

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt am Main  
Stiftung Friedrichsheim  
Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Leiter Privatdozent Dr. med. Norbert Krieg

**Der Einfluß von Desfluran auf die Wirkstärke  
der Muskelrelaxanzien  
Atracurium, Vecuronium und Pancuronium**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des  
Fachbereichs Humanmedizin der  
Johann Wolfgang von Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von Michael Reimer  
aus Freiburg im Breisgau  
Frankfurt am Main 1998

Dekan: Prof. Dr. med. G. von Jagow

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. N. Krieg

1. Koreferent: Prof. Dr. med. F. Kerschbaumer

2. Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. G. Windolf

Tag der mündlichen Prüfung: 22. April 1999

Meinen Vätern Heinrich, Pit,  
Bert, Karlfried und Ole gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	4
Daten zur Geschichte der volatilen Anästhetika.....	4
Methoden.....	10
Prinzip der Untersuchung .....	10
Patienten .....	11
Prämedikation und Narkose.....	12
Untersuchungsgruppen .....	13
Neuromuskuläres Monitoring .....	14
Titration der neuromuskulären Blockade .....	15
Auswertung der Registrierstreifen.....	16
Darstellung der Ergebnisse und Statistik.....	19
Ergebnisse .....	20
Kreislaufreaktion bei Desfluran-Exposition.....	20
Desfluran-Konzentration .....	22
Wirkstärken .....	24
Steigungen und Korrelationskoeffizienten.....	26
Daumenvorspannung .....	27
Zusammenfassung der Ergebnisse .....	28
Diskussion der Methoden .....	29
Patienten .....	29
ph-Wert, Elektrolyte und Temperatur .....	31
Neuromuskuläre Funktion.....	32
Diskussion der Ergebnisse .....	35
Desfluran: physikalische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Wirkungsweise .....	35
Wirkungen von Desfluran am Nervensystem .....	37

Wirkung von Desfluran auf das Herz- und Kreislaufsystem	39
Muskelrelaxanzien.....	41
Nebenwirkungen von kompetitiven Muskelrelaxanzien..	42
Synergismus von Desfluran und Muskelrelaxanzien .....	43
Wirkungsverstärkung durch Desfluran in der Literatur ..	44
Wirkungsverstärkung durch halogenierte Äther-Derivate in der Literatur .....	47
Kontroll-ED50-Werte aus der Literatur.....	50
Desfluran-Konzentration .....	53
Desfluran-Expositionszeit .....	54
Kreislaufreaktion bei Desfluranexposition.....	55
Zusammenfassung.....	57
Literaturverzeichnis .....	59
Anhang .....	70
Definitionen.....	70
Medikamentenliste .....	71
Meß- und Registriereinrichtungen .....	71
Programm für statistische Berechnungen.....	71
Danksagung.....	72
Lebenslauf.....	73
Ehrenwörtliche Erklärung .....	74

## Einleitung

### Daten zur Geschichte der volatilen Anästhetika

Die Geburtsstunde der modernen Anästhesie lag in der Mitte des 19. Jahrhunderts. Die erste erfolgreiche Demonstration einer Narkose gelang H. WELLS 1844. In seiner Zahnarztpraxis in Hartford Connecticut/USA führte er eine schmerzlose Zahnextraktion unter Lachgas-Analgesie durch [76]. Obwohl 1845 eine öffentliche Demonstration am Massachusetts General Hospital (MGH) in Boston scheiterte, wurde Lachgas ab 1855 zunehmend als Anästhesiemittel bei Zahnextraktionen eingesetzt.

Im September 1846 entfernte T. G. MORTON erstmals unter Äthernarkose einen Zahn bei einem Patienten. Einen Monat später erfolgte seine erste öffentliche Demonstration im sogenannten Ätherdom des MGH in Boston. Bei diesem historischen Ereignis wurde einem jungen Mann ein Tumor am Hals erfolgreich ohne Schmerzen entfernt [44]. Es kam zu einer raschen weltweiten Verbreitung dieser Technik, und bereits im November 1846 erfolgte die erste Operation in Äthernarkose in London, im Dezember in Paris und zum ersten Mal in Deutschland durch Professor Heyfelder im Januar 1847 in Erlangen [29].

Im selben Jahr wurde ein weiteres Narkosegas, das Chloroform, von J. Y. SIMPSON eingeführt [60]. Chloroform entwickelte sich in den nächsten Jahrzehnten zum Anästhetikum der ersten Wahl, nicht zuletzt durch das Engagement und die Forschungen von J. SNOW in

London [61]. Snow hatte über die Chloroformwirkung 1858 folgendes publiziert:

*„If the inhalation is continued (...) the breathing is rendered difficult, feeble, or irregular, and is sometimes performed only by the diaphragm, whilst the intercostal muscles are paralysed.“ [62]*

Erst in den 50er Jahren konnten mit einer modifizierten Flourierungstechnik neue nichtexplosive Inhalationsanästhetika wie Halothan und die Ätherderivate Enfluran und Isofluran synthetisiert werden. Es sollte sich zeigen, daß die hier beschriebene Nebenwirkung von Chloroform, die Beeinträchtigung der Muskelfunktion, eine Nebenwirkung aller volatilen Anästhetika war und ist.

Parallel zur Entwicklung der Inhalationsanästhetika verlief die Erforschung der Muskelrelaxanzen. Sir Benjamin Collins BRODIE berichtete als erster 1811 über die atemmuskellähmende Wirkung des indianischen Pfeilgiftes Curare [8]. Claude BERNARD führte 1851 in Paris die erste wissenschaftliche Erforschung des Wirkmechanismus von Curare durch [5/6]. Er zeigte, daß die Injektion von Curare in den Lymphsack eines Frosches das Tier lähmte, obwohl die Leitfähigkeit der Nerven und auch die direkte Erregbarkeit der Muskulatur erhalten geblieben waren. Diese ersten vagen Untersuchungen zur Wirkungsweise von Curare führten später zur Entdeckung der neuromuskulären Endplatte.

Der Leipziger Chirurg Arthur Läden versuchte 1911, die Muskelentspannung unter Äthernarkose durch kleine Gaben von Curare zu verbessern [38]. Seine Versuche dienten der Dosisfindung. Curare sollte zur Muskelentspannung bei operativen Eingriffen beim spontan atmenden Patienten eingesetzt werden. Zu dieser Zeit kannte man weder die Intubation, noch gab es geeignete

Beatmungsgeräte. Lawen konnte seine Untersuchungen mangels Substanz nicht fortsetzen, da Curare noch umständlich aus Pflanzenextrakten hergestellt werden mußte.

Ein wichtiger Meilenstein in der Entwicklung der Narkosetechnik war das 1941 durch H. GRIFFITH und E. JOHNSON in die klinische Praxis eingeführte halbsynthetische „Intocostrin“ [26]. Es mußten künftig keine extrem hohen und teilweise lebensbedrohlichen Narkosegaskonzentrationen mehr gegeben werden. Gute Operationsbedingungen wurden durch die Gabe eines Muskelrelaxans herbeigeführt. Man hatte den Synergismus zwischen den Narkosegasen und den Relaxanzen erkannt und nutzte ihn.

Hierzu schreiben L. BARTH und M. MEYER 1962 in ihrem Buch „Moderne Narkose“, in dem sie ihre Aussagen auf Untersuchungen Anfang der fünfziger Jahre stützten:

*„Der auffälligste und wohl bekannteste Synergismus besteht zwischen Äther und den Muskelrelaxanzen der kompetitiven Gruppe. Für die simultane Applikation gilt die Faustregel, daß entweder die Dosis des Relaxans auf 1/3, die Atherdosis auf 1/3 oder beide auf die Hälfte zu reduzieren sind, wenn nicht eine prolongierte Apnoe resultieren soll.“*

*„...spielt die additive Wirkung der Narkosemittel (auf die Relaxanzen) dabei eine wichtige Rolle. Es ist ja bekannt: Der Grad der mit einer bestimmten Relaxansdosis erreichbaren Muskelrelaxation hängt sehr stark von der Narkosetiefe ab. Darüber hinaus besitzen einige Narkotika (Äther, Halothan) sogar eine potenzierende Wirkung.“ [3]*

Im Rahmen der klinischen Einführung neuer Inhalations-Anästhetika und neuer nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzen präzisierten



sich die Forschungsergebnisse bezüglich der „synergistischen Wirkung“ beider Substanzgruppen.

Es zeigte sich, daß die muskelrelaxierende Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien durch volatile Anästhetika in unterschiedlichem Ausmaß verstärkt wurden. Sichtbar gemacht wurde der Grad der Wirkungsverstärkung mit Hilfe von Dosis-Wirkungskurven der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Diese waren bei Benutzung von Inhalationsanästhetika nach links, das heißt zu niedrigeren Konzentrationen hin verschoben. Der Effekt war bei Äther-Derivaten (z.B. Isofluran und Enfluran) am ausgeprägtesten, bei Nicht-Äthern (z.B. Halothan) geringer und bei Lachgas-Opioid-Narkose am geringsten [19/45/46].

Weiterhin ließ sich zeigen, daß die Wirkungsverstärkung auch von der verwendeten Anästhetika-Konzentration abhängig war. Die potenzierende Wirkung von Isofluran und Halothan auf Pancuronium zum Beispiel verdoppelte sich bei Steigerung der applizierten Gaskonzentrationen von 1,25 auf 2,2 MAC [46].

Auch schienen Kreislaufeffekte Einfluß auf die Wirkungsverstärkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien zu nehmen. So vermutete man, daß Isofluran gegenüber Halothan deshalb eine größere Potenzierung verursachte, weil Isofluran besonders im Bereich der Skelettmuskulatur ausgeprägter vasodilatierend wirkte [22]. Durch die bessere Muskelperfusion gelangen Muskelrelaxanzien offenbar schneller und in größeren Mengen an den Wirkort.

Die pharmakologischen Ursachen für die Interaktionen zwischen Inhalationsanästhetika und nichtdepolarisierenden Muskelre-

laxanzien sind nach wie vor nicht endgültig aufgeklärt. Einige Untersuchungen belegen, daß der primäre Angriffspunkt der Inhalationsanästhetika im postsynaptischen Bereich der neuromuskulären Übertragung liegt: Das durch eine bestimmte Menge Acetylcholin hervorgerufene Depolarisationspotential war unter volatilen Anästhetika reduziert (sog. Desensibilisierung) [70/71/72]. Dafür macht man eine Verringerung der Leitfähigkeit der Natriumkanäle verantwortlich, die offenbar durch anästhetikabedingte Veränderungen der Lipidmembran verursacht wird [66].

Möglicherweise verfügen die Inhalationsanästhetika darüber hinaus noch über einen präsynaptischen Effekt, der den postsynaptischen verstärkt [64].

Im Rahmen der klinischen Einführung des volatilen Anästhetikums Desfluran im Jahre 1991/92 in den USA bzw. 1995 in Deutschland stellt sich erneut die Frage nach den potenzierenden Eigenschaften dieser Substanz auf klinisch gebräuchliche Muskel-Relaxanzien. Desfluran ist ebenso wie Isofluran ein halogenierter Äther. Es unterscheidet sich von Isofluran durch den Austausch eines Chlor-Atoms gegen ein Fluor-Atom in Position C<sub>2</sub>.

Neben einer Verringerung des Atomgewichtes resultiert daraus eine deutlich geringere Wirkstärke von Desfluran [65]. Zur Erreichung des gleichen narkotischen Effektes mußten zwei- bis dreimal höhere Konzentrationen von Desfluran gegeben werden [14].

Da die Wirkung der Inhalationsanästhetika an der neuromuskulären Synapse eher unspezifischer Natur und damit in erster Linie dosisabhängig ist, liegt die Vermutung nahe, daß die Potenzierung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien bei diesen hohen Konzentrationen auch deutlich stärker ausfallen könnte, als ver-

gleichsweise bei der Verwendung von Isofluran.

Mit der vorliegenden klinisch-experimentellen Arbeit untersuchten wir den Einfluß von Desfluran auf die Wirkstärke der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium. Folgende Fragen waren zu klären:

1. Läßt sich eine Potenzierung der Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium durch Desfluran nachweisen?
2. Läßt sich eine gegebenenfalls nachweisbare Potenzierung quantifizieren?
3. Werden die verschiedenen Muskelrelaxanzien unterschiedlich in ihrer Wirkung potenziert?

## Methoden

### Prinzip der Untersuchung

Das Ziel der Arbeit bestand darin, die potenzierende Wirkung von Desfluran auf die Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium zu untersuchen. Hierzu wurden kumulative Wirkstärke-Untersuchungen der verschiedenen Muskelrelaxanzien jeweils unter Desfluran-Narkose und unter modifizierter Neuroleptanästhesie durchgeführt. Da die Neuroleptanästhesie den geringsten Einfluß auf die Wirkstärke von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien besitzt, wurden die Patienten dieser Narkosegruppen als Kontrollgruppen verwendet.

Die Wirkstärke-Untersuchungen erfolgten mechanographisch. Unter fortlaufender Registrierung der neuromuskulären Funktion wurden teilblockierende Dosen des jeweiligen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanz intravenös injiziert, bis eine 80- bis 90%ige Blockade erreicht war (Titration der neuromuskulären Blockade).

Mit Hilfe der gefundenen kumulativen Effekte und der gegebenen kumulativen Dosen wurden für jeden Patienten (durch semilogarithmische Regressionsanalyse) eine kumulative Dosis-Wirkungskurve berechnet und individuelle 50%- bzw. 95%-Blockadedosen (ED50, ED95) ermittelt. Die resultierenden

### ED50-(ED95-)

Werte wurden nach Untersuchungsgruppen zusammengestellt und statistisch miteinander verglichen.

Das Studienprotokoll über die Potenzierung von verschiedenen Muskelrelaxanzien durch Desfluran wurde von der Ethikkommission der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt am Main genehmigt. Die untersuchten Patienten waren über die Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme. Für die Untersuchung wurden ausschließlich zugelassene Medikamente verwandt. Da mittlerweile sowohl Gaskonzentrationsmessungen, als auch die Messung der neuromuskulären Überleitung als Routineverfahren vorliegen, waren die Patienten lediglich über die Erhebung der Meßdaten zu informieren.

### Patienten

Die Studie umfaßte 98 Patienten (33 weiblich und 65 männlich). Die Patienten waren zwischen 18 und 65 Jahren alt und waren der ASA-Klassifikationen I und II zugeteilt worden. Sie waren randomisiert in fünf Untersuchungsgruppen aufgeteilt. Das Geschlecht der Patienten wurde bei der Randomisierung nicht berücksichtigt.

Entsprechend der ASA-Klassifikationen lagen bei den Patienten keine systemischen Erkrankungen vor. Sie nahmen keine

Dauermedikation ein. Das Körpergewicht<sup>1</sup> durfte vom sogenannten „Normalgewicht“ (Körpergröße in Zentimetern minus 100 ist Körpergewicht in kg) um nicht mehr als 25 % abweichen. Alle Patienten unterzogen sich elektiven orthopädischen Eingriffen im Bereich der peripheren unteren Extremitäten in Allgemeinanästhesie.

## Prämedikation und Narkose

Die Prämedikation bestand aus 0,025 mg/kgKG Flunitrazepam (Rohypnol<sup>®</sup>), das etwa 1 h vor Narkosebeginn oral appliziert wurde. Die Überwachung der Patienten umfaßte neben EKG-Monitor, nichtinvasiver oszillometrischer Blutdruckmessung und Pulsoximetrie die kontinuierliche Bestimmung der inspiratorischen und endexpiratorischen Konzentrationen von Desfluran, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O und O<sub>2</sub> mit Hilfe eines Infrarot-Absorbtionsspektrometers (Capnomac, Datex AS3 TM, Fa. Hoyer/Engström).

Für die vorliegende Untersuchung wurden inspiratorische/endexpiratorische Desflurankonzentration, der Blutdruck und die Pulsfrequenz zu den Meßzeitpunkten vor der Narkose-Einleitung, nach Intubation, zu Beginn und bei Ende der Relaxanzien-Titration notiert.

Nach der Kanülierung einer peripheren Armvene wurden vor Narkoseeinleitung ca. 500 bis 750 ml einer Elektrolytlösung in-

---

<sup>1</sup> Bei dem in dieser Arbeit mehrfach benutzten Begriff „Körpergewicht“ handelt es sich um die „Körpermasse“, trotzdem wird der klinisch übliche Begriff „Körpergewicht“ verwandt.

fundiert. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit intravenöser Gabe von Fentanyl 3-5 µg/kg und Propofol 2-3 mg/kg bis zum Einschlafen. Während des Einschlafens wurde den spontan atmenden Patienten über die Gesichtsmaske Sauerstoff angeboten und nach dem Einschlafen mit der assistierten Beatmung mit Maske begonnen. Bei ausreichender Narkosetiefe erfolgte die orotracheale Intubation ohne Verwendung eines Relaxans. Die mechanische Ventilation der Patientenlunge wurde während der Untersuchung so durchgeführt, daß die endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen Werte zwischen 4,0-4,5 Vol% ergaben. Die Hauttemperatur über dem Daumenballen wurde überwacht. Die Narkoseführung erfolgte anhand der klinisch üblichen Parameter.

## Untersuchungsgruppen

Unmittelbar nach erfolgter orotrachealer Intubation wurde mit der Desfluranzufuhr mit einer Verdampferkonzentration von ca. 6 Vol% in 6 l/min Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 2:1 im Rückatmungssystem begonnen. Unterschieden sich die gemessenen inspiratorischen und endexpiratorischen Konzentrationen um weniger als 0,2 Vol% (steady state), wurde der Frischgasflow auf 1,5 l/min reduziert und die Desflurankonzentration dem jeweiligen Bedarf der Operation angepaßt. Der Beginn der Titration der neuromuskulären Blockade lag frühestens bei Erreichung des steady state.

Bei den Patienten der beiden Kontrollgruppen wurde die Narkose mit Propofol über Perfusor fortgeführt. Propofol wurde mit etwa 0,1-0,2 mg/kg min dosiert. Zur Analgesie wurde Fentanyl in Einzeldosen von 0,05-0,1 mg nachinjiziert. Auch diese Patienten wurden mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch von 2:1 (Frischgas-Flow 6 l/min) beatmet. Nach Erreichen des Lachgasäquilibriums wurde der Frischgas-Flow ebenfalls auf 1,5 l/min reduziert.

## Neuromuskuläres Monitoring

Unmittelbar nach Narkoseeinleitung begannen die neuromuskulären Messungen. Durch transcutane supramaximale elektrische Reizung<sup>2</sup> des nervus ulnaris über handgelenksnah angebrachte Oberflächenelektroden wurden Kontraktionen des musculus adductor pollicis ausgelöst. Als Impulsgeber wurde ein Nervenstimulator mit variierbarer Stromstärke (0-80 mA, Neurostim T4) benutzt [49]. Die elektrischen Reize wurden als Vierer-Impulse (train of four) im Abstand von 15 Sekunden appliziert. Der Einzelimpuls hatte Rechteckform und eine Dauer von 0,2 Millisekunden. Die Kontraktionskraft des m. adductor pollicis wurde mit Hilfe eines Kraftaufnehmers (Bumerang, modifiziert nach Walts [69]) gemessen, der zwischen Zeigefinger und Daumen plaziert war.

Die Messung erfolgte unter annähernd isometrischen Bedingungen. Bei der Messung war der Daumen in ca. 90° Abduktion ge-

---

<sup>2</sup> Supramaximale elektrische Reizung = weitere Erhöhungen der Stromstärke ergaben keine Vergrößerung der Ausschläge mehr.



gen den Zeigefinger auf dem Kraftaufnehmer fixiert. Die Dauervorspannung wurde vor Untersuchungsbeginn mit einer Federwaage (Rundung auf 10  $\mu$ ) ermittelt. Die vom Dehnungsmeßstreifen aufgenommenen mechanischen Zuckungen wurden über eine Meßbrücke verstärkt und mit einem Ein-Kanal-Schreiber (HSE-Schreiber, Fa. Sachs) als Ausschläge kontinuierlich registriert. Die Schreiber-Geschwindigkeit war mit 5 mm/min eingestellt. Die Messung der neuromuskulären Überleitung wurde als stabil angesehen, wenn über 2 bis 3 Minuten konstant große Meßausschläge der Muskelkontraktionen registriert worden waren und die Oberflächentemperatur stabil blieb.

### Titration der neuromuskulären Blockade

Die Patienten aller Gruppen erhielten zur Muskelrelaxierung fraktionierte Gaben von Atracurium, Pancuronium oder Vecuronium (3-5 Teildosen) intravenös appliziert. Nachfolgende Dosen wurden injiziert, wenn sich der Effekt der vorherigen Dosis stabilisiert hatte (2 bis 3 Ausschläge gleicher Amplitude). Endpunkt der Titration war das Erreichen von etwa 80 bis 90% Muskelblockade.

*Abb. 1: Originalregistrierung mit Auswertungsdaten; Titration einer kumulativen Dosis-Wirkungsbeziehung mit Vecuronium; großer Pfeil: Narkoseeinleitung mit Intubation; kleine Pfeile: iv-Applikation von vier teilblockierenden Dosen von Vecuronium (1, .5, .5, und .5 mg, insgesamt 2,5 mg); Sterne: Datenerhebung vor und nach Einleitung sowie vor und nach Titration; die zugehörige Vecuronium-Dosis-Wirkungsdatenpaare finden sich in Tab. 1, S. 16; die Originalregistrierung wurde mit dem Faktor 0,71 verkleinert; die zugehörige kumulative Dosis-Wirkungskurve findet sich in*

Abb. 2, S. 18.

## Auswertung der Registrierstreifen

Die Bewertung des Relaxationsgrades nach den einzelnen Vecuronium-Dosisgaben (D1, D2, D3 usw.) erfolgte durch einen Vergleich der Reizantworten des Muskels (E1, E2, E3 usw.) mit dem vor Beginn der Relaxation registrierten Kontrollwert (E0), der als Bezugsgröße 0% Muskelblockade entsprach. Die gemessene Reizantwort wurde jeweils zum Kontrollwert in Relation gesetzt und die Blockade als %-Ausschlagminderung ausgedrückt. Nachfolgend findet sich das Berechnungsbeispiel zur Titration in Abb. 1:

Formel A:  $E_0 = 25 \text{ mm} = 100 \%$

$E_1 = 12 \text{ mm} = \% \text{ Block E1}$

$\% \text{ Block E1} = 12 \times 100 / 25$

$\% \text{ Block E1} = 48 \%$

Es ergaben sich von jedem Patienten nach der Auswertung 3

bis 5 Datenpaare, bestehend aus kumulativer Dosis und kumulativem Effekt (s. Tabelle 1).

*Tab. 1: Vecuronium-Dosis-Wirkungsdatenpaare bei einem 76 kg schweren Patienten, erhoben durch Auswertung des Registrierstreifens. Die kumulativen Dosen wurden mit dem Körpergewicht in Beziehung gesetzt (Dosis: Körpergewicht = Dosis in  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).*

Dos	Vec ( $\mu\text{g}$ )	Dos/kg ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	ln Dos/kg	Block (mm)	% Block
D0	0	0	0	E0 = 0	0
D1	1000	13,2	2,5772	E1 = 12	48
D2	1500	19,7	2,9826	E2 = 17	68
D3	2000	26,3	3,2703	E3 = 20	80
D4	2500	32,9	3,4932	E4 = 22	88

Mit Hilfe der gemessenen bzw. berechneten Datenpaaren (Dosis; Effekt) wurden individuelle Dosis-Wirkungskurven (Abszisse entspricht ln Dosis; Ordinate entspricht % Blockade) berechnet und die jeweilige Dosis effectiva 50 (ED50) bzw. 95 (ED95) ermittelt, bei der die Kontraktionskraft um 50% bzw. 95% des Ausgangswertes gesunken war.

Formel:  $\ln(\text{Dos}) = a\% \text{ Blockade} + b$

Beziehungsweise gilt für das angegebene Beispiel:

$$\ln(\text{ED50}) = 0,0227 \times 50 + 1,417$$

$$\ln(\text{ED50}) = 2,5784,$$

dies entspricht einer ED50 von 13,18  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

Als Korrelationskoeffizient ergibt sich im angegebenen Beispiel ein Wert von 0,998. Die Berechnung für die ED95 wurde analog

durchgeführt. Aus dem ED50-Wert und der Steigung wird die kumulative Dosis-Wirkungskurve für das angegebene Beispiel graphisch konstruiert (siehe Abbildung 2 auf der nächsten Seite).

Die berechneten individuellen ED50- bzw. ED95-Werte aller Patienten wurden dann nach den fünf Untersuchungsgruppen geordnet zusammengestellt. Die graphische Darstellung der mittleren kumulativen Dosis-Wirkungskurve, die eine Untersuchungsgruppe repräsentiert, wurde mit Hilfe der arithmetischen Mittelwerte aus den ED50-Werten und der mittleren Steigung der entsprechenden Gruppe vorgenommen.

*Abb. 2: Kumulative Dosis-Wirkungskurve für Vecuronium unter Desflurananästhesie bei einem 76 kg schweren Patienten, die mit Hilfe der ED50 und der Steigung konstruiert wurde.*

Systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsfrequenz der Desfluran-Gruppen wurden vor Beginn der Desfluran-Applikation bzw. bei Erreichen des Äquilibrium und in den Kontrollgruppen vor Propofol-Perfusor-Applikation und nach Erreichen einer stabilen Perfusoreinstellung gemessen. In allen Gruppen wurden systolischer und diastolischer Blutdruck und Pulsfrequenz ebenfalls zu Beginn und zum Ende der Titration erfaßt. Die Gaskonzentrationen wurden während der gesamten Zeit der Gasapplikation gemessen. Die Meßwerte der Kreislaufparameter und der Gaskonzentrationen aller Gruppen zu Beginn und am Ende der Titration wurden statistisch miteinander verglichen.

## Darstellung der Ergebnisse und Statistik

Die biometrischen Daten (Körpergewicht, Größe, Alter), die inspiratorischen und endexpiratorischen Desfluran-Konzentrationen, die Desfluran-Frischgaskonzentrationen, die Desfluran-Expositionszeiten und die Kreislaufparameter wurden auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen untersucht.

Um den Nachweis zu erbringen, daß zwischen den Gruppen keine Unterschiede bezüglich dieser Parameter bestehen, war die Nullhypothese („Analoge Meßergebnisse unterscheiden sich von den Ergebnissen der Kontrollgruppe“) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu testen. Als Test wurde der H-Test nach Kruskal und Wallis [37] für unabhängige Stichproben von nicht-normverteilten Grundgesamtheiten verwendet. Der Test wurde mit dem multiplen Vergleichstest nach Dunn [13] kombiniert, und die resultierenden p-Werte wurden nach Holm [30] korrigiert. Die korrigierten p-Werte wurden mit  $p^*$  bezeichnet. Ein Unterschied wurde immer dann als „statistisch signifikant“ angesehen, wenn die Bedingung  $p^* < 0,05$  erfüllt war.

ED50- und ED95-Werte bzw. die Steigungen der Dosis-Wirkungskurven waren nur zwischen den Desfluran- und den jeweiligen Kontrollgruppen, d. h. Desfluran-Vecuronium-Gruppe gegen Vecuronium-Kontroll-Gruppe usw. zu testen (sog. korrespondierende Gruppen). Hierzu wurde der U-Test nach Wicoxon/  
Mann/Whitney [58/68] benutzt.

## Ergebnisse

In die Untersuchung waren 98 Patienten eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter betrug 36 +/- 14 Jahre, die mittlere Körpergröße 171 +/- 11 cm und das mittlere Körpergewicht 72 +/- 11 kg. Die biometrischen Daten sind nach Gruppen getrennt in Tabelle 2 zusammengestellt. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichts zwischen den Gruppen.

*Tab. 2: Biometrische Daten der Patienten, geordnet nach den Desflurangruppen und den entsprechenden Kontrollgruppen, Alter, Körpergewicht und Größe im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.*

<b>Gruppe</b>	<b>Jahre</b>	<b>kg</b>	<b>cm</b>	<b>n</b>
Kontr.-Vec.	35 +/- 11	71 +/- 11	170 +/- 11	20
Des.-Vec.	36 +/- 13	71 +/- 8	175 +/- 12	20
Kontr.-Atr.	32 +/- 9	73 +/- 11	172 +/- 9	20
Des.-Atr.	37 +/- 17	72 +/- 11	169 +/- 9	20
Des.-Panc.	40 +/- 16	74 +/- 15	170 +/- 12	18

### Kreislaufreaktion bei Desfluran-Exposition

Der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz zu den Meßzeitpunkten: vor Narkose-Einleitung, nach Intubation, zu Beginn und bei Ende der Titration sind für alle Patienten und nach Gruppen aufgeteilt in Tabelle 3 (arterieller Mitteldruck) und

Tabelle 4 (Herzfrequenz) dargestellt. Es zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des arteriellen Mitteldrucks und der Herzfrequenz.

*Tab. 3: Arterieller Mitteldruck (mmHg) +/- Standardabweichung nach Gruppen aufgeteilt zu den Meßzeitpunkten: vor Narkose-Einleitung, nach Intubation, zu Beginn und bei Ende der Relaxanzien-Titration. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den arteriellen Mitteldruck-Werten der Gruppen.*

<b>Gruppe</b>	<b>vor Einleitung</b>	<b>nach Einleitung</b>	<b>Beginn Titration</b>	<b>Ende Titration</b>
alle Gruppen	89 +/- 11	84 +/- 15	78 +/- 14	83 +/- 15
Kontr.-Vec.	89 +/- 9	82 +/- 11	84 +/- 12	82 +/- 10
Des.-Vec.	83 +/- 10	78 +/- 19	75 +/- 15	80 +/- 15
Kontr.-Atr	90 +/- 11	84 +/- 13	75 +/- 9	76 +/- 8
Des.-Atr.	93 +/- 13	88 +/- 13	80 +/- 15	85 +/- 17
Des.-Panc.	89 +/- 9	88 +/- 13	74 +/- 12	86 +/- 15

*Tab. 4: Herzfrequenz (Schläge/min) +/- Standardabweichung nach Gruppen aufgeteilt zu den Meßzeitpunkten: vor Narkose-Einleitung, nach Intubation, zu Beginn und bei Ende der Relaxanzien-Titration. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Herzfrequenz-Werten der Gruppen.*

<b>Gruppe</b>	<b>vor Einleitung</b>	<b>nach Einleitung</b>	<b>Beginn Titration</b>	<b>Ende Titration</b>
alle Gruppen	69 +/- 13	68 +/- 13	63 +/- 12	60 +/- 12
Kontr.-Vec.	68 +/- 8	63 +/- 8	63 +/- 9	61 +/- 11
Des.-Vec.	66 +/- 10	66 +/- 10	58 +/- 10	54 +/- 8
Kontr.-Atr	87 +/- 15	80 +/- 15	69 +/- 8	73 +/- 12
Des.-Atr.	73 +/- 11	74 +/- 18	66 +/- 15	60 +/- 12
Des.-Panc.	73 +/- 14	71 +/- 14	66 +/- 13	68 +/- 13

## Desfluran-Konzentration

In den drei Untersuchungsgruppen (Vecuronium-Desfluran, Atracurium-Desfluran, Pancuronium-Desfluran,  $n = 58$ ) wurde Desfluran in einer mittleren Konzentration von  $6,3 \pm 1,2$  Vol% mit einem Frischgasflow von  $6 \text{ l/min}$  dem Narkosekreisteil zugeführt. Nach einer durchschnittlichen Expositionszeit von  $9,5 \pm 5$  min wurde der Frischgasflow auf  $1,5 \text{ l/min}$  reduziert. Dadurch stellte sich eine mittlere inspiratorische Desfluran-Konzentration von  $5,3 \pm 1,4$  Vol% im Kreisteil ein. Am Ende der Titration betrug die mittlere inspiratorische Desfluran-Konzentration  $5,1 \pm 1,3$  Vol%. Sie blieb damit praktisch konstant.

Die Desfluran-Konzentrationen im Frischgas nach Intubation (Tab. 5), zu Beginn der Titration (Tab. 6), bei Ende der Titration (Tab. 7) und die jeweiligen Expositionszeiten (Tab. 8) finden sich nach Relaxanziengruppen aufgeteilt in den genannten Tabellen.

Die Desfluran-Konzentrationen zu Beginn und am Ende der Titrationen sind jeweils sowohl inspiratorisch als auch endexpiratorisch dargestellt.

*Tab. 5: Anfangskonzentration von Desfluran im arithmetischen Mittel  $\pm$  Standardabweichung nach Intubation in der Vecuronium-, Atracurium- und Pancuronium-Gruppe. Nur die Desfluran-Konzentration der Vecuronium-Gruppe war signifikant kleiner.*

Gruppe	Desfluran-Konzentration (Vol%)
Vecuronium	$5,5 \pm 0,7$
Atracurium	$6,8 \pm 1,2$



Pancuronium	6,5 +/- 1,3
-------------	-------------

Tab. 6: Inspiratorische und endexpiratorische Desfluran-Konzentration im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung zu Beginn der Titration in der Vecuronium-, Atracurium- und Pancuronium-Gruppe. Der Wert der Vecuronium-Gruppe unterscheidet sich signifikant von den Werten der anderen Gruppen.

Gruppe	Desfluran-Konz. Beginn Titr. (Vol%)	
	inspiratorisch	endexpiratorisch
Vecuronium	4,1 +/- 0,6	4,0 +/- 0,6
Atracurium	5,8 +/- 1,3	5,6 +/- 1,2
Pancuronium	6,0 +/- 1,2	5,6 +/- 1,1

Tab. 7: Inspiratorische und endexpiratorische Desfluran-Konzentration im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung zu Ende der Titration in der Vecuronium-, Atracurium- und Pancuronium-Gruppe. Der Wert der Vecuronium-Gruppe unterscheidet sich signifikant von den Werten der anderen Gruppen.

Gruppe	Desfluran-Konz. Ende Titr. (Vol%)	
	Inspiratorisch	Endexpiratorisch
Vecuronium	3,7 +/- 0,8	3,6 +/- 0,7
Atracurium	4,9 +/- 1,1	4,7 +/- 1,0
Pancuronium	5,2 +/- 1,0	4,9 +/- 1,0

Tab. 8: Desfluran-Expositionszeit im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung in der Vecuronium-, Atracurium- und Pancuronium-Gruppe. Der Wert der Atracurium-Gruppe unterscheidet sich signifikant von den Werten der anderen Gruppen.

Gruppe	Desfluran-Expositionszeit (min)
--------	---------------------------------

Vecuronium	8,4 +/- 6,2
Atracurium	11,0 +/- 4,6
Pancuronium	8,7 +/- 3,6

## Wirkstärken

Die untersuchten Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium werden durch Desfluran potenziert. Die gemessenen und berechneten ED50-Werte sind in Tabelle 9 dargestellt.

*Tab. 9: Die ED50-Werte der Vecuronium-, Atracurium-, Pancuronium- und der Kontrollgruppen und die jeweilige Potenzierung im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung. Die korrespondierenden ED50-Werte unterscheiden sich signifikant sowohl bei Vecuronium als auch bei Atracurium.*

Gruppen	ED50 (µg/kgKG)	% Wirkungsverstärkung
Kontr.-Vec.	29,1 +/- 7,9	32,6
Des.-Vec.	19,6 +/- 5,6	
Kontr.-Atr.	127,6 +/- 35,0	35,9
Des.-Atr.	81,5 +/- 27,2	
Des.-Panc.	17,9 +/- 6,9	

Es ergibt sich bezogen auf die ED50 unter Desfluran-Anästhesie für Vecuronium eine Potenzierung von 33% und für Atracurium von 36%. Für Pancuronium kann keine Potenzierung angegeben werden, da keine Kontrollgruppe titriert wurde.

Die Potenzierung macht sich ebenfalls bei den ED95-Werten

bemerkbar. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 10 wieder. Es ergibt sich für die ED95 unter Desfluran-Anästhesie für Vecuronium eine Potenzierung von 34% und für Atracurium von 38%. Für Pancuronium kann keine Potenzierung angegeben werden.

*Tab. 10: Die ED95-Werte der Vecuronium-, Atracurium-, Pancuronium- und der Kontrollgruppen und die jeweilige Potenzierung im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung. Die korrespondierenden ED95-Werte unterscheiden sich signifikant sowohl bei Vecuronium als auch bei Atracurium.*

Gruppen	ED95 ( $\mu\text{g}/\text{kgKG}$ )	% Wirkungsverstärkung
Kontr.-Vec.	62,4 +/- 18,2	34,0
Des.-Vec.	41,2 +/- 12,0	
Kontr.-Atr.	255,6 +/- 40,1	38,0
Des.-Atr.	156,9 +/- 37,5	
Des.-Panc.	35,9 +/- 11,7	

Graphisch stellt sich die Potenzierung als Linksverschiebung der mittleren kumulativen Dosis-Wirkungskurve bezogen auf die zugehörige Kontrollgruppe (korrespondierende Kurven) dar:

*Abb. 3: Mittlere kumulative Dosis-Wirkungskurven von allen Patienten ( $n = 98$ ) in den fünf Untersuchungsgruppen (Vecuronium [ $V_D$ ], Atracurium [ $A_D$ ] und Pancuronium [ $P_D$ ] unter Desfluran-Anästhesie sowie die Kontrollgruppen von Vecuronium und Atracurium). Desfluran führt zu einer Linksverschiebung jeweils verglichen mit der Kontrollgruppe.*

## Steigungen und Korrelationskoeffizienten

Die berechneten mittleren Steigungen und Korrelationskoeffizienten der Dosis-Wirkungskurven finden sich in den Tabellen 11 und 12 wieder.

*Tab. 11: Steigungen der Dosis-Wirkungskurven der fünf Untersuchungsgruppen im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Steigung der Regressionsgeraden zwischen den Gruppen.*

Gruppen	Steigungen
Kontr.–Vec.	0,0168 +/- 0,0047
Des.–Vec.	0,0165 +/- 0,0037
Kontr.–Atr.	0,0161 +/- 0,0046
Des.–Atr.	0,0152 +/- 0,0038
Des.–Panc.	0,0159 +/- 0,0034

*Tab. 12: Korrelationskoeffizienten der Dosis-Wirkungskurven der fünf Untersuchungsgruppen, Maximal- und Minimalwert. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Korrelationskoeffizienten zwischen den Gruppen.*

Gruppen	Korrelationskoeffizient Maximalwert	Korrelationskoeffizient Minimalwert
Kontr.–Vec.	1,0	0,9209
Des.–Vec.	0,9991	0,9614
Atr.–Kontr.	1,0	0,9281
Des.–Atr.	1,0	0,9388
Des.–Panc.	1,0	0,9425

Der niedrigste berechnete Korrelationskoeffizient betrug 0,9209, das heißt, die Regressionsanalyse der beobachteten Datenpaare zeigt eine annähernd lineare Korrelation ( $r \sim 1$ ).

## Daumenvorspannung

*Tab. 13: Daumenvorspannung im arithmetischen Mittel +/- Standardabweichung und Maximal- und Minimalwert auf 10 p gerundet in den fünf Untersuchungsgruppen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Messungen der Daumenvorspannung zwischen allen Untersuchungsgruppen.*

<b>Gruppen</b>	<b>Daumenvorspg. (p)</b>	<b>Daumenvorspg. Max. (p)</b>	<b>Daumenvorspg. Min. (p)</b>
Kontr.-Vec.	250 +/- 50	340	170
Des.-Vec.	250 +/- 40	310	180
Kontr.-Atr.	260 +/- 50	350	150
Des.-Atr.	250 +/- 50	320	170
Des.-Panc.	250 +/- 60	350	150

### Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Desfluran potenziert die relaxierende Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und offenbar auch Pancuronium.

2. Die Potenzierung durch Desfluran läßt sich quantifizieren: Bezogen auf die ED50 von Vecuronium liegt sie bei 33% und bezogen auf Atracurium bei 36%.

Bezogen auf die ED95 liegt die potenzierende Wirkung von Desfluran bei 34% für Vecuronium und bei 38% für Atracurium.

3. Die nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium und Atracurium werden durch Desfluran in annähernd gleichem Maße potenziert.

## Diskussion der Methoden

### Patienten

In die Studie wurden nur Patienten der ASA-Klassifikation I und II aufgenommen. Entsprechend der ASA-Klassifikationen lagen bei den Patienten keine systemischen Erkrankungen vor. Mit Ausnahme der Prämedikation hatten die Patienten keine Medikamente eingenommen. Die obere Altersgrenze lag bei 65 Jahren. Die untere Altersgrenze lag aus juristischen Gründen bei 18 Jahren. Das Körpergewicht durfte vom sogenannten Normalgewicht um nicht mehr als 25% abweichen. Da sich alle Patienten elektiven orthopädischen Eingriffen im Bereich der peripheren unteren Extremitäten in Allgemeinanästhesie unterzogen, waren auch die Krankheiten, die die Operationsindikation bedingten, ohne allgemein systemische Folgen. Die Untersuchungen wurden demnach an sogenannten „gesunden“ Patienten vorgenommen.

Beim Lebensalter zeigte sich eine zweigipflige Verteilung mit einem Gipfel im Bereich zwischen 20 bis 30 Jahren und einem weiteren Gipfel im Bereich zwischen 50 bis 65 Jahren. Diese Verteilung ist typisch für ein orthopädisches Krankengut.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Körpergröße und des Körpergewichts zwischen den Gruppen ( $p^* > 0,05$ ). Das untersuchte Patientenkollektiv

kann somit hinsichtlich der Merkmale Alter, Körpergewicht, Körpergröße und ASA-Status als homogen bezeichnet werden. Da die Meßpunkte der biometrischen Daten darüber hinaus normal verteilt waren (Test auf Gauß-Verteilung), konnten sie als Mittelwerte mit Standardabweichung ( $\bar{x} \pm s$ ) dargestellt werden.

Die graphische Darstellung der Altersverteilung in den Gruppen zeigt, daß die oben erwähnte Zwei-Gipfeligkeit der Altersverteilung alle Gruppen betrifft. Ein Einfluß auf die Meßergebnisse ist kaum zu erwarten (vgl. Abb. 4).

*Abb. 4: Darstellung der Altersverteilung der Patienten (n=98) in der Vecuronium- (V-D), Atracurium- (A-D), Pancuronium- (P-D), der Vecuronium-Kontroll- (V) und der Atracurium-Kontrollgruppe (A). Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.*

#### **Altersverteilung/Gruppen**

Die graphische Darstellung der Körpergröße über dem Gewicht zeigt, daß sich auch hier keine „Ausreißer“ finden (vgl. Abb. 5).



*Abb. 5: Darstellung der Körpergröße und des Körpergewichtes der Patienten aller Gruppen (n = 98); (Körpergewicht in kg; Körpergröße in cm).*

**Gewicht/Größe**  
**N = 98**

## pH-Wert, Elektrolyte und Temperatur

Muskeln werden in vivo durch Aktionspotentiale von innervierenden Motoneuronen erregt, die via neuromuskulärer Übertragung an den Endplatten Muskelaktionspotentiale auslösen. Die Muskelaktionspotentiale bewirken über die sogenannte elektromechanische Kopplung Kontraktionen der Muskeln. Damit die beteiligten chemischen Prozesse ungestört ablaufen können sind ein intakter Natrium- und Kalium-Haushalt [17], Calcium-Haushalt [54/59], Säure-Basen-Haushalt [31] und die Temperaturhomöostase [20] erforderlich.

Bei der Auswahl der Patienten für diese Studie wurden durch präoperative Laborkontrollen die Elektrolyte und der Säure-Basen-Status bestimmt, um etwaige chronische Veränderungen auszuschließen. Die intraoperativen respiratorischen Veränderungen des Säure-Basen-Status wurden durch

Überwachung der endexpiratorischen CO<sub>2</sub>-Konzentration ausgeschlossen. Um eine unbemerkte Auskühlung des „Testmuskels“ zu verhindern, wurde die Temperaturhomöostase durch Überwachung der Oberflächentemperatur am Testmuskel kontrolliert. Zusätzliche Maßnahmen zur Vermeidung einer Auskühlung des Testmuskels waren wegen der kurzen Dauer der Messung (ca. 15 bis 20 Minuten) nicht erforderlich.

## Neuromuskuläre Funktion

Das Prinzip der Quantifizierung der Muskelrelaxation besteht in der elektrischen Reizung eines geeigneten motorischen Nerven und der Messung der resultierenden Reizantwort. Das Meßprinzip geht auf eine Arbeit von Harvey und Masland zurück [28]. Die Methode der quantitativen Messung der neuromuskulären Blockade dieser Arbeit gilt insofern als standardisiert, als sie nach den Richtlinien der internationalen Konsensus-Konferenz zur Standardisierung der neuromuskulären Forschungs-Messungen in Kopenhagen 1996 ausgerichtet wurde [67]. Dies betrifft sowohl die Wahl der technischen Apparaturen (Transducer, Verstärker) als auch die Durchführung und Überwachung der Aufzeichnungsverfahren (Signal-Quantifikation, Signal-Stabilität).

In aller Regel wird die neuromuskuläre Überleitung am musculus adductor pollicis gemessen. Hierzu wird der nervus ulnaris handgelenksnahe transcutan supramaximal elektrisch stimuliert, um eine maximale Kontraktion des Muskels zu

gewährleisten. Als Reizantwort wird die resultierende Kraftentfaltung des Meßmuskels erfaßt. Um auszuschließen, daß die resultierende Muskelkontraktion durch repetitive Entladungen des Nerven ausgelöst werden, wurde ein elektrischer Stimulus in Rechteckform mit einer Dauer von 0,2 msec gewählt [15]. Zur Vermeidung einer vorzeitigen Ermüdung dieses Nerv-Muskel-Modells durch Mangel an Acetylcholin oder Substrat wurden die elektrischen Reize im Abstand von 15 Sekunden appliziert [41].

Als Meßverfahren wurde für diese Arbeit das Mechanomyogramm (MMG) gewählt, d. h., die resultierenden Muskelzuckungen wurden mechanografisch gemessen. Der Vorteil dieser Methode besteht in der direkten Erfassung der Muskelkraft. Zum anderen besitzt die Methode der MMG im Vergleich zur Elektromyographie (EMG) eine größere Empfindlichkeit [34].

Die eigentliche Kraftmessung erfolgte isometrisch mit Hilfe eines Stahlbügels mit Dehnungsmeßstreifen (Bumerang [69]), bei der durch die Form des Kraftaufnehmers (rechtwinklig) der fixierte Daumen in eine Position von ca. 90° zum Zeigefinger gebracht wird. Hierdurch erreicht man eine individuelle Muskelvorspannung des musculus adductor pollicis und eine über den gesamten Meßzyklus konstante Länge des Meßmuskels. Weiterhin ist dieses Druckaufnehmersystem relativ unempfindlich gegen Wackelartefakte.

Die nach rechtwinkliger Daumenabduktion entstehenden Dauervorspannungen liegen zwischen 150 und 350p. Signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen fanden sich

nicht. Die mittleren Daumenvorspannungen entsprechen den international üblichen Empfehlungen [67].

Die mechanische Muskelzuckung wird mit einem Dehnungsmeßstreifen über eine Meßbrücke in ein elektrisches Signal umgewandelt. Das Signal ist über einen Meßbereich von 0-2000 p linear. Auf die Eichung des Kraftaufnehmers kann verzichtet werden, da zur Erfassung der Muskelrelaxation nur Veränderungen des Meßsignals herangezogen werden und das Meßsystem nur einen minimalen Drift aufweist.

## Diskussion der Ergebnisse

### Desfluran: physikalische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Wirkungsweise

Desfluran ist ein „neues“ volatiles Inhalationsanästhetikum. Es zählt ebenso wie Isofluran und Enfluran chemisch zur Gruppe der halogenierten Methyl-Äthyl-Äther. Es unterscheidet sich von den beiden anderen Agentien dadurch, daß es ausschließlich mit Fluor halogeniert ist, d. h., ein Halogen mit einem höheren Atomgewicht (Chlor) wird gegen ein Halogen mit einem niedrigeren Atomgewicht (Fluor) ausgetauscht [14].

Dadurch ergeben sich mehrere neue physikalische Eigenschaften. Neben einer Verringerung des Molekulargewichtes, des spezifischen Gewichtes und des Siedepunktes hat dies eine Erhöhung des Dampfdruckes und eine größere Stabilität des Moleküls zur Folge (s. Tabelle 14, S. 36) [14].

Der hohe Dampfdruck von Desfluran im Vergleich zu Isofluran oder Enfluran läßt nach der Ferguson-Regel<sup>3</sup> ebenfalls eine geringere Wirkstärke vermuten. Die höhere Stabilität des Moleküls hat eine geringe in vivo-Metabolisierungsrate zur Folge und deutet auf eine geringe potentielle Toxizität hin.

---

<sup>3</sup> Der Dampfdruck ist umgekehrt proportional zur biologischen Wirksamkeit. Je höher der Dampfdruck ist, desto niedriger ist die Wirksamkeit.

Auch die pharmakokinetischen Eigenschaften sind im Vergleich zu den beiden anderen Äthern verändert. Desfluran verfügt über eine geringere Löslichkeit im Blut und im Gewebe, ausgedrückt durch niedrigere Blut- und Gewebelöslichkeitskoeffizienten. Aus der niedrigeren Löslichkeit (sie liegt in der Größenordnung derer von Lachgas) resultiert nach der Meyer-Overton-Regel<sup>4</sup> ein niedrigerer Verteilungsquotient und ein höherer MAC<sup>5</sup>-Wert (s. Tabelle 14) [14].

*Tab. 14: Physikochemische Eigenschaften, Verteilungskoeffizient und MAC von Desfluran, Isofluran und Enfluran.*

	<b>Desfluran</b>	<b>Isofluran</b>	<b>Enfluran</b>
chem. Formel	CF <sub>2</sub> H-O-CFH- CF <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> H-O-CCIH- CF <sub>3</sub>	CF <sub>2</sub> H-O-CF <sub>2</sub> - CCIFH
Molekulargewicht	168	184,5	184,5
Siedepunkt	22,8 °C	48,5 °C	56,5 °C
Dampfdruck (20 °C)	669 mmHg	240 mmHg	172 mmHg
Verteilgs.-koeff. Blut/Gas	0,42+/-0,02	1,46+/-0,09	1,9+/-0,1
MAC 50 (%) in O <sub>2</sub>	6,0 Vol%	1,2 Vol%	1,7 Vol%

Desfluran besitzt aus diesem Grund eine geringere Wirkstärke und läßt theoretisch ein schnelleres An- und Abfluten und somit eine bessere Steuerbarkeit der Anästhesie im Vergleich zu Isofluran und Enfluran erwarten [23/27/77/79].

<sup>4</sup> Die Fettlöslichkeit eines Gases ist mit dessen biologischer Wirksamkeit (MAC) korreliert. Je fettlöslicher das Gas ist, desto höher ist seine Wirksamkeit.

<sup>5</sup> Minimale alveoläre Konzentration eines Inhalations-Anästhetikums in Vol % in Sauerstoff, bei der im steady state bei 50 % der Probanden keine gezielten Abwehrbewegungen auf einen definierten Schmerzreiz hervorgerufen werden.

## Wirkungen von Desfluran am Nervensystem

Im Bereich des Zentralnervensystems bewirkt Desfluran einen schlafähnlichen Zustand und vermindert dosisabhängig den Tonus der Skelettmuskulatur [12/45]. Die Verminderung des Muskeltonus beruht sowohl auf einer zentralen Wirkung als auch auf einer direkten peripheren Wirkung an der motorischen Endplatte. Im Bereich des zentralen Nervensystems sind bisher zwei Wirkungsmechanismen untersucht: die Hemmung exzitatorischer Synapsen über postsynaptische Kanalmechanismen [33/40] und die Beeinträchtigung der Transmitterfreisetzung mit nachfolgender Verminderung des Ausmaßes der Depolarisation [12/36].

Offenbar lassen sich die im Bereich des Gehirns zu beobachtenden Vorgänge auch im Bereich der neuromuskulären Synapsen beobachten, nämlich die Hemmung der Reizübertragung durch postsynaptische Kanalmechanismen [70/71/72], die auch als Desensibilisierung bezeichnet wird, sowie eine Verminderung der Transmitterfreisetzung [64]. Der entscheidende Mechanismus scheint dabei die Hemmung der Depolarisation der postsynaptischen Membran zu sein, d. h. die Desensibilisierung. Sie ist offenbar direkt proportional zur verwendeten Anästhetikakonzentration [70].

Die direkte Wirkung von Desfluran auf die neuromuskuläre Funktion bewirkt eine für viele Operationen ausreichende Muskeler schlaffung, die bei Konzentrationen über 4 Vol% sogar

eine orotracheale Intubation ohne zusätzliche Muskelrelaxierung ermöglichen soll [11/32]. Ebenso wurde auch eine dosisabhängige Abschwächung der Daumenadduktion nach tetanischer Stimulation des nervus ulnaris (80-200 Hz für 5 Sekunden) [11/24] beobachtet, obwohl keine Muskelrelaxanzien appliziert worden waren. Dieses sogenannte „tetanische fading“ (Nachlassen der Reizantwort) nahm bei höherer Reizfrequenz und bei höheren Anästhetika-Konzentrationen zu [11]. Die Zufuhr von Lachgas änderte das „fading“ nicht. Da Desfluran offensichtlich einen direkten Einfluß auf die neuromuskuläre Funktion ausübt, ist zu vermuten, daß es zu Wechselwirkungen mit Muskelrelaxanzien kommt [11/24/35].

Die Verstärkung eines kompetitiven neuromuskulären Blocks durch volatile Anästhetika ist seit langem bekannt. Bereits in den siebziger Jahren wurden entsprechende Arbeiten publiziert. Untersuchungen von Miller et al. [45/46] und Fogdal et al. [19] fanden, daß die Wirkverstärkung bei den Äther-Derivaten Isofluran und Enfluran am größten, bei Halothan (Nicht-Äther) geringer und am geringsten bei einer N<sub>2</sub>O-Opioid-Narkose waren. Die Wirkstärke von Muskelrelaxanzien waren danach unter dem Einfluß der Äther-Derivate etwa doppelt so stark ausgeprägt wie zum Beispiel bei dem Nicht-Äther Halothan.

Rupp et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Dosissteigerung von Isofluran, Enfluran und Halothan und der Zunahme der Wirkstärke von Vecuronium [56/57]. Sie bestätigten die Resultate von Miller und Fogdal insofern, daß



auch hier die Äther-Derivate stärker potenzieren, als die Nicht-Äther. Sie äußerten darüber hinaus die Auffassung, daß Enfluran und Isofluran, obgleich in identischen anästhesiologischen Konzentrationen (bezogen auf MAC) appliziert, unterschiedliche Wirkverstärkungen verursache (Enfluran ca. 50% gegen Isofluran ca. 35%), eine Schlußfolgerung, der wir heute nicht mehr zustimmen können (vgl. S. 51 ff.). Berechnet man aber die absoluten Gaskonzentrationen, so ergibt sich 2,4% Ethrane potenziert stärker als 1,4% Isofluran. Steigerte man nun die gegebene Konzentration von 1,2 auf 2,2 MAC, so nahmen auch die Beträge der Potenzierung zu.

Wir fassen zusammen: Volatile Anästhetika wirken synergistisch mit kompetitiven Muskelrelaxanzien. Das Ausmaß des Synergismus nimmt mit steigender Anästhetikakonzentration zu. Der Synergismus ist offenbar bei Äther-Derivaten stärker als bei Nicht-Äthern (z .B. Halothan). Die Größe des potenzierenden Effekts korreliert mit der Gaskonzentration.

### Wirkung von Desfluran auf das Herz- und Kreislaufsystem

Die Nebenwirkungen von Desfluran auf das Herz- und Kreislaufsystem sind im wesentlichen denen von Isofluran ähnlich [2/4]. Desfluran senkt den arteriellen Blutdruck über zwei Mechanismen: Vasodilatation und negative Inotropie.

Die Vasodilatation erfolgt durch konzentrationsabhängige Hemmung des Tonus der glatten Muskulatur von Widerstandsgefäßen [32/73]. Die Folge ist der Abfall des Gefäßwiderstandes. Die negativ inotrope Wirkung ist nur gering. Sie kann aber bei sehr hohen Konzentrationen von Desfluran eine Einschränkung der myocardialen Kontraktilität herbeiführen, die das Herzminutenvolumen zu senken vermag [43].

Die chronotrope Wirkung von Desfluran ist ebenfalls konzentrationsabhängig. In flacher Narkose zeigten sich normofrequente Werte [10], während in tiefer Anästhesie [10/73] und besonders bei raschen Erhöhungen der Gaskonzentrationen [47/75], zum Beispiel auch während der Narkoseeinleitung [18/51/80], Herzfrequenzsteigerungen auf Grund von sympathoadrenergen Effekten beobachtet wurden.

Desfluran hatte nur geringe bathmotrope Wirkung am Herzen. Bei Tierversuchen unter Desfluran-Anästhesie konnten Arrhythmien nur unter Gabe hoher Dosen von Adrenalin ausgelöst werden [74]. Während transphenoidaler Hypophysenresektionen unter Desfluran-Anästhesie traten selten arrhythmogene Effekte auf [48].

Zusammenfassend ist zu sagen: die kardiovaskulären Nebenwirkungen von Desfluran sind gering. Sie entsprechen qualitativ und quantitativ am ehesten denen von Isofluran. Der periphere Gefäßwiderstand und damit der arterielle Blutdruck werden konzentrationsabhängig gesenkt. Das Herzzeitvolumen bleibt trotz einer gewissen negativen Inotropie im Bereich der

klinisch üblichen Konzentrationen nahezu unverändert. Die sympathoadrenergen Reaktionen können durch langsame Konzentrationsänderungen oder durch Zusatz von Analgetika vermieden werden [47/75].

### Muskelrelaxanzien

Die derzeit gängigen und in der Klinik am häufigsten benutzten nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium und Atracurium zählt man ihrer durchschnittlichen Wirkdauer nach zu den mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien (30 bis 60 Minuten). Pancuronium zählt zu den lang wirkenden Muskelrelaxanzien (90 bis 120 Minuten). Pancuronium und Vecuronium gehören strukturellchemisch in die Gruppe der relaxierenden Aminosteroiden. Atracurium zählt zu den Benzylisochinolininen [39].

Der Angriffsort der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien ist vorwiegend der nikotinartige Acetylcholin-Rezeptor der motorischen Endplatte. Hier treten diese Substanzen in einen kompetitiven Antagonismus mit dem Transmitter Acetylcholin. Sie verhindern dessen Wirkung an den Rezeptoren, so daß Acetylcholin keine Depolarisation der postsynaptischen Membran mehr hervorruft. In der Folge kommt es zur Lähmung der quergestreiften Muskulatur [7/9/21].

Es handelt sich demnach hierbei um einen Acetylcholin-Antagonismus, den man im weitesten Sinne, ähnlich wie bei den volatilen Anästhetika, als „Desensibilisierung“ der postsynaptischen Membran bezeichnen kann.

## Nebenwirkungen von kompetitiven Muskelrelaxanzien

Die Nebenwirkungen auf das Herz- und Kreislaufsystem sind bei den jüngeren kompetitiven Muskelrelaxanzien wie Vecuronium, Atracurium und Pancuronium nur noch gering ausgeprägt. Prinzipiell beruhen sie auf der chemischen Struktur dieser Substanzen, deren „acetylcholinähnliches“ Fragment auch andere cholinerge Synapsen blockieren kann. So würde eine Blockade des Parasympatikus eine Tachycardie bzw. eine Blockade der sympathischen Ganglien eine Vasodilatation auslösen [7/9].

Die Neigung, in klinisch üblichen Dosierungen eine solche Wirkung auszulösen, ist aber bei diesen Muskelrelaxanzien gering [9]. So benötigt man z. B. bei Atracurium die ca. 20fache und bei Vecuronium die ca. 40fache muskelrelaxierende Dosis um eine 50%ige Vagusblockade herbeizuführen. Bei der „alten“ Substanz d-Turbocurarin lag die therapeutische Breite bei nur ca. 1,5 [9].

Da in der vorliegenden Arbeit die Muskelrelaxanzien durch fraktionierte Gabe, also durch Mehrfachapplikation kleinster Dosen herbeigeführt wurde, ist davon auszugehen, daß dies keinerlei Herz-Kreislauf-Veränderungen verursacht hat. Zudem wurden keine klinischen Zeichen einer Histaminfreisetzung beobachtet. Da aber andererseits kompetitive Muskelrelaxanzien häufig zusammen mit volatilen Anästhetika eingesetzt werden, sind synergistische Effekte beider Pharmaka an der quergestreiften Muskulatur von großer

klinischer Bedeutung.

## Synergismus von Desfluran und Muskelrelaxanzien

Der Synergismus, also die gegenseitige Wirkungsverstärkung zwischen volatilen Anästhetika und kompetitiven Muskelrelaxanzien, zeigt sich auch bei Desfluran. Graphisch stellt sich die Wirkungsverstärkung als Linksverschiebung der mittleren kumulativen Dosis-Wirkungskurve bezogen auf die zugehörige Kontrollkurve (korrespondierende Kurven) dar (vgl. Abb. 3, S. 25).

Desfluran in den applizierten Konzentrationen verstärkt die Wirkung der untersuchten kompetitiven Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium. Die gefundene Wirkverstärkung wird in %-Minderung der ED50 des jeweiligen Muskelrelaxans unter Desfluran-Narkose bezogen auf die ED50 der Kontrollgruppe ausgedrückt. Da sich die Dosisminderung jeweils auf korrespondierende mittlere ED50-Werte bezieht, kann eine sinnvolle Standardabweichung nicht angegeben werden, obwohl sie faktisch vorhanden ist.

*Tab. 15: Die Potenzierung der Vecuronium-, Atracurium- und Pancuronium-Gruppen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen bezogen auf ED50.*

Gruppen	ED50 Wirkungsverstärkung
Desfluran–Vecuronium	33%
Desfluran–Atracurium	36%
Desfluran–Pancuronium	38%

Es ergab sich unter Desfluran-Anästhesie (ca. 0,9 MAC) für Vecuronium eine Wirkungsverstärkung von 33% und für Atracurium von 36%. Unter der Voraussetzung, daß Pancuronium die gleiche bzw. eine geringgradig größere Wirkstärke besitzt verglichen mit Vecuronium [16], ergibt sich für Pancuronium eine Potenzierung von ca. 38% (s. Tab. 15, S. 43, und Abb. 3, S. 25).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Desfluran die Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium um ein Drittel ihrer Wirkstärke potenziert, das heißt, um die gleiche Wirkung zu erhalten, ist eine Dosisreduzierung der Muskelrelaxanzien um ca. ein Drittel vorzunehmen. Nachfolgend sollen diese Resultate mit bereits vorliegenden Ergebnissen aus der Literatur verglichen werden.

### Wirkungsverstärkung durch Desfluran in der Literatur

Die Diskussion über die gefundenen Wirkungsverstärkungen sowie der Vergleich mit bisher vorliegenden Publikationen ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Zum einen finden sich bisher nur wenige Arbeiten in der Literatur, die den Desfluraneinfluß untersucht haben, und zum anderen haben die verschiedenen Autoren jeweils nur ein Muskelrelaxans untersucht und meist die Ergebnisse im Vergleich zur Isofluran-Potenzierung dargestellt, das heißt, es fehlen echte Kontrollgruppen. Hinzu kommen Unterschiede in der

angewendeten Untersuchungsmethode (kumulative bzw. Bolusuntersuchungen) und bei einigen Arbeiten, gemessen an den zu erwarteten Varianzen, sehr kleine Stichprobenumfänge (s. Tab. 16, S. 45).

Es fanden sich in der Literatur vier Autoren, die Potenzierungsuntersuchungen mit Desfluran durchgeführt haben. Azad et al. haben Pancuronium mit zwei Desfluran-Konzentrationen untersucht [1]. Drei weitere Autoren haben, wie in der vorliegenden Arbeit, nur eine Desfluran-Konzentration verwandt: Caldwell et al. mit Pancuronium [11], Lee et al. mit Atracurium [42] und schließlich Wright et al. mit Vecuronium [78] (s. Tab. 16).

*Tab. 16: Wirkstärke-Untersuchung mit den nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium unter Desfluran-Narkose. Vergleich eigener Daten für die 50%-Blockade der Muskulatur (ED50) mit Angaben verschiedener Autoren.*

Autor	Jahr	N	Methode	Relaxans	MAC	Vol%	ED50 Desfluran µg/kgKG	ED50 Kontrolle µg/kgKG	Potenz	Expos.-zeit Min.	Meßpunkte
Azad	1993	6	kumulativ	Panc	0,65	3,9	13,3 +/- 4	22,6 +/- 5,7	42	-	30
Azad	1993	6	kumulativ	Panc	1,25	7,5	8,8 +/- 1,7	22,6 +/- 5,7	61	-	30
Caldwell	1991	13	kumulativ	Panc	1,25	8,5-9,5	10,5 +/- 2,8	-	65	-	30
Lee	1992	25	Bolus	Atr	1,25	7,5	38 (30-47)	-	74	15	25
Wright	1995	8	kumulativ	Vec	1,25	7,25	8,7 +/- 2,8	-	71	-	-
eigene Werte	-	18	kumulativ	Panc	0,93	5,6 +/- 1,1	17,9 +/- 6,9	-	(38)	8,7	~65
eigene Werte	-	20	kumulativ	Atr	0,93	5,6 +/- 1,2	81,5 +/- 27,2	127,6 +/- 35	36	11	~70
eigene Werte	-	20	kumulativ	Vec	0,67	4,0 +/- 0,6	19,6 +/- 5,6	29,1 +/- 7,9	33	8,4	~70

Direkt vergleichbare Ergebnisse finden sich jedoch lediglich bei Azad in der niedrigeren seiner beiden Desfluran-

Konzentrationen [1]. Er ist der einzige Autor, der eigene Kontrollwerte angibt, so daß die Möglichkeit besteht, einen Potenzierungsprozentsatz zu berechnen und mit den Ergebnissen dieser Arbeit zu vergleichen.

Azad et al. fanden eine Potenzierung bei Pancuronium von 42% [1]. Unter der Voraussetzung, daß Pancuronium die gleiche Wirkungsverstärkung wie Vecuronium besitzt [16], ergibt sich aus den Daten dieser Untersuchung eine Potenzierung von 38%. Seine und die Desfluran-Konzentrationen dieser Arbeit sind mit 0,65 MAC und 0,93 MAC zwar nicht identisch, aber was die Potenzierung betrifft, finden sich unsere Ergebnisse mit denen von Azad et al. in hinreichender Übereinstimmung.

Betrachtet man allerdings die absoluten ED50-Werte mit Desfluran bzw. ohne Desfluran, so liegen die Meßergebnisse von Azad et al. um etwa ein Viertel niedriger [1] (Kontroll-ED50 ca. 29 vs. 23 µg/kg; Desfluran-ED50 ca. 18 vs. 13 µg/kg) im Vergleich zu dieser Arbeit. Obwohl beide Arbeiten eine kumulative Dosis-Wirkungstechnik verwandten, scheinen Konzentrationsunterschiede und methodische Unterschiede der beiden Untersuchungen zu den genannten Differenzen zu führen.

Drei dieser methodischen Unterschiede seien hier angeführt: die Stichprobenumfänge in den einzelnen Gruppen der vorliegenden Arbeit sind mit 20 Patienten (gegen 6 bei Azad et al.) deutlich größer. Angaben darüber, wie die Berechnung der ED50-Werte vorgenommen wurde, finden sich nicht in der Publikation von Azad und schließlich sind die angegebenen



Meßwerte für die Daumenvorspannung bei Azad mit 300 bis 500 Pond etwa um den Faktor 2 höher als sie bei den Patienten dieser Arbeit gefunden wurden (150-350 p).

Dies alles führt offenbar dazu, daß die absoluten Ergebnisse stark voneinander abweichen. Andererseits sind die relativen Ergebnisse beider Arbeiten, das heißt die Potenzierung bezogen auf die Kontrollwerte, in guter Übereinstimmung. Die relative Darstellung der Potenzierung eliminiert offenbar die methodisch bedingten Unterschiede beider Untersuchungen.

Nachfolgend soll der Versuch gemacht werden, in der vorliegenden Untersuchung die Größe der Wirkungsverstärkung durch Desfluran mit früheren Publikationen, die sich mit anderen halogenierten Äther-Derivaten befassen, zu vergleichen.

### Wirkungsverstärkung durch halogenierte Äther-Derivate in der Literatur

Sokoll u. Mitarb. fanden eine ca. 50%-ige Wirkungsverstärkung von Atracurium durch das Ätherderivat Isofluran. Die applizierte Isofluran-Konzentration betrug 1,4 Vol%, entsprechend 1,25 MAC. Die Untersuchung wurde mechanographisch mit einem Bolusverfahren durchgeführt. Als Vergleichsgruppe dienten Ergebnisse von Patienten unter Neuroleptnarkose [63].

Rupp u. Mitarb. beobachteten unter ähnlichen Bedingungen (Isofluran 0,75 Vol% entsprechend 0,67 MAC) ebenfalls eine Wirkungsverstärkung von Atracurium um ca. 50%. Auch hier wurde die Potenzierung auf eine eigene Kontrollgruppe bezogen [55].

Ramsey u. Mitarb. fanden für Atracurium eine Potenzierung von ca. 30% durch das Ätherderivat Ethrane (1,14 Vol% entsprechend 0,65 MAC). Der ED50-Wert ihrer Kontrollgruppe wurde mit 141 µg/kg Körpergewicht berechnet. Die Autoren geben allerdings keine Varianz für diesen Meßwert an [52].

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit der oben zitierten Literatur soll mit Hilfe einer Regressionsanalyse vorgenommen werden. Unter der Vorstellung, daß die Wechselwirkung zwischen halogenierten Ätherderivaten und kompetitiven Muskelrelaxanzien eher unspezifischer Natur sind, das heißt, daß sie (im weitesten Sinne) einer reversiblen Intoxikation der Synapse ähnelt, ist auch zu vermuten, daß der potenzierende Effekt in einem gewissen Rahmen substanzunabhängig ist.

Um zu überprüfen, ob es Hinweise dafür gibt, daß z. B. verschiedene Ätherderivate (Desfluran, Isofluran oder Enfluran) verschiedene Muskelrelaxanzien dosisabhängig in gleicher Weise potenzieren, haben wir folgende Berechnung durchgeführt:

% Zuwachs an Wirkung =

lin. Faktor x Dosis + konst. Glied

Mit anderen Worten: Es wurde versucht eine lineare

Korrelation zwischen der applizierten Konzentration von halogeniertem Ätherderivat (Dosis) und der zugehörigen gemessenen Wirkungsverstärkung des entsprechenden Muskelrelaxans nachzuweisen.

Hierbei gibt es zwei Möglichkeiten, die Variable „Dosis“ einzusetzen, entweder in Vol% oder in MAC-Einheiten. Es wurden beide Berechnungen durchgeführt und dabei folgende Gleichungen ermittelt, die die Beziehung zwischen Gas-Konzentration und Wirkungsverstärkung beschreiben:

Dosis in Vol%:

$$\% \text{-Zuwachs} = 2,68 \times \text{Dosis} + 28,79 \text{ (mit } r \text{ ca. } 0,26; n = 11)$$

Dosis in MAC:

$$\% \text{-Zuwachs} = 40,16 \times \text{Dosis} + 2,84 \text{ (mit } r \text{ ca. } 0,76; n = 11)$$

Hierbei zeigen die Korrelationskoeffizienten  $r$ , daß offenbar zur Dosis in Vol% kaum eine lineare Beziehung besteht, daß aber eine lineare Korrelation mit der Dosis in MAC-Einheiten als verlässlich angesehen werden kann.

Um die Ergebnisse der Arbeiten von Caldwell u. Mitarb. [11], Lee u. Mitarb. [42] und Wright u. Mitarb. [78] ebenfalls in den bisherigen Vergleich mit einbeziehen zu können, werden Kontroll-ED50-Werte für Vecuronium, Atracurium und Pancuronium benötigt. Die Autoren haben die potenzierenden Eigenschaften von Desfluran nicht im Vergleich zu einer eigenen Kontrollgruppe untersucht, sondern im Vergleich zu Isoflurangruppen.

Um aber auch hier einen Vergleich zu ermöglichen, wurden die fehlenden Kontroll-ED50-Werte für Vecuronium, Atracurium und Pancuronium der Literatur entnommen. Für die Publikationen von Caldwell u. Mitarb., Lee u. Mitarb. sowie Wright u. Mitarb. konnten damit im nachhinein Potenzierungsfaktoren berechnet werden. Obgleich bei der Auswahl der Literatur darauf geachtet wurde, daß sowohl die angewandte Methode, als auch das untersuchte Patientengut als Vergleichsgruppe geeignet war, ist dieses Vorgehen (aus methodischen Gründen) prinzipiell mit einem nicht abschätzbaren Fehler behaftet. Darauf wurde bereits bei der Diskussion der Ergebnisse von Azad u. Mitarb. [1] hingewiesen.

### Kontroll-ED50-Werte aus der Literatur

Die folgenden Autoren wurden für die Kontroll-ED50-Werte herangezogen: Gramstadt u. Mitarb. publizierten 1982 eine vergleichende Wirkungsverstärkungs-Untersuchung mit Vecuronium, Atracurium und Pancuronium [25]. Die Studie wurde mechanographisch mit einer kumulativen Methode durchgeführt. Sie entspricht weitgehend der Methode, die in dieser Arbeit verwandt wurde. Die gefundenen ED50-Werte dieser Untersuchung betragen: 30 µg/kg Körpergewicht für Vecuronium, 148 µg/kg Körpergewicht für Atracurium und 36 µg/kg Körpergewicht für Pancuronium. Es ergibt sich aus diesen Zahlen eine relative Wirkstärke unter Kontrollbedingungen von 1 : 4,9 : 1,2 für die drei Relaxanzien (s. Tab. 17).

Tab. 17: ED50-Werte von Vecuronium, Atracurium und Pancuronium bei Neurolept-Narkose (Kontrollwerte) in  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht +/- SD oder Bereich (bei Bolustechnik sind keine Angaben zur Varianz möglich) sowie relative Wirkstärke der drei Substanzen und in der letzten Zeile arithmetisches Mittel aus allen Arbeiten.

Autor	n	Vec.	Atr.	Panc.	Vec : Atr : Panc	Meth.
Gramstadt	30	30 (26–36)	148 (117–187)	36 (32–40)	1 : 4,9 : 1,2	Kumulativ
Ramsay	15	–	141	–	–	Bolus
Robertson	24	32+/-2	131+/-6	–	1 : 4,2	Kumulativ
Rupp	25	–	83	–	–	Bolus
Sokoll	25	–	120	–	–	Bolus
diese Arbeit	40	29+/-8	128+/-35	–	1 : 4,4	Kumulativ
Mittelwert	–	29	135	36	1 : 4,7 : 1,2	–

Robertson u. Mitarb. verwandten eine mechanographische Bolus-Technik, die mit der in dieser Arbeit benutzten sehr ähnlich ist. Sie publizierten ED50-Werte von 32  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht für Vecuronium und 131  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht für Atracurium [53], was einer relativen Wirkstärke von 1 : 4,2 entspricht (s. Tab. 17, S. 50).

Zusammen mit den bereits zitierten Arbeiten sind die genannten Ergebnisse in Tabelle 17 dargestellt, die zeigt, daß die Meßergebnisse sehr stark streuen, obgleich sie mit ähnlichen Methoden erarbeitet wurden. Trotzdem ergeben sich aus den Resultaten dieser Arbeit und bei den Ergebnissen zweier Fremdautoren fast gleiche relative Wirkstärken zwischen Vecuronium und Atracurium (4,2; 4,4; 4,9).

Tab. 18: Berechnete Potenzierung der Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium durch Isofluran

bzw. Desfluran aus den Publikationen von Caldwell u. Mitarb. [11], Lee u. Mitarb. [42] sowie Wright u. Mitarb. [78] errechnet anhand der mittleren Kontroll-ED50-Werte aus Tab. 17.

Autor	Relaxans	ED50/Desfluran µg/kg	berech. Potenzierung %
Caldwell	Panc	10, 5+/-2, 8	65
Lee	Atr	38(30-47)	74
Wright	Vec	8, 7+/-2, 8	71

Autor	Relaxans	ED50/Isofluran µg/kg	berech. Potenzierung %
Caldwell	Panc	12, 3+/-5, 0	59
Lee	Atr	43(35-52)	70
Wright	Vec	10, 7+/-3, 7	66

Mit Hilfe der mittleren ED50-Kontroll-Werte wurden aus Tabelle 16 (S. 45) und mit den ED50-Werten unter Isofluran- bzw. Desfluran-Narkose aus den Publikationen von Caldwell u. Mitarb. [11], Lee u. Mitarb. [42] sowie Wright u. Mitarb. [78] nachträglich Potenzierungsprozentsätze für die jeweils untersuchten Muskelrelaxanzien berechnet. Die Resultate liegen zwischen 59% und 71% Potenzierung. Sie sind in Tabelle 18 (S. 51) zusammengestellt.

Wenn man als letzten Vergleichsschritt nun die sechs berechneten Prozentsätze in die obige Regression einbezieht, so ergibt sich als Gleichung, die die Beziehung zwischen Dosis in MAC-Einheiten und der Potenzierung beschreibt:

$$\% \text{-Zuwachs} = 56,42 \times \text{Dosis} - 8,4$$

(mit  $r = 0,87$  und  $n = 17$ )

Vergleicht man diese Formel mit der auf Seite 49, so hat der lineare Faktor von 40,16 auf 56,42 zugenommen, das heißt, die Gerade ist etwas steiler geworden. Das konstante Glied hat sich von 2,85 auf -8,4 verringert. Der Korrelationskoeffizient hingegen ist von 0,76 auf 0,87 gestiegen. Die graphische Darstellung der Kurve findet sich in Abbildung 6 (S. 53).

Die wesentliche Aussage, daß die Potenzierung kompetitiver Muskelrelaxanzien durch die Ätherderivate Desfluran bzw. Isofluran substanzunabhängig ist, wobei sich die Substanzunabhängigkeit sowohl auf die verwendeten kompetitiven Muskelrelaxanzien als auch auf die applizierten Ätherderivate bezieht, diese Aussage wird durch die Regressionsanalyse ein weiteres Mal bestätigt.

*Abb. 6: Korrelation zwischen der applizierten Konzentration von halogeniertem Ätherderivat (Dosis) in MAC-Einheiten und der zugehörigen gemessenen Wirkungsverstärkung des entsprechenden Muskelrelaxans.*

## Desfluran-Konzentration

Die Protokollvorgaben, Desfluran so zu applizieren, daß sich möglichst in allen Untersuchungsgruppen im Mittel zwischen 5 und 6 Vol% endexpiratorischer Konzentration einstellen, ist nur in der Atracurium- und Pancuronium-Gruppe erfüllt worden. Die Vecuronium-Gruppe benötigte im Mittel etwa 1,3

Vol% weniger Desfluran. Die gefundene Differenz war zwar statistisch zu sichern ( $p < 0,05$ ), trotzdem muß es sich um einen zufälligen Fehler handeln.

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine klinische Untersuchung an Patienten handelt, war stets klinischen Gegebenheiten der Vorrang zu geben. Die aktuelle Gaskonzentration war in jedem Fall den klinischen Erfordernissen anzupassen. Wieso trotz Randomisierung und statistisch gleicher Patientenbesetzung (ASA-Status, operative Eingriffe, Alter, Größe, Gewicht usw.), Prämedikation und Einleitungsmedikation die benötigte mittlere endexpiratorische Konzentration in der Vecuroniumgruppe um etwa ein Viertel niedriger liegt als in den anderen Gruppen, kann hier nicht beantwortet werden. Ein direkter Vecuronium-Einfluß kann insoweit ausgeschlossen werden, als die Injektion von Muskelrelaxanzien erst nach Stabilisierung der Inhalationsnarkose vorgenommen wurde. Dies geschah also zu einem Zeitpunkt, an dem eine stabile Gaskonzentration bereits herbeigeführt war.

### Desfluran-Expositionszeit

Bei Potenzierungsuntersuchungen mit volatilen Anästhetika ist durch eine adäquate Wahl der Expositionszeit mit dem Anästhetikum sicherzustellen, daß die untersuchte Substanz (in diesem Falle Desfluran) ein „Konzentrations-steady-state“ erreicht hat. Erst wenn inspiratorische und endexpiratorische Konzentrationen annähernd gleich sind, kann davon



ausgegangen werden, daß vom Patienten keine (größeren) Desfluranmengen mehr aufgenommen werden. Da Desfluran einen ähnlich niedrigeren Löslichkeitskoeffizienten besitzt wie Lachgas [14], ist mit einer sehr raschen Anflutung zu rechnen [23/27/77/79].

Bei unseren Untersuchungen lag die mittlere Desfluran-Expositionszeit in der Vecuronium- und Pancuronium-Gruppe um 8,5 Minuten. In der Atracurium-Gruppe lag sie um 11 Minuten. Auch dieser Unterschied ist, wenngleich statistisch signifikant, nicht beabsichtigt. Er ist am ehesten auch der Rücksichtnahme auf klinische Gegebenheiten zuzuschreiben. Zudem ist er ohne Bedeutung, da mit der Titration der neuromuskulären Blockade in jedem Falle erst nach Erreichen eines steady states der Desfluran-Konzentration begonnen wurde.

Die Expositionszeiten, die von anderen Autoren veröffentlicht wurden, liegen in der Größenordnung von 15 Minuten (Lee u. Mitarb. [42]), etwa 30 Minuten oder mehr (Wright u. Mitarb. [78]) und bis zu mehreren Stunden (Caldwell u. Mitarb. [11]). Manche Autoren machen keine Angaben. Caldwell u. Mitarb., die freiwillige Probanden untersucht haben, berichten, daß auch über Stunden sich keine zusätzlichen potenzierenden Effekte an der neuromuskulären Überleitung zu beobachten waren. Es kann mithin davon ausgegangen werden, daß die von uns beobachteten Desfluran-Effekte an der neuromuskulären Überleitung aufgrund einer adäquaten Exposition mit Desfluran entstanden sind.

## Kreislaufreaktion bei Desfluranexposition

Um sicherzustellen, daß die beobachteten Wirkstärkeänderungen auf eine Desfluranwirkung an der neuromuskulären Synapse zurückzuführen sind und nicht auf veränderte Relaxans-Anflutung zum Muskel ausgelöst wurden, war auf stabile Kreislaufverhältnisse insbesondere während der Titration der neuromuskulären Blockade zu achten. Sympathoadrenerge Reaktionen, ausgelöst durch Desfluran, konnten durch langsame Dosissteigerungen des Narkosegases und unter Verwendung von Lachgas und Analgetika vermieden werden [75].

Kreislaufreaktionen durch die Applikation der Relaxanzien selbst konnten ebenfalls ausgeschlossen werden, da den Patienten nur minimale und verdünnte Dosen der Substanzen zugeführt wurden.

In der vorliegenden Arbeit fanden sich hinsichtlich des Blutdruckes und der Herzfrequenz keine Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen. Es kann somit von gleichen Kreislaufverhältnissen ausgegangen werden. Der Schluß, daß die beobachteten Wirkstärkeunterschiede zwischen den Desfluran- und den zugehörigen Kontrollgruppen durch eine Interaktion an der Synapse ausgelöst wurden, scheint somit gerechtfertigt.

## Zusammenfassung

Desfluran ist ein volatiles Inhalationsästhetikum aus der Gruppe der halogenierten Methyl-Äthyl-Äther. Eines seiner Nebenwirkungen ist die Verstärkung eines kompetitiven neuromuskulären Blocks.

Die vorliegende Dissertation untersucht den Einfluß von Desfluran auf die Wirkstärke der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium.

98 Patienten der ASA-Klassifikation I und II wurden randomisiert in fünf Untersuchungsgruppen aufgeteilt. Die Wirkstärke-Untersuchungen der verschiedenen Muskelrelaxanzien wurden jeweils unter Desfluran-Narkose und als Kontrollgruppe unter modifizierter Neuroleptanästhesie durchgeführt.

Die Messung der neuromuskulären Funktion wurde mechanographisch durchgeführt. Mit Hilfe der gefundenen kumulativen Effekte und der gegebenen kumulativen Dosen wurden für jeden Patienten durch semilogarithmische Regressionsanalysen eine kumulative Dosis-Wirkungskurve berechnet und individuelle 50%- bzw. 95%-Blockadedosen (ED50, ED95) ermittelt. Die resultierenden ED50-(ED95-)Werte wurden nach Untersuchungsgruppen zusammengestellt und mit Hilfe eines nicht-parametrischen Tests auf statistisch

signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht. Signifikanzniveau war die Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%.

Desfluran potenziert die relaxierende Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und auch Pancuronium. Bezogen auf die ED50 von Vecuronium liegt die potenzierende Wirkung von Desfluran bei 33% und für Atracurium bei 36%.

Bezogen auf die ED95 von Vecuronium liegt die potenzierende Wirkung von Desfluran bei 34% und für Atracurium bei 38%. Vecuronium und Atracurium werden durch Desfluran in geringfügigem Maße unterschiedlich potenziert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Desfluran die Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium, Atracurium und Pancuronium um ein Drittel ihrer Wirkstärke potenziert, das heißt, um die gleiche Wirkung zu erhalten, ist eine Dosisreduktion der Muskelrelaxanzien um ca. ein Drittel vorzunehmen.

Zudem läßt sich anhand von vergleichenden Daten aus der Literatur nachweisen, daß die Potenzierung kompetitiver Muskelrelaxanzien durch die Ätherderivate Desfluran/Isofluran substanzunabhängig ist, wobei sich die Substanzunabhängigkeit sowohl auf die verwendeten Muskelrelaxanzien als auch auf die applizierten Ätherderivate bezieht.

## Literaturverzeichnis

1. Azad S. S., Bartkowski R. R., Witkowski T. A., et al., 1993. A comparison of desflurane and isoflurane in prolonged surgery. *J. Clin. Anesth.* 5: 122-128
2. Bartkowski R. R., Azad S. S., Witkowski T. A., Setzer J. L., Marr A., Lessin J., 1991. Hemodynamic responses to desflurane anaesthesia: a comparison with isoflurane. *Anaest. Analg.* 72: 8-13
3. Barth L., Meyer M., 1962. *Moderne Narkose.* Jena. 90, 93
4. Battito M. F., Langner R., Bradley E. L., 1990. Desflurane and isoflurane in surgical patients: comparative hemodynamics and emergence. *Anesthesiology.* 73: A393
5. Bernard C., 1851. *Lecon sur les effets de substances toxiques et medicamenteuses.* Bailiere, Paris
6. Bernard C., 1964. *Etude physiologiques sur quelques poisons americains.* *Rev Deux Mondes.* 53: 164-190
7. Bowman W. C., 1982. Non-relaxant properties of neuromuskular blocking drugs. *Br. J. Anaesth.* 54: 147-60
8. Brodie B. C. 1811. *Experiments and observations on the dif-*

ferent modes in which death is produced by certain vegetable poisons. Philos. Trans. R. Soc. Lond. PartI: 178- 208

9. Buzello W., 1985. Cardiovascular effects of nondepolarizing muscle relaxants. In Beiträge zur Anästhesiologie und Intensivmedizin. Nr. 11: Muskelrelaxantien - Therapeutische Grenzen. Maudrich. Wien, München, Bern. S. 52-58

10. Cahalan M. K., Weiskopf R. B., Eger E. I. II et al., 1991. Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anaesthesia in volunteers. Anaest. Analg. 73: 157-164

11. Caldwell J. E., Laster M. J., Magorian T. et al., 1991. The neuromuscular effects of desflurane, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. Anaesthesiology. 74: 412-418

12. Christ D., 1977. Effects of halothane on ganglionic discharges. J. Pharmacol. Exp. Ther. 200: 336-342

13. Dunn O. J. 1964. Multiple comparisons using rank sum. Technometrics. 6: 241

14. Eger E. I. II, 1994. Suprane. A Compendium and Reference. Pharmacia Stockholm, 11-16

15. Epstein R. A., Whyte S. R., Jackson S. H., Sitter S., 1969. The electromechanical response to stimulation by the block-aid monitor. Anaesthesiology. 30: 43

16. Ferres C. J., Mirakhur R. K., Pandit S. K., Clarke R. S., Gibson F. M., 1984. Dose-response studies with pancuronium, vecuronium and their combination. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18: 947-950
17. Feldman S. A., 1963. Effects of changes in electrolyte hydration and pH upon the reactions to muscle relaxants. *Br. J. Anaesth.* 35: 546-550
18. Fletcher J. E., Sebel P. S., Murphy M. R., Smith C. S., Flister M., Mick S., 1991. Cardiovascular effect of desflurane in outpatients. *Anesthesiology.* 75: A140
19. Fogdall R. P., Miller R. D. 1975. Neuromuscular effects of enflurane, alone and combined with d-tubocurarine, pancuronium, and succinylcholine, in man. *Anesthesiology.* 42: 173-178
20. Foldes F. F., Kuze S., Erdmann K. A., 1974. The influence of temperature on the activity of neuromuscular blocking agents.  
ASA Meeting, Abstr. of scient. papers. p. 125 ff.
21. Freitag B., 1987. *Ausgewählte Arzneimittel in der Anästhesie und Intensivtherapie.* 1. Aufl. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin
22. Gelman S., Fowler K., Smith L., 1983. Cardiac output distribution and regional blood flow during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 59: A68

- 
23. Ghouri A. F., Bodner M., White P. F., 1991. Recovery profile after desflurane - nitrous oxide versus isoflurane - nitrous oxide in outpatients. *Anesthesiology*. 74: 419-424
24. Ghouri A. F., White P. F. 1992. Comparative effects of desflurane and isoflurane on vecuronium induced neuromuscular blockade. *J. Clin. Anesth.* 4: 34-38
25. Gramstadt L., Lilleaasen P., 1982. Dose-Response relation for Atracurium, Org NC 45 and Pancuronium. *Br. J. Anaesth.* 54: 647-651
26. Griffith H. R., Johnson G. E. 1942. The use of curare in general anaesthesia. *London.* 3: 418-429
27. Hartman G. S., Kelly R. E., Embree P. B., Artrusio J. F. Jr., 1990. Vital capacity rapid inhalation induction (VCR II) with desflurane. *Anesthesiology*. 73: A20
28. Harvey A. H., Masland R. L., 1941. A method of study of neuromuscular transmission in humans. *John Hopkins Hosp. Bull.* 68: 81-90
29. v. Hintzenstern U., Schwarz W., 1996. Frühe Erlanger Beiträge zur Theorie und Praxis der Äther- und Chloroformnarkose. Teil 1. Heyfelders klinische Versuche mit Äther und Chloroform. *Anaesthesist.* 48: 131-139
30. Holm S., 1979. A simple sequentially rejective multiple



test procedure. *Scand. J. Stat.* 6: 65

31. Hughes R., 1970. The influence of changes in acid-base balance on neuromuscular blockade in cats. *Br. J. Anaesth.* 42: 658-660

32. Jones R. M., Cashman J. N., Mant T. G. K., 1990. Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 64: 11-15

33. Judge S. E., 1983. Effect of general anaesthetics on synaptic ion channels. *Br. J. Anaesth.* 55: 191-200

34. Katz R. L. 1973. Electromyographic and mechanical effects of suxamethonium and d-tubocurarine on twitch, tetanic and posttetanic responses. *Br. J. Anaesth.* 45: 849-854

35. Katz B., Thesleff S., 1957. A study of „desensitization“ produced by acetylcholine at the motor end-plate. *J. Physiol. (Lond)* 138: 63-70

36. Kress H. G., 1988. Beeinflußung zytoplasmatischer Calcium-Transienten neuronaler Zellen durch halogenierte Inhalationsanästhetika: eine in vitro Untersuchung mit der Zelllinie PC 12. Abbott Schriftenreihe: Habilitationen. S. 118.

37. Kruskal W. H., Wallis W. A., 1952. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J. Amer. Stat. Ass.* 47: 583 und 48: 907

38. Lawen A., 1912. Über die Verbindung der Lokalanästhesie mit der Narkose, über hohe Extraduralanasthesie und epidurale Injektionen bei tabischen Magenkrisen. Beitr. Klin. Chir. 80: 168-189

39. Larsen R., 1994. Anästhesie. S. 246-269

40. Lechleitner J., Grüner R., 1984. Halothane shortens acetylcholine rezeptor channel kinetics without affecting conductance. Proc Natl Acad Sci USA. 81: 2929-2933

41. Lee C., 1975. Train-of-Four quantitation of competitive neuromuscular blockade. Anesth. Analg. 54: 649-658

42. Lee C., Tsai S. K., Kwan W. F., Chen B. J., Chen M. L., 1992. Desflurane potentiates atracurium in humans: a comparative study with isoflurane. J. Clin. Anesth. 4: 448-454

43. Merin R. G., Bernard J.-M., Doursout M.-F., Cohen M., Chelly J. E., 1991. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. Anesthesiology. 74: 568-574

44. Miller R. D., 1986. Anesthesia Vol. 1, Second Edition, New York. 6-7

45. Miller R. D., Way W. L., Dolan W. M., et al., 1971. Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and

succinylcholine during Forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology*. 35: 509-514

46. Miller R. D., Way W. L., Dolan W. M., et al. 1972. The dependence of pancuronium and d-tubocurarine-induced neuromuscular blockades on alveolar concentrations of halothane and forane. *Anesthesiology*. 37: 573-581

47. Moore M. A., Weiskopf R. B., Eger E. I. II, Noorani M., McKay L., Damask M., 1994. Rapid 1 % increase of end-tidal desflurane concentration to greater than 5% transiently increase heart rate and blood pressure in humans. *Anesthesiology*. 81: 94-98

48. Moore M. A., Weiskopf R. B., Eger E. I. II, Wilson C., Lu G., 1993. Arrhythmogenic doses of epinephrine are similar desflurane or isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 79: 943-947

49. Pollmaecher T., Steiert H., Buzello W., 1986. A constantcurrent peripheral nerve stimulator(Neurostim T4). Description and evaluation in volunteers. *Br. J. Anaesth.* 58: 1443-1449

50. Rampil I. J. et al., *Anesthesiology*, 1991, 74: 429-433

51. Rampil I. J., Zwass M. S., Lockhart S. H. et al., 1989. Hemodynamics of l653 in patients. *Anesthesiology*. 71: A25

52. Ramsay F. M., White P. A., Stulken E. H., Allen L. L., Roy

R. C., 1982. Enflurane potentation of neuromuscular blockade by Atracurium. *Anesthesiology*. 57: 3-8

53. Robertson E. N., Booij L. H. D. J., Fragen R. J., Crul J. F., 1983. Clinical comparison of Atracurium and Vecuronium. *Br. J. Anaesth.* 55: 125-130

54. Rubin R. P., 1970. The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol.Rev.* 22: 389-394

55. Rupp S. M., Fahey M. R., Miller R. D., 1983. Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium during nitrous oxide-fentanyl and nitrous oxide-isoflurane anesthesia. *Br. J. Anaesth.* 55: 675-705

56. Rupp S. M., Miller R. D., Gencarelli P. J., 1982. The effects of enflurane, halothane and isoflurane vecuronium neuromuscular blockade in humans. *Anesthesiology*. 57: A 259

57. Rupp S. M., Miller R. D., Gencarelli P. J., 1984. Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 60: 102-105

58. Sachs L., 1992. *Angewandte Statistik*. Springer-Verlag. Kap. 314

59. Sandow A., 1965. Excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Pharmacol. Rev.* 17: 265-270

- 
60. Simpson J. Y., 1847. Account of a New Anaesthetic Agent. Edinburgh
61. Snow J., 1858. On Chloroform and Other Anaesthetics. London
62. Snow J., 1847. On the Inhalation of the Vapour of Ether. London
63. Sokoll M. D., Gergis S. D., Metha M. et al., 1983. Safety and efficacy of atracurium in surgical patients receiving balanced or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 58: 450-455
64. Stanec A., Baker T., 1983. Isofluran effects at the neuromuscular junction of cat and man. *Anesthesiology*. 59: 290-296
65. Targ A. G., Yasuda N., Eger E. I, II et al., 1989. Halogenation and anesthetic potency. *Anesth Analg*. 68: 599-602
66. Trudell J. R., 1977. A unitary theory of anesthesia based on lateral phase separations in nerve membranes. *Anaesthesiology*. 46: 5-12
67. Viby-Mogensen J., Engbæk J., Eriksson I., Gramstadt L., Jensen F., Jensen F. S., Koscielniak-Nielsen Z., Skovgaard L. T., Ostergaard D., 1996. Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesth. Scand*. 40: 59-74

- 
68. Waerden van der B. L., 1957. *Mathematische Statistik*. Springer-Verlag. S. 345
69. Walts L. F., 1973. The „boomerang“ - a method of recording adductor policis tension. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 20: 706-712
70. Waud B. E., Waud D. R., 1975. The effects of diethyl ether, enflurane and isoflurane at the neuromuscular junction. *Anesthesiology.* 42: 275-280
71. Waud B. E., Waud D. R., 1979. Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. *Anesthesiology.* 50: 103-110
72. Waud B. E., 1979. Decrease in dose requirement of d- tubocurarine by volatile anesthetics. *Anesthesiology.* 51: 298-302
73. Weiskopf R. B., Cahalan M. K., Eger E. I. II et al., 1991. Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers. *Anaest. Analg.* 73: 143-156
74. Weiskopf R. B., Eger E. I. II, Holmes M. A. et al., 1990. Cardiovascular actions of common anesthetic adjuvants during desflurane and isoflurane anesthesia in swine. *Anaest. Analg.* 71: 144-148
75. Weiskopf R. B., Moore M. A., Eger E. I. II, Noorani M., McKay L., Chortkoff B., Hart P. S., Damask M., 1994. Rapid

increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isofluran concentration in humans. *Anesthesiology*. 80: 1035-1045

76. Wells C. J., 1935. *Anesth. and Analges.* 14, 176, 216

77. Whitten C. W., Elmore J. C., Latson T. W., 1993. Desflurane: a review. *Progress in Anesthesiology*. 7: 46-58

78. Wright P. M. C., Hart P., Lau M. et al., 1995. The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. *Anaesthesiology*. 82: 404-411

79. Yasuda N., Lockhart S. H., Eger E. I. II, Weiskopf R. B. et al., 1991. Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anaest. Analg.* 72: 316-324

80. Zwass M. S., Fisher D. M., Welborn L. G. et al., 1992. Induction and maintenance characteristics of anaesthesia with desflurane and nitrous oxide in infants and children. *Anesthesiology*. 76: 373-378

## Anhang

### Definitionen

Bezeichnung	Abkürzung	Definition	Dimension
Blockade	% Block	Ausschlagminderung bezogen auf Kontrollausschläge	%
Dosis effectiva 50	ED50	Wirkdosis, bei der die Kontraktionskraft um 50 % des Ausgangswertes gesunken ist	%
Dosis effectiva 95	ED95	Wirkdosis, bei der die Kontraktionskraft um 95 % des Ausgangswertes gesunken ist	%
Plateau	E <sub>1-5</sub>	Ausbildung einer Teilrelaxation, bezogen auf Kontrolle als Reizantwort des Muskels	mm



## Medikamentenliste

Atracurium	Tracrium	Fa. Wellcome
Elektrolytlsg.	Sterofundin	Fa. Braun
Fentanyl	Fentanyl	Fa. Janssen
Flunitrazepam	Rohypnl	Fa. Hoffmann La Roche
Pancuronium	Pancuronium	Fa. Organon
Propofol	Disoprivan	Fa. ICI-Pharma
Succinylcholin	Lysthenon	Fa. Hormonchemie
Vecuronium	Norcuron	Fa. Organon

## Meß- und Registriereinrichtungen

Kraftaufnehmer (Bumerang), Feinmechanische Werkstatt der Universität Freiburg im Breisgau

Nervenstimulator (Neurostim), Firma H. Sachs Electronics, Freiburg im Breisgau

Meßbrücke, Signalverstärker und Schreiber, Firma H. Sachs Electronics, Freiburg im Breisgau

## Programm für statistische Berechnungen

BIAS Version 4.04 (1994), Statistische Analysen, Dr. Hanns Ackermann, Institut für Biomathematik, Universität Frankfurt am Main

## Danksagung

Der Autor bedankt sich bei

Herrn PD Dr. med. N. Krieg, Chefarzt der Abt. Anästhesiologie, für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die hervorragende Betreuung,

Frau Dr. Vranekovic, leitende Oberärztin der Abt. Anästhesiologie, für die Unterstützung bei der Organisation und der Durchführung des experimentellen Teils der Studie,

Dr. Jens Krombach für die Mitarbeit bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen,

Herrn Franz Armbruster für die Pflege und Wartung der Meßinstrumente und

Frau Andrea Vath für die Korrektur des Manuskriptes.

Weiterhin danke ich allen operativ-tätigen Kollegen der Orthopädie für die Geduld, mit der gelegentliche Verzögerungen des OP-Programms hingenommen wurden,

allen Mitarbeitern und Kollegen der Anästhesie, die geholfen haben, die nötige Zeit für das „Experimentieren“ zu schaffen und

meiner Frau und meinen drei Kindern für die Geduld und die Unterstützung, die den nötigen Freiraum für das „Dissertieren“ ermöglichten.

Maintal, im April 1998

## Lebenslauf

Name: Michael Reimer  
Geburtsdatum: 11. Juni 1954  
Geburtsort: Freiburg im Breisgau  
Wohnort: 63477 Maintal, Ludwig-Thoma-Str. 2 A  
Familienstand: verheiratet, drei Kinder

1961-1973                    Grundschule Hanau  
                                  Gymnasium Otto-Hahn-Schule Hanau  
                                  Abschluß Abitur

1973-1975                   Wehrdienst, Sanitätsgruppe der Bundeswehr;  
                                  letzter Dienstgrad: Leutnant d. R.

1975-1976                   Parkstudium Physik und Chemie an der J. W. Goethe-  
                                  Universität Frankfurt am Main

1976-1978                   Medizinische Fachausbildung an der staatlichen  
                                  Lehranstalt für medizinisch-technische Assistenten am  
                                  Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am  
                                  Main  
                                  Abschluß Medizinisch-technischer Assistent

1978-1986                   Studium der Humanmedizin an der Rheinisch-  
                                  Westfälischen Technischen Hochschule Aachen  
                                  Abschluß Approbation als Arzt

                                  Berufstätigkeit:

1987-1994                   Facharztweiterbildung am Institut für Anästhesiologie  
                                  und operative Intensivmedizin Stadtkrankenhaus Hanau,  
                                  Akademisches Lehrkrankenhaus der J. W. Goethe-  
                                  Universität Frankfurt am Main

seit 1994                    Fachabteilung für Anästhesie und Intensivmedizin der  
                                  Orthopädischen Universitätsklinik, Stiftung  
                                  Friedrichsheim, Frankfurt am Main

Frühjahr 1995              Facharzt für Anästhesiologie

Maintal, im April 1998

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

**Der Einfluß von Desfluran auf die Wirkstärke  
der Muskelrelaxanzien  
Atracurium, Vecuronium und Pancuronium**

in der Abteilung für Anästhesie der Orthopädischen Universitätsklinik Stiftung Friedrichsheim in Frankfurt am Main unter der Leitung von Herrn Chefarzt Priv.-Doz. Dr. med. Norbert Krieg ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Maintal, den 16. April 1998