

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

**Vergleich der Dauer der Erholungsphase der
neuromuskulären Blockade zwischen den
nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien Cisatracurium
und Rocuronium nach repetitiver Applikation**

Stephan Heidenreich

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 11.10.2007 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008 angenommen.

Liste der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ASA	American Society of Anaesthesiologists
Ca ⁺⁺	Calcium
dur _{xx%}	Klinische Wirkdauer bis zu einem T1 von xx%
dur _{MAX}	Klinische Wirkdauer bis maximaler T1 \neq 100%
ED ₉₅	Einzeldosis für 95%ige neuromuskuläre Blockade
EKG	Elektrokardiogramm
GCRP	Good Clinical Research Practice
i.v.	Intravenös
K ⁺	Kalium
KG	Körpergewicht
M.	Musculus
N.	Nervus
Na ⁺	Natrium
OP	Operation
PDK	Periduralkatheter
P _{et} CO ₂	Endtidaler CO ₂ -Partialdruck
T1	Erste Reizantwort der Nervenstimulation
T0	Referenzwert der Nervenstimulation
TOF	Train-Of-Four
TR	TOF-Ratio (Train-Of-Four-Quotient)
TR _{x,x}	Klinische Wirkdauer bis zu einer TR von x,x
TR _{MAX}	Klinische Wirkdauer bis maximale TR \neq 1,0

Verwendete Maßeinheiten

°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
h	Stunde
Hz	Hertz
kg	Kilogramm
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ms	Millisekunde
µg	Mikrogramm
n	Anzahl (number)
nm	Nanometer
pH	Negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
s	Sekunde

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	- 7 -
1.1	Muskelrelaxanzien	- 7 -
1.1.1	Wirkungsweise der Muskelrelaxanzien	- 7 -
1.1.2	Cisatracurium	- 8 -
1.1.3	Rocuronium.....	- 9 -
1.2	Geschichte, Grundlagen und Grenzen der Relaxometrie.....	- 9 -
1.2.1	Geschichte und Grundlagen	- 9 -
1.2.2	Methodische Grenzen der Relaxometrie	- 11 -
1.3	Das Injektionsnarkotikum Propofol.....	- 13 -
1.3.1	Stoffgruppe.....	- 13 -
1.3.2	Pharmakokinetik	- 13 -
1.3.3	Pharmakodynamik.....	- 14 -
1.3.4	Nebenwirkungen	- 14 -
1.4	Wechselwirkung zwischen Muskelrelaxanzien und Propofol	- 15 -
2	Fragestellung.....	- 16 -
3	Patienten und Methode	- 17 -
3.1	Patienten und Studiendesign	- 17 -

3.1.1	Einschlusskriterien	- 17 -
3.1.2	Ausschlusskriterien	- 18 -
3.2	Anästhesie	- 19 -
3.3	Monitoring	- 21 -
3.3.1	Narkose- und Messgeräte	- 21 -
3.3.2	Datenerfassung	- 22 -
3.4	Studienablauf	- 22 -
3.5	Statistik	- 25 -
4	Ergebnisse	- 26 -
4.1	Demographische Daten	- 26 -
4.2	Neuromuskuläre Wirkung.....	- 27 -
4.2.1	Initialdosis	- 27 -
4.2.2	Repetitionen	- 27 -
4.2.3	Erholungsphase	- 29 -
4.2.4	Erholungsphase nach Boligruppen.....	- 33 -
4.2.5	Extubationsfähigkeit zum OP-Ende	- 34 -
5	Diskussion.....	- 35 -
5.1	Diskussion der Ergebnisse	- 35 -

5.1.1	Initialdosis	- 35 -
5.1.2	Repetitionen	- 35 -
5.1.3	Erholungsphase	- 36 -
5.1.4	Erholungsphase nach Boligruppen.....	- 36 -
5.1.5	Extubationsfähigkeit zum OP-Ende.....	- 36 -
5.2	Diskussion der Methoden	- 37 -
5.2.1	Patienten.....	- 37 -
5.2.2	Studiendesign	- 37 -
5.2.3	Neuromuskuläre Funktion.....	- 38 -
5.3	Klinische Wertung und Ausblick.....	- 39 -
6	Zusammenfassung	- 42 -
7	Literaturverzeichnis	- 43 -
8	Abbildungen und Tabellen	- 48 -
8.1	Abbildungen.....	- 48 -
8.2	Tabellen	- 48 -
	Widmung und Danksagung.....	- 49 -
	Lebenslauf.....	- 50 -

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 Acetylcholin-Rezeptoren lokalisiert, in den Einfaltungen die gewebeständige Acetylcholin-Esterase. In den Nervenendigungen wird Acetylcholin synthetisiert und in Vesikeln gespeichert. Ein ankommendes Aktionspotential setzt Acetylcholin 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 so genannten α -Untereinheiten, sie tragen die Erkennungsstellen für Acetylcholin. Sind beide α -Untereinheiten mit Acetylcholin 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: Acetylcholin aktiviert auch präsynaptische nikotinartige Rezeptoren, die zur vermehrten Freisetzung von Acetylcholin aus rückwärtigen Speichervesikeln führt. Je mehr Acetylcholin ausgeschüttet wird, desto mehr diffundiert zu den präsynaptischen Rezeptoren und mobilisiert weiteres Ace-

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

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

1.1.2 Cisatracurium

In Deutschland erstmals 1996 zugelassen, ist Cisatracurium (chemisch (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(3,11-Dioxo-4,10-dioxatridecamethylen)bis(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methyl-1-veratryisoquinolinium)dibenzolsulfonat) eines von 10 Isomeren des Atracuriumbesilats und darin zu etwa 15% enthalten. Cisatracurium wird im Körper bei physiologischem pH-Wert und physiologischer Temperatur durch Hofmann-Elimination zu Laudanosin und monoquarternären Acrylatmetaboliten abgebaut. Dank dieser Form der Pharmakoneutralisation ist keine Dosisanpassung auf Grund einer Leber- oder Niereninsuffizienz des Patienten erforderlich (Kisor, D. F., Schmith, V. D. et al. 1996). Die empfohlene ED₉₅ beträgt 0,05 mg/kg KG.

1.1.3 Rocuronium

Mit Erstzulassung in Deutschland 1995 ist Rocuroniumbromid auf Grund seiner kurzen Anschlagzeit bereits bei Applikation der einfachen ED₉₅ von 0,3 mg/kg KG von etwa 60 bis 90s als Alternative zu Suxamethonium zur Ileus-Einleitung zugelassen. Bei entsprechenden Kontraindikationen für Suxamethonium stellt es somit eine gute Alternative dar (Prien, T., Zahn, P. et al. 1995). Rocuronium wird vor allem renal und hepatisch eliminiert, was unweigerlich einen Studienausschluss von Patienten mit Leber- und/oder Niereninsuffizienz bedingte, um die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen zu gewährleisten.

1.2 Geschichte, Grundlagen und Grenzen der Relaxometrie

1.2.1 Geschichte und Grundlagen

Die Anfänge der Relaxometrie datieren in die Mitte des 19. Jahrhunderts. Eng verknüpft mit ihr ist die Erforschung des indianischen Pfeilgifts Curare, welches auch heute noch die chemische Grundstruktur für alle handelsüblichen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien liefert. Bereits 1878 veröffentlichte der französische Forscher Claude Bernard seine Erkenntnisse über vergleichende Versuche an curarisierten und nicht-curarisierten Fröschen, aus welchen er auf den Mechanismus der neuromuskulären Übertragung und dessen Blockade durch Curare schloss (Bernard, Claude 1878). Seine Erkenntnisse waren nicht nur Grundlage der späteren Entdeckung der motorischen Endplatte, sondern begründeten auch das Prinzip der Relaxometrie. Dieses beruht auf der elektrischen Stimulation eines Nervs, nach der die Kontraktionskraft oder Kontraktionsbeschleunigung des innervierten Muskels Rückschlüsse auf die Funktion oder Einschränkung der neuromuskulären Übertragung zulässt.

Erst etwa ein Jahrhundert später konnten mit Hilfe der indirekten Muskelstimulation die charakteristischen Unterschiede zwischen depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Relaxanzen erkannt werden.

Auf der Suche nach einer geeigneten Versuchsübertragung der Tierexperimente auf die klinischen Bedürfnisse wählten Harvey und Masland 1941 den N. ulnaris und leiteten das Elektromyogramm des Hypothenars ab, wobei sie die Überwachung der neuromuskulären Blockade mit Hilfe supramaximaler elektrischer Nervenstimulation beschrieben (Harvey AH., Masland RL 1941).

Später wurde die Messung der Kontraktionskraft des M. adductor pollicis als Referenzmethode zur Quantifizierung einer neuromuskulären Übertragungsblockade unter der Vorstellung favorisiert, dass hierbei in Analogie zu den Muskelpräparationsexperimenten Bernards ebenfalls eine Nerv-Muskel-Einheit auf nicht-invasivem Weg zur Verfügung steht, da der M. adductor pollicis als einziger Thenarmuskel vom N. ulnaris innerviert wird (Katz, R. L. 1965).

In Deutschland tauchte der Begriff „Relaxometrie“ erst 1966 im Zusammenhang mit einer Arbeit auf, welche die Eigenschaften von Suxamethonium anhand der isometrischen Streckmuskelkontraktionen am fixierten Unterarm nach Ulnarisreizung untersuchte (Kronschwitz, H 1966).

Zu Beginn der 70er Jahre wurde schließlich das Train-of-four-Reizmuster nach Adaption eines in der Neurologie verwendeten Stimulationsschemas zur Myastheniediagnostik der Standard der quantitativen und semiquantitativen Erfassung des Relaxationsausmaßes (Ali, H. H., Utting, J. E. et al. 1970, Ali, H. H., Utting, J. E. et al. 1971, Ali, H. H., Utting, J. E. et al. 1971).

Da Messungen der evozierten Muskelkraft oder das evozierte Elektromyogramm für den Einsatz im klinischen Alltag jedoch zu aufwändig und teuer waren, blieben sie vorerst wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten. Der Relaxationsgrad eines Patienten wurde intraoperativ weiter anhand klinischer Kriterien wie der Atemfrequenz oder dem Beatmungswiderstand beurteilt, bis 1979 eine Studie zeigte, dass etwa 40% der Patienten, die intraoperativ ein langwirksames Muskelrelaxanz erhalten hatten, mit einer inkompletten Blockadeerholung in den Aufwachraum gebracht worden waren (Viby-Mogensen, J., Jorgensen, B. C. et al. 1979). Diese Erkenntnisse machten die Notwendigkeit einer objektiveren Überwachungsmethode für den Grad der Muskelrelaxation in der täglichen Routine deutlich. Zu diesem Zeitpunkt wurde die visuelle und taktile Erfassung einer Muskelantwort nach Vierfachstimulation mittels eines kleinen, batteriebetriebenen Nervenstimulators als praktikabel und ausreichend für die intraoperative Relaxanzdosierung erachtet (Lee, C. M. 1975).

Das weitere Bestreben, die mechanische Reizantwort eines Muskels mit klinisch akzeptablem Aufwand zu quantifizieren, führte schließlich zur Entwicklung des Accelerograph[®], der die Beschleunigung der evozierten Muskelkontraktion erfasst (Jensen, E., Viby-Mogensen, J. et al. 1988, Viby-Mogensen, J., Jensen, E. et al. 1988).

Inzwischen sind handliche Geräte verfügbar, kaum größer als einfache Nervenstimulatoren, welche eine objektive und quantitative Messung des Relaxationsgrades im klinischen Alltag erlauben.

1.2.2 Methodische Grenzen der Relaxometrie

Die Nervenstimulation mit den klinisch üblichen Reizmustern wie Einzel- oder Vierfachreizung (TOF) entsprechen nicht den Nervenimpulsen einer Willkürbewegung, welche etwa bei 50 Hz liegen. Somit ist die stimulationsgetriggerte Acetylcholinfreisetzung we-

sentlich geringer als die physiologische, was dazu führt, dass ein Patient nach Injektion eines Muskelrelaxanz trotz der relaxometrischen Anzeige einer völligen oder zumindest hochgradigen Blockade bei flacher Narkosetiefe zu Spontanbewegungen fähig ist. Erklärbar ist dies dadurch, dass die durch Willkürinnervation wesentlich höhere freigesetzte Acetylcholinmenge temporär das Relaxanz von den Rezeptoren verdrängt. Solch ein Ereignis erfordert primär eine Steigerung des Hypnotikums und/oder Analgetikums und nicht eine tiefere Relaxierung. So hat dieser Umstand den Vorteil, dass sich mangelnde Narkosetiefe sehr gut erkennen lässt; würde man zur Messung der neuromuskulären Blockade ebenfalls tetanische Reizmuster einsetzen, wäre eine zu flache Narkose nicht mehr an Spontanbewegungen erkennbar und der Patient erhielte überdies eine unnötig hohe Relaxanzdosis.

Es stellte sich mit der Zeit heraus, dass verschiedene Muskelgruppen desselben Individuums Unterschiede in Anschlagzeit, Intensität und Dauer der neuromuskulären Blockade aufweisen. Erste Hinweise darauf ergaben sich bereits sehr früh anlässlich von Versuchen mit Curare, bei denen nach Erschlaffen der Bauch- und Extremitätenmuskulatur ein persistieren der Atmung festgestellt wurde (Buzello, A. 1929). Daraus ergibt sich, dass die Relaxation des M. adductor pollicis nur ein mäßiger Indikator für den aktuellen Grad der neuromuskulären Blockade im Hinblick auf Operations- oder Intubationsbedingungen ist. Diese Tatsache führte im Laufe der Zeit zu umfangreichen Untersuchungen an vielen verschiedenen Muskeln, so z.B. dem M. orbicularis oculi (Donati, F., Meistelman, C. et al. 1990), dem M. masseter (Smith, C. E., Donati, F. et al. 1989, de Rossi, L., Fritz, H. et al. 2000) oder der Larynxmuskulatur (Plaud, B., Debaene, B. et al. 1996).

Neueren Untersuchungen zufolge kommt für diese intraindividuellen Unterschiede dem Durchmesser der Fasern eines Muskels eine besondere Bedeutung zu (Ibebunjo, C., Srikanth, C. B. et al. 1996). Dicke Muskelfasern (periphere Muskulatur, z.B. M. adductor

pollicis) bedeuten eine langsamere Anschlagzeit und längere Wirkdauer von Relaxanzen im Vergleich zu Muskeln mit geringem Faserdurchmesser (z.B. Larynxmuskulatur).

Dennoch wird wohl auch künftig an der gängigen Praxis der Stimulusreaktionsmessung am M. adductor pollicis festgehalten werden, da auf diese Weise eine Vergleichbarkeit mit seit Jahrzehnten gesammelten pharmakokinetischen und –dynamischen Ergebnissen gewährleistet bleibt und überdies für die Patientensicherheit die Überwachung eines relaxanzsensiblen Muskels sinnvoller erscheint um Relaxanzüberhänge leichter und zuverlässiger zu erkennen.

1.3 Das Injektionsnarkotikum Propofol

1.3.1 Stoffgruppe

Das Hypnotikum Propofol ist ein Injektionsnarkotikum ohne analgetische Wirkung. Aufgrund seiner schnellen Umverteilung im Körper erwacht der Patient innerhalb kurzer Zeit nach Therapieende und gelangt rasch wieder zu klarem Bewusstsein (Schäfer, R. und Reinhard, M. 1995).

1.3.2 Pharmakokinetik

Das Verteilungsvolumen von Propofol liegt bei 4 - 12 l/kg. 97% des Medikaments sind an Plasmaproteine gebunden. Der Wirkungseintritt nach intravenöser Gabe von Propofol beginnt nach 30 - 45 s und endet bei einmaliger Dosisgabe infolge Umverteilung nach etwa 5 min (Schäfer, R. und Reinhard, M. 1995). Aufgrund seiner Fettlöslichkeit wird Propofol in der Körperperipherie erheblich angereichert. Trotz einer hohen Clearance (30 ml/kg KG) verweilt die Substanz daher lange im Organismus. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Elimination des Propofols wird der Rücktransport der Substanz aus der Körperperipherie verantwortlich gemacht (Peter, K., Frey, L. et al. 1989).

Nach 30-60 min ist Propofol durch rasche Konjugation an Glukuron- oder Schwefelsäure zur Hälfte eliminiert.

1.3.3 Pharmakodynamik

Propofol bewirkt eine rasche, störungsfreie, vom Patienten als angenehm empfundene Einschlafphase, die nur äußerst selten von exzitatorischen Phänomenen begleitet wird.

Rasches, stressfreies Erwachen und rasche Erholung nach klinisch üblichen Dosen zählen zu den entscheidenden Vorzügen dieses Medikamentes. Für den Zeitraum der Propofolwirkung besteht eine Amnesie. Der zerebrale Sauerstoffverbrauch sinkt. Dadurch reduzieren sich die zerebrale Perfusion und der intrakranielle Druck.

Herz und Kreislauf betreffend senkt Propofol den peripheren Gefäßwiderstand und die myokardiale Kontraktilität. Die Herzfrequenz bleibt trotz des deutlichen Blutdruckabfalls und dem verminderten Herzzeitvolumen relativ stabil. Der Vorteil liegt hierbei in der Vermeidung eines gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauchs.

1.3.4 Nebenwirkungen

Propofol ruft eine starke Bewusstlosigkeit hervor, die bis zur Apnoe führen kann. Husten und Singultus treten nicht auf. Injektionen in kleine Venen am Handrücken können schmerzhaft sein (Peter, K. et al. 1989). Während der Narkoseeinleitung werden häufig Spontanbewegung und Muskelzuckungen beobachtet. Eine Einleitungs-dosis führt in einigen Fällen zu Bradykardie, selten zu Asystolie (Tramer, M. R., Moore, R. A. et al. 1997).

Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost und Kältezittern in der Aufwachphase können in sehr seltenen Fällen beobachtet werden.

1.4 Wechselwirkung zwischen Muskelrelaxanzien und Propofol

Wenn Muskelrelaxanzien zu Studienzwecken appliziert werden, so wählt man für die Narkose zumeist das Injektionsnarkotikum Propofol, falls die Fragestellung nichts anderes erforderlich macht. Zahlreiche Studien belegen, dass Propofol wenn überhaupt, dann einen sehr viel geringeren Einfluss auf die Pharmakodynamik und -kinetik von Muskelrelaxanzien ausübt, als es sämtliche verfügbaren volatilen Anästhetika tun (Vanlinthout, L. E., Booij, L. H. et al. 1996, Jellish, W. S., Brody, M. et al. 2000, Zhou, T. J., Chiu, J. W. et al. 2001). Daraus resultiert, dass man die verlässlichsten Aussagen für eine Relaxanzienstudie durch eine Propofolnarkose gewinnen kann, respektive unter den geringsten interpharmazeutischen Wechselwirkungen die Wirkdauer betreffend zu leiden hat (Ortiz Gomez, J. und Percz Bados, J. 2001).

2 Fragestellung

Mit der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit untersuchten wir die Dauer der Erholungsphase der neuromuskulären Blockade im Vergleich der beiden Muskelrelaxanzien Cisatracurium und Rocuronium im Hinblick auf die Koinzidenz von OP-Ende und Extubationsfähigkeit des Patienten bei standardisierter, körperrgewichtsadaptierter (mindestens 2-maliger) repetitiver Bolusapplikation unter akzeleromyographischer Relaxometriekontrolle.

Folgende Fragen waren zu klären:

- 1) Besteht ein Unterschied in der Inzidenz der Patienten, die am Ende der Operation wegen einer Relaxanzien-Restwirkung nicht extubiert werden können? Vom Ende der Operation wird dann gesprochen, wenn nach Abschluss der Hautnaht und Fertigstellung aller Verbände die gesamte OP-Abdeckung vom Patienten entfernt wurde.
- 2) Unterscheidet sich die Zeit bis zur vollkommenen neuromuskulären Erholung (TOF-Ratio 0,7; 0,8 und 0,9) zwischen den beiden Gruppen?
- 3) Tritt bei repetitiver Applikation eines der beiden Pharmaka und bei konsequenter Einhaltung des Studienprotokolls ein die Extubation gefährdender Kumulationseffekt auf?

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten und Studiendesign

Diese prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Insgesamt 58 Patientinnen und Patienten nahmen an der Studie teil, nachdem sie über deren Inhalt ausführlich informiert wurden. Alle Patienten erfüllten sämtliche Einschlusskriterien und standen für einen elektiven abdominalchirurgischen Eingriff zur Narkose an. Die Patienten wurden randomisiert durch das Ziehen eines verschlossenen Umschlages in zwei Gruppen eingeteilt und erhielten wahlweise Cisatracurium oder Rocuronium für die Narkose. Für die Cisatracuriumgruppe liegen 33 verwertbare Datensätze vor, für die Rocuroniumgruppe 23 von ursprünglich 25, da 2 Datensätze wegen fehlerhafter Messergebnisse bzw. zu kurzer OP-Dauer nicht berücksichtigungsfähig waren. Die Versuchsgruppen waren hinsichtlich ihrer biometrischen Daten und der operativen Parameter vergleichbar bzw. unterschieden sich nicht signifikant.

3.1.1 Einschlusskriterien

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

- Alter 18-75 Jahre
- ASA-Klassifikation I, II oder III
- Elektiver abdominalchirurgischer Eingriff mit einer erwarteten OP-Dauer von mindestens 100 min.
- Einverständnis des Patienten
- Körpergewicht innerhalb $\pm 30\%$ des Idealgewichtes (Broca-Index)

3.1.2 Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss:

- Alter <18 bzw. >75 Jahre
- ASA-Klassifikation IV und V
- Bekannte Schwangerschaft oder Stillzeit
- Fehlendes Einverständnis bzw. mangelnde Beherrschung der deutschen Sprache oder andere Ursache für eine eingeschränkte Einwilligungsfähigkeit
- Teilnahme an einer anderen Studie während der vergangenen drei Wochen
- Laborchemisch oder anamnestisch erkennbare Nieren- und/oder Leberinsuffizienz (z.B. Kreatininkonzentration im Serum >1,5 mg/dl; Bilirubinkonzentration im Serum >1,5 mg/dl)
- Drogen- und/oder Medikamentenabhängigkeit
- Familiäre Disposition zur malignen Hyperthermie
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Einnahme von Medikamenten, welche die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien wesentlich beeinflussen und nicht rechtzeitig vorher abgesetzt werden konnten (z.B. Calciumantagonisten, Magnesium, Lithium)
- Anatomische Gegebenheiten, die evtl. zu einer erschwerten Intubation führen
- Nicht nüchterner Patient bzw. geplante Crash-Intubation

3.2 Anästhesie

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

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

Vor Einleitung der Narkose wurde die Messsonde für die Relaxometrie am Endglied des Daumens der Körperseite befestigt, welche mutmaßlich im Verlauf den geringsten Störeinflüssen durch anästhesiologisches Monitoring oder OP-Personal unterlag und die Stimulationselektroden volarseitig unmittelbar proximal des Handgelenkes über dem N. ulnaris angebracht.

Die Narkoseeinleitung erfolgte nach 5-minütiger Präoxygenierung mit 100% Sauerstoff durch das Starten des Remifentanylperfusors mit 0,2-0,4 µg/kg/min (respektive bei Vorhandensein eines PDK durch Bolusinjektion von 10-20 µg/kg Sufentanyl i.v.) und 2mg/kg KG Propofol als Bolus intravenös. Nach Bewusstseinsverlust und Erlöschen des Ziliarreflexes wurden die Patienten zunächst über Maske weiter mit reinem Sauerstoff beatmet und das Relaxometer geeicht. Anschließend wurde bei suffizient möglicher Maskenbeatmung eine Initialdosis in Höhe der doppelten ED₉₅ des verblindeten Muskelrelaxanz (bei Cisatracurium 0,1 mg/kg KG und bei Rocuronium 0,6 mg/kg KG) injiziert und zur Wahrung der Substanzverblindung erst nach weiteren 3 Minuten intubiert.

Durch die kontinuierliche Gabe von Propofol (4-10 mg/kg/h) und von Remifentanyl (0,2-0,5 µg/kg/min) über Perfusor oder wahlweise bei Vorhandensein eines PDK die repetitive Verabreichung von Sufentanyl über den PDK statt Remifentanyl i.v. 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 30-40% und einem Frischgasflow von 2-3 l/min. Die Sauerstoffsättigung sollte 96% nicht unterschreiten und gegebenenfalls mit einem höheren FiO₂ aufrechterhalten werden. Der P_{et}CO₂ sollte im Bereich von 34 – 38 mmHg liegen.

Intraoperativ wurde Ringer-Laktat und Voluven[®] 6% zum Ausgleich von Flüssigkeitsdefizit und -verlust infundiert. Bei einem Abfall der Hämoglobinkonzentration unter den individuell zu tolerierenden Wert wurden Erythrozytenkonzentrate transfundiert. Gefrorenes Frischplasma wurde nach klinischer Beurteilung der Gerinnung substituiert. Sämtliche erfolgten Infusionen und Transfusionen sind ausnahmslos auf den Narkose- und Studienprotokollen dokumentiert worden. Fakultativ wurde durch Infusionswärmer, Metallfolien, Atemgaswärmer und Wärmematte einem Absinken der nasopharyngeal gemessenen Körpertemperatur entgegengewirkt.

Die Narkoseausleitung erfolgte durch schrittweise Reduktion der Propofol- und Remifentanylndosis unter Beachtung der Schwere der neuromuskulären Blockade. Bei alternativer Sufentanylanalgesie sollte die letzte systemische Gabe mindestens 30 min zurückliegen. Bei Fehlen von für den Patienten riskanten Faktoren wie beispielsweise einem massiven Opiat- oder Propofolüberhang erfolgte die Extubation bei einem TOF-Quotienten von 0,9 mit besonderem Augenmerk auf die zeitliche Diskrepanz zwischen OP-Ende und Extubationsfähigkeit. Bei keinem Patienten wurde die Blockade durch Gabe eines Acetylcholinesteraseinhibitors antagonisiert. War der Patient bei einem TR von 0,9 aus anderen Gründen nicht extubationsfähig, so wurde lediglich die Erholungszeit dokumentiert und der Patient dann zu einem sicheren, späteren Zeitpunkt extubiert.

Nach Extubation wurden die Patienten in den Aufwachraum verlegt und dort unter EKG-, Blutdruckkontrolle und Pulsoxymetrie für ein bis 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 ein Dräger Primus[®] genutzt. Das Monitoring umfasste bei allen Patienten EKG, teils invasive, mindestens jedoch nichtinvasive, oszillometrische Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, nasopharyngeale Temperatursonde, die physikalischen Atemwegparameter und gegebenenfalls Überwachung des zentralen Venendrucks.

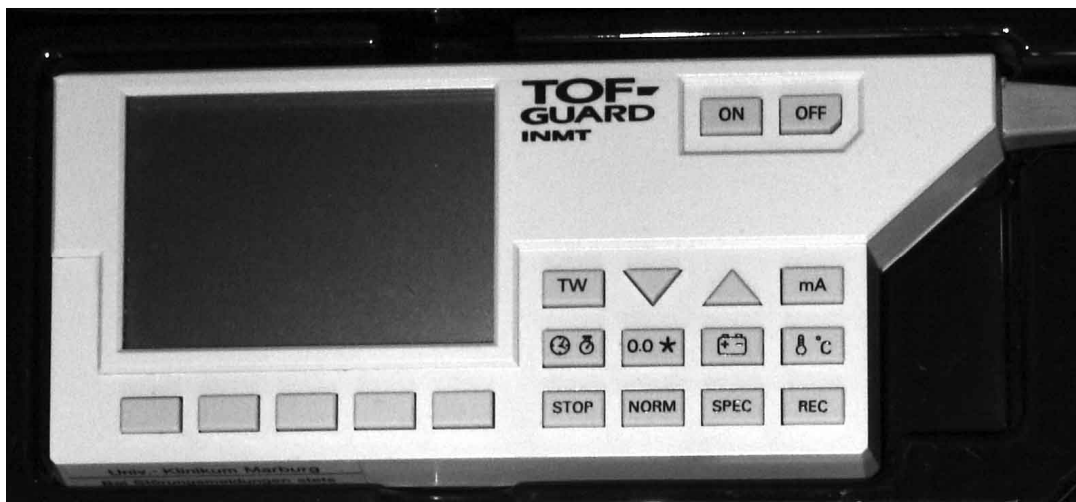


Abb. 1: *TOF-Guard*^①

Mit dem Relaxometer TOF-Guard[®] wurde die neuromuskuläre Transmission akzeleromyographisch nach dem Train-of-Four-Prinzip aufgezeichnet. Am fixierten Arm wurde dazu der Nervus ulnaris in Viererserien alle 15 Sekunden supramaximal mit 2 Hz stimuliert und die neuromuskuläre Reizübertragung mittels der muskulären Antwort des M. adductor pollicis akzeleromyographisch gemessen. T1 gibt die Höhe der ersten Zu-

¹ System TOF-Guard, Firma Organon Teknika, Belgien

ckungsamplitude in Bezug auf den Referenzwert T_0 vor der Relaxation an. TR wird als Train-of-Four-Quotient bezeichnet und gibt das prozentuale Verhältnis der letzten zur ersten Zuckungsamplitude einer Viererreihe an.

3.3.2 Datenerfassung

Die Relaxometriedaten wurden von dem Relaxographen mit einer Messfrequenz von 4/min angezeigt und die studienrelevanten Daten wurden zusammen mit den maßgeblichen Zeiten simultan auf einem Studienprotokoll und in einer Access-Datenbank dokumentiert.

Die Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, O_2 -Sättigung, $P_{et}CO_2$, nasopharyngeale Temperatur) wurden in Form eines Standardnarkoseprotokolls alle fünf Minuten aufgezeichnet. Sämtliche klinischen Ereignisse und Medikamentendosierungen, Zeitpunkt der In- und Extubation, sowie Start und Ende der intravenösen Anästhesie mit Propofol wurden ebenfalls protokolliert.

3.4 Studienablauf

Vor Einleitung der Narkose wurde die Messsonde für die Relaxometrie am Daumenendglied befestigt. Stimuliert wurde der N. ulnaris auf der volaren Seite des Unterarmes unmittelbar proximal des Handgelenks. Die Messung der Reizantwort erfolgte akzeleromyographisch bei Reaktion des M. adductor pollicis. Wichtig zur Vermeidung von Bewegungsartefakten ist es, die Hand und den Unterarm zu immobilisieren und andererseits gleichzeitig darauf zu achten, dass nicht Personal oder Gegenstände die Beweglichkeit des Daumens während einer Messung einschränken. Gründliches Reinigen der Haut vor Kleben der Stimulationselektroden sowie sorgsame Überwachung der betreffenden Extremität auf Störgrößen haben sich als entscheidende Faktoren 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 $P_{et}CO_2$ und kardiovaskulären Bedingungen ein konstanter Wert für T0 ($100 \pm 3\%$) über 1 Minute gemessen wurde. Daraufhin wurde eine Initialdosis des verblindeten Muskelrelaxanz von 0,1 ml/kg KG (entspricht bei Cisatracurium 0,1mg/kg KG und bei Rocuronium 0,6 mg/kg KG) verabreicht. Nach weiteren 3 Minuten Maskenbeatmung wurde intubiert.

Repetitionsboli von 0,025 ml/kg KG (entspricht bei Cisatracurium 0,025mg/kg KG und bei Rocuronium 0,15 mg/kg KG) wurden immer dann verabreicht, wenn der T1-Wert auf 20% angestiegen war. Die Intervallzeit von der Verabreichung eines Repetitionsbolus bis zur Erholung des T1-Werts auf 20% wurde jeweils dokumentiert. Pro Patient erfolgte ein Minimum von wenigstens zwei Repetitionen. Ab Beginn des Bauchverschlusses wurden keine weiteren Relaxanzboli mehr verabreicht und die Zeit bis zum Erreichen des TR 0,9 dokumentiert. Der TR 0,9 stellte den Zielwert für die Extubationsfähigkeit dar.

Zur Beurteilung der neuromuskulären Wirkung der Relaxanzboli wurde die klinische Wirkdauer aufgezeichnet: Zeit vom Beginn der Relaxanzinjektion bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung ...

1) In der Phase der Dosisrepetition:

dur20% ...auf 20% des Ausgangswertes [min]

2) Nach der letzten Repetition bis zur Extubation:

- dur25% ...auf 25% des Ausgangswertes [min]
- dur50% ...auf 50% des Ausgangswertes [min]
- dur75% ...auf 75% des Ausgangswertes [min]
- dur100% ...auf 100% des Ausgangswertes [min] bzw.
- dur_{MAX} ...auf einen nicht mehr steigenden Maximalwert \neq 100% [min]
- TR 0,25 ...auf einen TOF-Quotienten von 0,25 [min]
- TR 0,5 ...auf einen TOF-Quotienten von 0,5 [min]
- TR 0,7 ...auf einen TOF-Quotienten von 0,7 [min]
- TR 0,8 ...auf einen TOF-Quotienten von 0,8 [min]
- TR 0,9 ...auf einen TOF-Quotienten von 0,9 [min] bzw.
- TR_{MAX} ...auf einen nicht mehr steigenden Maximalwert \neq 0,9 [min]

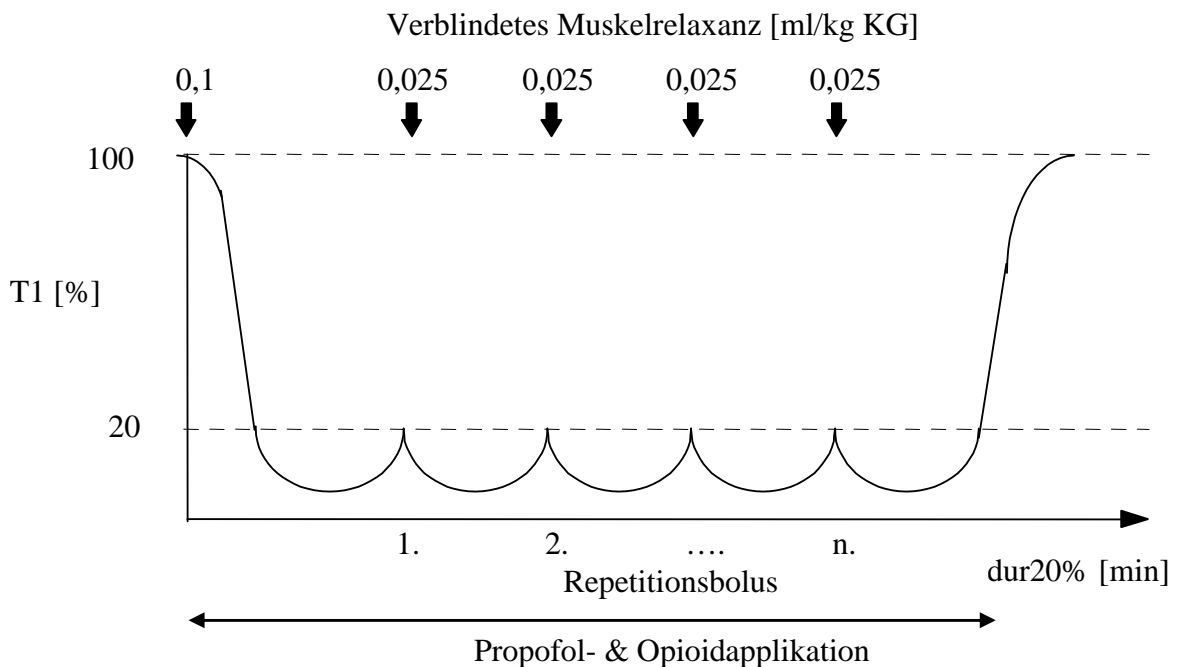


Abb. 2: Studienablauf

3.5 Statistik

In den Tabellen sind die Werte als Mittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die beiden unverbundenen Grundgesamtheiten wurden bezüglich der Gruppenunterschiede ihrer biometrischen Daten mittels des Student'schen t-Tests als normalverteilte Stichproben gleicher Varianz verglichen, dichotome Merkmale sind in absoluten Prozentwerten angegeben. Die mittels Relaxometrie erfassten Werte wurden mit dem U-Test von Mann, Whitney und Wilcoxon verglichen und die ermittelten P-Werte stellen die 2-seitige exakte Signifikanz dar. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit Microsoft Excel 2003 und SPSS v. 11.5, alle graphischen Darstellungen wurden mit Microsoft Excel 2007 erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Im Rahmen dieser Arbeit untersuchten wir im Doppelblind-Verfahren 33 Männer und 25 Frauen. Die Patienten wurden zufällig einer der beiden Gruppen mit unterschiedlichen Muskelrelaxanzien zugeteilt. Bei Abschluss der Untersuchungen gab es 33 verwertbare Datensätze für die Cisatracuriumgruppe und 23 für die Rocuroniumgruppe. Die Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zusammensetzung.

Tabelle 1: *Demographische Daten der Patientengruppen*

Es sind die Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern angegeben, bei dichotomen Merkmalen die absolute Prozentverteilung. (*Student-t-Test, #Mann-Whitney-U-Test)

nach Ausschlüssen	Cisatracurium (n=33)	Rocuronium (n=23)	P-Wert
Geschlecht m/w [%]	66,7/33,3	43,5/56,5	
Alter [Jahre]	60 (12,2)	60 (11,1)	0,96*
Größe [cm]	172 (8,0)	169 (9,4)	0,19*
Gewicht [kg]	75 (16,6)	72 (15,7)	0,48*
BMI [kg/m ²]	25 (3,9)	25 (4,5)	0,94*
Raucher ja/nein [%]	21,2/78,8	26,1/73,9	
ASA I = n [%]	0 (0)	0 (0)	
ASA II = n [%]	31 (93,9)	20 (87,0)	
ASA III = n [%]	2 (6,1)	3 (13,0)	
OP-Dauer [min]	181 (59)	170 (66)	0,291#
Narkosedauer [min]	227 (63)	223 (73)	0,689#

4.2 Neuromuskuläre Wirkung

4.2.1 Initialdosis

Nach Applikation der Initialdosis erhielten sich die Patienten in beiden Gruppen wie folgt:

Tabelle 2: *Initiale neuromuskuläre Erholung*

Mittelwert \pm Standardabweichung der gemessenen klinischen Wirkdauer nach initialer Relaxanzinjektion ([#]Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert
dur20% [min]	40 \pm 9	36 \pm 13	0,133 [#]

Alle Patienten erhielten eine körperrgewichtsadaptierte Initialdosis in Höhe der doppelten ED₉₅, das entspricht bei Cisatracurium 0,1 mg/kg KG und bei Rocuronium 0,6 mg/kg KG. Unter dieser Dosierung erreichten wir bei allen Patienten eine vollständige neuromuskuläre Übertragungsblockade. Das heißt, in sämtlichen Fällen war zum Intubationszeitpunkt keine Reizantwort mit dem Relaxometer mehr messbar. Mittelwert und Standardabweichung bis zum erstmaligen Erreichen eines T1 von 20% sind in der Tabelle dargestellt.

4.2.2 Repetitionen

Bei Erreichen eines T1 von 20% erfolgte eine Bolusinjektion mit einer Dosierung von 0,025 mg/kg KG für Cisatracurium und 0,15 mg/kg KG für Rocuronium, wenn der Operationsfortschritt noch nicht den Punkt des Bauchfaszienschlusses erreicht hatte. Die Tabelle gibt die durchschnittliche Häufigkeit der Repetitionsboli pro Versuchsgruppe und deren Standardabweichung gerundet an.

Tabelle 3: Anzahl der Repetitionsboli

Mittelwert \pm Standardabweichung der verabreichten Repetitionsboli ([#]Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert [#]
Repetitionsboli [n]	8,0 \pm 3,4	7,7 \pm 3,3	0,917
Kumulativedosis [ml]	14,9 \pm 6,8	14,0 \pm 8,2	0,410
Kumulativedosis [mg]	14,9 \pm 6,8	84,0 \pm 49,2	

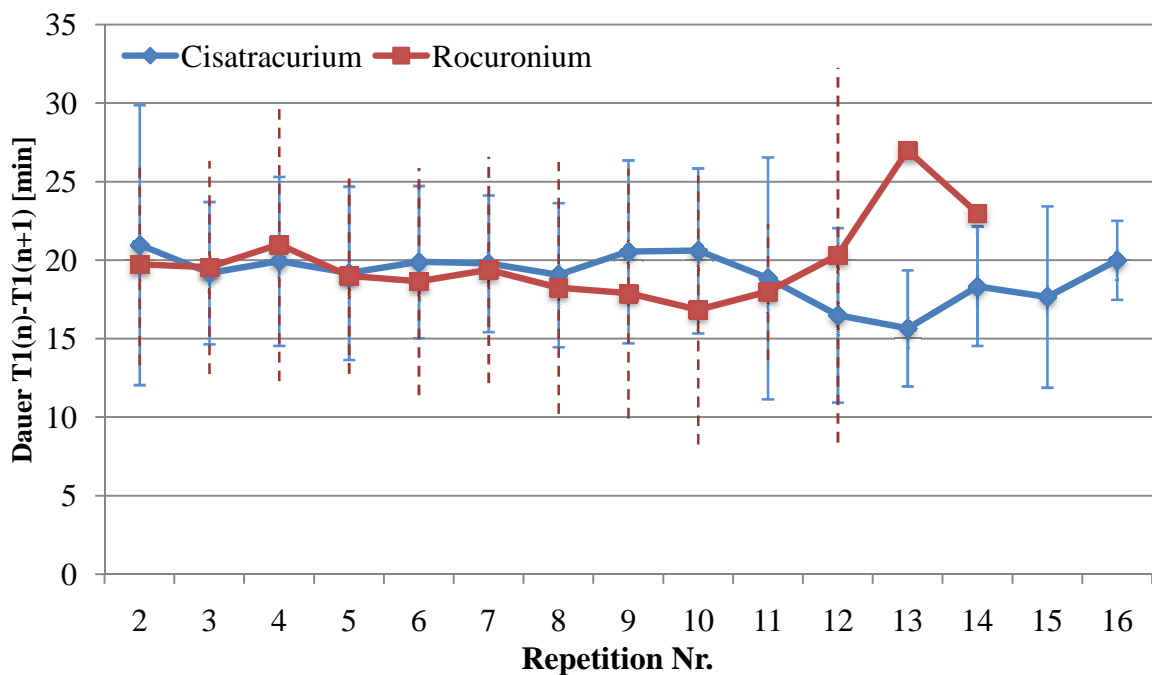


Abb. 3: Wirkdauer der Repetitionsboli; Punkte ohne Standardabweichung repräsentieren einmalige Bolushäufigkeiten. Initiale Erholung bis zur ersten Bolusgabe ist nicht berücksichtigt.

Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit je (n) Repetitionsboli

Patientengruppe	Anzahl (n) der Repetitionsboli														
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Cisatracurium (n=33)	1	-	2	3	4	6	4	3	3	3	1	-	-	2	1
Rocuronium (n=23)	1	2	3	-	4	1	3	3	-	3	2	-	1	-	-

4.2.3 Erholungsphase

Ab Beginn des Bauchfaszienschlusses wurden keine Repetitionsboli mehr verabreicht und die neuromuskuläre Erholung anhand der mittels Relaxometrie gemessenen klinischen Wirkdauer dokumentiert und hinterher in beiden Gruppen verglichen.

Tabelle 5: *Dauer der neuromuskulären Erholung nach letztem Repetitionsbolus*

Mittelwert \pm Standardabweichung der gemessenen klinischen Wirkdauer nach letzter Bolusinjektion ([#]Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert[#]
dur25% [min]	20 \pm 5	23 \pm 8	0,129
dur50% [min]	27 \pm 6	32 \pm 10	0,029
dur75% [min]	34 \pm 7	41 \pm 13	0,035
Dur100% dur _{MAX} [min]	41 \pm 9	53 \pm 17	0,002
TR 0,25 [min]	30 \pm 7	35 \pm 11	0,056
TR 0,5 [min]	36 \pm 7	45 \pm 14	0,010
TR 0,7 [min]	41 \pm 7	53 \pm 17	0,001
TR 0,8 [min]	44 \pm 7	57 \pm 18	0,002
TR 0,9 TR _{MAX} [min]	47 \pm 7	61 \pm 19	0,001

Tabelle 6: *Vollständige Erholungszeit (T1 25% bis TR 0,8) nach GCRP*

Mittelwert \pm Standardabweichung der Dauer von Erreichen von T1 25% bis Erreichen von TR 0,8 ([#]Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert
T1 25% \rightarrow TR 0,8 [min]	23 \pm 4	34 \pm 13	0,001 [#]

Die Tabelle gibt die Zeit zwischen dem Erreichen einer 25%igen T1 Überleitung und einem TOF-Quotienten von 0,8 an. Dieses Intervall wurde nach GCRP (Viby Mogensen, J, Engbaek, J et al. 1996) zur Beschreibung der neuromuskulären Erholung eingeführt.

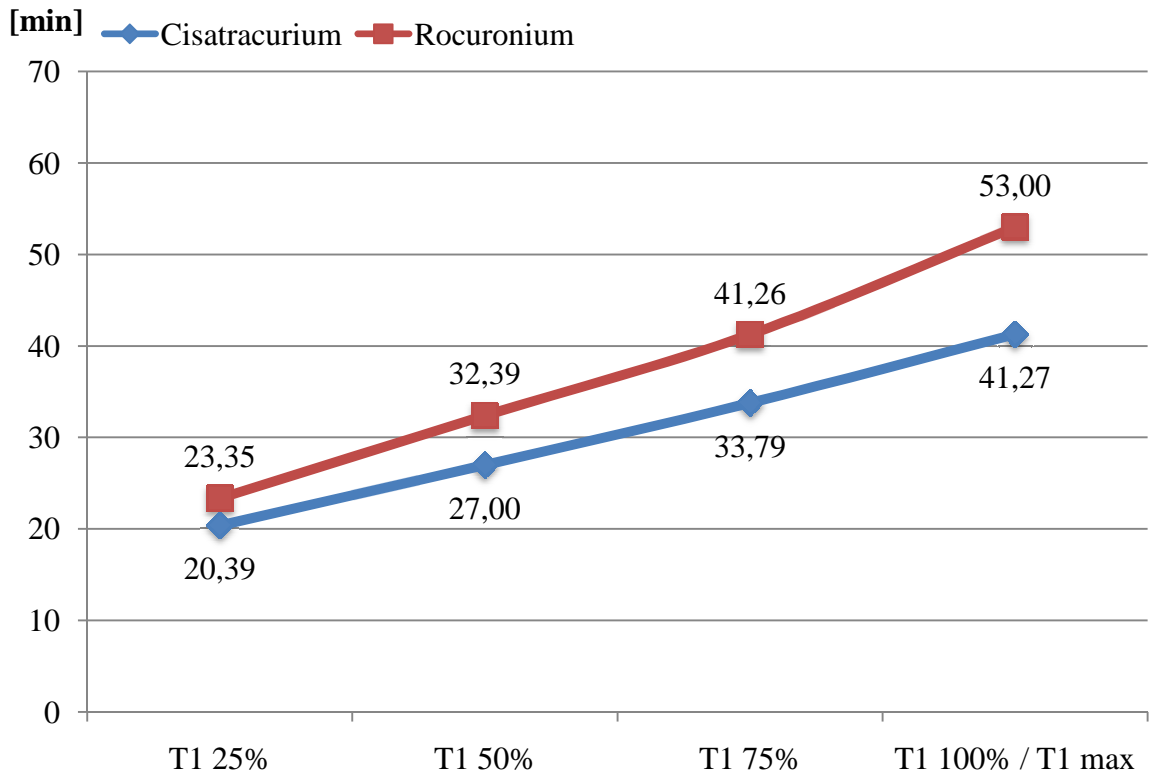


Abb. 4: Graphische Darstellung der erfassten Zeiten der Erholung (T1-Werte)

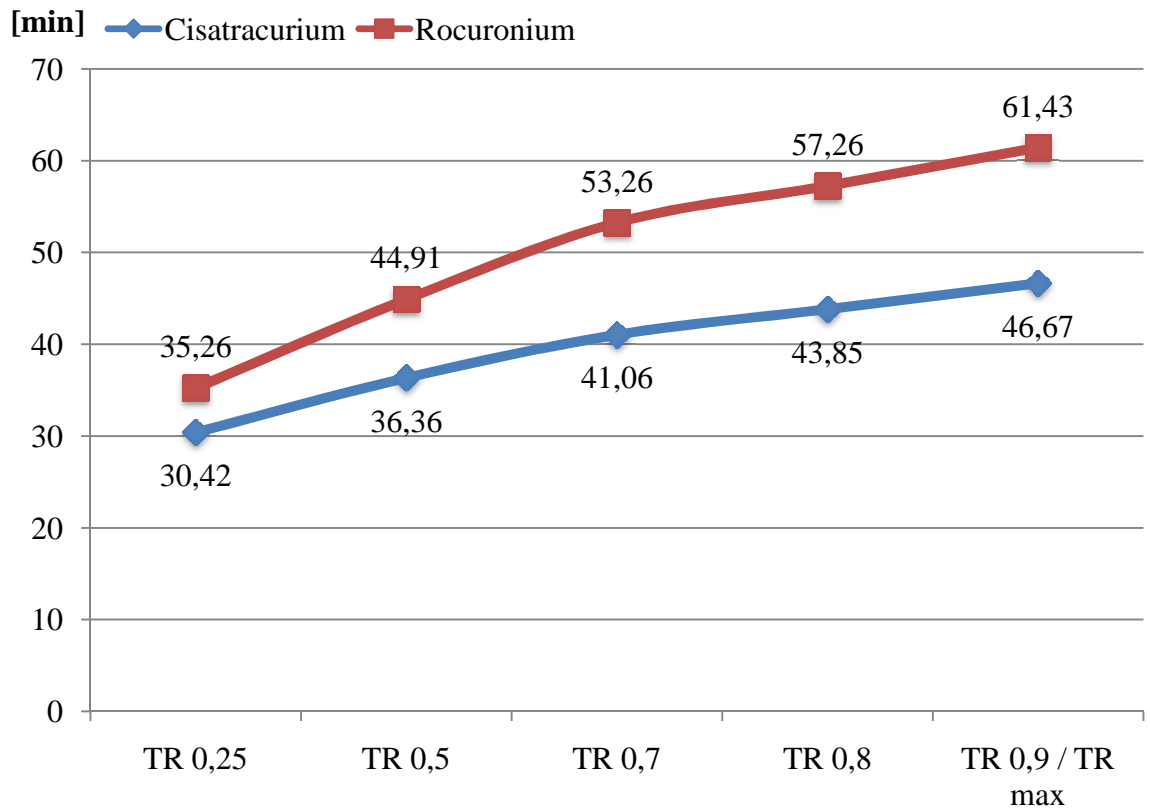


Abb. 5: Graphische Darstellung der erfassten Zeiten der Erholung (TOF-Ratio)

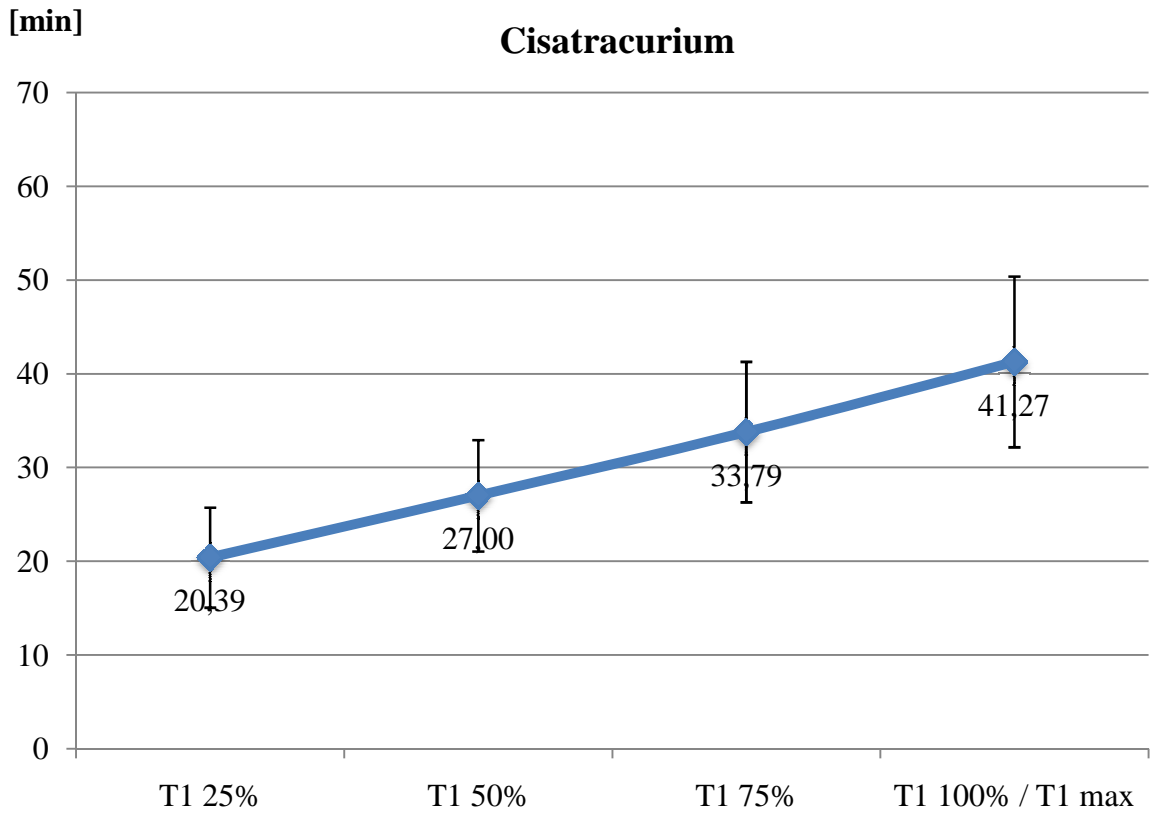


Abb. 6: *T1-Werte von Cisatracurium mit Standardabweichungen*

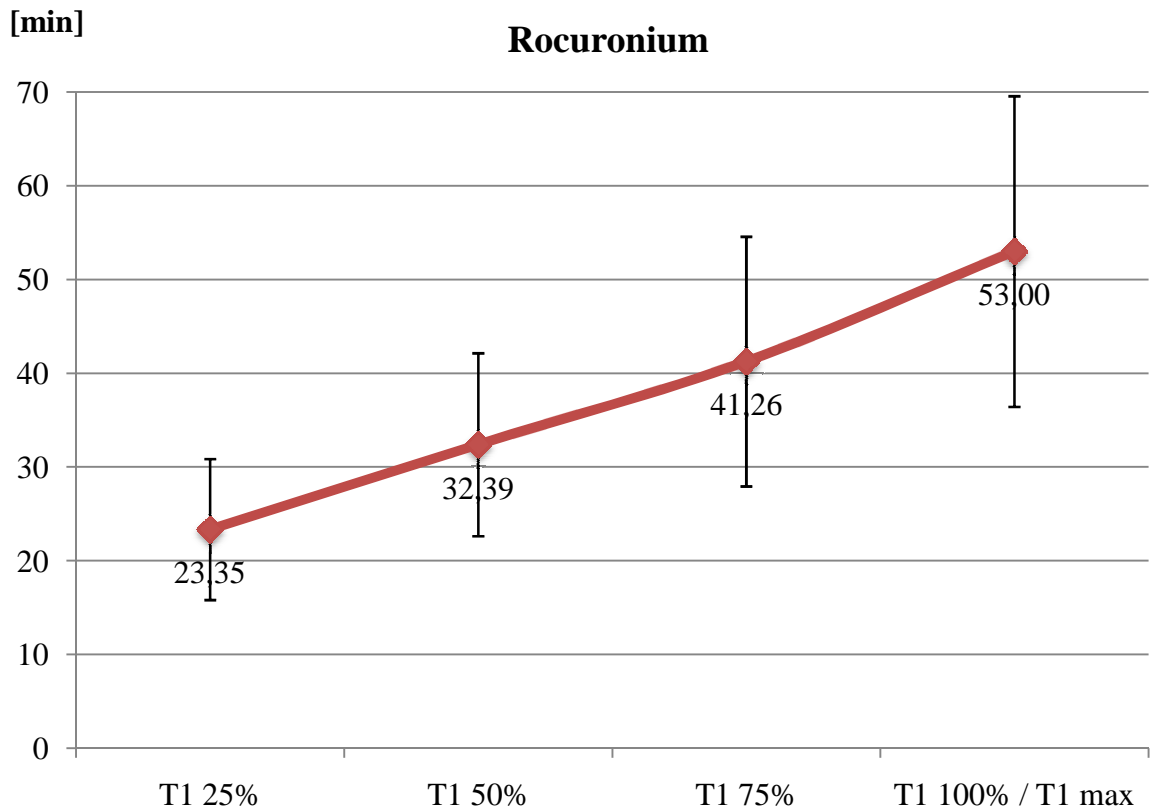


Abb. 7: *T1-Werte von Rocuronium mit Standardabweichung*

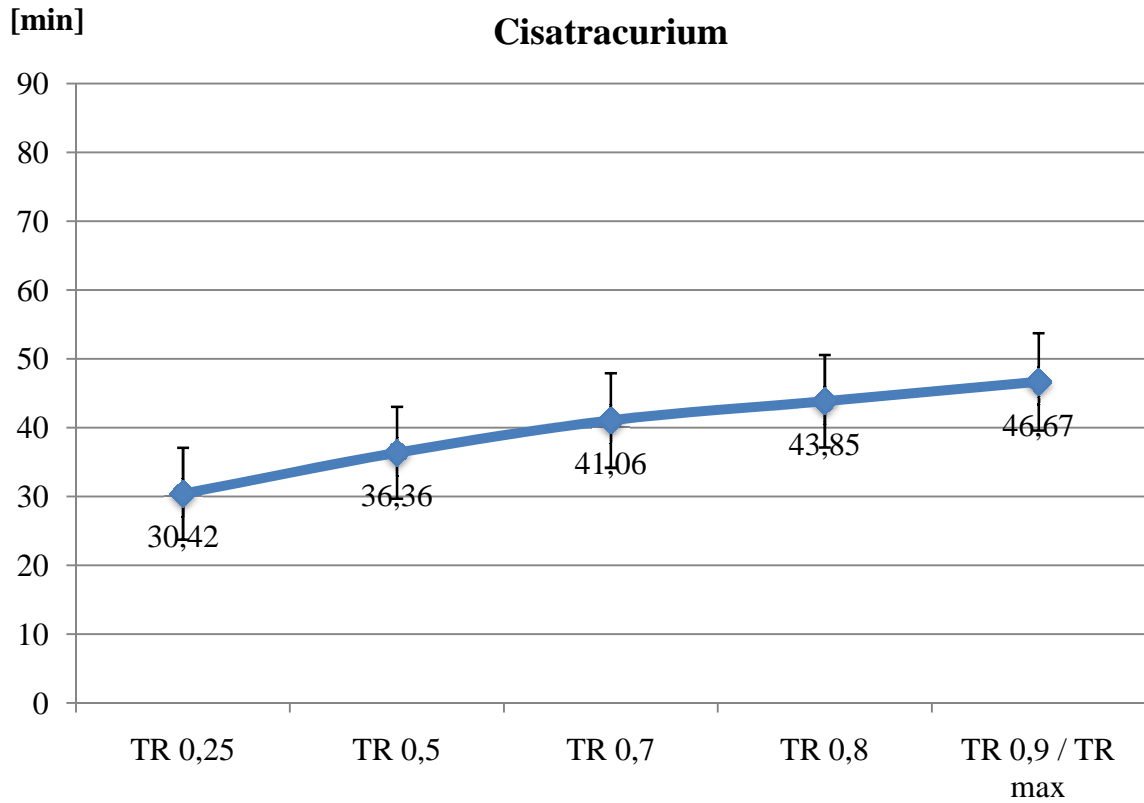


Abb. 8: TOF-Werte von Cisatracurium mit Standardabweichung

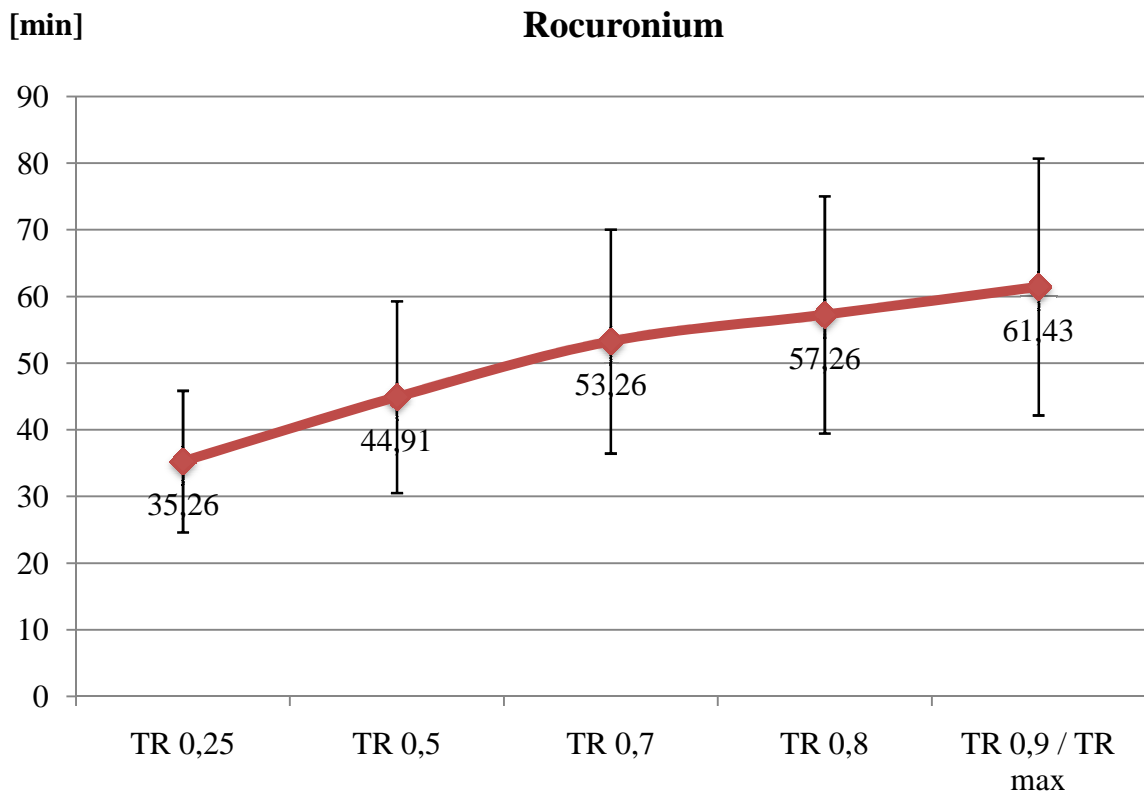


Abb. 9: TOF-Werte von Rocuronium mit Standardabweichung

4.2.4 Erholungsphase nach Boligruppen

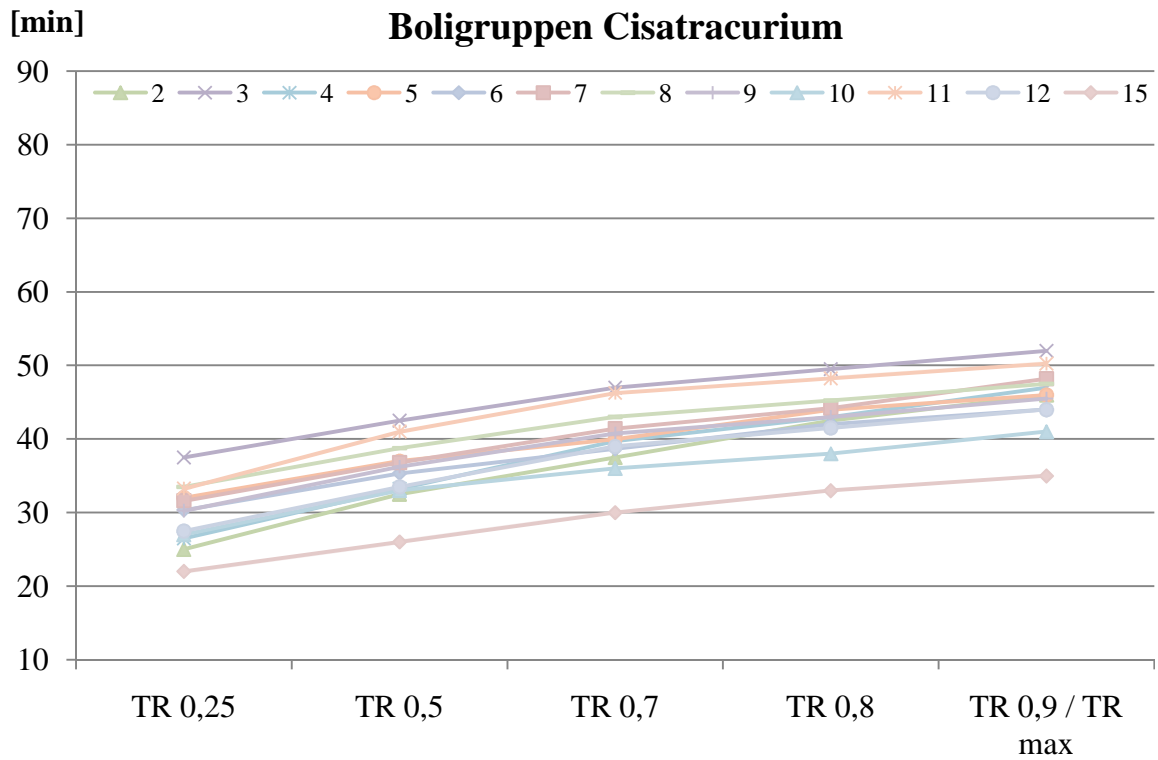


Abb. 10: Erholungsphase (TOF-Ratio) der Boligruppen von Cisatracurium, bei Gruppengröße $n=1$ sind Absolut-, bei $n>1$ Mittelwerte dargestellt

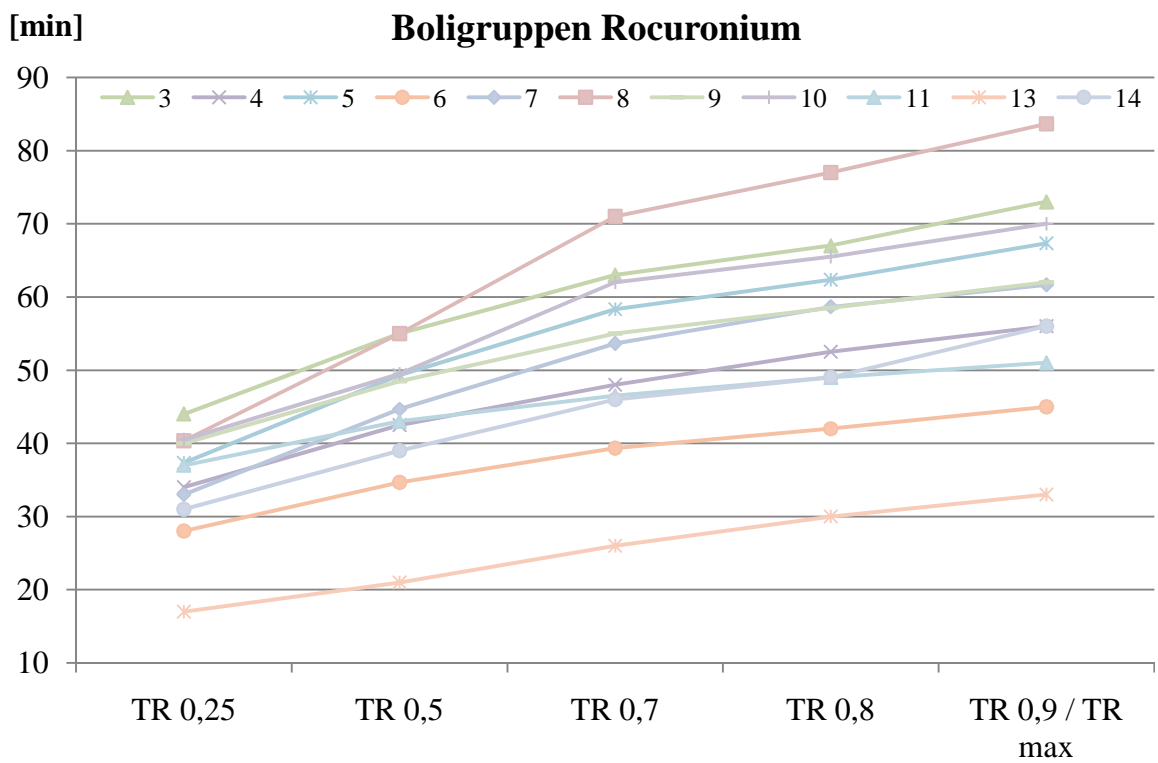


Abb. 11: Erholungsphase (TOF-Ratio) der Boligruppen von Rocuronium, bei Gruppengröße $n=1$ sind Absolut-, bei $n>1$ Mittelwerte dargestellt

4.2.5 Extubationsfähigkeit zum OP-Ende

Die hier dargestellten Mittelwerte und deren Standardabweichung liefern die zeitlichen Daten zur vordringlichen Fragestellung einer planbaren Extubation im Hinblick auf die neuromuskuläre Blockade bei strikt schematisierter körperrgewichtsadaptierter Relaxierung.

Tabelle 7: *Zeit zwischen OP-Ende und Extubationsfähigkeit*

Mittelwert \pm Standardabweichung der Dauer von OP-Ende bis Erreichen des TR 0,9 (#Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert
OP-Ende→TR 0,9 [min]	1 \pm 11	3 \pm 15	0,247 [#]

Tabelle 8: *Zeit zwischen OP-Ende und tatsächlicher Extubation*

Mittelwert \pm Standardabweichung der Dauer von OP-Ende bis erfolgter Extubation (#Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert
OP-Ende→Extubation [min]	8 \pm 7	9 \pm 9	0,634 [#]

Tabelle 9: *Zeit zwischen letzter Repetition und Hautnaht*

Mittelwert \pm Standardabweichung der Dauer von letzter Bolusgabe bis Hautnaht (#Mann-Whitney-U-Test)

	Cisatracurium	Rocuronium	P-Wert
Letzter Bolus→Hautnaht [min]	42 \pm 14	55 \pm 19	0,021 [#]

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Initialdosis

In beiden Gruppen wurde als Initialdosis die für Cisatracurium (Bluestein, L. S., Stinson, L. W., Jr. et al. 1996, Bryson, H. M. und Faulds, D. 1997) und Rocuronium (Zhang, X., Hong, X. et al. 1998) empfohlene doppelte ED₉₅ appliziert und dann 3 Minuten mit der Intubation gewartet, um die Verblindung nicht zu gefährden. Ausnahmslos in allen Fällen wurde damit eine vollständige neuromuskuläre Blockade erreicht, d.h. das Relaxometer lieferte zum Intubationszeitpunkt bei keinem Patienten noch eine muskuläre Reizantwort. Bei allen Patienten verlief die endotracheale Intubation komplikationslos. Die initiale Erholungsphase vor Gabe des ersten Repetitionsbolus zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen und erhärtet damit die These einer für diese Untersuchung äquipotenten Dosierung beider Pharmaka.

5.1.2 Repetitionen

Es ergab sich im Mittel eine nicht signifikant unterschiedliche Anzahl von Repetitionsboli in beiden Gruppen unter konsequenter Wahrung der geforderten Mindesthäufigkeit von zwei, somit ist für beide Versuchsgruppen einem möglichen Kumulationseffekt Rechnung getragen. Bei Betrachtung der zeitlichen Intervalle zwischen den einzelnen Boli (Abb. 3) zeigt sich in den Mittelwerten weitgehend ein nahezu gleichwertiger Verlauf. Jedoch liegt unabhängig von der Häufigkeit der Repetitionen eine deutlichere Streuung in den Standardabweichungen für Rocuronium vor. Der Endverlauf des Rocuronium-Graphen ist mit Vorbehalt zu betrachten, da die Messwerte für die 13. und 14. Repetition auf den Daten eines einzelnen Patienten beruhen.

5.1.3 Erholungsphase

Wie aus Tabelle 5 und den graphischen Darstellungen Abb. 4-9 zu entnehmen, ist der Verlauf der Erholung der neuromuskulären Blockade initial dicht nebeneinander liegend, erreicht aber schnell einen signifikanten Unterschied, welcher ein schnelleres Abklingen der Wirkung bei der Anwendung von Cisatracurium zeigt.

5.1.4 Erholungsphase nach Boligruppen

Bei Betrachtung der Abb. 10 und 11 wird umso deutlicher, dass die neuromuskuläre Erholung unter dem Einsatz von Cisatracurium in allen Boligruppen sehr ähnlich verläuft. Die verzeichneten Verschiebungen der einzelnen Graphen auf der y-Achse zueinander spiegeln möglicherweise die unterschiedliche Eliminationskinetik bei den jeweils individuellen pH- und Temperaturverhältnissen wieder, was umso wahrscheinlicher ist, da die Graphen nicht von unten nach oben mit zunehmender Bolushäufigkeit ansteigen.

Für Rocuronium lässt sich Ähnliches beobachten, betrachtet man die ungeordnete Verteilung der Graphen nach Bolushäufigkeit. Was hier aber umso mehr ins Auge fällt, ist die massive Diskrepanz in der Erholungskinetik zwischen der schnellsten und langsamsten Untergruppe von über 40 min.

5.1.5 Extubationsfähigkeit zum OP-Ende

Für beide Gruppen ergab sich eine nicht signifikante zeitliche Diskrepanz für die Extubationsfähigkeit am OP-Ende. Daraus ergibt sich eine äquivalente Eignung beider Pharmaka zur körperrgewichtsadaptierten Relaxierung im Hinblick auf Wirkdauer und Planbarkeit der Extubation.

Es ergaben sich weiterhin die in Tabelle 8 dargestellten Mittelwerte der tatsächlichen Zeitintervalle zwischen OP-Ende und erfolgter Extubation. Auch hier findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die größeren Zeitintervalle im Ver-

gleich zu Tabelle 7 ergaben sich aus Überhängen der Analgetika oder Narkotika. Diese Störeinflüsse führen im praktischen Alltag in den meisten anästhesiologischen Abteilungen gelegentlich zu verzögerten Narkoseausleitungen, berühren aber nicht die vordringlich betrachtete Frage der neuromuskulären Erholungsdauer.

5.2 Diskussion der Methoden

5.2.1 Patienten

In die Studie wurden Patienten der ASA-Klassifikation II und III aufgenommen bei ASA I-III als vorgesehene Einschlusskriterium. Das Körpergewicht durfte vom Broca-Index (Gewicht [kg] = Größe [cm] - 100) um nicht mehr als 30% abweichen, da Forschungsergebnisse bei Atracurium für die Dosierung nach Körpergewicht bei Unter- bzw. Übergewichtigen auf eine Unzuverlässigkeit hinweisen (Blobner, M., Felber, A. R. et al. 1994) und bei Versuchen mit dem Isomer Cisatracurium berücksichtigt werden müssen. Für Rocuronium hingegen ergaben ähnliche Versuche keine solchen Hinweise (Puhlinger, F. K., Khuenl-Brady, K. S. et al. 1995). Der $P_{et}CO_2$ 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 Cisatracurium ausgeschlossen werden (Kisor, D. F. und Schmith, V. D. 1999).

5.2.2 Studiendesign

Wenn eine Fragestellung die anhaltende Relaxierung eines Patienten erforderlich macht, so hat man grundsätzlich zwei Möglichkeiten: Man kann dem Patienten kumulative Dosen des Medikaments geben bis der gewünschte Relaxierungsgrad erreicht ist und dann über einen Perfusor kontinuierlich die Applikation des Muskelrelaxanz fortführen. Die andere Methode, für die auch wir uns entschieden haben ist, dem Patienten jedes Mal bei Erreichen eines festgelegten Erholungswertes (in unserem Fall $T_1=20\%$) eine Repetiti-

onsdosis zu verabreichen. Ein Vorteil dieser Methode liegt in dem näheren Praxisbezug. Im Routinebetrieb bekommt der Patient eine Initialdosis und erhält Nachinjektionen des Muskelrelaxanz, falls es chirurgisch erforderlich ist. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass man individuell unterschiedliche Reaktionen auf das verwendete Muskelrelaxanz die Wirkintensität oder -dauer betreffend bereits noch während der laufenden Operation anhand der Intervallveränderungen oder –unterschiede (dur20%) feststellen und darauf reagieren kann, während man bei kontinuierlicher Applikation mit dem Eintritt eines Residualblocks rechnen muss (Cammu, G., de Baerdemaeker, L. et al. 2002).

5.2.3 Neuromuskuläre Funktion

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, J. et al. 1988). Dieses Prinzip der Messung liefert trotz einer höheren Anfälligkeit gegenüber Störgrößen als beispielsweise die Elektromyographie eine tatsächliche Reizantwort, die klinisch verlässliche Schlussfolgerungen über einen eventuell bestehenden Residualblock zulässt.

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 bzw. mit einer Frequenz von 2 Hz aufeinander folgen, wird der periphere Nerv stimuliert. Der gegenwärtig empfohlene Mindestabstand zwischen zwei TOF-Stimulationen von 12s wurde bei der von uns gewählten Stimulationsfrequenz von 4/min niemals unterschritten. Bei dieser Frequenz gilt die erste Reizantwort (T1) jeweils als unbeeinflusst von der vorhergegangenen Viererserie (Viby Mogensen, J et al. 1996).

Einer Veränderung des Hautleitungswiderstands an den Stimulationselektroden durch Absinken der Körpertemperatur wurde durch entsprechende Wärmemaßnahmen entgegengewirkt.

Als messtechnische Vollerholung der neuromuskulären Übertragung gilt eine Reizantwort von $T_1=80-120\%$ des Kontrollwertes T_0 . Zu Dokumentationszwecken sollte diese Reizantwort am Ende der Registrierungsphase über mindestens 5 Minuten stabil sein, d.h. die Amplitudenabweichung zwischen Einzel- oder TOF-Reizen soll wiederum nicht mehr als 2% betragen (Viby Mogensen, J et al. 1996).

5.3 Klinische Wertung und Ausblick

Der Abbau von Cisatracurium ist unter normophysiologischen Parametern von Temperatur und pH-Wert weitgehend konstant mit lediglich unsignifikanten Abweichungen.

Rocuronium dagegen zeigt ein eher unberechenbares Erholungsverhalten ungeachtet der Anzahl der Repetitionen, wie auch gut an Abb. 10 und 11 abzulesen ist. Somit liegt der Schluss nahe, dass eine längerfristige Muskelrelaxierung mittels Rocuronium einer sorgfältigeren Überwachung und überlegteren, patientenadaptierten Nachinjektion bedarf als bei Verwendung von Cisatracurium.

Der erfahrene Kliniker sollte jedoch in der Lage sein, diesen Effekt durch relaxometriegestützte Dosis- und Intervallanpassungen zu kompensieren.

Im Mittel ist mit beiden Pharmaka eine Narkose mit Repetitionsboli gut so zu steuern, dass die Extubationsfähigkeit - messtechnisch durch eine TR von 0,9 markiert - zum OP-Ende und damit eine hohe Patientensicherheit gewährleistet ist. Bei sehr langer OP-Dauer bzw. häufiger Repetition ist Cisatracurium jedoch eindeutig Rocuronium im Hinblick auf die Berechenbarkeit der Pharmakokinetik überlegen.

Eine zuverlässige Kontrolle über die Dauer der neuromuskulären Blockade während eines chirurgischen Eingriffes ist unabdingbar für eine sichere und erfolgreiche Behandlung. Eine intraoperativ zu flach gewählte Muskelrelaxierung kann Patienten bei bestimmten Eingriffen verschiedener Fachrichtungen ernsthaft gefährden. Andererseits kann ein Relaxanzienüberhang das Behandlungsergebnis ebenso in Gefahr bringen, im besten Fall durch verlängerte Verweildauer im Aufwachraum, im schlechtesten Fall durch die Komplikationen von stiller Aspiration oder ähnlichem, selbst bei einem endoperativ normal gemessenen Atemzugvolumen und einem TOF-Quotienten von 90% (Sundman, E., Witt, H. et al. 2000).

Es existieren zwei Ansätze, um solche Komplikationen zu vermeiden. Der eine ist eine generelle Blockadeantagonisierung zum Operationsende hin, so wie es im angloamerikanischen Raum üblich ist, welche jedoch durch die Interaktion mit dem Acetylcholin-system etliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen aufweist. Im Gegenzug dazu wird in manchen europäischen Ländern, wie etwa auch Deutschland, nur in maximal 25% der Fälle mit einem Cholinesteraseinhibitor gearbeitet (Fuchs-Buder, T., Hofmockel, R. et al. 2003, Cammu, G., De Witte, J. et al. 2006). Das veranschaulicht, dass das nicht der einzige gangbare Weg ist. Eine Alternative stellt die Methode der kontinuierlichen Patientenüberwachung mit vorsichtiger, gewichtsadaptierter Dosierung eines kurzwirksamen Muskelrelaxanz dar. Bedient man sich dieses Ansatzes, so ist für ein Gelingen jedoch wichtig, dass das verwendete Relaxanz eine zuverlässige und vor allem vorhersagbare Pharmakokinetik zeigt. Für die in dieser Arbeit untersuchten Pharmaka ist aus den Daten abzulesen, dass sie die gewünschten Eigenschaften weitestgehend bereits besitzen.

Bei Kenntnis der zugrunde liegenden Pharmakokinetik ist bei vorhersehbarem OP-Verlauf eine ziemlich exakte Steuerung der Relaxierung durchaus möglich. Falls keine unvorhergesehenen Faktoren auftreten, so haben beide Muskelrelaxanzien eine moderate

und zuverlässige Erholungsdauer, welche gut mit der Dauer eines sorgfältigen chirurgischen Bauchverschlusses korreliert. Dies gilt nach vorhandener Datenlage in uneingeschränktem Maße für Cisatracurium und in begrenzter Weise für Rocuronium. Während Cisatracurium - vermutlich dank der Elimination über den Hofmann-Zerfall - unbeachtet der sonstigen Umstände selbst bei vielfach-repetitiver Gabe zeitlich konstant abgebaut wird, liegen in den vorhandenen Daten Streuungen der Erholungszeiten für Rocuronium vor. In einigen Fällen ist die fehlende Extubationsfähigkeit zum OP-Ende zwar deutlich auf Ursachen wie Narkotika- oder Opiatüberhänge zurückzuführen gewesen, aber in Anbetracht der übrigen Datensätze lässt sich schlussfolgern, dass bei der repetitiven Verwendung von Rocuronium eine nicht ganz so verlässliche Erholungskinetik bedacht werden will und selbige bei langen Operationen einen Risikofaktor für die Patientensicherheit in der Ausleitungsphase darstellt.

Ein Ausblick in eine mögliche nahe Zukunft weist uns jedoch vielleicht bereits einen Ausweg aus diesem Problem: In Kürze könnten γ -Cyclodextrin-Derivate wie Sugammadex[®] für den Markt zur Verfügung stehen, welche nach aktueller Datenlage eine raschere und vor allem nebenwirkungsfreie Antagonisierung einer neuromuskulären Blockade durch Komplexbildung mit steroidal Relaxanzien wie Rocuronium ermöglichen (de Boer, H. D., Driessen, J. J. et al. 2007, Naguib, M. 2007) und vor allem nicht durch einen potentiellen Reboundeffekt belastet wären, wie es das bisherige Vorgehen mit Acetylcholinesterasehemmern ist.

6 Zusammenfassung

Eine lange Wirkdauer und/oder eine hohe Variabilität der Wirkdauer eines Muskelrelaxanz kann die Inzidenz von Residualblöcken, einem Risikofaktor für postoperative pulmonale Komplikationen erhöhen.

Wir verglichen bei Patienten nach repetitiver Gabe des Benzylisochinolins Cisatracurium gegenüber dem Steroid Rocuronium 1) das Auftreten von Residualblöcken (TOF-Ratio < 0,9) am Operationsende, 2) die Dauer zwischen Operationsende und Extubation des Patienten, 3) die Zeit bis zum Erreichen einer TOF-Ratio von 0,9 (TR 0,9) und 4) die unterschiedliche Länge von TR 0,9. In den Untersuchungsdaten wurden 56 Patienten berücksichtigt.

Residualblöcke hatten am Operationsende 16 von 33 Patienten (48%) in der Cisatracuriumgruppe verglichen mit 17 von 23 (74%) nach Rocuronium ($p < 0,05$). Die Zeit zwischen Hautnaht und Extubation war bei Rocuronium signifikant länger (3 ± 15 min zu 1 ± 11 min) ebenso die Zeit zwischen der letzten Relaxanzgabe und der Hautnaht ($55,2 \pm 19$ min vs. $42,4 \pm 14$ min, $p < 0,05$).

Die Daten zeigen, dass nach repetitiver Applikation die Zeit bis zum Erreichen einer TOF-Ratio = 0,9 bei Rocuronium größer als bei Cisatracurium ist. Diese pharmakodynamischen Unterschiede bedeuten jedoch nicht notwendigerweise eine höhere Inzidenz von Residualblöcken, weil der Anästhesist die Auswirkung der längeren Wirkdauer und Variabilität von Rocuronium über eine frühere Beendigung der Boligaben ausgleichen kann.

7 Literaturverzeichnis

1. Ali, H. H.; Utting, J. E. und Gray, C.: "Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans." Br J Anaesth, 11 (1970): 967-978
2. Ali, H. H.; Utting, J. E. und Gray, T. C.: "Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. I." Br J Anaesth, 5 (1971): 473-477
3. Ali, H. H.; Utting, J. E. und Gray, T. C.: "Quantitative assessment of residual antidepolarizing block. II." Br J Anaesth, 5 (1971): 478-485
4. Bernard, C.: "Études physiologiques sur quelques poisons américains", Baillière Paris (1878), pp. 237-315
5. Blobner, M.; Felber, A. R.; Schneck, H. J. und Jelen-Esselborn, S.: "[Dose-response relationship of atracurium in underweight, normal and overweight patients]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 6 (1994): 338-342
6. Bluestein, L. S.; Stinson, L. W., Jr.; Lennon, R. L.; Quessy, S. N. und Wilson, R. M.: "Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation." Can J Anaesth, 9 (1996): 925-931
7. Bryson, H. M. und Faulds, D.: "Cisatracurium besilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anaesthetic practice." Drugs, 5 (1997): 848-866
8. Buzello, A.: "Der Wundstarrkrampf beim Menschen", Enke Verlag Stuttgart (1929), S. 199-201
9. Cammu, G.; de Baerdemaeker, L.; den Blauwen, N.; de Mey, J. C.; Struys, M. und Mortier, E.: "Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions." Eur J Anaesthesiol, 2 (2002): 129-134

10. Cammu, G.; De Witte, J.; De Veylder, J.; Byttebier, G.; Vandeput, D.; Foubert, L.; Vandenbroucke, G. und Deloof, T.: "Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients." *Anesth Analg*, 2 (2006): 426-429
11. de Boer, H. D.; Driessen, J. J.; Marcus, M. A.; Kerkkamp, H.; Heeringa, M. und Klimek, M.: "Reversal of Rocuronium-induced (1.2 mg/kg) Profound Neuromuscular Block by Sugammadex: A Multicenter, Dose-finding and Safety Study." *Anesthesiology*, 2 (2007): 239-244
12. de Rossi, L.; Fritz, H. und Klein, U.: "Comparison of cisatracurium-induced neuromuscular block at the masseter and adductor pollicis muscle." *Eur J Anaesthesiol*, 9 (2000): 583-586
13. Donati, F.; Meistelman, C. und Plaud, B.: "Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, orbicularis oculi and adductor pollicis muscles." *Can J Anaesth*, 4 Pt 2 (1990): S13
14. Fuchs-Buder, T.; Hofmockel, R.; Geldner, G.; Diefenbach, C.; Ulm, K. und Blobner, M.: "[The use of neuromuscular monitoring in Germany]." *Anaesthesist*, 6 (2003): 522-526
15. Harvey AH., M. R.: "A method for study of neuromuscular transmission in man." *John Hopkins Hosp Bull.*, 68 (1941): 81-93
16. Ibebunjo, C.; Srikant, C. B. und Donati, F.: "Properties of fibres, endplates and acetylcholine receptors in the diaphragm, masseter, laryngeal, abdominal and limb muscles in the goat." *Can J Anaesth*, 5 Pt 1 (1996): 475-484
17. Jellish, W. S.; Brody, M.; Sawicki, K. und Slogoff, S.: "Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol-based anesthetics." *Anesth Analg*, 5 (2000): 1250-1255

18. Jensen, E.; Viby-Mogensen, J. und Bang, U.: "The Accelograph: a new neuromuscular transmission monitor." *Acta Anaesthesiol Scand*, 1 (1988): 49-52
19. Katz, R. L.: "Comparison Of Electrical And Mechanical Recording Of Spontaneous And Evoked Muscle Activity. The Clinical Value Of Continuous Recording As An Aid To The Rational Use Of Muscle Relaxants During Anesthesia." *Anesthesiology*, (1965): 204-211
20. Kisor, D. F. und Schmith, V. D.: "Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate." *Clin Pharmacokinet*, 1 (1999): 27-40
21. Kisor, D. F.; Schmith, V. D.; Wargin, W. A.; Lien, C. A.; Ornstein, E. und Cook, D. R.: "Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium." *Anesth Analg*, 5 (1996): 1065-1071
22. Kronschwitz, H.: "[Relaxometry. Methods and findings]." *Anaesthesist*, 3 (1966): 88-91
23. Lee, C. M.: "Train-of-4 quantitation of competitive neuromuscular block." *Anesth Analg*, 5 (1975): 649-653
24. Naguib, M.: "Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology." *Anesth Analg*, 3 (2007): 575-581
25. Ortiz Gomez, J. und Percaz Bados, J.: "[The effect of anesthetic technique on recovery from neuromuscular blockade with cisatracurium]." *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 3 (2001): 117-121
26. Peter, K.; Frey, L. und Hobbhahn, J.: "Anästhesiologie", Enke-Verlag Stuttgart (1989), S.34-35 und S. 88-48

27. Plaud, B.; Debaene, B.; Lequeau, F.; Meistelman, C. und Donati, F.: "Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans." *Anesthesiology*, 1 (1996): 77-81
28. Prien, T.; Zahn, P.; Menges, M. und Brussel, T.: "1 x ED90 dose of rocuronium bromide: tracheal intubation conditions and time-course of action." *Eur J Anaesthesiol Suppl*, (1995): 85-90
29. Puhlinger, F. K.; Khuenl-Brady, K. S. und Mitterschiffthaler, G.: "Rocuronium bromide: time-course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients." *Eur J Anaesthesiol Suppl*, (1995): 107-110
30. Schäfer, R. und Reinhard, M.: "Klinikleitfaden Anästhesie - Arbeitstechniken, Narkoseverfahren, Management, Notfall", Jungjohann Verlagsgesellschaft mbH Essen (1995), S. 550 und S. 568
31. Smith, C. E.; Donati, F. und Bevan, D. R.: "Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans." *Anesthesiology*, 1 (1989): 57-61
32. Sundman, E.; Witt, H.; Olsson, R.; Ekberg, O.; Kuylenstierna, R. und Eriksson, L. I.: "The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium." *Anesthesiology*, 4 (2000): 977-984
33. Tramer, M. R.; Moore, R. A. und McQuay, H. J.: "Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity." *Br J Anaesth*, 6 (1997): 642-651
34. Vanlinthout, L. E.; Booij, L. H.; van Egmond, J. und 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*, 3 (1996): 389-395

35. Viby-Mogensen, J.; Jensen, E.; Werner, M. und Nielsen, H. K.: "Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function." *Acta Anaesthesiol Scand*, 1 (1988): 45-48
36. Viby-Mogensen, J.; Jorgensen, B. C. und Ording, H.: "Residual curarization in the recovery room." *Anesthesiology*, 6 (1979): 539-541
37. Viby Mogensen, J.; Engbaek, J.; Eriksson, L.; Gramstad, L.; Jensen, E.; Jensen, F.; Koscielniak-Nielsen, Z.; Skovgaard, L. und Ostergaard, D.: "Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents." *Acta Anaesthesiol Scand*, (1996): 59-74
38. Zhang, X.; Hong, X. und Guo, X.: "[Evaluation of the intubating conditions and maintenance doses of rocuronium]." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 7 (1998): 520-522
39. Zhou, T. J.; Chiu, J. W.; White, P. F.; Forestner, J. E. und Murphy, M. T.: "Reversal of rocuronium with edrophonium during propofol versus sevoflurane anesthesia." *Acta Anaesthesiol Scand*, 2 (2001): 246-249

8 Abbildungen und Tabellen

8.1 Abbildungen

Abb. 1: TOF-Guard®	- 21 -
Abb. 2: Studienablauf	- 24 -
Abb. 3: Wirkdauer der Repetitionsboli	- 28 -
Abb. 4: Graphische Darstellung der erfassten Zeiten der Erholung (T1-Werte)	- 30 -
Abb. 5: Graphische Darstellung der erfassten Zeiten der Erholung (TOF-Ratio) ...	- 30 -
Abb. 6: T1-Werte von Cisatracurium mit Standardabweichungen	- 31 -
Abb. 7: T1-Werte von Rocuronium mit Standardabweichung	- 31 -
Abb. 8: TOF-Werte von Cisatracurium mit Standardabweichung	- 32 -
Abb. 9: TOF-Werte von Rocuronium mit Standardabweichung	- 32 -
Abb. 10: Erholungsphase (TOF-Ratio) der Boligruppen von Cisatracurium	- 33 -
Abb. 11: Erholungsphase (TOF-Ratio) der Boligruppen von Rocuronium	- 33 -

8.2 Tabellen

Tabelle 1: Demographische Daten der Patientengruppen	- 26 -
Tabelle 2: Initiale neuromuskuläre Erholung	- 27 -
Tabelle 3: Anzahl der Repetitionsboli	- 28 -
Tabelle 4: Anzahl der Patienten mit je (n) Repetitionsboli	- 28 -
Tabelle 5: Dauer der neuromuskulären Erholung nach letztem Repetitionsbolus. -	- 29 -
Tabelle 6: Vollständige Erholungszeit (T1 25% bis TR 0,8) nach GCRP	- 29 -
Tabelle 7: Zeit zwischen OP-Ende und Extubationsfähigkeit	- 34 -
Tabelle 8: Zeit zwischen OP-Ende und tatsächlicher Extubation	- 34 -
Tabelle 9: Zeit zwischen letzter Repetition und Hautnaht	- 34 -

Widmung und Danksagung

Gewidmet meinen geliebten Eltern Hans-Werner und Eva, die mir im Leben nach Kräften alles ermöglicht und mich immer unterstützt haben und gleichfalls meinem Bruder Benjamin, dessen Lob oder Kritik ich stets ernster nehme, als er vielleicht annimmt.

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 Prof. Dr. med. M. Blobner, geschäftsführender 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 weitere wissenschaftliche Tätigkeit und vor allem für das Fach Anästhesiologie geweckt, in dem ich heute arbeiten darf.

Ganz herzlich danke ich auch den vielen Mitarbeitern der Klinik, besonders Frau Dr. med. B. Eckel, Frau Dr. med. M. Richtsfeld, Frau Dr. med. D. Steinhauer und Herrn Dr. med. V. Selenzow, die durch die jahrelange Betreuung wesentlichen Anteil am Gelingen der Arbeit hatten.

Zuletzt aber nicht minder danke ich all denen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben, besonders Anne-Kathrin Faß, die mir die Fertigstellung der Arbeit erst ermöglichte.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name: Stephan Johannes Heidenreich
Geburtsdatum: 06. September 1977
Geburtsort: Bayreuth
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1984-1988 Grundschole Ferdinand Maria Starnberg
1988-1997 Gymnasium der Benediktiner Kloster Schäftlarn
1997 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

10/1999-08/2001 Vorklinischer Studienabschnitt an der Universität Regensburg
09/2001 Ärztliche Vorprüfung
10/2001-08/2005 Klinischer Studienabschnitt an der Technischen Universität München
08/2002 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2004 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2005 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Beruf:

Seit 01/1999 Sanitätsoffizieranwärter der Bundeswehr, von 11/2005 bis 12/2007 Assistentenarzt in der Abteilung X (Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin) am Bundeswehrzentral Krankenhaus in Koblenz, seit 01/2008 Truppenarzt im Sanitätszentrum Handorf bei Münster (Westf.).