und verschwinden ebenso schnell wieder. Dies hat zur Folge, daß durch Erhöhung der Sevoflurankonzentration nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien gespart werden können, und daß durch die gute Steuerbarkeit des Sevoflurans das Risiko der Restrelaxierung vermindert werden kann.

6 Zusammenfassung

Volatile Anästhetika verstärken die Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Inwieweit die Wirkverstärkung von der verwendeten Konzentration des Narkosegases abhängt, ist ebenso unbekannt, wie Kenntnisse über die Kinetik dieser Wirkverstärkung. In der vorliegenden Arbeit wurde die Veränderung der klinischen Wirkdauer eines Repetitionsbolus von Atracurium durch verschiedene Sevoflurankonzentrationen untersucht. Außerdem wurde beobachtet, wie schnell sich der Effekt des Sevoflurans auf die Wirkdauer etabliert und wie schnell er wieder verschwindet.

Zu diesem Zweck wurden 35 Patienten in fünf Gruppen eingeteilt. Eine Kontrollgruppe erhielt kein Sevofluran, die anderen vier Gruppen unterschiedliche Sevoflurankonzentrationen: 0,38 Vol%, 0,75 Vol%, 1,5 Vol% oder 3,0 Vol%. Nach einer Initialdosis von 0,4 mg/kg Atracurium wurde mit 0,05 mg/kg Atracurium immer dann repetiert, wenn sich die neuromuskuläre Blockade auf 75% erholt hat. Das Intervall zwischen zwei Repetitionsboli wurde gemessen. Zweimal wurde die Wirkdauer ohne Sevofluran bestimmt, anschließend dreimal mit der entsprechenden Sevoflurankonzentration und am Ende dreimal ohne Sevofluran.

Sevofluran verlängert die klinische Wirkdauer von Atracurium signifikant ($174\% \pm 18$ bei 3,0 Vol% Sevofluran). Die Verlängerung war korreliert mit der verwendeten Sevoflurankonzentration ($r = 0,88$). Die Verlängerung der Wirkdauer war bereits nach circa 10 Minuten Sevofluraninhalation in vollem Ausmaß zu sehen. Ebenso schnell bildete sich die Verlängerung nach Beendigung der Sevofluranzufuhr auf Ausgangswerte zurück.

Die konzentrationsabhängige Wirkung von Sevofluran auf die neuromuskuläre Blockade durch Atracurium legt eine Wechselwirkung beider Substanzen am Azetylcholinrezeptor nahe. Der schnelle Eintritt bzw. die rasche Erholung des Sevofluraneffekts auf die neuromuskuläre Blockade kann auf die niedrigen Verteilungskoeffizienten zurückgeführt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Basta, S.J., Savarese, J.J., Sunder, N., Gionfriddo, M., Cloutier, G., Lineberry, C., Cato, A.E.: Clinical Pharmacology of Atracurium Besylate (BW 33A): A New Non-depolarizing Muscle Relaxant. *Anesth Analg* 61 (1982): 723 - 729

2. Bito, H., Ikeda, K.: Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime. *Br J Anaesth* 74 (1995): 667-669

3. Blobner, M., Felber, A.R., Schneck, H.J., Jelen-Esselborn, S.: Zur Dosis-Wirkungsbeziehung von Atracurium bei unter-, normal- und übergewichtigen Patienten. *AINS* 29 (1994): 338-342

4. Dilger, J.P., Vidal, A.M., Mody, H.I., Liu, Y.: Evidence for direct actions of general anesthetics on an ion channel protein. A new look at a unified mechanism of action. *Anesthesiology* 81 (1994): 431-442

5. Fragen, R.J., Dunn, K.L.: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane with and without nitrous oxide in elderly versus young adults. *J Clin Anesth* 8 (1996): 352-356

6. Franks, N.P., Lieb, W.R.: Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? *Nature* 310 (1984): 599-601

7. Frink, E.J., Jr., Malan, T.P., Jr., Isner, R.J., Brown, E.A., Morgan, S.E., Brown, B.R., Jr.: Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 80 (1994): 1019-1025

8. Gergis, S.D., Dretchen, K.L., Sokoll, M.D., Long, J.P.: Effect of anesthetics on acetylcholine release from the myoneural junction. *Proc Soc Exp Biol Med* 141 (1972): 629-631
9. Gramstad, L., Lilleaasen, P.: Dose-response relation for atracurium, ORG NC 45 and pancuronium. *Br J Anaesth* 54 (1982): 647-651
10. Hughes, R., Chapple, D.J.: The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 53 (1981): 31-44
11. Karis, J.H., Gissen, A.J., Nastuk, W.L.: Mode of action of diethyl ether in blocking neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 27 (1966): 42-51
12. Kurahashi, K., Maruta, H.: The effect of sevoflurane and isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium continuous infusion. *Anesth Analg* 82 (1996): 942-947
13. Mellinshoff, H., Diefenbach, C., Arhelger, S., Buzello, W.: Mechanomyographie und Elektromyographie - zwei konkurrierende Methoden der Relaxometrie unter Verwendung von Vecuronium. *Anasth Intensivther Notfallmed* 24 (1989): 57-59
14. Morio, M., Fujii, K., Satoh, N., Imai, M., Kawakami, U., Mizuno, T., Kawai, Y., Ogasawara, Y., Tamura, T., Negishi, A., et al.: Reaction of sevoflurane and its degradation products with soda lime. Toxicity of the byproducts. *Anesthesiology* 77 (1992): 1155-1164
15. Morita, T., Tsukagoshi, H., Sugaya, T., Yoshikawa, D., Fujita, T.: The effects of sevoflurane are similar to those of isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium. *Br J Anaesth* 72 (1994): 465-467
16. Payne, J.P., Hughes, R.: Evaluation of atracurium in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 53 (1981): 45-54

17. Saitoh, Y., Toyooka, H., Amaha, K.: Relationship between post-tetanic twitch and single twitch response after administration of vecuronium. *Br J Anaesth* 71 (1993): 443-444
18. Scheller, M., Bufler, J., Schneck, H., Kochs, E., Franke, C.: Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic acetylcholine receptor channels in micromolar concentrations. *Anesthesiology* 86 (1997): 118-127
19. Scholz, J., Tonner, P.H.: Kritische Bewertung der neuen Inhalationsanasthetika Desfluran und Sevofluran. *Anaesthesiol Reanim* 22 (1997): 15-20
20. Schuh, F.T.: Differential increase in potency of neuromuscular blocking agents by enflurane and halothane. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21 (1983): 383-386
21. Stanec, A., Baker, T.: Prejunctional and postjunctional effects of tubocurarine and pancuronium in man. *Br J Anaesth* 56 (1984): 607-611
22. Stenlake, J.B.: Molecular interactions at the cholinergic receptor in neuromuscular blockade. *Prog Med Chem* 16 (1979): 257-286
23. Strum, D.P., Eger, E.I., 2nd: Partition coefficients for sevoflurane in human blood, saline, and olive oil. *Anesth Analg* 66 (1987): 654-656
24. Taivainen, T., Meretoja, O.A.: The neuromuscular blocking effects of vecuronium during sevoflurane, halothane and balanced anaesthesia in children. *Anaesthesia* 50 (1995): 1046-1049
25. Vanlinthout, L.E.H., Booij, L.H.D., Van Egmond, J., Robertson, E.N.: Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by

vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 76 (1996): 389-395

26. Viby Mogensen, J., Engbaek, J., Eriksson, L., Gramstad, L., Jensen, E., Jensen, F., Koscielniak-Nielsen, Z., Skovgaard, L., Ostergaard, D.: Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 40 (1996): 59-74

27. Vitez, T.S., Miller, R.D., Eger, E.I.d., Van Nyhuis, L.S., Way, W.L.: Comparison in vitro of isoflurane and halothane potentiation of d-tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology* 41 (1974): 53-56

28. Wallin, R.F., Regan, B.M., Napoli, M.D., Stern, I.J.: Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent. *Anesth Analg* 54 (1975): 758-766

29. Waud, B.E., Waud, D.R.: The effects of diethyl ether, enflurane, and isoflurane at the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 42 (1975): 275-280

30. Waud, B.E., Waud, D.R.: Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. *Anesthesiology* 50 (1979): 103-110

31. Wulf, H., Kahl, M., Ledowski, T.: Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 80 (1998): 308-312

Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. E. Kochs, Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die zur Verfügung gestellten Rahmenbedingungen und die Unterstützung innerhalb der Klinik bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Blobner, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die Überlassung des Themas und die stets gewährte Unterstützung, nicht nur bei der praktischen Durchführung der Studie, sondern auch bei der Ausarbeitung. Durch diese Arbeit wurde mein Interesse für die weitere wissenschaftliche Tätigkeit geweckt.

Ganz herzlich danke ich Frau Dr. med. R. Mann und Herrn Dr. med. R. Busley, die durch die jahrelange Betreuung wesentlichen Anteil am Gelingen der Arbeit hatten.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Bettina Elisabeth Jungwirth

Geburtsdatum: 15. Mai 1975

Geburtsort: Obernzell

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1981-1985 Grundschule Untergriesbach

1985-1994 Gymnasium Untergriesbach

1994 Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

11/1994-08/1996 Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität Regensburg

08/1996 Ärztliche Vorprüfung

11/1996-11/2000 Klinischer Studienabschnitt an der Technischen Universität München

08/1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

08/1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

11/2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf:

Seit 01/2001 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München