

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

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

Vergleich der Wirksamkeit von Sugammadex und Neostigmin im Bezug auf die Reversierung Rocuronium- bzw. Vecuronium induzierter neuromuskulärer Restblockaden

Astrid Ziegler

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. apl. Prof. Dr. M. Blobner

2. Univ. – Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 08.02.2010 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.12.2010
angenommen.

1.	Einleitung	5
1.1	Bedeutung der Muskelrelaxanzien	5
1.2	Neuromuskuläre Übertragung	6
1.3	Muskelrelaxanzien	8
1.3.1	Pharmakologische Kenngrößen von Muskelrelaxanzien	8
1.3.2	Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien	9
1.4	Reversierung der neuromuskulären Blockade	13
1.4.1	Reversierung durch indirekte Antagonisten	13
1.4.2	Cyclodextrine – Reversierung durch Enkapsulierung	15
2	Fragestellung	19
3	Patienten und Methoden	20
3.1	Patienten und Studiendesign	20
3.1.1	Einschlusskriterien	21
3.1.2	Ausschlusskriterien	21
3.2	Anästhesie	22
3.3	Monitoring	24
3.3.1	Narkose- und Messgeräte	24
3.3.2	Datenerfassung	24
3.4	Studienablauf	26
3.5	Statistik	29
4	Ergebnisse	30
4.1	Demographische Daten	30
4.2	Hämodynamische Daten	31
4.3	Neuromuskuläre Reversierung und Erholung	34
4.3.1	Ausgangsphase und neuromuskuläre Reversierung	34
4.3.2	Dauer der neuromuskulären Erholung	34
4.3.3	Dauer der neuromuskulären Erholung in Abhängigkeit vom Muskelrelaxans	39
5	Diskussion	40
5.1	Methode	40
5.1.1	Studiendesign	40
5.1.2	Neuromuskuläres Monitoring	41
5.2	Hämodynamische Wirkung	43
5.3	Neuromuskuläre Daten	45

5.4	Ausblick	49
6	Zusammenfassung	50
7	Literaturverzeichnis	52
8	Abbildungsverzeichnis	59
9	Danksagung	60
10	Lebenslauf	61

Verwendete Abkürzungen

ANOVA	Analysis of Variance
ASA	American Society of Anesthesiologists
BP	Blood pressure (Blutdruck)
DAP	Diastolischer arterieller Druck
EKG	Elektrokardiogramm
etCO ₂	Endtidales Kohlendioxid
HAES	Hydroxyethylstärke
HR	Heart rate (Herzfrequenz)
KG	Körpergewicht
MAP	Mittlerer arterieller Druck
n	Anzahl
Neo	Neostigmin
Roc	Rocuronium
SAP	Systolischer arterieller Druck
SGX	Sugammadex
T0	Referenzwert der akzeleromyographischen Ableitung
T1	Messwert der akzeleromyographischen Ableitung
Vec	Vecuronium
ZNS	Zentrales Nervensystem

Verwendete Masseinheiten

cm	Zentimeter
µg	Mikrogramm
h	Stunde
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
l	Liter
mA	Milliampere
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
nm	Nanometer
s	Sekunde
Vol%	Volumenprozent

1. Einleitung

1.1 Bedeutung der Muskelrelaxanzen

Muskelrelaxanzen gehören neben Analgetika und Hypnotika zu den elementaren Säulen der modernen Anästhesie. Sie werden im Rahmen des Konzeptes der balancierten Anästhesie routinemäßig eingesetzt. Durch die reversible medikamentöse Paralyse der Skelettmuskulatur tragen sie dazu bei, die operativen Bedingungen zu verbessern und Larynxtraumata bei Intubationen zu verringern (Fuchs- Buder, 2001, S.53; Mencke et al., 2003, S.1051). In deutlich geringerem Maße werden Muskelrelaxanzen in Kombination mit Sedativa und Analgetika in der Intensivmedizin eingesetzt, um die maschinelle Beatmung zu erleichtern und bei Bedarf eine völlig Ruhigstellung des Patienten zu erzielen.

1.2 Neuromuskuläre Übertragung

Eine motorische Einheit wird gebildet aus dem Axon eines motorischen Nervs und dem von ihm innervierten Muskelfasern. 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. Hier findet die Erregungsübertragung vom peripheren Nerven auf die Skelettmuskelfaser statt (Lippert, 1999, S.322).

Um Signale des Nervs auf den Muskel zu übertragen, benötigt man Botenstoffe. Der physiologische Transmitter an der neuromuskulären Endplatte ist Acetylcholin. Dieses wird in den terminalen Nervenendigungen synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Wenn ein Aktionspotential das terminale Nervenende erreicht, entleeren Vesikel Acetylcholin in den synaptischen Spalt. Acetylcholin diffundiert innerhalb von 0,1 s durch den etwa 20-50 nm breiten synaptischen Spalt und bindet an postsynaptische Acetylcholinrezeptoren der Muskeloberfläche. Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um Glykoproteine, die aus fünf Untereinheiten (zwei α - und je einer β -, δ - und ϵ - Untereinheit) bestehen und rosettenförmig einen zentralen Ionenkanal (Ionophore) bilden. Binden zwei Acetylcholinmoleküle an die beiden α - Untereinheiten öffnet sich die Ionophore und entsprechend dem Konzentrationsgradienten strömen Natrium- und Kalziumionen in die Zelle bzw. Kaliumionen nach extrazellulär. Werden so viele Ionenkanäle geöffnet, dass das Schwellenpotential der Endplatte erreicht wird, kommt es zur Depolarisation der Muskelmembran und schließlich zur Kontraktion der Skelettmuskelfaser. Dabei genügen bereits 10% geöffnete Rezeptoren zur Auslösung eines Aktionspotentials. Sobald sich mindestens ein Molekül Acetylcholin vom Rezeptor löst, schließt sich der Ionenkanal wieder. Acetylcholin wird innerhalb 1 ms im synaptischen Spalt durch die Acetylcholinesterase zu Acetat und Cholin gespalten. Diese Spaltprodukte werden in das präsynaptische Nervenende aufgenommen und können dort zu Acetylcholin resynthetisiert werden.

Auch an der präsynaptischen Membran des Axons finden sich Acetylcholinrezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren durch Acetylcholin

führt zu einer vermehrten Bereitstellung von Azetylcholinvesikeln und somit Freisetzung von Azetylcholin im Sinne einer positiven Rückkopplung. Auf diese Weise kann auch bei sehr hohen Impulsraten des motorischen Nervs ausreichend viel Azetylcholin freigesetzt und eine frühzeitige Erschöpfung der Transmitterausschüttung vermieden werden (Blobner et al., 2004, S.328-330).

1.3 Muskelrelaxanzien

Angriffspunkt der Muskelrelaxanzien ist der postsynaptische Azetylcholinrezeptor. Muskelrelaxanzien binden an den Azetylcholinrezeptor und blockieren diesen für den physiologischen Transmitter Azetylcholin. Somit kann ein ankommendes Aktionspotential nicht auf den Muskel übertragen werden, d.h. die nachfolgende Muskelkontraktion bleibt aus. Der Muskel ist relaxiert.

1.3.1 Pharmakologische Kenngrößen von Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxanzien unterscheiden sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Muskel hinsichtlich ihres Wirkungseintritts, maximalen Effekts und der Dauer der neuromuskulären Blockade. Mit der Durchführung klinischer Funktionstests lässt sich die klinische und pharmakologische Antwort auf ein Muskelrelaxans bestimmen. Hierbei ist vor Beginn eines Tests die Bestimmung der supramaximalen Stimulationshöhe von entscheidender Bedeutung, um zu gewährleisten, dass alle Nervenfasern durch die neuronale Reizung erfasst werden. Die supramaximale Stimmulationsstromstärke ist definiert als die Stromstärke, ab welcher- trotz weiterer Zunahme derselben – die Reizantwort des Muskels nicht weiter steigt. Die Reizantwort bei Abwesenheit eines neuromuskulären Blocks wird mit 100% definiert; d.h. 0% entspricht einer kompletten Paralyse. Folgende Variablen charakterisieren weiterhin die Wirkung eines Muskelrelaxans:

Effektivitätsdosis (ED_x): Bei der ED_x handelt es sich um die Dosis eines Muskelrelaxans, die eine Hemmung der neuromuskulären Überleitung um x % des Ausgangswertes bewirkt. Die ED 95 ist somit die benötigte Menge an Muskelrelaxans, die für eine 95% Unterdrückung der Reizantwort erforderlich ist.

Potenz: Die Potenz eines Muskelrelaxans wird durch die Effektivitätsdosis (ED_x) beschrieben.

Onset: Als onset (Anschlagszeit) bezeichnet man das Intervall von der Injektion des Relaxans bis zur Ausprägung der maximalen neuromuskulären Blockade.

Recovery index: Der recovery index (Erholungsindex) beschreibt die Abklinggeschwindigkeit eines Muskelrelaxans. Er ist definiert als die Zeit, welche die Reizantwort benötigt, um sich nach kompletter neuromuskulärer Blockade (T₁=0%) von 25% auf 75% zu erholen.

T_x (twitch): Die Reizantwort zu einem bestimmten Zeitpunkt x.

TOF - Ratio: Die TOF - Ratio stellt das Verhältnis der vierten (T₄) zur ersten Reizantwort (T₁) dar und beträgt beim nichtrelaxierten Muskel 1.

1.3.2 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien, Abkömmlinge des seit Jahrhunderten bekannten indianischen Pfeilgifts Curare, entfalten ihre Wirkung, indem sie mit Acetylcholin kompetitiv um die Bindungsstellen des Acetylcholinrezeptors konkurrieren. Nach ihrer Bindung an postsynaptische Acetylcholinrezeptoren kommt es weder zur Öffnung des Ionenkanals noch zur Depolarisierung der Endplatte. Ihre Wirkung beruht auf der Verdrängung

des physiologischen Transmitters Azetylcholin vom Rezeptor. Sie besitzen demzufolge keine intrinsische Aktivität. Ob nun Azetylcholin oder Muskelrelaxans an den Rezeptor bindet, hängt von der jeweiligen Konzentration der beiden Substanzen im synaptischen Spalt ab. Sobald das Muskelrelaxans aus dem neuromuskulären Spalt diffundiert, steigt die Wahrscheinlichkeit für Azetylcholin, an den Rezeptor zu binden und die Wirkung des nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans am Rezeptor nimmt ab (Lee, 2003, S.152). Zusätzlich blockieren nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien die präsynaptischen Azetylcholinrezeptoren und verringern dadurch den Nachschub an Azetylcholin, die neuromuskuläre Übertragung ermüdet. Dieses Ermüdungsphänomen, auch Fading genannt, hängt sowohl von der Relaxanskonzentration als auch von der Impulsrate des Nerven ab.

1.3.2.1 Vecuronium

Vecuronium zählt innerhalb der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien zur Gruppe der Aminosterioide. Bei physiologischem pH liegt Vecuronium monoquaternär vor, da das zweite Amin protoniert ist und deshalb ungeladen als tertiäres Amin vorliegt (Blobner et al., 2004, S.333). Damit verbunden sind eine höhere Lipophilie, kürzere Wirkdauer und der Verlust der vagolytischen Effekte. Vecuronium gehört zu den mittellang wirksamen Muskelrelaxanzien. Die ED 95 beträgt 0,05 mg/kg KG. Nach Injektion der 2fachen ED 95 werden nach zwei bis drei Minuten gute Intubationsbedingungen erreicht. Die klinische Wirkdauer von Vecuronium beträgt ca. 40 Minuten. Mit einer vollständigen Erholung der neuromuskulären Blockade ist nach 50 bis 70 Minuten zu rechnen (Naguib, 2005, S.492). Die Elimination von Vecuronium erfolgt aufgrund seiner guten Lipidlöslichkeit hauptsächlich hepatobiliär (60-80%), weshalb es bei Leberinsuffizienz zu einer Wirkungsverlängerung kommen kann. Bis zu 25% der Substanz werden jedoch unverändert über die Niere ausgeschieden. Nach Aufnahme von Vecuronium entstehen in der Leber durch Deazetylierung zusätzlich drei Metabolite mit neuromuskulär blockierender Wirkung, die gegenüber der Ausgangssubstanz verzögert

eliminiert werden. Klinische Bedeutung erlangt diese verzögerte Elimination im Rahmen der längerfristigen Anwendung von Muskelrelaxanzien auf der Intensivstation, bei der es zur Kumulation der Metabolite und dadurch zu verlängerten Abklingzeiten des neuromuskulären Blocks kommen kann (Hunter, 1996, S.482).

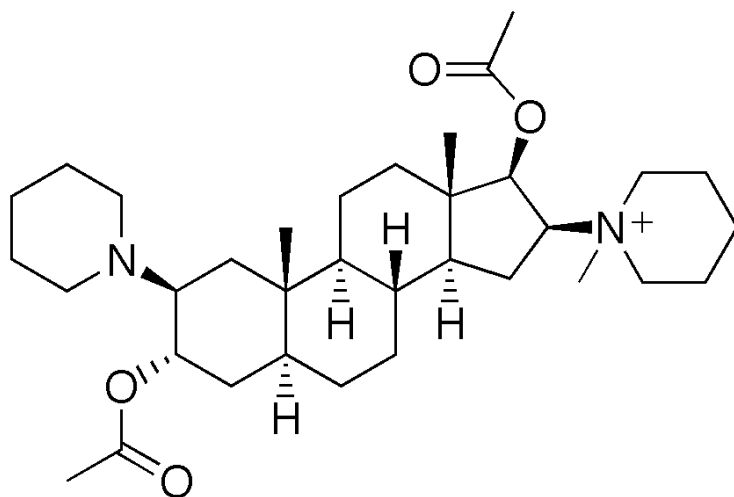


Abbildung 1: Strukturformel Vecuronium

1.3.2.1 Rocuronium

Bei Rocuronium handelt es sich um ein dem Vecuronium strukturverwandtes, monoquaternäres Steroidmuskelrelaxans, welches 1994 in die klinische Anästhesie eingeführt wurde (Hunter, 1996, S.481). Es gilt als mittellang wirksames Muskelrelaxans mit rascher Anschlagszeit. Die klinische Wirkdauer beträgt nach üblicher Dosierung zwischen 35 bis 50 Minuten. Im Gegensatz zu allen anderen nichtdepolarisierenden Relaxanzien erhält man nach Gabe der zweifachen ED 95 (0,6 mg/kg KG) innerhalb von 60 bis 90 Sekunden gute Intubationsbedingungen (Hunter, 1996, S.481). Der Grund dafür ist die geringere neuromuskulär blockierende Potenz von Rocuronium, was sich in einer höheren ED 95 widerspiegelt. Daher ist Rocuronium in höheren Dosierungen (drei- bis vierfache ED 95) für die sogenannte „rapid sequence induction“ von allen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien am besten geeignet. Zudem zeichnet sich Rocuronium durch geringe bis fehlende

kardiovaskuläre Nebenwirkungen und kaum nachweisbare Histaminfreisetzung aus. Die Elimination erfolgt zu 70% in unveränderter Form hepatobiliär. Lediglich 10-30 % der Substanz werden im Urin gefunden (Proost et al., 2000, S.720). Im Gegensatz zu Vecuronium entstehen keine neuromuskulär aktiven Metabolite (Hunter, 1996, S.482). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen muss durch eine verlängerte Eliminationshalbwertszeit mit einer verzögerten Spontanerholung gerechnet werden.

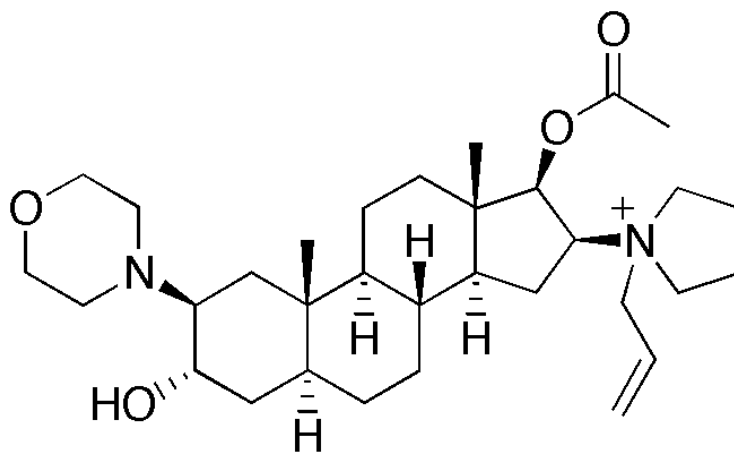


Abbildung 2: Strukturformel Rocuronium

1.4 Reversierung der neuromuskulären Blockade

Muskelrelaxanzien können auch nach Anwendung in klinisch gebräuchlicher Dosierung zu lang anhaltenden Restblockaden führen, die das Risiko postoperativer pulmonaler Komplikationen erhöhen. Untersuchungen haben gezeigt, dass etwa ein Drittel aller Patienten beim Eintreffen im Aufwachraum noch eine neuromuskuläre Restblockade aufweisen (Debaene et al., 2003, S.1044). Die unvollständige neuromuskuläre Erholung gefährdet den Patienten in der postoperativen Frühphase über unterschiedliche Mechanismen. Sie beeinträchtigt sowohl die Atemmuskulatur als auch die Atemregulation mit konsekutiver Hypoventilation. Darüberhinaus hemmt die partielle neuromuskuläre Blockade die Koordination von Larynx- und Pharynxmuskulatur und begünstigt dadurch eine pulmonale Aspiration (Fuchs- Buder, 2006, S.8-10). Insbesondere ältere Patienten nach abdominalen Eingriffen sind davon betroffen (Berg et al. 1997, S.1100). Um derartige Komplikationen zu vermeiden, sollte gegen Operationsende jede bestehende neuromuskuläre Restblockade (TOF Ratio < 0,9) reversiert werden.

1.4.1 Reversierung durch indirekte Antagonisten

Das Prinzip der Reversierung von nichtdepolarisierenden neuromuskulären Blockaden durch indirekte Antagonisten beruht auf der Hemmung des Enzyms Azetylcholinesterase. Dadurch nimmt die Konzentration von Azetylcholin im synaptischen Spalt zu und somit auch die Bindungswahrscheinlichkeit von freien Azetylcholinrezeptoren mit dem eigentlichen Substrat Azetylcholin. Das Muskelrelaxans wird kompetitiv aus der Rezeptorverbindung verdrängt und die Anzahl der freien Muskelrelaxansmoleküle im neuromuskulären Spalt steigt. Auf diese Weise entsteht für das jeweilige Muskelrelaxans ein Konzentrationsgefälle weg von den Wirkorten, weshalb es vermehrt metabolisiert bzw. ausgeschieden werden kann. (Blobner et al., 2004, S.347).

Cholinesteraseinhibitoren blockieren aber nicht nur die Azetylcholinesterase an der neuromuskulären Endplatte. Sie wirken auch an den muskarinergen Rezeptoren des parasympatischen Nervensystems. Diese vermehrte Verfügbarkeit von Azetylcholin an den muskarinergen Rezeptoren ist verantwortlich für eine Reihe von unerwünschten Wirkungen. Davon betroffen sind neben dem Herzkreislaufsystem mit Bradykardie und Hypotension, der Respirationstrakt mit Bronchokonstriktion sowie der Gastrointestinaltrakt mit Hypersalivation und gesteigerter Darmmotilität (Naguib, 2005, S.523). Daher werden Cholinesterasehemmer stets mit Anticholinergika wie Atropin bzw. Glykopyrrolat kombiniert. Leider weisen auch Anticholinergika einige Nebenwirkungen wie beispielsweise Tachykardie und Mundtrockenheit auf. Die am häufigsten verwendeten Anticholinesterasen sind Neostigmin (0,03-0,06 mg/kg KG) und Pyridostigmin (0,2-0,3 mg/kg KG) (Blobner et al., 2004, S.347).

1.4.1.1 Neostigmin

Der Wirkeintritt von Neostigmin nach intravenöser Injektion beträgt ein bis zwei Minuten, wobei der maximal antagonistische Effekt nach fünf bis zehn Minuten eintritt. Die Wirkdauer beträgt 60 Minuten. Aufgrund seiner quaternären Ammoniumstruktur ist Neostigmin weder plazenta- noch ZNS-gängig. Bei Neostigmin handelt es sich um eine ionisierte, wasserlösliche Substanz, die bis zu 80% innerhalb von 24 Stunden über die Niere ausgeschieden wird. Demzufolge erfolgt die renale Elimination bei niereninsuffizienten Patienten verzögert (Naguib, 2005, S.520- 524).

Bei der Verwendung von lang wirksamen Muskelrelaxanzien besteht bei Antagonisierung der Restblockade durch Neostigmin die Gefahr einer Rekurarisation, da die Halbwertszeit von Neostigmin (80 Minuten) kürzer ist als die der verabreichten Muskelrelaxanzien.

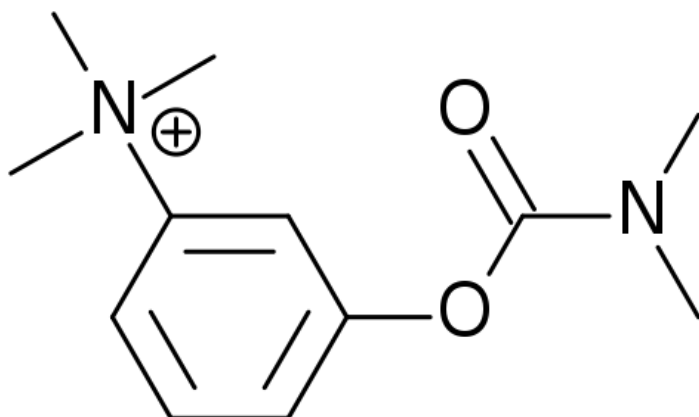


Abbildung 3: Strukturformel Neostigmin

1.4.2 Cyclodextrine – Reversierung durch Enkapsulierung

Cyclodextrine wurden erstmals 1891 von dem französischen Wissenschaftler Villiers als Nebenprodukt bei der Fermentierung von Stärke isoliert. Im Jahre 1903 charakterisierte Schardinger sie als ringförmige Oligosaccharide, die aus sechs (α -Cyclodextrin), sieben (β -Cyclodextrin) oder acht (γ -Cyclodextrin) Glucoseeinheiten bestehen und im Inneren einen Hohlraum bilden (Freudenberg et al., 1938, S.1598; French et al., 1965, S.153). Die nach außen gerichteten Hydroxylgruppen verleihen dem Molekül die hydrophile Ringstruktur. Der zentrale Hohlraum wird durch das Kohlenstoffgerüst und die glycosidischen Sauerstoffatome gebildet, was dem Inneren einen lipophilen Charakter verleiht. Dank dieser Eigenschaften können Cyclodextrine lipophile Moleküle in ihr Inneres einschließen, ohne eine chemische Bindung mit ihnen einzugehen. Gleichzeitig wahren sich nach außen hin den eigenen hydrophilen Charakter. Es entstehen so genannte Wirt -Gast -Komplexe (Brewster et al., 2007, S.648). Treibende Kraft dieser Komplexbildung ist der Austausch der Wassermoleküle im Hohlraum gegen die hydrophoben Gastmoleküle. Dabei entstehen Wechselwirkungen zwischen unpolaren Molekülteilen von Wirt und Gast und die Ringspannung sinkt, was zu einem stabileren Zustand mit geringerer Energie führt. Zudem wird ein thermodynamisch günstiger Zustand höherer Entropie erreicht, was die Komplexbildung ebenfalls begünstigt. Cyclodextrine sind mit ihren Gastmolekülen nicht durch starke chemische Bindungen verbunden. Es

handelt sich in erster Linie um van- der- Waals- Kräfte und hydrophobe Wechselwirkungen (Szejtli, 2004, S.1830).

Durch diese Fähigkeit der Komplexbildung sind Cyclodextrine vielseitig einsetzbar. In der Pharmazie werden Cyclodextrine benutzt, um die Wasserlöslichkeit, Stabilität und somit Bioverfügbarkeit lipophiler Medikamente zu erhöhen (Davis et al., 2004, S.1024; Brewster et al., 2007, S.663). In der Nahrungsmittel- und Kosmetikindustrie dienen sie zur Verkapselung von Duftstoffen und als Stabilisatoren für Aromastoffe sowie als Geschmacks- und Geruchskorrigens (Szejtli, 1982, S. 384; Buschmann et al., 2002, S.190; Szente et al., 2004, S.139). Cyclodextrine besitzen keine spezifische biologische Aktivität, sind toxikologisch unbedenklich und biologisch abbaubar (Davis et al., 2004, S.1024- 1025; Munro et al., 2004, S.11).

1.4.1.2 Sugammadex

Aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit Cyclodextrinen als Wirtmoleküle entwickelten A. Bom und Mitarbeiter die Idee, Cyclodextrinderivate zur Reversierung von Restblockaden aminosteroidaler Muskelrelaxanzien zu benutzen. Ihre Hypothese war, dass der neutrale Teil des Steroidskeletts dieser Muskelrelaxanzien vom Cyclodextrinmolekül angezogen wird und mit dessen Hohlraum einen Einschlusskomplex bildet. Hingegen würde der positiv geladene, quartäre Stickstoff der Aminosteroide ein Eindringen in den Hohlraum der Cyclodextrine verhindern. A. Bom und Mitarbeiter konnten zeigen, dass γ -Cyclodextrine das Aminosteroid Rocuronium partiell enkapsulierten. Um die Bindungsaffinität des γ - Cyclodextrins (Wirtmolekül) gegenüber Rocuronium (Gastmolekül) zu erhöhen, veränderten sie das γ -Cyclodextrin in zweifacher Hinsicht.

Zunächst wurden an jedes der acht Glucosemonomere Seitenketten angebracht, um die Tiefe des Hohlraums des γ - Cyclodextrins zu vergrößern und somit eine vollständige Enkapsulierung und feste Bindung aller vier Steroidringe von Rocuronium zu erreichen. Diese Bindungen bestehen in

erster Linie aus Van- der- Waals- Kräften und hydrophoben Wechselwirkungen. Darüber hinaus wurden an die Enden dieser Seitenketten negativ geladene Carboxylgruppen hinzugefügt, um elektrostatische Wechselwirkungen mit dem positiv geladenen Stickstoffatom des Rocuroniummoleküls zu erzeugen und die hohe Wasserlöslichkeit des Wirtmoleküls zu erhalten (Bom et al., 2002, S.266- 267). Das derart modifizierte γ - Cyclodextrin wird als Sugammadex bezeichnet und bildet stabile Einschlussverbindungen mit den aminosteroidalen Muskelrelaxanzien, insbesondere mit Rocuronium (Adam et al., 2002, S.1812; Hunter et al., 2006, S.124; Kopman, 2006, S.631).

Aufgrund der Eigenschaft, steroidale Muskelrelaxanzien in seinem Hohlraum einzuschließen, handelt es sich bei Sugammadex nicht um einen klassischen Antagonisten, sondern um einen Vertreter einer neuen Substanzklasse, die als „selective relaxant binding agent“ bezeichnet wird. Diese Komplexbildung findet in der Blutbahn und nicht an der motorischen Endplatte statt, wodurch die Konzentration an freien, nicht gebundenen Relaxanzienmolekülen im Plasma sehr rasch abfällt. Aufgrund dieses Konzentrationsgradienten kommt es zu einer raschen Diffusion des steroidalen Muskelrelaxanz vom postsynaptischen nikotineren Rezeptor in den Intravasalraum und dort zu einer erneuten Bindung an Sugammadex (Sparr et al., 2007, S.936-939). Folglich steigt die Anzahl freier nikotinerer Azetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte und der neuromuskuläre Block wird aufgehoben. Durch diesen Wirkmechanismus hat Sugammadex weder einen direkten noch einen indirekten Effekt auf die cholinerge Übertragung und somit keine muskarinartigen Nebenwirkungen (Adam et al., 2002, S.1811), was in zahlreichen tierexperimentellen und klinischen Studien bestätigt werden konnte (Gijsenbergh et al., 2005, S.699; Boer et al., 2006, S.685; Sorgenfrei et al., 2006, S.673; Molina et al., 2007, S.627).

Dieser Komplex aus nichtsteroidalem Muskelrelaxanz und Sugammadex wird frei filtriert und über den Urin ausgeschieden (Epemolu et al., 2003, S.636). Die Plasmaclearance bei gesunden, wachen Probanden entspricht mit 120ml/h der glomerulären Filtrationsrate, so dass Sugammadex mehrheitlich innerhalb von acht Stunden unverändert renal eliminiert wird (Sorgenfrei et al., 2006, S.671). Die Eliminationshalbwertszeit von Sugammadex beträgt 100

Minuten (Gijzenbergh et al., 2005, S.699). Sugammadex ist biologisch inaktiv, bindet nicht an Plasmaproteine und zeigt bislang eine hohe kardiovaskuläre Stabilität (Naguib, 2007, S.579).

Mittels Mikrokalorimetrie wurden mögliche Wechselwirkungen von Sugammadex mit anderen Molekülen untersucht. Die nachgewiesenen Interaktionen von Sugammadex mit steroidal und nichtsteroidal Substanzen wie Cortison, Atropin und Verapamil sind verglichen mit Rocuronium 120-700 fach geringer (Zhang, 2003, S.353). Der Grund dafür ist die wesentlich geringere Affinität von Sugammadex für diese Substanzen. Somit scheint eine klinische Relevanz eher unwahrscheinlich.

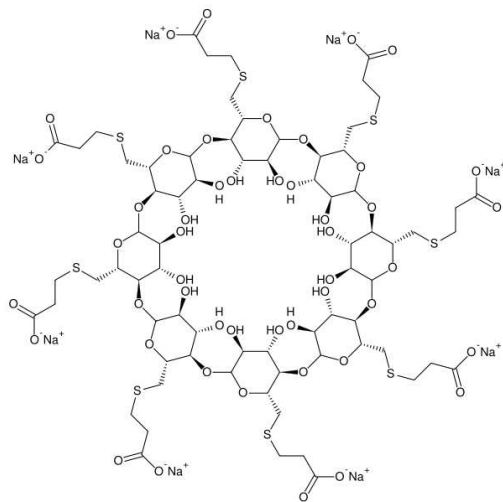


Abbildung 4: Strukturformel Sugammadex

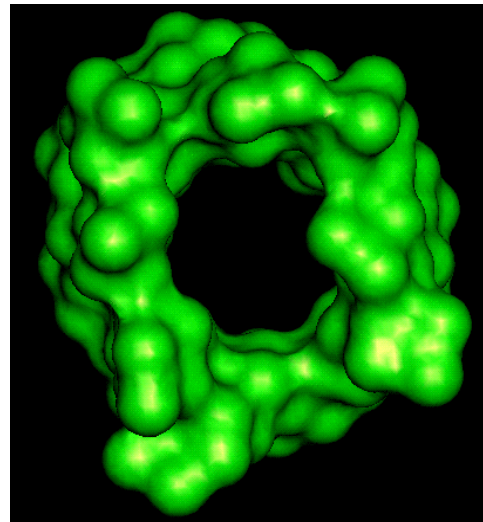


Abbildung 5: Räumliche Darstellung Sugammadex

2 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit von Sugammadex mit der von Neostigmin im Bezug auf die Reversierung neuromuskulärer Restblockaden untersucht. Als Restblockade wurde das erneute Auftreten zweier Reizantworten nach Vierfachstimulation des Nervus ulnaris definiert. Als Muskelrelaxanzien wurden die Aminosteroide Rocuronium und Vecuronium verwendet.

Folgende Fragen waren zu klären:

1. Unterscheidet sich die Zeit bis zur vollständigen neuromuskulären Erholung (TOF-Ratio 0,7; 0,8; 0,9) bei Verwendung von Sugammadex verglichen mit Neostigmin?
2. Existiert bei Verwendung verschiedener Steroidmuskelrelaxanzien (Rocuronium bzw. Vecuronium) unter konstanter Sugammadexdosis ein Unterschied in der zeitlichen Erholung der neuromuskulären Blockade (TOF-Ratio 0,7; 0,8; 0,9)?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten und Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, prospektive, klinische Doppelblindstudie. Das Studienprotokoll wurde nach Beratung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München erstellt und genehmigt. Nachdem die 30 Patienten ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Studie gegeben hatten, wurden sie per Zufall einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt. Im Vorfeld wurde eine genaue Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung jedes Studienteilnehmers durchgeführt. Zudem wurden Daten wie Körpergewicht und -größe, Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Zusätzlich wurden die Patienten hinsichtlich ihres Narkoserisikos in Anlehnung an die ASA- Klassifikation eingestuft.

Um eine Beeinflussung des Prüfarztes oder des Patienten bezüglich der Beurteilung der Prüfsubstanz vorzubeugen, wurde die Studie doppelblind durchgeführt. Dies erfolgte, indem die zu prüfenden Medikamente bis kurz vor Applikation unter Verschluss gehalten und dem Prüfarzt zum jeweiligen Zeitpunkt gebrauchsfertig vorgelegt wurden.

Die Patienten wurden in folgende Gruppen unterteilt:

Gruppe	Muskelrelaxans	Reversierung
1	Rocuronium	2mg/kg KG Sugammadex
2	Rocuronium	50µg/kg KG Neostigmin*
3	Vecuronium	2mg/kg KG Sugammadex
4	Vecuronium	50µg/kg KG Neostigmin*

*50µg/kg KG Neostigmin kombiniert mit 10µg/kg KG Glycopyrrolat

Tabelle 1: Einteilung der Studiengruppen

3.1.1 Einschlusskriterien

Folgende Voraussetzungen mussten für die Aufnahme in die Studie gegeben sein:

- Mindestalter von 18 Jahren zum Untersuchungszeitpunkt
- ASA - Klasse 1- 4
- Schriftliche Einverständniserklärung der Patienten
- Indikation zur Allgemeinanästhesie für den chirurgischen Eingriff
- Sicherer Ausschluss einer Schwangerschaft
- Vollständige Anamnese und körperliche Untersuchung

3.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss:

- Verständigungsschwierigkeiten, die eine angemessene Aufklärung verhinderten
- Erkrankungen, Verletzungen oder anatomische Besonderheiten, die mit Schwierigkeiten bei Intubation oder Relaxometrie assoziiert sein könnten
- Maligne Hyperthermie in der Eigen- bzw. Fremdanamnese
- Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus
- Bekannte Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Studienmedikamente
- Dauermedikation mit Substanzen, die in Wechselwirkung mit Muskelrelaxanzien stehen wie z.B. Magnesium, Lithium, Cimetidin sowie Antibiotika aus den Gruppen der Aminoglykoside, Polymyxine und Tetracycline
- Neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen mit zu erwartender Beeinflussung des Untersuchungsergebnisses

- Signifikante kardiovaskuläre, respiratorische, renale oder hepatische Erkrankungen
- Teilnahme an einer anderen Medikamentenstudie innerhalb der letzten 30 Tage

3.2 Anästhesie

Im Rahmen der Prämedikationsvisite wurden die demographischen Daten und die Anamnese erhoben. Diese beinhaltete neben einer körperlichen Untersuchung, der Feststellung von Körpergröße und -gewicht, die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz) sowie die Dokumentation von Begleitmedikation. Die Patienten wurden über Zweck und Ablauf der Studie informiert und auf alle bekannten Nebenwirkungen und möglichen Risiken hingewiesen. Die Prämedikation erfolgte 30 Minuten vor OP-Beginn mit 3,75 bzw. 7,5 mg Midazolam per os angepasst an den klinischen Zustand des Patienten. Vor Beginn der Narkose wurden der Unterarm mittels einer Armschiene fixiert und die Messelektroden sowie der Beschleunigungsmesswandler für die Relaxometrie an Unterarm und Daumen angebracht.

Die Narkoseeinleitung erfolgte intravenös mit Remifentanyl (0,2 µg/kg/min) über Perfusor und durch Bolusinjektion von Propofol (2 mg/kg KG). Durch die kontinuierliche Gabe von Remifentanyl über Perfusor und die Verabreichung von Sevofluran wurde die Narkose aufrechterhalten. Dabei richtete sich die zu applizierende Menge nach der klinischen Einschätzung der Narkosetiefe durch den Anästhesisten. Nach Eintritt der Hypnose wurden die Patienten initial über eine Larynxmaske mit reinem Sauerstoff beatmet und der Relaxograph geeicht. Anschließend erhielten die Studienteilnehmer je nach Gruppenzuteilung eine Initialdosis Rocuronium (0,6 mg/kg KG) bzw. Vecuronium (0,1 mg/kg KG) intravenös und wurden nach Erreichen der kompletten neuromuskulären Blockade (T1=0) intubiert. Danach erfolgte die Beatmung mit einem Sauerstoff/Luft -Gemisch mit einem Frischgasflow von 3l/min und einem inspiratorischen Sauerstoffanteil von 40%. Beim

Wiederauftreten von T2 wurde entsprechend der Randomisierung der neuromuskuläre Block mit Sugammadex (2 mg/kg KG) oder Neostigmin (50 µg/kg KG) reversiert.

Zum Ausgleich der Flüssigkeits- und Volumenverluste wurden intraoperativ Vollelektrolytlösung und HAES 6% infundiert. Bei einem Abfall der Hämoglobinkonzentration unter den individuell zu tolerierenden Wert wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Gefrorenes Frischplasma wurde nach klinischer Beurteilung der Gerinnung substituiert.

Die Narkose wurde nach Erholung der neuromuskulären Blockade auf eine TOF Ratio von 0,9 durch Abstellen des Remifentanilperfusors und Beendigung der Sevofluranzufuhr ausgeleitet. Nach Extubation wurden die Patienten in den Aufwachraum verlegt und dort für mindestens 60 Minuten beobachtet. Dabei wurden kontinuierlich Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Herz- und Atemfrequenz gemessen. Als klinische Zeichen der muskulären Erholung sollten die Patienten sowohl im Aufwachraum als auch vor Verlegung auf Normalstation den Kopf über einen Zeitraum von mindestens fünf Sekunden heben. Außerdem wurde ein Test der generellen Muskelkraft durchgeführt und mittels einer Skala von eins (extreme Beeinträchtigung) bis neun (nahezu keine Beeinträchtigung) bewertet. Wiesen die Patienten nach 60 Minuten Aufenthalt keine klinischen Besonderheiten auf, konnten sie auf Station verlegt werden.

3.3 Monitoring

3.3.1 Narkose- und Messgeräte

Als Narkosegerät wurde eine Aestiva 3000 mit einem kontinuierlichem Frischgasfluss von 3l/min benutzt. Das Monitoring umfasste bei allen Patienten EKG, nichtinvasive oszillometrische Blutdruckmessung, Herzfrequenz, Pulsoximetrie, nasopharyngeale Temperatur und physikalische Atemparameter. Mit dem Relaxographen TOF Watch SX® wurde die neuromuskuläre Transmission akzeleromyographisch nach dem Train-of-Four Modus aufgezeichnet. Die zu erfassende Messgröße war die muskuläre Reizantwort des Musculus adductor pollicis nach repetitiver Stimulation des Nervus ulnaris in Vierersequenzen alle 15 Sekunden. T1 gibt dabei die Höhe der ersten Reizantwort in Bezug auf den Referenzwert T0 vor Relaxation an analog T2 bis T4. Die TOF Ratio bzw. der TOF-Quotient ergibt sich aus dem Verhältnis der vierten zur ersten Reizantwort ($T4/T1$).

3.3.2 Datenerfassung

Die mit Hilfe des TOF Watch® SX gemessenen Relaxometriedaten wurden über ein fiberoptisches Kabel (TOF Link®) auf einen Computer übertragen. Dabei betrug die Aufzeichnungsfrequenz vier Datensätze pro Minute. Vitalparameter wie Blutdruck und Herzfrequenz wurden vor Muskelrelaxanzgabe und zwei Minuten vor sowie zwei, fünf, und zehn Minuten nach Reversierung der neuromuskulären Blockade festgehalten ebenso wie Injektionsbeginn und -ende der verabreichten Muskelrelaxanzien und Reversoren. Zeitpunkt der In- und Extubation sowie sämtliche relevanten klinischen Ereignisse wurden auf die gleiche Weise erfasst und mittels der TOF-Watch® SX Monitor Software weiterverarbeitet. Für jeden Patienten wurde zusätzlich ein handschriftliches Protokoll geführt. Darin wurden patientenspezifische Daten wie Alter, Körpergröße und -gewicht,

Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung), etCO₂, Medikamentendosierungen und Injektionszeitpunkte dokumentiert.



Abbildung 6: System TOF Watch SX®, Firma Organon

3.4 Studienablauf

Vor Narkoseeinleitung wurden Unterarm und Hand der untersuchten Extremität auf einer Armschiene mit Pflasterstreifen fixiert, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Stimuliert wurde der Nervus ulnaris, und die dabei entstehende Beschleunigung des Daumens durch Kontraktion des Musculus adductor pollicis mit Hilfe eines Mikrosensors gemessen. Dazu wurden auf der volaren Seite des Unterarms unmittelbar proximal des Handgelenks zwei Oberflächenelektroden angebracht und der piezoelektrische Beschleunigungsmesswandler am distalen Ende des Daumens mit Hilfe eines Gummirings befestigt.

Nach Eintritt des Bewusstseinsverlusts wurde der Nervus ulnaris einmalig mit einem 50 Hz Tetanus bei einer Stromstärke von 60 mA über fünf Sekunden stimuliert. Die anschließende Stimulation erfolgte in Viererserien alle 15 Sekunden im TOF- Modus (Stromstärke 60 mA, Impulsdauer 0,2 s, Frequenz 2 Hz). Nach stabilen Reizantworten von wenigstens drei Minuten wurde der Relaxograph geeicht, um die individuelle, supramaximale Reizstromstärke und den Referenzwert T₀ zu ermitteln. Dieser wurde akzeptiert, wenn über mindestens drei Minuten ein konstanter Wert für T₀ ($100 \leq 5\%$) gemessen wurde. Daraufhin wurde den Patienten je nach Gruppenzugehörigkeit eine Initialdosis Rocuronium (0,6 mg/kg KG) bzw. Vecuronium (0,1 mg/kg KG) intravenös injiziert. Nach vollständiger Ausprägung des neuromuskulären Blocks erfolgte die endotracheale Intubation. Während des Eingriffs wurden Repetitionsdosen von Rocuronium (0,1 mg/kg KG) bzw. Vecuronium (0,02 mg/kg KG) entsprechend des klinischen Bedarfs verabreicht.

Sobald aufgrund der chirurgischen Situation keine weitere neuromuskuläre Blockade erforderlich war, wurde die Erholung der neuromuskulären Funktion akzeptiert. Nach einem tiefen neuromuskulären Block verursacht durch Rocuronium bzw. Vecuronium erscheint die Reizantwort nach einer gewissen Zeitspanne beginnend bei T₁ und nachfolgend T₂, T₃ und T₄. In dieser

Studie wurde beim Wiederauftreten von T2 gemäß der Gruppenzuteilung das Studienmedikament (Sugammadex (2 mg/kg KG) bzw. Neostigmin (50 µg/kg KG)) innerhalb von zehn Sekunden intravenös appliziert. Zum Zeitpunkt der Injektion betrug die endtidale Sevoflurankonzentration kleiner gleich 2,8 Vol% und wurde für mindestens zehn Minuten konstant gehalten. Zudem wurde ab dem Zeitpunkt der Gabe der Studienmedikamente und während der folgenden zehn Minuten auf etwaige hämodynamische Reaktionen und mögliche unerwünschte Ereignisse bezüglich der Verabreichung dieser Substanzen geachtet. Zusätzlich wurden Blutdruck und Herzfrequenz zwei Minuten vor sowie zwei, fünf und zehn Minuten nach Injektion von Sugammadex bzw. Neostigmin aufgezeichnet.

Das neuromuskuläre Monitoring wurde bis zum Ende des Eingriffs bzw. mindestens bis zur Erholung der neuromuskulären Funktion auf eine TOF Ratio von 0,9 fortgeführt. Nach Extubation erfolgte die Verlegung in den Aufwachraum. Dort erfolgte das Monitoring von Sauerstoffsättigung, Atem- und Herzfrequenz und Blutdruck für mindestens 60 Minuten. Die Erholung der neuromuskulären Funktion wurde klinisch sowohl vor Verlegung als auch im Aufwachraum (alle 15 Minuten) und kurz vor Entlassung auf Station kontrolliert. Dazu sollte der Patient den Kopf für fünf Sekunden anheben. Zusätzlich wurde die generelle Muskelkraft geprüft und mit Hilfe einer Skala von eins (sehr starke Beeinträchtigung) bis neun (nahe zu keine Beeinträchtigung) bewertet. Patienten, die klinische Zeichen einer Re- bzw. Restkurarisierung aufwiesen, wurden mit einer zusätzlichen Dosis Neostigmin behandelt und gegebenenfalls beatmet.



Abbildung 7: Versuchsanordnung neuromuskuläre Messung

Einleitung der Narkose mit Remifentanyl und Propofol mit anschließender Eichung des Relaxographen
Injektion von Rocuronium (0,6 mg/kg KG) bzw. Vecuronium (0,1 mg/kg KG) entsprechend der jeweiligen Gruppe
Endotracheale Intubation bei T1 gleich 0
Bei Wiederauftreten von T2 Reversierung mit Sugammadex (2 mg/kg KG) bzw. Neostigmin (50 µg/kg KG) je nach Gruppe
Aufzeichnung der Vitalwerte (BP/HR) 2, 5 und 10 Minuten nach Gabe der Studienmedikamente
Dokumentation der TOF Ratio von 0,7 und 0,8
Beendigung des neuromuskulären Monitoring bei Erreichen einer TOF Ratio von 0,9 bzw. bei Ende des Eingriffs und einer TOF Ratio von 0,9

Tabelle 2: Zeitliches Schema des Studienablaufs

3.5 Statistik

Demographische Daten wie Patientenalter, Geschlecht, Körpergröße und – gewicht sowie die neuromuskulären Daten (TOF Ratio 0,7/0,8/0,9) wurden mittels einer faktoriellen Varianzanalyse ausgewertet. Unabhängige Variablen waren die Muskelrelaxanzen Rocuronium bzw. Vecuronium und die Reversoren der neuromuskulären Blockade Sugammadex bzw. Neostigmin.

Alle Ergebnisse wurden in Mittelwert und Standardabweichung aufgeführt. Um ein Ergebnis als signifikant zu werten, wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% festgelegt ($p < 0,05$).

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In die Studie wurden insgesamt 30 Patienten eingeschlossen. Davon waren 27 % der Studienteilnehmer weiblichen (n=8) und 73 % männlichen (n=22) Geschlechts. Die statistische Auswertung erfolgte mittels faktorieller ANOVA. Die Patienten wurden zufällig einer der vier Behandlungsgruppen zugeteilt. Alle Werte sind in den jeweiligen Gruppen mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Innerhalb der einzelnen Gruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) hinsichtlich der biometrischen Daten.

	Neostigmin [50 µg/kg KG]			Sugammadex [2 mg/kg KG]			
Rocuronium n=15	53	±	10	50	±	20	p > 0.05
Vecuronium n=15	50	±	16	51	±	20	p > 0.05
Gesamt n=30	51	±	13	51	±	19	p > 0.05

Tabelle 3: Patientenalter (in Jahren)

	Neostigmin [50 µg/kg KG]			Sugammadex [2 mg/kg KG]			
Rocuronium n=15	74	±	14	80	±	15	p > 0.05
Vecuronium n=15	72	±	14	82	±	17	p > 0.05
Gesamt n=30	73	±	13	81	±	16	p > 0.05

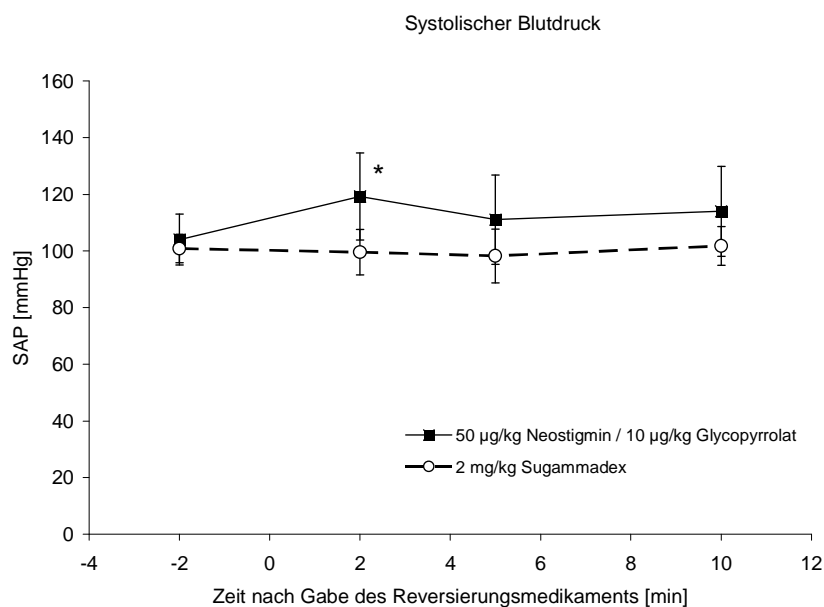
Tabelle 4: Körpergewicht (in kg)

	Neostigmin [50 µg/kg KG]			Sugammadex [2 mg/kg KG]			
Rocuronium n=15	171	±	12	172	±	7	p > 0.05
Vecuronium n=15	172	±	9	175	±	14	p > 0.05
Gesamt n=30	171	±	10	173	±	11	p > 0.05

Tabelle 5: Körpergröße (in cm)

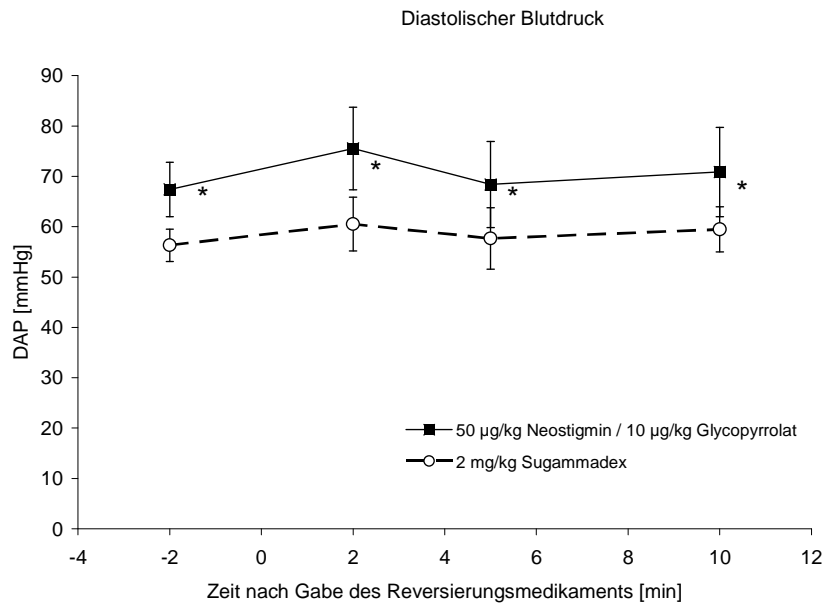
4.2 Hämodynamische Daten

Bei der Dokumentation der kardiovaskulären Parameter wurden Mittelwert und Standardabweichung der jeweiligen Messwerte berücksichtigt. Hierbei wurden unter stabilen Anästhesiebedingungen die Vitalwerte (Blutdruck und Herzfrequenz) zwei Minuten vor Verabreichung des Reversierungsmedikaments sowie zwei, fünf und zehn Minuten nach Applikation gemessen.



* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

Abbildung 8: Verhalten des systolischen Blutdrucks (SAP) vor / nach Gabe des Studienmedikaments



* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

Abbildung 9: Verhalten des diastolischen Blutdrucks (DAP) vor / nach Gabe des Studienmedikaments

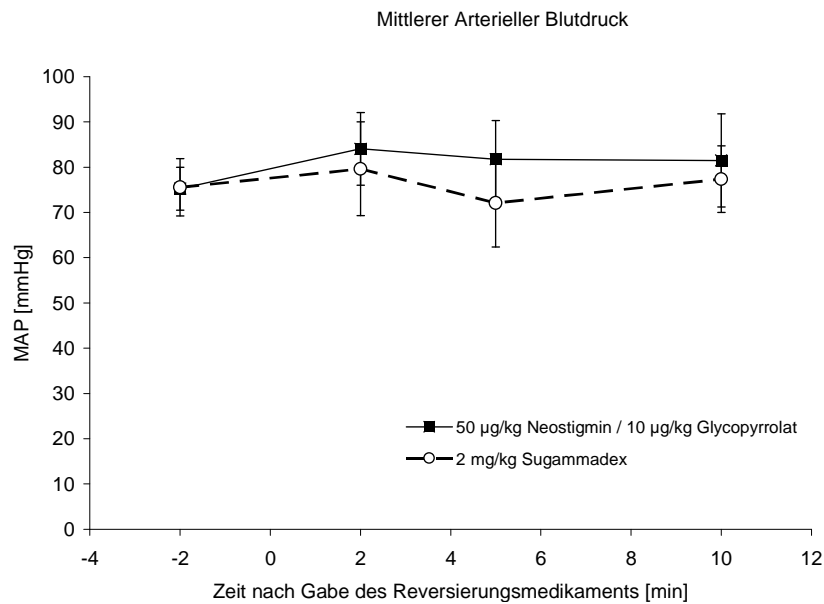
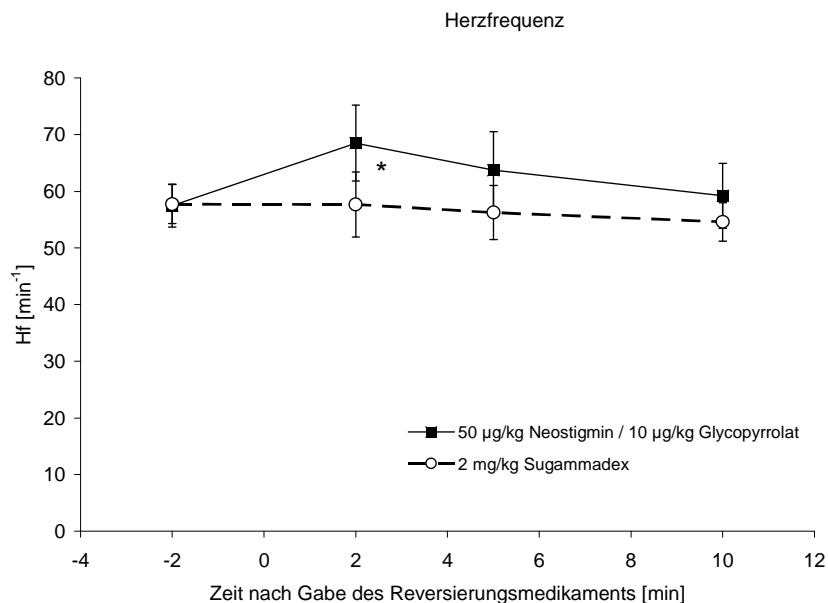


Abbildung 10: Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) vor / nach Gabe des Studienmedikaments



* signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen

Abbildung 11: Verhalten der Herzfrequenz vor / nach Gabe des Studienmedikaments

Der arterielle Mitteldruck unterschied sich zwischen der Sugammadexgruppe und der Neostigmingruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant ($p > 0,05$). Für den ersten Messzeitpunkt (zwei Minuten vor Gabe des Studienmedikaments) ließ sich nur für den diastolischen Blutdruck ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zwischen den Gruppen feststellen. Nach Applikation des Reversierungsmedikaments ergaben sich signifikante Veränderungen ($p < 0,05$) für den systolischen (nach zwei Minuten) und den diastolischen Blutdruck (nach zwei bzw. zehn Minuten).

So kam es in der Neostigmingruppe zu einem signifikanten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Vergleich zur Sugammadexgruppe. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bezüglich der Herzfrequenz. Die Gruppen unterschieden sich lediglich an einem Messzeitpunkt (zwei Minuten nach Gabe des Studienmedikaments) signifikant voneinander ($p < 0,05$). Hier ließ sich ein Anstieg der Herzfrequenz in der Neostigmingruppe gegenüber der Sugammadexgruppe beobachten.

4.3 Neuromuskuläre Reversierung und Erholung

4.3.1 Ausgangsphase und neuromuskuläre Reversierung

Alle Patienten erhielten zu Beginn eine körpergewichtsadaptierte Initialdosis von Rocuronium (0,6 mg/kg KG) bzw. Vecuronium (0,1 mg/kg KG). Unter dieser Dosierung erreichten wir bei allen Patienten eine vollständige neuromuskuläre Blockade. Das heißt, in sämtlichen Fällen war zum Zeitpunkt der Intubation keine Reizantwort ($T_1=0$) mit dem Relaxometer mehr messbar.

Entsprechend des klinischen Bedarfs bekamen die Studienteilnehmer gemäß der Gruppenzuteilung Repetitionsboli von Rocuronium (0,1-0,2 mg/kg KG) bzw. Vecuronium (0,02-0,03 mg/kg KG).

Zum Zeitpunkt der Wiederkehr von T_2 erfolgte die Reversierung der neuromuskulären Blockade mit Sugammadex (2 mg/kg KG) oder Neostigmin (50 µg/kg KG).

4.3.2 Dauer der neuromuskulären Erholung

Um die Wirksamkeit von Sugammadex und Neostigmin hinsichtlich der Reversierung Rocuronium- bzw. Vecuronium induzierter neuromuskulärer Blockaden zu beurteilen, wurden in den vier Gruppen die Zeiten der neuromuskulären Erholung bis zu einer TOF Ratio von 0,7, 0,8 und 0,9 aufgezeichnet. Hierbei unterschieden sich die Sugammadexgruppen (SGX/Roc und SGX/Vec) gegenüber den Neostigmingruppen (Neo/Roc bzw. Neo/Vec) zu allen Messzeitpunkten (TOF Ratio 0,7, 0,8 und 0,9) signifikant voneinander ($p < 0,05$). Patienten, die Sugammadex erhielten, erholten sich signifikant schneller von der neuromuskulären Blockade als diejenigen, denen Neostigmin verabreicht wurde. In den Abbildungen (12, 13, 14) lässt sich für die Neostigmingruppen eine deutlich verzögerte Erholung der neuromuskulären Funktion sowie eine größere Variabilität der Erholung erkennen.

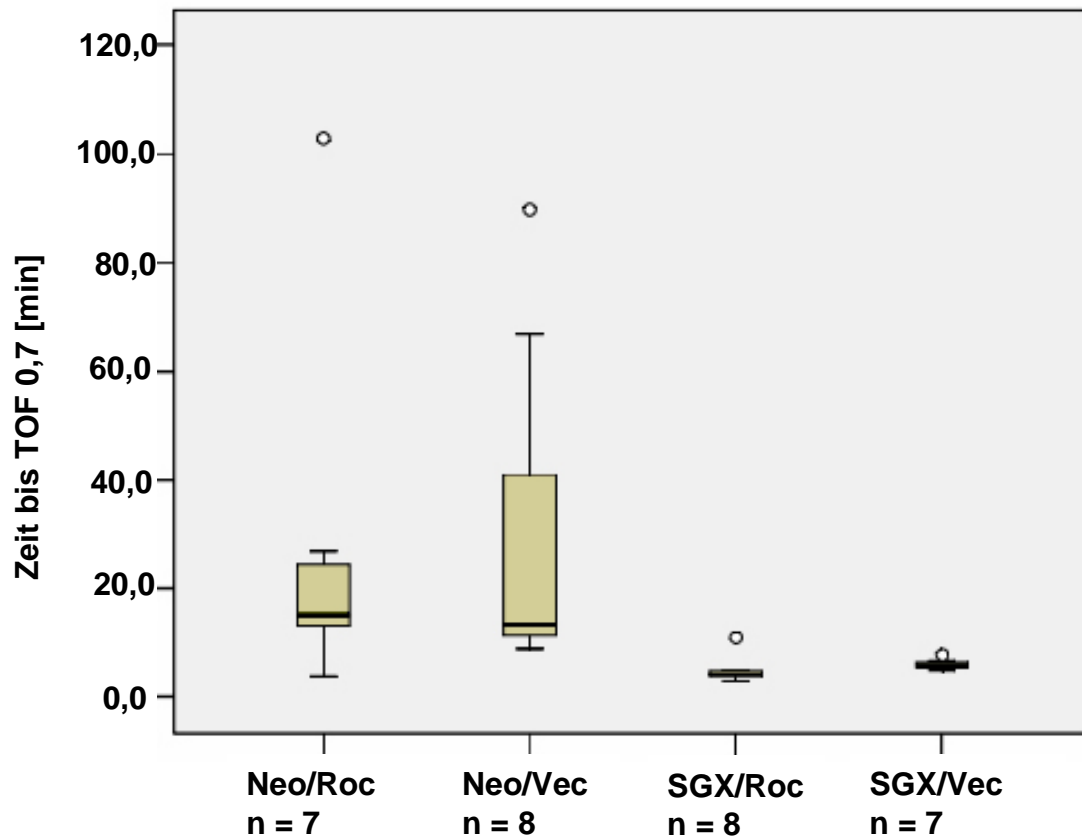


Abbildung 12: Erholung der neuromuskulären Blockade bis zu einem TOF-Verhältnis von 0,7.

Die Reversierung der neuromuskulären Blockade wurde verabreicht, wenn die Reizantwort auf den zweiten von vier Reizen dreimal in Folge messbar war. Die Erholungszeiten bis zu einem Train-of-Four (TOF) von 0,7 waren mit 2 mg/kg KG Sugammadex (SGX) signifikant ($p < 0,05$) kürzer als nach 50 µg/kg KG Neostigmin (Neo) unabhängig davon, ob vorher mit Rocuronium (Roc) oder Vecuronium (Vec) relaxiert worden war ($p > 0,05$). Die Box gibt das 25%- bis 75%-Perzentil mit dem Median wieder, die Antennen die 10%- bzw. 90%-Perzentile. Die Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

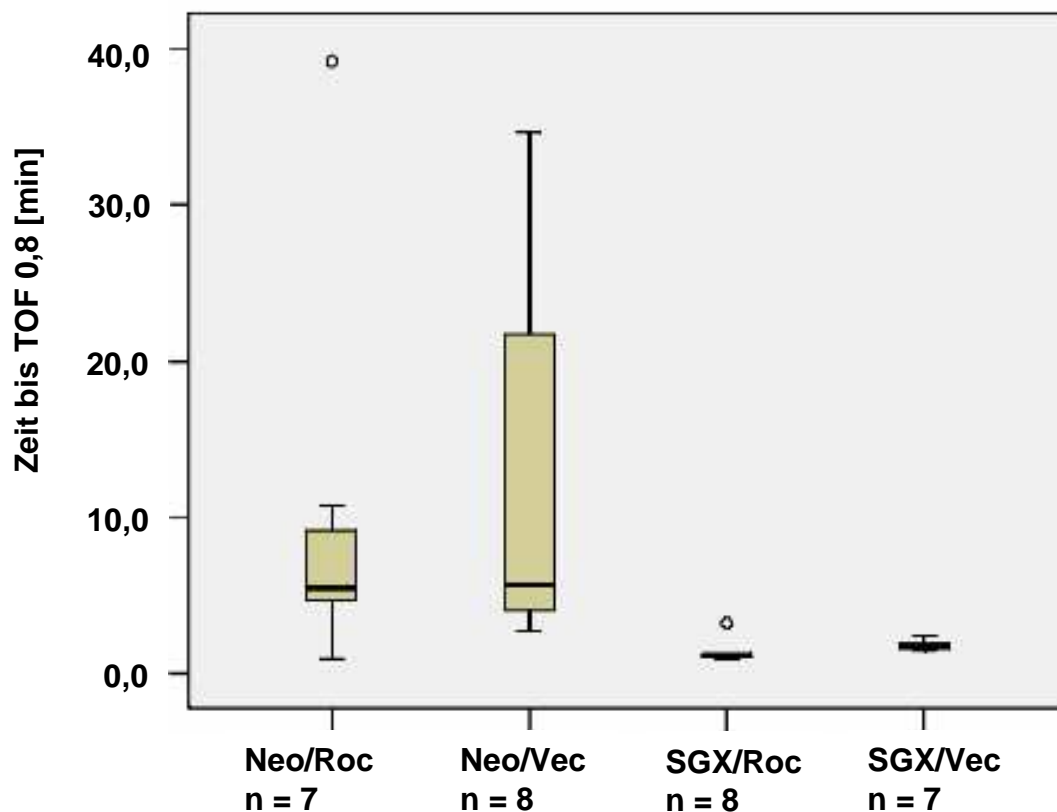


Abbildung 13: Erholung der neuromuskulären Blockade bis zu einem TOF-Verhältnis von 0,8.

Die Reversierung der neuromuskulären Blockade wurde verabreicht, wenn die Reizantwort auf den zweiten von vier Reizen dreimal in Folge messbar war. Die Erholungszeiten bis zu einem Train-of-Four (TOF) von 0,8 waren mit 2 mg/kg KG Sugammadex (SGX) signifikant ($p < 0,05$) kürzer als nach 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG Neostigmin (Neo) unabhängig davon, ob vorher mit Rocuronium (Roc) oder Vecuronium (Vec) relaxiert worden war ($p > 0,05$). Die Box gibt das 25%- bis 75%-Perzentil mit dem Median wieder, die Antennen die 10%- bzw. 90%-Perzentile. Die Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

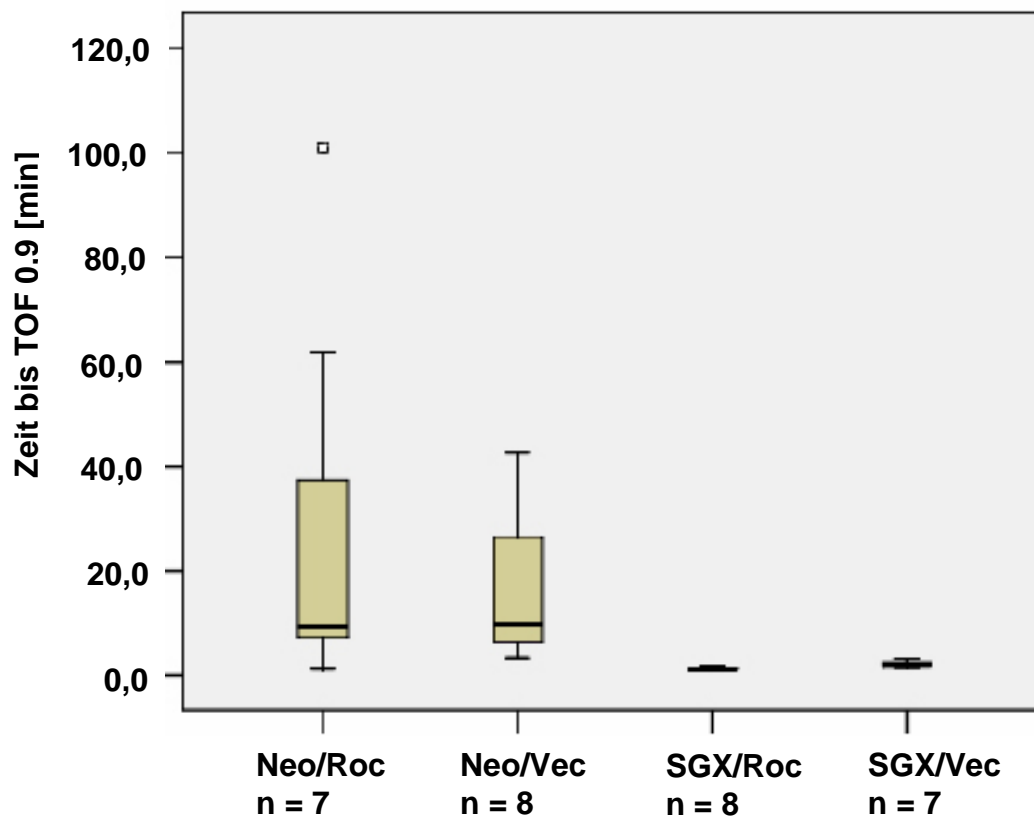


Abbildung 14: Erholung der neuromuskulären Blockade bis zu einem TOF-Verhältnis von 0,9.

Die Reversierung der neuromuskulären Blockade wurde verabreicht, wenn die Reizantwort auf den zweiten von vier Reizen dreimal in Folge messbar war. Die Erholungszeiten bis zu einem Train-of-Four (TOF) von 0,9 waren mit 2 mg/kg KG Sugammadex (SGX) signifikant ($p < 0,05$) kürzer als nach 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG Neostigmin (Neo) unabhängig davon, ob vorher mit Rocuronium (Roc) oder Vecuronium (Vec) relaxiert worden war ($p > 0,05$). Die Box gibt das 25%- bis 75%-Perzentil mit dem Median wieder, die Antennen die 10%- bzw. 90%-Perzentile. Die Ausreißer sind als Punkte dargestellt.

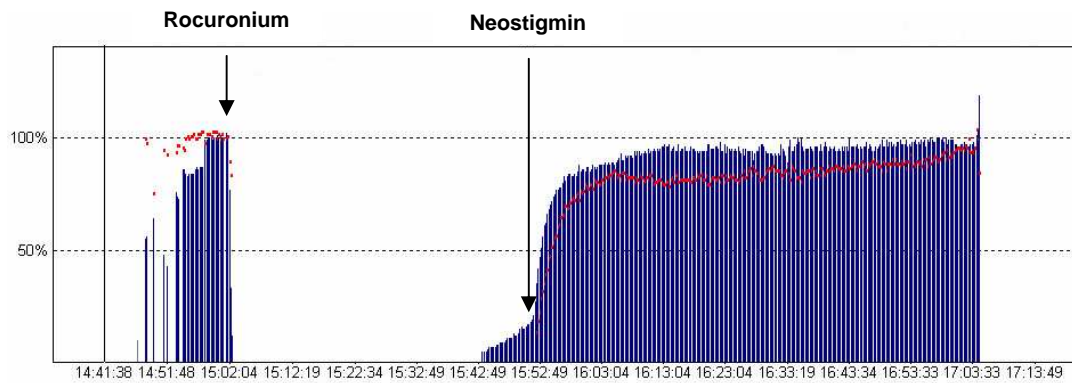


Abbildung 15: Erholung einer neuromuskulären Blockade durch Neostigmin

Beispiel für die Erholung eines durch Rocuronium (0,6 mg/kg KG) induzierten neuromuskulären Blocks durch Antagonisierung mit Neostigmin (50 µg/kg KG) zum Zeitpunkt T2. Die vertikalen Linien stellen die Höhe der Reizantwort dar. Die roten Punkte geben den Wert der TOF-Ratio in Prozent an.

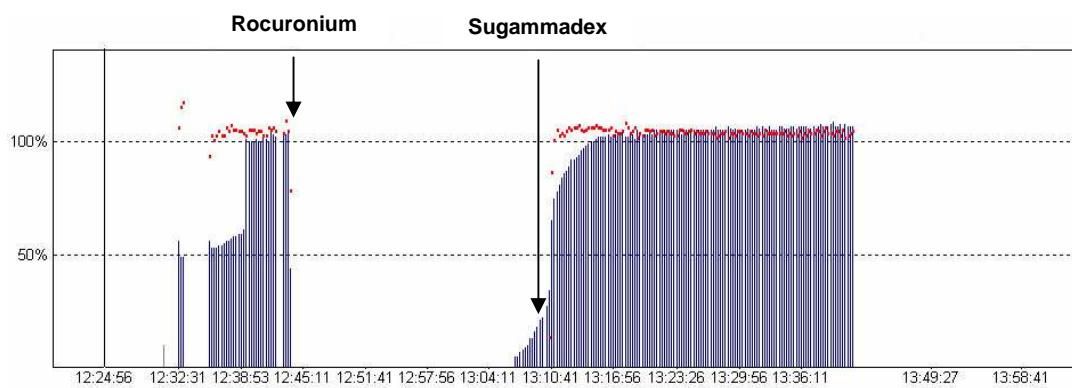


Abbildung 16: Erholung einer neuromuskulären Blockade durch Sugammadex

Beispiel für die Erholung eines durch Rocuronium (0,6 mg/kg KG) induzierten neuromuskulären Blocks durch Reversierung mit Sugammadex (2 mg/kg KG) zum Zeitpunkt T2. Die vertikalen Linien stellen die Höhe der Reizantwort dar. Die roten Punkte geben den Wert der TOF-Ratio in Prozent an.

4.3.3 Dauer der neuromuskulären Erholung in Abhängigkeit vom Muskelrelaxans

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten mit Rocuronium bzw. Vecuronium relaxiert. Die Zuteilung erfolgte zufällig. Als ein weiteres Ziel dieser Studie sollte untersucht werden, ob das verwendete Muskelrelaxans unter konstanter Sugammadexdosis einen Einfluss auf die zeitliche Erholung der neuromuskulären Blockade hat. Als Ergebnis zeigte sich, dass Unterschiede bezüglich der neuromuskulären Erholung bis zum Erreichen aller gemessenen TOF Ratios (0,7/0,8/0,9) bestehen, diese aber nicht signifikant sind ($p > 0,05$). Patienten mit der Kombination Rocuronium/Sugammadex erholten sich schneller als diejenigen nach Vecuronium/Sugammadexgabe.

5 Diskussion

5.1 Methode

5.1.1 Studiendesign

Um die Wirksamkeit von Sugammadex und Neostigmin zu beurteilen, wurde in dieser Studie ein bestimmter Zeitpunkt festgesetzt, an dem die Reversierungsmedikamente verabreicht werden sollten. Dies sollte beim Wiederauftreten der zweiten Reizantwort T2 geschehen. Diese Versuchsanordnung beschränkt sich allerdings nur auf eine spezielle Situation und kann daher nicht auf den Klinikalltag übertragen werden. Somit sind auch die aus der Studie gewonnenen Daten nicht allgemein verwertbar, da in der Klinik die Reversierung der neuromuskulären Blockade in der Regel gegen Ende der Operation erfolgt. Zu diesem Zeitpunkt liegen jedoch unterschiedliche neuromuskuläre Funktionszustände vor und nicht eine spezifische Situation wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben ist. Daher sind weitere Studien notwendig, die sich mit oben genannten Situationen des klinischen Alltags beschäftigen.

Im Studiendesign wurde festgelegt, dass die Aufrechterhaltung der Narkose mit Sevofluran erfolgen soll. Es ist bekannt, dass volatile Anästhetika die neuromuskulär blockierende Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien verstärken. Auch für Sevofluran ist über eine solche Wirkverlängerung und Wirkverstärkung berichtet worden (Morita et al., 1994, S.466; Kurahashi et al., 1996, S.945; Vanlinthout et al., 1996, S.392; Lowry et al., 1998, S.638- 639). Mit diesem Hintergrund und dem Wissen um die verschiedenen Ansätze der beiden Studienmedikamente erscheint die Auswahl von Sevofluran für dieses Szenario eher ungeeignet. In zukünftigen Arbeiten sollte man ein „neutrales“ Anästhetikum wie z.B. Propofol verwenden, um die Ergebnisse nicht zu verzerren.

5.1.2 Neuromuskuläres Monitoring

Die verwendete akzeleromyographische Relaxometrie misst den Grad der neuromuskulären Blockade anhand der einer elektrischen Stimulation folgenden Muskelkontraktionsbeschleunigung auf der Grundlage von Newtons zweitem Gesetz (Viby-Mogensen et al., 1988, S.46).

Die Beschleunigung wird mit Hilfe eines piezoelektrischen Sensors gemessen. Der Vorzug der Akzeleromyographie besteht darin, dass sie als ein der Mechanomyographie verwandtes Registrierverfahren die Muskelkontraktilität erfasst, jedoch der technische und klinische Aufwand gegenüber der Mechanomyographie wesentlich geringer sind (Diefenbach, 1999, S.62). Allerdings wird das Ausmaß der neuromuskulären Erholung bei Verwendung der Akzeleromyographie im Vergleich zur Mechanomyographie überschätzt. Die durchschnittliche von einem Akzeleromyographen gemessene TOF Ratio übersteigt die zeitgleich gemessenen mechanomyographischen Werte (Capron et al., 2004, S.1122- 1123). Jedoch kann bei einer akzeleromyographisch gemessenen TOF Ratio von 0,9 oder mehr mit großer Wahrscheinlichkeit eine adäquate Erholung der neuromuskulären Funktion angenommen werden (Eikermann et al., 2004, S.14). Entsprechend den aktualisierten Richtlinien zur Durchführung pharmakodynamischer Studien mit Muskelrelaxanzien ist die Akzeleromyographie mithilfe des TOF Watch® SX eine für Forschungszwecke geeignete Methode des neuromuskulären Monitorings (Fuchs-Buder et al., 2007, S.798).

Verwendet wurde die Train-of-Four-Stimulation (Vierfachreizung), die seit der Einführung das Standardreizmuster zur intraoperativen Überwachung einer nichtdepolarisierenden neuromuskulären Blockade darstellt (Ali et al., 1970, S.975). Mit einer Serie von vier Einzelreizen, die im Abstand von 0,5 s aufeinander folgen, wird der periphere Nerv stimuliert. Die Verwendung des TOF- Stimulationsmusters hat den Vorteil, dass eine Frequenz von 2 Hz hoch genug ist, um nach Gabe eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans das charakteristische „Fading“ in voller Ausprägung zu beobachten. Das Intervall zwischen zwei TOF - Stimulationen betrug in dieser Studie 15 s und

entsprach somit dem gegenwärtig empfohlenen Mindestabstand (Fuchs-Buder et al., 2007, S.795). Bei dieser Frequenz gilt die erste Reizantwort (T1) jeweils als unbeeinflusst von der vorhergegangenen Viererserie. 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 Nervs von einem ausreichenden Stromfluss erreicht werden.

Eine Veränderung des Hautleitungswiderstands an den Stimulationselektroden durch Absinken der Körpertemperatur wurde durch entsprechende Wärmemaßnahmen verhindert. Die Studie wurde erst begonnen, wenn über mindestens drei Minuten 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).

5.2 Hämodynamische Wirkung

Um einen Einfluss der Reversierungsmedikamente auf das Kreislaufverhalten der Patienten zu beurteilen, wurden in dieser Studie zu definierten Zeitpunkten kardiovaskuläre Parameter erhoben. Hierzu wurden unter stabilen Anästhesiebedingungen zwei Minuten vor sowie zwei, fünf und zehn Minuten nach Verabreichung von Sugammadex bzw. Neostigmin Herzfrequenz und Blutdruck gemessen und die Werte zwischen den Gruppen verglichen.

Bei Patienten der Neostigmingruppe ließen sich zwei Minuten nach Reversierung ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie eine erhöhte Herzfrequenz nachweisen. In der Sugammadexgruppe konnten zu keinem Zeitpunkt hämodynamische Veränderungen festgestellt werden. Neben der Wirkung an der neuromuskulären Endplatte hemmt Neostigmin auch die Azetylcholinesterase an den muskarinergen Rezeptoren des parasympathischen Nervensystems. Zur Minimierung typischer parasympathikomimetischer Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie, Bronchokonstriktion und Hypersalivation wird Neostigmin im klinischen Alltag wie auch in dieser Studie in Verbindung mit einem Anticholinergikum wie Glycopyrrolat appliziert.

Die beiden Medikamente unterscheiden sich bezüglich ihrer Anschlagszeit und werden üblicherweise als gebrauchsfertige Mischung verabreicht. Dabei tritt die maximale kardiovaskuläre Wirkung von 10µg Glycopyrrolat mit durchschnittlich drei Minuten (Mirakhur et al, 1981, S.297) früher auf, als der maximale neuromuskuläre Effekt von Neostigmin mit $4,6 \pm 0,6$ Minuten (Heier et al, 2002, S.93). Daraus resultiert ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz bedingt durch Glycopyrrolat, noch bevor der maximale Effekt von Neostigmin zu tragen kommt. In der vorliegenden Studie konnten wir diese bereits bekannte hämodynamische Reaktion bestätigen. Da jedoch das Studiendesign nicht auf die Beurteilung des Nebenwirkungsprofils der Prüfsubstanzen abzielte, und zudem die Teststärke dieser Arbeit zu gering war, lässt sich aus den gewonnenen Daten

keine Aussage darüber treffen, inwiefern diese hämodynamische Reaktion bei tachykarden bzw. hypertensiven Entgleisungen von klinischer Relevanz ist. Für die Auswertung der hämodynamischen Daten wurden aufgrund der geringen Gruppengröße keine Subgruppen bezüglich der Muskelrelaxanzien gebildet. Angesichts der Gabe der Muskelrelaxanzien mindestens eine halbe Stunde vor Reversierung ist kein Effekt der Muskelrelaxanzien auf die Hämodynamik zu erwarten. Diese Hypothese konnte in Studien mit größeren Fallzahlen bestätigt werden (Alvarez-Gomez et al., 2007, S.125; Blobner et al., 2007, S.12). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Muskelrelaxanzien gehören beide zur Gruppe der Aminosteroide und besitzen eine ähnliche chemische Struktur. In der Literatur sind weder für Vecuronium noch für Rocuronium in den hier verabreichten Dosen relevante kardiovaskuläre Nebenwirkungen beschrieben (Hunter, 1995, S.482; Sparr 2001, S.938; Bowman, 2007, S.283).

5.3 Neuromuskuläre Daten

Muskelrelaxanzien sind integraler Bestandteil der modernen balancierten Intubationsanästhesie. Sie erleichtern die Operationsbedingungen und tragen im höchsten Maße dazu bei, die Inzidenz von Larynxtraumata zu verringern. (Fuchs- Buder, 2001, S.53; Mencke, 2003, S.1051). Dennoch birgt die Verwendung von Muskelrelaxanzien die Gefahr postoperativer neuromuskulärer Restblockaden. Trotz der Entwicklung von mittellang wirksamen Muskelrelaxanzien wie Atracurium, Cisatracurium, Rocuronium und Vecuronium existiert noch immer das Problem der postoperativen Recurarisierung einige Stunden nach Verabreichung dieser Substanzen (Debaene et al, 2003, S.1044; Cammu et al, 2006, S.427). Für Patienten ist die postoperative neuromuskuläre Restblockade häufig mit erhöhtem Auftreten von postoperativen pulmonalen Komplikationen assoziiert (Berg et al, 1997, S.1102). Durch die Obstruktion der oberen Atemwege, pharyngeale Dysfunktion und eine eingeschränkte Vitalkapazität erhöht sich das Risiko für die Entstehung postoperativer Atelektasen und Pneumonien (Eikermann et al, 2006, S.940- 941; Eriksson et al, 1997, S.1036).

Eine der Herausforderungen der modernen klinischen Anästhesie besteht darin, die postoperative Recurarisierung zu verhindern und ihr Auftreten durch verbessertes neuromuskuläres Monitoring und wirkungsvolle Reversierung zu reduzieren. Arbous et al. konnte in einer Studie zur Identifikation von anästhesiebedingten Risikofaktoren für die perioperative schwere Morbidität und Mortalität (bis 24 Stunden postoperativ) zeigen, dass die Reversierung neuromuskulärer Blockaden mit einer Verringerung des Risikos für eine erhöhte perioperative Morbidität und Mortalität assoziiert war (Arbous et al., 2005, S.260). Daher könnten neuartige pharmakologische Ansätze die bisherige Praxis der Reversierung revolutionieren.

Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Sugammadex und Neostigmin im Bezug auf die Reversierung Rocuronium- bzw. Vecuronium induzierter neuromuskulärer Restblockaden zu untersuchen. Dabei verwendeten wir für beide Studienmedikamente die klinisch empfohlenen Dosierungen. Primärer

bzw. sekundärer Endpunkt dieser Studie war die Zeit der neuromuskulären Erholung bis zu einer TOF Ratio von 0,9 bzw. 0,7 und 0,8. Beide Prüfsubstanzen wurden jeweils zum gleichen Zeitpunkt appliziert; nämlich dann, wenn die zweite (T2) von vier Reizantworten dreimal in Folge messbar war. Wir konnten zeigen, dass die Zeit bis zur Erholung einer TOF Ratio von 0,9 mit 2 mg/kg KG Sugammadex signifikant kürzer war als nach 50 µg/kg KG Neostigmin.

Ein analoges Ergebnis erhielten wir für Erholungszeit bis zu einer TOF Ratio von 0,7 bzw. 0,8. In dieser Studie betrug das Zeitintervall zwischen der Gabe von Sugammadex und dem Erreichen einer TOF Ratio von 0,9 $1,3 \pm 0,2$ Minuten für das Rocuronium- und $2,3 \pm 0,6$ Minuten für das Vecuroniumkollektiv. Im Vergleich dazu wurde nach Neostigmininjektion die TOF Ratio von 0,9 innerhalb von $28,7 \pm 37,9$ Minuten in der Rocuronium- und in $16,6 \pm 13,9$ Minuten in der Vecuroniumgruppe erlangt. Zudem stellten wir fest, dass die Variabilität der Erholung und die Anzahl der Ausreißer nach Sugammadexgabe signifikant geringer waren als nach Neostigminapplikation (vgl. Abb.12, 13, 14). Cholinesterasehemmer wie Neostigmin erhöhen die Verfügbarkeit von Azetylcholin am nikotineren Rezeptor, haben aber im Gegensatz zu Sugammadex keinen Einfluss auf die Konzentration an freien Relaxanzienmolekülen.

Folglich hängt die adäquate Dosis von Cholinesterasehemmern von der Muskelrelaxanzkonzentration im synaptischen Spalt ab. Sie wirken vergleichsweise langsam, und tiefe neuromuskuläre Blockaden können mit Cholinesterasehemmern nicht wirksam antagonisiert werden (Broek et al., 1994, S.131). In dieser Arbeit verabreichten wir 50 µg/kg KG Neostigmin Bezug nehmend auf die Resultate vorangegangener Studien (McCourt et al., 1999, S. 652; Abdulatif et al., 1996, S.711). Es zeigte sich, dass Neostigmin in einer Dosierung von 50 µg/kg KG nicht in der Lage war, einen neuromuskulären Block bis zu einer TOF Ratio von 0,9 innerhalb von zehn Minuten zu reversieren.

Darüber hinaus erreichten zwei der 15 Studienteilnehmer der Neostigmingruppe auch noch 60 Minuten nicht das erforderliche Maß an Erholung für eine sichere Extubation (TOF Ratio $\geq 0,9$). Eine derartig verzögerte Erholungsphase war in dieser Form nicht zu erwarten. Frühere

Studien zeigen deutlich positivere Ergebnisse beim Einsatz von Neostigmin zur Antagonisierung neuromuskulärer Blockaden. Bei McCourt erhielten die Patienten nach Rocuroniumgabe und unter kontinuierlicher Isofluranzufuhr zum Zeitpunkt von T1 \approx 25% 50 μ g/kg KG Neostigmin und erreichten eine TOF Ratio von 0,8 innerhalb von zehn Minuten (Mccourt et al., 1999, S.653).

Reid und Mitarbeiter untersuchten die Reversierung eines durch Rocuronium induzierten neuromuskulären Blocks mit Neostigmin in Abhängigkeit vom verwendeten Anästhetikum. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Aufrechterhaltung der Narkose mit Sevofluran verglichen mit Propofol die neuromuskuläre Erholung bis zu einer TOF-Ratio von 0,8 signifikant verzögert; weniger deutlich fiel die Analyse für Sevofluran versus Isofluran aus, jedoch war auch hier eine verlängerte Erholungszeit feststellbar (Reid et al., 2001, S.353). Die Verwendung von Sevofluran könnte eine mögliche Erklärung für die unzureichende Reversierung durch Neostigmin in dieser Studie sein.

Zudem birgt die Verwendung von zu hohen Dosen an Neostigmin die Gefahr von unerwünschten bzw. inversen Effekten auf die neuromuskuläre Erholung, nämlich das Auftreten eines Depolarisationsblocks (Caldwell, 1995, S.1170). Um die optimale Neostigmindosis zu finden wird von anderen Autoren ein Titrationsverfahren empfohlen (Tramèr et al., 1999, S.385). Jedoch erscheint es nach den überragenden Resultaten von Sugammadex fraglich, ob allein durch diese Technik der Neostigmingabe die neuromuskuläre Erholung derart beschleunigt werden kann.

Sugammadex bindet selektiv steroidale Muskelrelaxanzien; dies hat einen raschen Abfall der Konzentration an freien Relaxanzienmolekülen im Plasma und im Bereich der motorischen Endplatte zur Folge (Sparr et al., 2007, S.941). In Anlehnung an die Dosisfindungsstudien von Sorgenfrei und Suy verwendeten wir 2 mg/kg KG Sugammadex. Sorgenfrei und Suy kamen zu dem Ergebnis, dass durch eine Sugammadexgabe von mindestens 2mg/kg KG ein Rocuronium- bzw. von 4 mg/kg KG ein Vecuronium induzierter neuromuskulärer Block innerhalb von drei Minuten sicher reversiert werden kann (Sorgenfrei et al., 2006, S.670- 671; Suy et al., 2007, S.286). Wir konnten in unserer Arbeit diese Ergebnisse bestätigen. Analoge Erkenntnisse

erbrachten auch internationale Multicenterstudien mit weitaus größeren Fallzahlen (Alvarez-Gomez et al., 2007, S.125; Blobner et al., 2007, S.124).

Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob bei Verwendung der beiden Steroidmuskelrelaxanzien (Rocuronium bzw. Vecuronium) unter konstanter Sugammadexdosis ein Unterschied in der zeitlichen Erholung der neuromuskulären Blockade (TOF-Ratio 0,7; 0,8; 0,9) existiert.

Wir konnten demonstrieren, dass zwar Unterschiede bezüglich der neuromuskulären Erholung bis zum Erreichen aller gemessenen TOF Ratios (0,7/0,8/0,9) bestehen, diese aber nicht signifikant sind. Patienten mit der Kombination Rocuronium/Sugammadex erholten sich schneller als diejenigen nach Vecuronium/Sugammadexgabe.

Dieses Ergebnis überrascht nicht sonderlich, da Sugammadex ursprünglich für Rocuronium entwickelt wurde und dieses mit besonders hoher spezifischer Wirksamkeit bindet (Adam et al., 2002, S.1807- 1808; Bom et al., 2002, S.266-267). Im Gegensatz zu Rocuronium zeigte sich bei der Verwendung von Vecuronium eine größere Variabilität der neuromuskulären Erholung (vgl. Abb. 12,13,14). Vecuronium wird nach Aufnahme in der Leber deazetyliert. Hierbei entstehen Metabolite mit zusätzlich neuromuskulär blockierender Wirkung, die diese höhere Streuung der neuromuskulären Erholung erklären.

5.4 Ausblick

Mit dem Cyclodextrin Sugammadex, das aminosteroidale Muskelrelaxanzien enkapsuliert und somit die Reversierung neuromuskulärer Blockaden ermöglicht, könnte sich der anästhesiologische Alltag wesentlich verändern. Anders als bei den üblichen Cholinesterasehemmern bedarf es mit Sugammadex keinem Mindestmaß an Spontanerholung, um die Wirkung von aminosteroidalen Muskelrelaxanzien (Rocuronium bzw. Vecuronium) aufzuheben.

Zudem ermöglicht Sugammadex dosisabhängig die Reversierung innerhalb von ein bis zwei Minuten anstelle von mehr als zehn Minuten nach Neostigmingabe. Für die klinische Praxis bedeutet diese Tatsache, dass neuromuskuläre Blockaden zu jedem gewünschten Zeitpunkt schnell und vollständig reversiert werden können. Somit können eine komplette Muskelblockade und dadurch optimale chirurgische Bedingungen bis gegen Ende der Operation aufrechterhalten werden. Zudem eröffnet Sugammadex sowohl im Rahmen von der „rapid sequence induction“ als auch bei unerwartet schwierigen Intubationen bzw. im Falle einer „Can't ventilate, can't intubate“ –Situation neue klinische Optionen.

Darüber hinaus scheint dieses Pharmakon nach der bisherigen Datenlage im Gegensatz zu Cholinesterasehemmern keine ernsthaften Nebenwirkungen zu erzeugen. Aufgrund dieses bisher positiven Profils könnte Sugammadex die Bereitschaft im klinischen Alltag zu reversieren vergrößern und dadurch die Inzidenz von postoperativen Restblockaden und deren Komplikationen reduzieren und somit die Patientensicherheit erhöhen. Sugammadex (Bridion ©) wurde Ende Juli 2008 von der Europäischen Kommission und Anfang Oktober 2008 vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte für den klinischen Gebrauch zugelassen.

Trotzdem ist Vorsicht geboten, denn ob der Einsatz von Sugammadex sicher ist, wird erst die langjährige Anwendung und Datenerhebung zeigen. Zudem gilt zu bedenken, dass zur Detektion von neuromuskulären Restblockaden die Relaxometrie auch zukünftig unverzichtbar ist.

6 Zusammenfassung

Bei Sugammadex handelt es sich um ein modifiziertes γ - Cyclodextrin, welches selektiv aminosteroidale Muskelrelaxanzien enkapsuliert und zur Reversierung neuromuskulärer Blockaden entwickelt wurde. Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit von Sugammadex mit der von Neostigmin im Bezug auf die Reversierung Rocuronium - bzw. Vecuronium - induzierter neuromuskulärer Restblockaden unter Sevoflurananästhesie zu vergleichen. Zudem wurde untersucht, ob unter konstanter Sugammadexdosis (2 mg/kg KG) Unterschiede im Bezug auf die zeitliche Erholung der neuromuskulären Blockade beim Einsatz verschiedener aminosteroidaler Muskelrelaxanzien, (Rocuronium bzw. Vecuronium) existieren.

Zu diesem Zweck wurden 30 Patienten randomisiert in vier Gruppen unterteilt: Die Patienten der ersten Gruppe erhielten die Kombination Rocuronium/Neostigmin, die der zweiten Vecuronium/Neostigmin, die der dritten Rocuronium/Sugammadex. Den Studienteilnehmern der vierten Gruppe wurde Vecuronium/Sugammadex appliziert.

Die neuromuskuläre Übertragung wurde kontinuierlich mittels Akzeleromyographie nach dem Train –of –Four –Prinzip gemessen. Beim dreimaligen Wiederauftreten der zweiten von vier Reizantworten nach der letzten Muskelrelaxansdosis erfolgte je nach Gruppenzugehörigkeit die intravenöse Injektion von 2 mg/kg KG Sugammadex oder 50 μ g/kg KG Neostigmin plus 10 μ g/kg KG Glycopyrrolat. Den primären Endpunkt dieser Studie stellte die Zeit der neuromuskulären Erholung von Beginn der Sugammadex- bzw. Neostigmingabe bis zu einer TOF- Ratio von 0,9 dar. Auf klinische Zeichen einer neuromuskulären Restblockade oder Rekurarisierung wurde ebenfalls geachtet.

Alle Studienteilnehmer der Sugammadexgruppen zeigten eine deutlich schnellere Erholung der neuromuskulären Blockade als Patienten der Neostigmingruppen. Die Zeit bis zur Erlangung einer TOF- Ratio von 0,9 betrug für die Sugammadexgruppen $1,8 \pm 0,7$ Minuten (Mittelwert und Standardabweichung) versus $22,1 \pm 27,5$ Minuten in den Neostigminkollektiven ($p \leq 0,05$). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der neuromuskulären Erholungszeit bei Verwendung von Rocuronium bzw. Vecuronium unter konstanter Sugammadexdosis. In allen vier Gruppen wurden keine klinischen Anzeichen einer Restblockade oder Rekurarisierung beobachtet.

Sugammadex ermöglicht nach Rocuronium- und Vecuronium- induzierten neuromuskulären Blockaden eine signifikant schnellere neuromuskuläre Erholung einer TOF- Ratio von 0,9 im Vergleich zu Neostigmin. Die Variabilität der Erholung sowie die Anzahl der Ausreißer sind signifikant geringer unter Sugammadex- als unter Neostigmingabe.

7 Literaturverzeichnis

ABDULATIF M, MOWAFI H, al-GHAMDI A, el-SANABARY M.

Dose-response relationships for neostigmine antagonism of rocuronium induced neuromuscular block in children and adults.

Br J Anaesth. 77 (1996):710-715

ADAM JM, BENNETT DJ, BOM A, CLARK JK, FEILDEN H, HUTCHINSON EJ, PALIN R, PROSSER A, REES DC, ROSAIR GM, STEVENSON D, TARVER GJ, ZHANG MQ.

Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships.

J Med Chem. 45 (2002):1806-1816

ALI HH, UTTING JE, GRAY TC.

Stimulus frequency in the detection of neuromuscular blocks in humans.

Br J Anaesth. 42 (1970):967-978

ALVAREZ-GOMEZ JA, WATTWIL M, VANACKER B.

Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine.

Eur J Anaesthesiol. 24 (2007):124-125

ARBOUS MS, MEURSING AE, VON KLEEF JW, DE LANGE JJ, SPOORMANS HH, TOUW P, WERNER FM, GROBEE DE.

Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality.

Anesthesiology. 102 (2005):257-68

BERG H, ROED J, VIBY-MOGENSEN J, MORTENSEN CR, ENGBAEK J, SKOVGAARD LT, KRINTEL JJ.

Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective randomised and blinded study of postoperative complications after atracurium, vecuronium and pancuronium.

Acta Anaesthesiol Scand. 41 (1997):1095-1103

BLOBNER M, BUSLEY R.

Muskelrelaxanzien und ihre Antagonisten. In: "Die Anästhesiologie", ROISSANT F, WERNER C, ZWISSLER B (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2004;1. Auflage:328-348

BLOBNER M, ERIKSSON L, SCHOLZ J, MOTSCH J, DELLA ROCCA G, PRINS ME.

Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg).

Eur J Anaesthesiol. 24 (2007):124

BOER HD de, EGMOND J van, POL F van de, BOM A, DRIESSEN JJ, BOOIJ LH.
Time course of sugammadex (Org25969) on rocuronium-induced block in the rhesus monkey, using a simple model of equilibration of complex formation.
Br J Anaesth. 97 (2006):681-686

BOM A, BRADLEY M, CAMERON K, CLARK JK, VAN EGMOND J, FEILDEN H, MACLEAN EJ, MUIR AW, PALIN R, REES DC, ZHANG MQ.
A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host.
Angew Chem Int Ed Engl. 41 (2002):266-270

BOWMAN WC.
Neuromuscular block.
Br J Pharmacol. 147 (2006):277-286

BREWSTER ME, LOFTSSON T.
Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers.
Adv. Drug Deliv. Rev. 59 (2007):645-666

BROEK L VAN DEN, PROOST JH, WIERDA JM.
Early and late reversibility of rocuronium bromide.
Eur J Anaesthesiol Suppl 9 (1994):128-132

BUSCHMANN HJ, SCHOLLMEYER E.
Applications of cyclodextrins in cosmetic products: A review.
J. Cosmet Sci. 53 (2002):185-191

CALDWELL JE.
Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine at one to four hours after single intubating dose of vecuronium.
Anesth Analg. 80 (1995):1168-1174

CAMMU G, DE WITTE J, DE VEYLDER J.
Postoperative residual paralysis in the outpatients versus inpatients.
Anesth Analg. 102 (2006):426-429

CAPRON F, ALLA F, HOTTIER C.
Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train of four ratio of 0.9.
Anesthesiology. 100 (2004):1119-1124

DAVIS ME, BREWSTER ME.
Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future.
Nat Rev Drug Discov. 3 (2004):1023-1035

DEBAENE B, PLAUD B, DILLY MP, DONATI F.
Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action.
Anesthesiology. 98 (2003):1042-1048

DIEFENBACH C.

“Neuromuskuläres Monitoring während Anästhesie und Operation.“
Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 1998,2. Auflage

EIKERMANN M, BLOBNER M; GROEBEN H.

Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade.
Anesth Analg. 102 (2006):937-942

EIKERMANN M, GROEBEN H, HUSING J, PETER J.

Predictive value of mechanomyography and accelerometry for pulmonary function in partially paralyzed volunteers.
Acta Anaesthesiol Scand. 48 (2004):365-370

EIKERMANN M, VOGT FM, HERBSTREIT F.

The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade.
Am J Respir Crit Care Med. 175 (2007):9-15

EPEMOLU O, BOM A, HOPE F, MASON R.

Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969.
Anesthesiology. 99 (2003):632-637

ERIKSSON LI, SUNDMAN E, OLSSON R.

Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers.
Anesthesiology. 87 (1997):1035-1043

FRENCH D, PULLEY AO, EFFENBERGER JA, ROUGVIE MA, ABDULLAH M.

Studies on the Schardinger Dextrins. XII. The molecular size and structure of delta-, epsilon-, zeta- and eta-dextrins.
Arch Biochem Biophys. 111 (1965):153-160

FREUDENBERG K, MEYER-DELIUS M.

On the Schardinger dextrin made from starch.
Berichte Dtsch. Chem. Ges. 71 (1938):1596-1600

FUCHS- BUDER T, EIKERMANN M.

Residual neuromuscular blockades. Clinical consequences, frequency and avoidance strategies.
Anaesthesist. 55 (2006):7-16

FUCHS- BUDER T, MENCKE T.

Use of reversal agents in day care procedures (with special reference to postoperative nausea and vomiting).
Eur J Anaesthesiol Suppl. 23 (2001):53-59

FUCHS-BUDER, T, CLAUDIUS C, SKOVGAARD LT, ERIKSSON LI, MIRAKHUR RK, VIBY-MOGENSEN J.
Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision.
Acta Anaesthesiol Scand. 51 (2007):59-74

GIJSENBURGH F, RAMAEL S, HOUWING N, IERSEL T VAN.
First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide.
Anesthesiology. 103 (2005):695-703

HEIER T, CLOUGH D, WRIGHT PM, SHARMA ML, SESSLER DI, CALDWELL JE.
The influence of mild hypothermia on the pharmacokinetics and time course of action of neostigmine in anesthetized volunteers.
Anesthesiology. 97 (2002):90-95

HUNTER JM, FLOCKTON EA.
The doughnut in the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists.
Br J Anaesth. 97 (2006):123-126

HUNTER JM.
New neuromuscular blocking drugs.
N Engl J Med. 332 (1995):1691-1699

HUNTER JM.
Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug.
Br J Anaesth. 76 (1996):481-483

KOPMAN AF.
Sugammadex: a revolutionary approach to neuromuscular antagonism.
Anesthesiology. 104 (2006):631-633

KURASHI K, MARUTA H.
The effect of sevoflurane and isoflurane on the neuromuscular block produced by vecuronium continuous infusion.
Anesth Analg. 82 (1996):942-947

LEE C.
Conformation, action and mechanism of action of neuromuscular blocking muscle relaxants.
Pharmacol Ther. 98 (2003):143-169

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

LIPPERT H.

“Lehrbuch Anatomie, Allgemeine Anatomie.“

Urban & Fischer-Verlag, München-Wien-Baltimore, 1999;5. Auflage:322

LOWRY DW, MIRAKHUR RK, McCARTHY GJ, CAROLL MT, McCOURT KC.

Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anesthesia.

Anesth Analg. 87 (1998):936-940

MCCOURT KC, MIRAKHUR RK, KERR CM.

Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block from two levels of spontaneous recovery.

Anaesthesia. 54 (1999):651-655

MENCKE T, ECHTERNACH M; KLEINSCHMIDT S, LUX P, BARTH V, PLINKERT PK, FUCHS- BUDER T.

Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: a randomized controlled trial.

Anesthesiology. 98 (2003):1049-1056

MIRAKHUR RK, JONES CJ, DUNDEE JW.

Effects of intravenous administration of glycopyrrolate and atropine in anaesthetised patients.

Anaesthesia. 36 (1981):277-281

MOLINA AL, BOER HD de, KLIMEK M.

Reversal of rocuronium-induced (1,2mg/kg) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40mg/kg).

Br J Anaesth. 98 (2007):624-627

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

MUNRO IC, NEWBERNE PM, YOUNG VR, BÄR A.

Safety assessment of gamma-cyclodextrin.

Regulatory Toxicol. Pharmacol. 39 (2004):3-13

NAGUIB M, LIEN C.

Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: “Miller`s Anesthesia Volume 1”, Miller R. (Ed.), Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, 2005, sixth edition:481-546

NAGUIB M.

Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology.

Anesth Analg. 104 (2007):575-581

PROOST JH, ERIKSSON LI, MIRAKHUR RK.

Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans.
Br J Anaesth. 85 (2000):717-723

REID JE, BRESLIN DS, MIRAKHUR RK, HAYES AH.

Neostigmine antagonism of rocuronium block during anesthesia with sevoflurane, isoflurane and propofol.
Can J Anaesth. 48 (2001):351-355

SORGENFREI IF, NORRILD K, STENSBALLE J, OSTERGAARD D, PRINS ME, VIBY-MOGENSEN J.

Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study.
Anesthesiology. 104 (2006):667-674

SPARR HJ, BEAUFORT TM, FUCHS-BUDER T.

Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents?
Drugs. 61 (2001):919-942

SPARR HJ, VERMEYEN KM, BEAUFORT AM.

Early reversal of profound rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety and pharmacokinetics.
Anesthesiology. 106 (2007):935-943

SUY K, MORIAS K, CAMMU G, HANS P, VAN DUIJNHOFEN WG, HEERINGA M, DEMEYER I.

Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent.
Anesthesiology. 106 (2007):283-288

SZEJTLI J.

Cyclodextrins in food, cosmetics and toiletries.
Starch-Stärke. 34 (1982):379-385

SZEJTLI J.

The past, present and future of cyclodextrin research.
Pure and Applied Chemistry. 76 (2004):1825-1845

SZENTE L, SZEJTLI J.

Cyclodextrins as food ingredients.
Trends in Food & Science Technology. 15 (2004):137-142

TRAMER MR, FUCHS-BUDER T.

Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review.
Br J Anaesth. 82 (1999):379-386

VALINTHOUT 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.
Br J Anaesth. 76 (1996):389-395

VIBY-MOGENSEN J, JENSEN E, WERNER M, KIRKEGAARD-NIELSEN H.
Measurement of acceleration: A new method of monitoring neuromuscular function.
Acta Anaesthesiol Scand. 32 (1988):45-48

ZHANG MQ.
Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal ?
Drugs Future. 28 (2003):347-354

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel Vecuronium.....	11
Abbildung 2: Strukturformel Rocuronium	12
Abbildung 3: Strukturformel Neostigmin.....	15
Abbildung 4: Strukturformel Sugammadex Cooper A et al.: Org Biomol Chem 2005;3(10)	18
Abbildung 5: Räumliche Darstellung Sugammadex Cameron KS et al.:Org Lett 2002;4(20)	18
Abbildung 6: System TOF Watch SX®, Firma Organon	25
Abbildung 7: Versuchsanordnung neuromuskuläre Messung.....	27
Abbildung 8: Verhalten des systolischen Blutdrucks (SAP) vor / nach Gabe des Studienmedikaments.....	31
Abbildung 9: Verhalten des diastolischen Blutdrucks (DAP) vor / nach Gabe des Studienmedikaments.....	32
Abbildung 10: Verhalten des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) vor / nach Gabe des Studienmedikaments.....	32
Abbildung 11: Verhalten der Herzfrequenz vor / nach Gabe des Studienmedikaments	33
Abbildung 12: Erholung der neuromuskulären Blockade bis zu einem TOF- Verhältnis von 0,7.....	35
Abbildung 13: Erholung der neuromuskulären Blockade bis zu einem TOF- Verhältnis von 0,8.....	36
Abbildung 14: Erholung der neuromuskulären Blockade bis zu einem TOF- Verhältnis von 0,9.....	37
Abbildung 15: Erholung einer neuromuskulären Blockade durch Neostigmin.....	38
Abbildung 16: Erholung einer neuromuskulären Blockade durch Sugammadex	38
Tabelle 1: Einteilung der Studiengruppen	20
Tabelle 2: Zeitliches Schema des Studienablaufs.....	28
Tabelle 3: Patientenalter (in Jahren)	30
Tabelle 4: Körpergewicht (in kg)	30
Tabelle 5: Körpergröße (in cm)	30

9 Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. 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 Prof. Dr. M. Blobner; Klinik für Anästhesiologie der Technischen Universität München, für die Überlassung des Themas, die umfassende Betreuung, ständige Diskussionsbereitschaft und Motivation, sowie für die konzeptionelle Unterstützung der Doktorarbeit. Durch seine wissenschaftlichen Anregungen während des gesamten Studienzeitraums wurde diese Arbeit erst möglich.

Ebenfalls sehr herzlich danke ich Frau Dr. R. Mann, die mich im Laufe meiner Untersuchungen fachlich und persönlich tatkräftig unterstützt hat.

10 Lebenslauf

Angaben zur Person

Astrid Ziegler, geb. Zilbauer

Geburtsdatum: 18.05.1977
Geburtsort: Vohenstrauß
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet

Schule und Studium

1983 – 1987 Grundschule Vohenstrauß

1987 – 1996 Augustinus-Gymnasium Weiden/Bayern
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1996 – 1998 Studium der Sonderpädagogik an der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

1998 – 2004 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

04/2000 Ärztliche Vorprüfung
04/2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2004 Approbation

Ärztliche Tätigkeit

Seit 2005 Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie der Technischen
Universität München