

Diplomarbeit

**Einfluss akuter normovolämischer Hämodilution  
auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung, den zeitlichen  
Wirkungsverlauf und die Pharmakokinetik  
einzelner Muskelrelaxantien**

eingereicht von

**Asiye Cetin**

Geb. Dat.: 10.10.1983

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. Ashraf Dahaba**

und

**Dr. Helmar Bornemann-Cimenti**

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 30.04.2014*

*Asiye Cetin*

# Danksagungen

Ein herzliches Dankeschön möchte ich Priv.-Doz. Dr. Dahaba und Dr. Bornemann-Cimenti für die Bereitstellung des Themas, die Betreuung sowie Geduld aussprechen.

Ohne meine Eltern wäre ich im Studium nie so weit gekommen. Deshalb möchte ich auch meine Eltern, die mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben, danken. Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Schwester, meinem Bruder und meinem Lebensgefährten, die mir bei allen kleineren und größeren Herausforderungen der letzten Jahre zur Seite standen.

.

Der größte Dank gebührt zudem meiner Mutter, die mich immer wieder aufs Neue ermutigt hat und für ihre liebevolle Betreuung meiner beiden Kinder.

Vielen Dank!

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b><u>EINLEITUNG</u></b>	1
1.1	<u>Periphere Muskelrelaxantien</u>	2
1.1.1	<u>Anwendungsgebiete in der Medizin</u>	3
1.1.2	<u>Pharmakodynamik</u>	3
1.1.2.1	<u>Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur</u>	3
1.1.2.2	<u>Wirkmechanismus depolarisierender Muskelrelaxantien</u>	6
1.1.2.3	<u>Wirkmechanismus nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien</u>	7
1.1.2.4	<u>Pharmakodynamische Kenngrößen</u>	8
1.1.3	<u>Nebenwirkungen</u>	9
1.1.4	<u>Wechselwirkungen</u>	12
1.1.5	<u>Pharmakokinetik</u>	13
1.1.5.1	<u>Pseudocholinesterase</u>	14
1.1.5.2	<u>Hofmann-Eliminierung (Spontanzerfall)</u>	15
1.1.5.3	<u>Leber und Niere</u>	15
1.1.5.4	<u>Weitere Einflussfaktoren</u>	16
1.1.6	<u>Antagonisierung</u>	17
1.1.7	<u>Überwachung der neuromuskulären Blockade</u>	19
1.1.7.1	<u>Stimulationsmuster</u>	21
1.1.7.2	<u>Apparative Überwachungsmethoden</u>	22
1.2	<u>Autologe Bluttransfusionen</u>	24
1.2.1	<u>Maschinelle Autotransfusion – Cell-Saver</u>	25
1.2.2	<u>Präoperative Eigenblutspende</u>	25
1.2.3	<u>Akute normovolämische Hämodilution</u>	27
1.2.3.1	<u>Physiologische Grundlagen der ANH</u>	27
1.2.3.2	<u>Durchführung</u>	28
1.3	<u>Zielsetzung der Arbeit</u>	24
<b>2</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	30
<b>3</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	31
3.1	<u>Pharmakologische Eigenschaften studienbezogener Muskelrelaxantien</u>	31
3.1.1	<u>Succinylcholin</u>	31
3.1.2	<u>Pancuroniumbromid</u>	32

3.1.3	<u>Vecuronium</u> .....	33
3.1.4	<u>Rocuronium</u> .....	34
3.1.5	<u>Atracuriumbesilat</u> .....	35
3.1.6	<u>Cisatracuriumbesilat</u> .....	36
3.2	<u>Kurzer Überblick über die einbezogenen Studien und deren Aufbau</u> .....	38
3.3	<u>Periphere Muskelrelaxantien und ANH</u> .....	42
3.3.1	<u>Der Einfluss der ANH auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung und der zeitlichen Wirkungs-Verlauf von Muskelrelaxantien</u> .....	44
3.3.2	<u>Der Einfluss der ANH auf die Pharmakokinetik der Muskelrelaxantien</u> .....	50
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b> .....	54
<b>5</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b> .....	61
<b>6</b>	<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	62
	<u>Abkürzungsverzeichnis</u> .....	63
	<u>Abbildungsverzeichnis</u> .....	65
	<u>Tabellenverzeichnis</u> .....	66
	<u>Literaturverzeichnis</u> .....	67

# 1. Einleitung

Die akute normovolämische Hämodilution (ANH) stellt eine autologe fremdblutsparende Hämotherapie dar, welche von der National Institute of Health Conference empfohlen wird [1]. Dabei handelt es sich um eine kostengünstige Transfusionsmethode [2], die bei chirurgischen Eingriffen mit einem anzunehmenden Blutverlust von mehr als einem Liter zur Anwendung kommt [3]. Mit dieser Methode erfolgt präoperativ eine Verdünnung des zirkulierenden Blutvolumens und damit wiederum ist es möglich, die Menge an roten Blutkörperchen und anderen Plasmabestandteilen, die während eines operativen Eingriffes verlorengehen, zu reduzieren. Folglich stellt dieses Verfahren einen Eingriff in die Homöostase des Patienten/ der Patientin dar und ist häufig mit Veränderungen der Hämodynamik verbunden. Zudem soll es die Wirkung von Medikamenten, die während einer Narkose verabreicht werden, beeinflussen [4].

Eine erfolgreiche Muskelrelaxation (Herabsetzung des Muskeltonus), die durch Muskelrelaxantien herbeigeführt wird, ist Voraussetzung für eine optimale Narkoseeinleitung und den operativen Eingriff [5].

Da sowohl die ANH als auch die Muskelrelaxation wichtige Teilbereiche der Anästhesie sind und während eines Eingriffs aufeinandertreffen, ist der Einfluss der ANH auf die Wirkung von Muskelrelaxantien von besonderer Bedeutung und folglich Gegenstand intensiver Untersuchungen [2-4].

## 1.1 Periphere Muskelrelaxantien

Die aus Pflanzen gewonnene Substanz Curare ist die erste Vorstufe der Muskelrelaxantien. Curare wurde in Südamerika zur Jagd als Pfeilgift zur Lähmung von Tieren eingesetzt. Das Gift, welches aus komplexen Alkaloid-Gemischen besteht, wird je nach Art der Lagerung bei den Naturvölkern eingeteilt in [6]:

- *Tubocurare*: gewonnen aus Pflanzen der Gattung Chondrodendron; gelagert in Bambusrohren
- *Calebassencurare*: hergestellt aus Strychnos-Arten; aufbewahrt in ausgehöhlten Kürbissen
- *Topfcurare*: besitzt keine therapeutische Bedeutung; aufbewahrt in irdischen Töpfen

Claude Bernard führte eine der ersten wissenschaftlichen Forschungen in Europa über den Wirkmechanismus von Curare durch und konnte bereits 1865 dessen direktlähmende Wirkung an der Muskulatur nachweisen [7].

Der chemische Aufbau des aus Tubocurare synthetisierten bzw. gewonnenen D-Tubocurarin wurde 1935 erstmals erforscht und 1942 für medizinische Zwecke eingesetzt [7].

D-Tubocurarin, ein Bisbenzylisochinolin-Alkaloid, ist zusammengesetzt aus einer quarternären Ammonium-Gruppe mit einem protonierten tertiären Stickstoff.

Sein spezieller Aufbau und die Quarternisierung sind verantwortlich für die Affinität an postsynaptischen Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatte und für die ausschließliche periphere Wirkung. D-Tubocurarin ist Prototyp der klinisch bedeutsamen Muskelrelaxantien. Dennoch wird es heutzutage, aufgrund seiner langen Wirkdauer und vielen Nebenwirkungen in therapeutischer Dosierung, nicht mehr angewendet [6, 7].

### **1.1.1 Anwendungsgebiete in der Medizin**

Die peripheren Muskelrelaxantien rufen eine vorübergehende Erschlaffung der quergestreiften Muskulatur hervor. Sie werden in der Anästhesie, vor allem zur Erleichterung der Intubation und Verbesserung von Operationsbedingungen eingesetzt. Um Schutzreflexe auszuschalten, wurden früher hochdosierte Narkosemittel verwendet. Durch den Einsatz von Muskelrelaxantien konnte die Verwendung von hochdosierten Narkosemitteln deutlich vermindert werden und damit auch deren Nebenwirkungen. Da Muskelrelaxantien jedoch auch die Atemmuskulatur lähmen, erfordert deren Verwendung eine künstliche Beatmung und ein sicheres Atemwegsmanagement [6-7].

Weitere Indikationen der Muskelrelaxantien sind Vergiftungen (Strychnin), Erkrankungen, die zu erhöhten motorischen Aktivität (Tetanus, Tollwut) führen sowie Elektrokrampftherapien in der Psychiatrie [6-7].

### **1.1.2 Pharmakodynamik**

Definitionsgemäß beschreibt die Pharmakodynamik den Einfluss einer Substanz auf den Organismus. Dazu gehören der Wirkmechanismus, die Rezeptortheorie, die Struktur-Wirkungs-Beziehung, die Dosis-Wirkungsbeziehung und die Nebenwirkung der Substanz [8-9].

#### **1.1.2.1 *Wirkung auf die quergestreifte Muskulatur***

Die peripheren Muskelrelaxantien schalten reversibel die Willkürmotorik und Reflexe an der quergestreiften Muskulatur aus, indem sie die neuromuskuläre Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte beeinflussen [6-9].

## **A) Motorische Endplatte**

Es handelt sich hierbei um eine synaptische Verbindung zwischen den Nerven- und Muskelfasern. Dabei verzweigen sich die Nervenfasern in mehrere Äste und bilden mit der Skelettmuskelfaser eine motorische Endplatte. Hier erfolgt die Impulsübertragung vom motorischen Nerv an die Muskelzelle mithilfe der Überträgersubstanz Acetylcholin. Die vom Motoneuron ausgelösten Aktionspotenziale führen durch Öffnen von spannungsgesteuerten  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen und dem anschließenden  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom zur Freisetzung des endogenen Transmitters Acetylcholin, welcher in der präsynaptischen Membran in Vesikeln gespeichert ist [6-8].

Acetylcholin wird an den Acetylcholin-Rezeptor in der postsynaptischen Membran gebunden, wodurch sich unspezifische Kationen-Kanäle öffnen. Die Kanalproteine der nikotinergen Acetylcholin-Rezeptoren bestehen aus fünf Untereinheiten [7-8].

Der Ionen-Kanal wird dann erst geöffnet, wenn zwei hochspezifische  $\alpha$ -Einheiten von Acetylcholin gebunden werden. Diese Ionenkanäle werden dann für  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ - Ionen durchlässig [8-9]. Durch das Einströmen von  $\text{Na}^+$ -Ionen in die Zelle und des schwächeren  $\text{K}^+$ -Ausstroms aus der Zelle, wird das Fließgleichgewicht des Ionenaustausches gestört. Es entsteht ein Endplattenpotenzial (exzitatorisches postsynaptisches Potenzial). Die Muskelzellmembran ist nun depolarisiert. Ab einem Schwellenwert von über 10mV werden spannungsabhängige  $\text{Na}^+$ -Kanäle aktiviert [8], woraufhin wieder ein Aktionspotenzial entsteht, welches sich entlang der Muskelzellmembran fortsetzt und schließlich nach elektromechanischer Kopplung die Muskelkontraktion unter Freisetzung von Calcium-Ionen einleitet. Durch die Erhöhung der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration werden dann kontraktile Proteine aktiviert [6-8].

Inaktiviert wird Acetylcholin durch das membranständige spezifische Enzym Cholinesterase. Für den unspezifischen Abbau des Acetylcholin ist die Pseudocholinesterase (Butyrylcholinesterase) zuständig [6-10]. Das in der Leber und im Blut vorkommende Enzym ist wichtig für die Entfernung von Acetylcholin außerhalb seines Wirkortes. Dieses Enzym ist auch für die Eliminierung anderer Cholinesterasen, wie z.B. des Suxamethoniumchlorid (Succinylcholin) verantwortlich [6].

## ***B) Beeinflussung neuromuskulärer Übertragung***

Die neuromuskuläre Übertragung wird beeinflusst [6]:

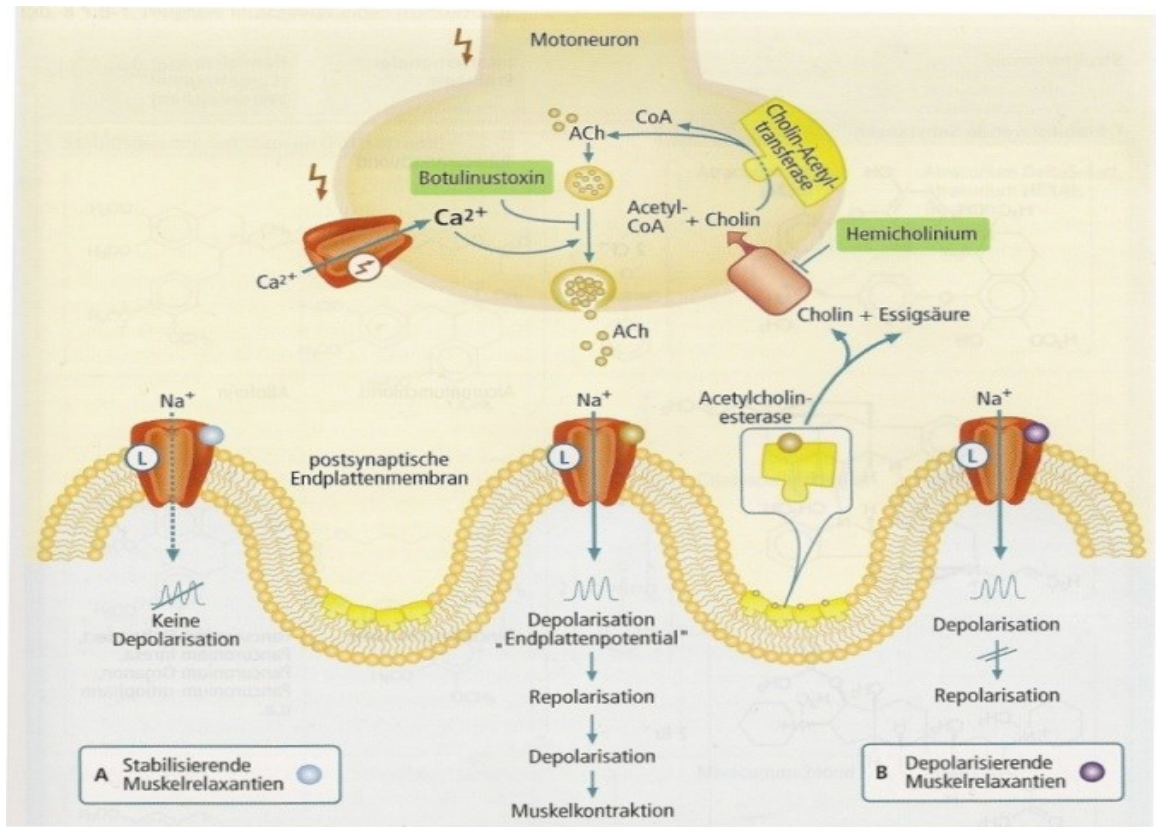
a) präsynaptisch durch:

- Hemicholinium: es hemmt die Wiederaufnahme von Cholin aus dem synaptischen Spalt
- Botulinustoxin, hochdosierte Lokalanästhetika und Magnesium-Ionen: verhindern die Acetylcholinfreisetzung

b) postsynaptisch durch:

- Nichtdepolarisierende (stabilisierende) Muskelrelaxantien: blockieren die Acetylcholin-Rezeptoren
- depolarisierende Muskelrelaxantien: Dauerdepolarisation der Endplatten
- Dantrolen: hemmt die elektromechanische Kopplung

Eine Veranschaulichung dazu gibt die folgende Abbildung.



**Abbildung 1:** Wirkmechanismus von nichtdepolarisierenden (stabilisierenden) und depolarisierenden Muskelrelaxantien [6]

### 1.1.2.2 Wirkmechanismus depolarisierender Muskelrelaxantien

Depolarisierende Muskelrelaxantien sind Agonisten an Nikotinrezeptoren der neuromuskulären Endplatte und somit fähig die Muskelzellmembran chemisch zu verändern. Zudem erzeugen sie eine Dauerdepolarisation. Dies erfolgt aufgrund dessen, da die Wirksubstanzen nicht durch die Acetylcholin-Esterase sondern erst nach Abtransport vom Wirkort in das Blut, durch das unspezifische Enzym Plasmacholinesterase abgebaut werden, wodurch sie länger am Rezeptor als Acetylcholin verbleiben und so eine sofortige Repolarisation verhindern. Folglich kommt es zu einem Depolarisationsblock, wodurch der Muskel relaxiert [6-10].

Als depolarisierendes Muskelrelaxans wird derzeit nur Succinylcholin verwendet. Nach der intravenösen Injektion von Succinylcholin werden aufgrund der anfänglichen Depolarisation kurz andauernde, feine unkoordinierte Muskelkontraktionen ausgelöst, bis eine Muskeler schlaffung erfolgt [9-10].

### **1.1.2.3 Wirkmechanismus nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien**

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien, die in der Klinik zur Anwendung kommen, werden nach deren chemischen Zusammensetzung wie folgt eingeteilt [9-10]:

#### **a) Benzylisochinoline:**

- Atracurium
- Cis-Atracurium
- Mivacurium

#### **b) Aminosteroide:**

- Pancuronium
- Vecuronium
- Rocuronium

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien blockieren wie Succinylcholin ebenfalls die Acetylcholin-Rezeptoren. Da sie jedoch als Antagonisten am Acetylcholin-Rezeptor keine intrinsische Aktivität besitzen, sind sie nach der Komplex-Bildung mit dem Acetylcholin-Rezeptor nicht fähig, eine Wirkung auszulösen.

Eine Depolarisation ist daher nicht möglich. In ausreichender Konzentration besetzen sie lediglich die Rezeptoren und verdrängen auf diese Weise Acetylcholin von deren Bindungsstelle. Demzufolge bleibt die Muskelzellmembran dadurch für Acetylcholin unerregbar, die Muskeln sind relaxiert. Dabei sind die Ionenkanäle solange geschlossen, bis das Muskelrelaxans aus dem synaptischen

Spalt abdiffundiert und die relative Konzentration des Acetylcholin wieder zunimmt [9-10].

Blobner et al. beschreiben, dass jedoch mindestens 75 % der Rezeptoren durch die Wirkstoffe gehemmt werden müssen, bevor eine Muskelrelaxation erreicht werden kann. Eine vollständige neuromuskuläre Blockade wird bei einer Besetzung von > 90 % der Rezeptoren erreicht [5, 9, 11-12]. Da jeder Muskel eine bestimmte Anzahl von Rezeptoren besitzt, sind sie gegenüber Muskelrelaxantien unterschiedlich empfindlich [9-10].

#### **1.1.2.4 Pharmakodynamische Kenngrößen**

Die einzelnen Muskelrelaxantien unterscheiden sich hinsichtlich ihres Wirkungseintritts, ihres maximalen Effekts und der Wirkdauer voneinander.

Ihre Wirkung wird durch folgende wichtige dosisabhängige Parameter beschrieben [9-10]:

- *ED<sub>50</sub> bzw. ED<sub>95</sub>*: Dosis, bei der die Kontraktionskraft um 50 % bzw. um 95 % des Ausgangswertes gesunken ist; sie definieren die Wirkstärke eines Relaxans; Intubationsdosis ist die doppelte ED<sub>95</sub>
- *Anschlagzeit*: Zeit von der Applikation bis zum Wirkmaximum
- *DUR<sub>25%</sub>*: dieser Wert wird als klinische Wirkdauer angenommen und definiert die Zeitdauer bis die Muskelkontraktion 25 % des Ausgangswertes wiedererlangt hat; sie ist für chirurgische Eingriffe meist ausreichend
- *Zeit zwischen DUR<sub>25%</sub> und DUR<sub>75%</sub>*: dieser Zeitintervall gibt die Erholungsgeschwindigkeit der Relaxation an und wird in der Literatur auch als Erholungsindex beschrieben; der Erholungsindex von Atracurium, Cisatracurium und Mivacurium bleibt auch bei höheren Dosen konstant

### **1.1.3 Nebenwirkungen**

#### *A) Histaminfreisetzung*

Die Histaminfreisetzung erfolgt dosisabhängig. Vor allem D-Tubocurarin, aber auch Atracurium und Mivacurium können durchaus in klinisch relevanten Dosen unspezifisch eine Histaminausschüttung auslösen. Der Körper kann darauf mit einem Blutdruckabfall, Hauterythem und/oder mit Bronchospasmen reagieren.

Die Histaminfreisetzung wurde bei Succinylcholin ebenfalls beobachtet [7, 9-10]. Muskelrelaxantien können mit Rezeptoren des Zentralnervensystems bzw. des autonomen Nervensystems (Muskarin-Rezeptoren, Ganglien) reagieren, da Acetylcholin auch hier als Überträgerstoff fungiert. Folglich können zentrale, muskarinerge und ganglienblockierende unerwünschte Wirkungen auftreten [9-10].

Untersuchungen haben gezeigt, dass die  $\alpha_1$ -Untereinheit hochspezifisch für die Acetylcholin-Rezeptoren der Skelettmuskulatur ist. Aufgrund dessen hat man in den letzten 50 Jahren versucht, Muskelrelaxantien zu entwickeln, die speziell nur dieses Protein beeinflussen [9].

#### *B) Wirkungen auf das Zentralnervensystem*

Unter normalen Umständen zeigen nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien keine Wirkungen auf das Zentralnervensystem. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass die Blut-Hirn-Schranke bei Störung der Membranfunktion für nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien durchlässig wird [9, 13].

#### *C) Reaktionen mit anderen Cholinozeptoren*

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien besitzen, im Gegensatz zu Succinylcholin, nur eine geringe Affinität zu ganglionären Nikotin- und Muskarin-

Rezeptoren [9-10]. Blobner et al. beschrieben, dass lediglich Pancuronium sowie Rocuronium mit muskarinergen Rezeptoren reagieren [9].

Succinylcholin jedoch kann mit nikotinergen und muskarinergen Rezeptoren des vegetativen Nervensystems interagieren und so kardiovaskuläre Nebenwirkungen auslösen. Dies kann zu Sinusbradykardie, Tachykardie und ventrikulärer Arrhythmie führen [9-10]. Aufeinander folgende Injektionen von Succinylcholin innerhalb von fünf bis zehn Minuten können vor allem bei Kindern und Jugendlichen hingegen eine Bradykardie oder Asytolie auslösen. Mit einer Vorinjektion von 0,01-0.02 mg/kgKG an Atropin kann diesen Nebenwirkungen entgegenwirkt werden [9].

Weitere Nebenwirkungen und Kontraindikationen des Succinylcholin zeigt Tab.1 [9].

**Tabelle 1:** Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von Succinylcholin [9]

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Kontraindikationen</b>
Muskelfaszikulationen	Neuromuskuläre Erkrankungen (außer: Myasthenia gravis)
Postoperative Muskelschmerzen	Z.n. ausgedehnter Weichteilverletzung (Polytrauma, Verbrennung)
Rhabdomyolyse	Chronische Immobilisierung
Kalium Freisetzung	Bekannte Allergie gegen Muskelrelaxanzien
Tachykardie und bradykarde Herzrhythmusstörungen, Asystolie	Bekannte atypische Plasmacholinesterase
Anstieg des Auginnendruckes	Disposition zur malignen Hyperthermie
Anstieg des intrakraniellen Druckes	
Histamin – Freisetzung, allergische Reaktionen	
Auslösung einer malignen Hyperthermie	
Wirkungsverlängerung bei atypischer und verminderter Plasmacholinesterase	

Aufgrund der schon erwähnten Dauerdepolarisation der Muskelrelaxanzien kommt es zu einer vermehrten  $K^+$ -Freisetzung aus den Muskelzellen. Blobner et al. beschreiben, dass die  $K^+$ -Konzentration im Serum bei gesunden PatientenInnen nach Injektion des Succinylcholin um bis zu 0,5 mmol/l ansteigen kann [9]. Die Folge ist eine Hyperkaliämie, die vor allem bei PatientenInnen mit

Verbrennungen, neuromuskulären Erkrankungen, nach Infektionen, aber auch bei PatientenInnen, die lange immobil waren, gefährlich werden kann [9-10]. Zudem beschreiben Blobner et al., dass die Serumkalium-Konzentration in dieser PatientenInnen Gruppe bis zu 9 mmol/l ansteigen kann [9]. Die Ursache für extreme Hyperkaliämien ist die Up-Regulation (Hochregulation) der Acetylcholin-Rezeptoren [9-10]. Hierbei werden zusätzliche embryonale Acetylcholin-Rezeptoren gebildet, welche sich auch außerhalb der neuromuskulären Endplatten befinden. Succinylcholin entfaltet seine Wirkung auch an diesen zusätzlich gebildeten und sensitiveren Rezeptoren, wodurch der transmembranöse Ionenstrom und der extrazelluläre Kaliumionenspiegel ansteigen [9, 14-15]. Dadurch kann es zur Arrhythmie bis hin zum Herzstillstand kommen [9-10].

Muskelfaszikulationen, die, wie schon erwähnt, durch die von Succinylcholin ausgelöste Depolarisation entstehen können, verursachen bei 20-75 % der PatientenInnen postoperative Muskelschmerzen [9]. Diese Beschwerden können einige Tage andauern, jedoch mittels einer Vorinjektion eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans, gering dosiert (20 % der ED<sub>95</sub>), abgeschwächt werden. Diese Vorgehensweise nennt man Präcurarisieren [9]. Obwohl dadurch in 50-80 % der Fälle weniger Muskelfaszikulationen beobachtet wurden, können Myalgien tatsächlich nur in 30 % der Fälle gelindert werden [9].

Succinylcholin verursacht neben krampfartigen Muskelschmerzen auch eine Erhöhung des Augeninnendrucks [9-10]. Zudem wurden weitere Druckerhöhungen (intrakraniell, intraabdominell) in der Literatur beschrieben, wobei sich diese Druckveränderungen innerhalb von zehn Minuten zurückbilden [9].

Beim Vorliegen einer genetischen Prädisposition kann die Verabreichung von depolarisierenden Muskelrelaxantien eine Maligne Hyperthermie auslösen [9-10].

### 1.1.4 Wechselwirkungen

Nach derzeitigen Erkenntnissen, kommt es vor allem mit Substanzen, die ebenfalls mit der motorischen Endplatte reagieren, zu Interaktionen. Des Weiteren können durch andere Pharmaka auch folgende Mechanismen bzw. Substanzen beeinflusst werden, die dann wiederum die Wirkung der Muskelrelaxantien verändern [9]:

- die Organdurchblutung
- die Plasmaproteine
- die Rezeptoren
- die Acetylcholin-Freisetzung
- die Enzyme
- die Eliminationswege

Eine Wirkungsverstärkung und/oder -verlängerung von Muskelrelaxantien durch andere Pharmaka ist möglich durch [9]:

- Halogenierte Inhalationsnarkotika und Injektionsnarkotika, diese blockieren die Acetylcholin-Rezeptoren
- Clindamycin und Inhalationsnarkotika, sie reduzieren die Dauer der Kanalöffnung
- Lokalanästhetika, welche zur Stabilisierung der präsynaptischen Membran führen
- Verapamil, Nifedipin und Magnesium, diese drosseln die Freisetzung von Acetylcholin, indem sie den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom vermindern
- Viele Antibiotika, vor allem Aminoglykoside, welche die Acetylcholin-Konzentration in den Vesikeln reduzieren
- Polymyxine, diese sind fähig, den Acetylcholin-Rezeptor zu blockieren bzw. einen bestehenden Block zu verstärken

### 1.1.5 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik, die sich mit den Konzentrationsveränderungen von Pharmaka im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit befasst, beinhaltet folgende Teilprozesse [6-7]:

- Resorption
- Verteilung
- Elimination

#### *A) Resorption*

Da die Resorption von neuromuskulären Blockern im Gastrointestinaltrakt wegen der Quarternisierung nicht möglich ist, werden sie ausschließlich intravenös bzw. in manchen Fällen intramuskulär verabreicht [7, 9].

#### *B) Verteilung*

Zunächst erfolgt die Umverteilung der Wirkstoffe im Körper nach der Applikation eines Einzelbolus in das zentrale Kompartiment (Blutvolumen, gut durchblutete Organe) und danach langsamer in die peripheren, weniger durchbluteten Verteilungsräume (Skelettmuskulatur, Haut, Fettgewebe), bevor sie metabolisiert bzw. ausgeschieden werden, wobei nach wiederholter Gabe von Einzeldosen bzw. nach kontinuierlicher Infusion Wirkstoffe oder auch Metabolite zurückverteilt werden können [9]. Dabei kann es jedoch auch zu einer sog. Kumulation, also einer Zunahme der Wirkstoffkonzentration, kommen [6, 9].

Die Verteilung hydrophiler (wasserlöslicher) und lipophiler (fettlöslicher) Substanzen im Körper erfolgt auf unterschiedlicher Weise. Lipidlösliche Stoffe befinden sich vor allem intrazellulär und im Fettgewebe. Depolarisierende Muskelrelaxantien sind hydrophil und verteilen sich hauptsächlich im Extrazellulärraum (25% des Körpergewichts eines Erwachsenen im mittleren Alter). Aus der Literatur ist zudem bekannt, dass hydrophile Substanzen nicht fähig sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [6-7, 9].

### C) Elimination

Der Abbau der Muskelrelaxantien kann je nach Substanz über den Pseudocholin-Esterase-Weg, über die Hofmann-Elimination oder organabhängig (Leber und Niere) erfolgen [5, 9-10].

#### 1.1.5.1 Pseudocholinesterase

Wie schon zuvor erwähnt, ist das Succinylcholin, aber auch der nichtdepolarisierende Blocker Mivacurium unempfindlich gegenüber Acetylcholinesterase. Ein großer Teil dieser Substanzen wird nahezu ausschließlich durch Plasmacholinesterasen im Plasma hydrolysiert. Daher ist nur ein kleiner Teil der Wirksubstanzen an der postsynaptischen Membran wirksam. Bekannt ist, dass diese Substanzen nur sehr kurz wirken, da deren Esterspaltung sehr rasch erfolgt [9-10, 16].

Eine Verlängerung der Wirkdauer der genannten Muskelrelaxation wird erst dann möglich, wenn die Aktivität des Enzyms um > 80 % abgenommen hat [10], wobei folgende Ursachen dafür zu benennen sind [6, 9-10, 16]:

- Leberinsuffizienz
- Niereninsuffizienz
- Atypische Pseudocholinesterasen (bei genetischen, homozygoten Defekten oder völligem Fehlen des Enzyms)
- Medikamente (Cholinesterase-Hemmer, Zytostatika)
- Hohe Östrogenspiegel in der Schwangerschaft mit einer Aktivitätsminderung des Enzyms um ca. 40 %
- Kachexie

### **1.1.5.2 Hofmann-Eliminierung (Spontanzerfall)**

Sie definiert einen spontanen, nichtenzymatischen Abbau der Muskelrelaxantien und ist vom pH-Wert und der Temperatur des menschlichen Körpers abhängig. Atracurium und sein Stereoisomer Cisatracurium zerfallen größtenteils durch diese Elimination. Hierbei werden aliphatische quartäre Ammoniumverbindungen aufgespalten in ein tertiäres Amin Laudanosin und einen Acrylsäureester.

Diese Spaltprodukte besitzen jedoch keine relaxierende Wirkung mehr. Wichtig ist dabei die Erkenntnis, dass die Eliminierung dieser Muskelrelaxantien unabhängig von der Funktion der Leber und Niere erfolgt [6, 9-10].

Blobner et al. beschrieben, dass die Eliminationszeiten und die Wirkdauer der oben genannten Substanzen auch von extremen Alters- und Gewichtsklassen des Patienten/der Patientin nahezu unbeeinflusst bleiben [9]. Der Erholungsindex von Atracurium und Cisatracurium ist weder dosisabhängig noch abhängig von der Repetition. Des Weiteren beschrieben Blobner et al., dass auch die Wirkung der Muskelrelaxantien bei einer Steigerung der Anzahl an Repetitionsdosen nicht verändert wird [9].

Der Hauptmetabolit Laudanosin kann in höheren Dosen im Zentralnervensystem stimulierend wirken [6, 10]. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Laudanosin, wenn auch sehr selten, Krampfanfälle auslösen kann [6].

Aufgrund dessen, dass dieser Eliminationsweg wie zuvor beschrieben basenkatalysiert und temperaturabhängig abläuft, können die oben genannten Muskelrelaxantien bei Hypothermie und Azidose länger wirken [4, 9].

### **1.1.5.3 Leber und Niere**

Pancuronium und Vecuronium werden über die Leber und Niere teils metabolisiert, teils unverändert abgebaut. Rocuronium hingegen wird nahezu unverändert biliär ausgeschieden. Pathologische Veränderungen dieser Organe können somit die Pharmakokinetik der Muskelrelaxantien verändern [9-10, 16]. Die damit einhergehende Wirkungsverlängerung beruht dabei auf einer

Verlängerung der Eliminierungshalbwertszeit. Ursachen dafür sind die verminderte Organ- und Plasmaclearance sowie das vergrößerte Verteilungsvolumen dieser Substanzen [16].

Khalil et al. fanden heraus, dass die Eliminationshalbwertszeit bei Dosierungen über der doppelten bis dreifachen  $ED_{95}$  nicht mehr von der Umverteilung, sondern vom hepatischen Eliminationsweg abhängig ist [9, 17].

#### **1.1.5.4 Weitere Einflussfaktoren**

Die Pharmakokinetik der peripheren Muskelrelaxantien wird neben Leber- und Nierenerkrankungen sowie der Pseudocholinesterase-Aktivität zudem auch durch das Lebensalter, durch Störungen des Säure-Basen-Haushalts, Hypothermie und das Geschlecht beeinflusst [9-10, 16, 18].

Altersbedingte Verminderung der Leber- und Nierendurchblutung sowie der renalen Funktion und wahrscheinlich auch mikrosomalen Enzymaktivitäten können Wirkungsverlängerung und Verlängerung der Erholungszeiten verursachen [16]. Eine altersbedingte, signifikante Verlängerung der klinischen Wirkdauer wurde vor allem bei Steroidrelaxantien beobachtet. Die Ursache dafür ist deren organabhängige Elimination [18-20]. Die Studie von Sorooshian et al., welche sich mit Cisatracurium auseinandersetzt, zeigte, dass die Wirkung dieses Muskelrelaxans bei älteren Patienten (> 65 Jahre) verzögert eintritt. In weiteren Studien konnten jedoch keine deutliche altersrelevante pharmakodynamische, sehr wohl aber geringe pharmakokinetische Veränderung quantifiziert werden [18, 22]. Des Weiteren berichtet eine Studie über Atracurium von einer Reduktion der  $ED_{50}$  sowie einer Verlängerung des  $DUR_{25\%}$  des Muskelrelaxans in Abhängigkeit vom Alter [23].

Eine Verlängerung von Eliminationshalbwertszeiten wurde auch bei Neugeborenen, die physiologisch ein größeres Verteilungsvolumen haben, beobachtet [16].

Des Weiteren kann eine Hyperkapnie die Wirkung des Vecuronium verstärken [16].

Eine Hypothermie verursacht neben einer Wirkungsverstärkung auch eine Verlängerung der Wirkdauer nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien [16]. Auch das Geschlecht kann Einfluss auf die Pharmakokinetik nehmen [16].

Folgende Faktoren zeigen bei Arzneimittelwirkungen geschlechtsspezifische Unterschiede [24]:

- Absorption
- Proteinbindung
- Verteilungsvolumen
- Metabolismus
- Elimination

In der Literatur wurde darüber berichtet, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede unter anderem in der organischen Elimination gibt. So konnte z.B.: gezeigt werden, dass Frauen wegen geringerem Herzminutenvolumen eine niedrigere hepatische Clearance als Männer aufweisen [25].

### **1.1.6 Antagonisierung**

#### ***A) Acetylcholinesterase-Inhibitoren***

Die Acetylcholinesterase-Inhibitoren hemmen die Acetylcholin-Esterase und damit auch den Acetylcholin-Abbau [9-10]. Übersteigt die Acetylcholin-Konzentration die Konzentration des Muskelrelaxants an den Rezeptoren, so verdrängt sie sie von deren Bindungsstelle. Zu beachten ist, dass vor der Anwendung der Inhibitoren die Spontanatmung schon eingetreten ist, gleichwohl der Plasmaspiegel des Muskelrelaxants abfällt und somit die Gefahr einer erneuten Relaxation aufgrund eines Rebound-Effekts minimiert wird [7, 9-10, 16].

Wichtige Vertreter der Cholinesterase-Hemmer sind Pyridostigmin und Neostigmin. Zur Verhinderung parasymphomimetischer Nebenwirkungen (unter anderem Bradyarrhythmien, Bronchokonstriktion, Hypotonie) werden Acetylcholinesterase-Inhibitoren zumeist zusammen mit Atropin (Anticholinergikum) verabreicht.

Das Mischungsverhältnis zwischen Neostigmin und Atropin beträgt dabei 2:1 [9-10].

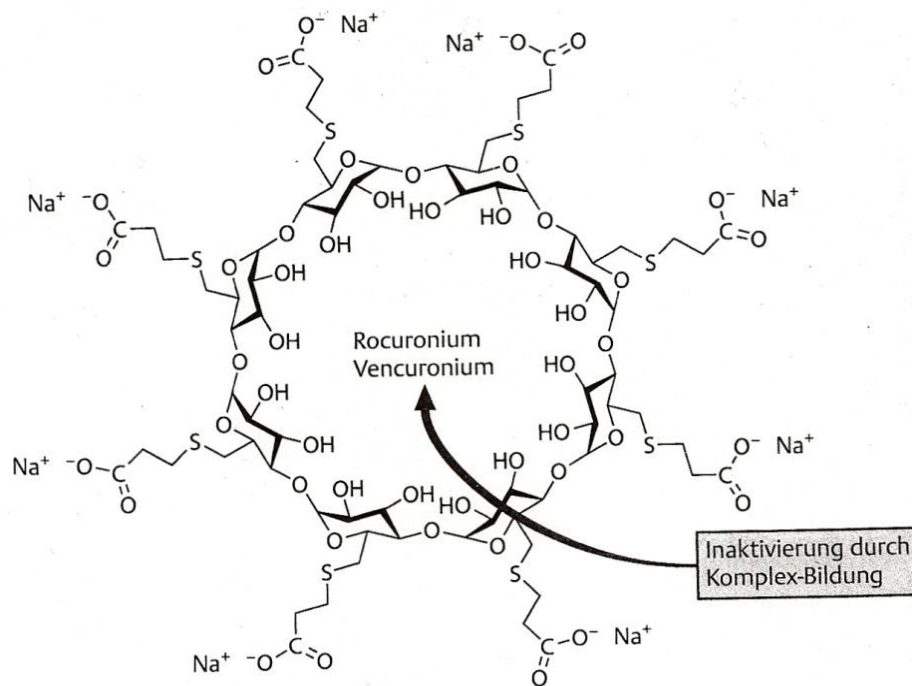
Cholinesterase-Hemmer können den schon beschriebenen Depolarisationsblock durch Succinylcholin nicht reversieren [7, 9-10, 16]. Zudem ist bekannt, dass sie die Wirkung der depolarisierenden Muskelrelaxantien erhöhen [6]. Des Weiteren wird die Antagonisierung des Mivacurium aufgrund einer weiteren spezifischen Wirkung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht mehr empfohlen [16].

### ***B) Sugammadex***

Die Wirkung von Rocuronium und Vecuronium kann durch Sugammadex nach deren Verabreichung sofort beendet werden. Es ist ein Cyclodextrin [7, 9-10].

Das ringförmige Sugammadex-Molekül, welches aus acht Zucker-Einheiten mit negativ geladenen Seitenketten aufgebaut ist, inaktiviert die positiv geladenen Muskelrelaxantien. Dies geschieht über eine Komplexbildung, indem es Rocuronium und Vecuronium in seinem Hohlraum bindet und entkapsuliert [7, 9].

Vor allem Rocuronium wird gern bei kurzen Eingriffen eingesetzt, da es leicht durch Sugammadex antagonisiert werden kann. Folglich stellt es ein gut steuerbares Medikament dar, das im Allgemeinen sehr gut vertragen wird. Dennoch wird von einer harmlosen Nebenwirkung, die abnorme Geschmacksempfindung, berichtet [7].



**Abbildung 2:** Chemische Struktur des Sugammadex [7]

### 1.1.7 Überwachung der neuromuskulären Blockade

Die Wirkung der Muskelrelaxantien kann entweder mittels einer klinischen Beobachtung oder durch neuromuskuläres Monitoring (Relaxometrie) anhand apparativer Methoden überwacht werden. Demnach dürfen PatientenInnen nach einem operativen Eingriff erst in den Aufwachraum entlassen werden, wenn deren Muskulatur die neuromuskuläre Funktion wiedererlangt hat [5, 9, 16].

Klinische Zeichen einer neuromuskulären Erholung sind unter anderem [16]:

- Wiedererlangen von Spontanbewegungen
- Änderung des Beatmungsdruckes
- Kontraktion der Bauchdeckenmuskulatur

Die Extubation kann erfolgen, wenn der Patient mindestens fünf Sekunden lang folgende körperliche Funktion ausführen kann [16]:

- *die Augen öffnen*
- *den Kopf anheben*
- *die Zunge herausstrecken*
- *die Hand drücken*
- *über ein ausreichendes Atemzugvolumen verfügt*

Die klinische Beurteilung des Relaxationsgrades ist gemäß der derzeitigen Literatur noch immer zu ungenau und kann vor allem dazu führen, dass der Patient/ die Patientin zu früh extubiert wird [5, 9-10]. Blobner et al. beschrieben, dass über 42 % der PatientenInnen nach positiver klinischer Beurteilung im Aufwachraum dennoch Anzeichen einer Restrelaxation aufweisen [9].

Im Gegensatz dazu werden heutzutage die apparativen Überwachungsmethoden als sicher und zuverlässig angesehen, wobei diese nicht nur zur Dosisanpassung zur Anwendung kommen, sondern auch zur sicheren Differenzierung zwischen Restblockaden durch Muskelrelaxantien und Restwirkung der Anästhetika [9, 26].

Eine erfolgte Antwort der Muskulatur kann nach einer supramaximalen elektrischen transkutanen Stimulation des innervierenden Nervs (Stromstärke 10-20 % über einer Stromstärke, die für eine maximale Muskelkontraktion eines peripheren Nervs benötigt wird) taktil oder mittels einer Elektromyographie, Akzerelographie, Mechanomyographie sowie Kinemyographie intraoperativ registriert und aufgezeichnet werden [5, 9]. Vorwiegend wird dabei der Nervus ulnaris stimuliert.

Die benötigte Stromstärke, die für die supramaximale Stimulation des genannten Nervs notwendig ist, beträgt zwischen 50 und 80 mA [5].

### 1.1.7.1 *Stimulationsmuster*

Je nach Fragestellung gibt es verschiedene Stimulationsmuster, bei welchen sich die Frequenzen der Nervenstimulation, die Reizdauer und die darauffolgende Reizantwort voneinander unterscheiden [5, 9-10].

➤ *Einzelreize:*

Werden eingesetzt zur Überwachung der Einleitung einer Muskerelaxation und zur Bestimmung der ED<sub>95</sub>. Die Reizfrequenz beträgt dabei 0,1Hz [9].

➤ *Standartreizmuster Train-of-four (TOF, Vierer-Impulse):*

Dies wird sowohl zur Überwachung eines Nicht-Depolarisationsblockes als auch zur Differenzierung depolarisierender und nichtdepolarisierender Blockaden eingesetzt [5, 9]. Da sie weitaus sensibler ist, ist sie leichter anzuwenden als die Einzelstimulation. Bei dieser Methode werden vier Einzelreize mit einem zeitlichen Abstand von 0.5 Sekunden verabreicht. Dennoch ist bei diesem Test kein präoperativer Kontrollwert erforderlich [5, 10]. Ist ein/ eine PatientIn nicht relaxiert, sind alle vier Kontraktionen gleich stark, während nach einem Nichtdepolarisationsblock die Zuckungsamplitude von der ersten bis zur vierten Amplitude abnimmt. Häufig wird dabei ein sog. „Fading“ (Ermüdung der Muskelkontraktion) beobachtet. Nach einem Depolarisationsblock tritt kein Fading auf [5, 9], sehr wohl jedoch nach einer Überdosierung des Succinylcholin oder bei einem Pseudocholinesterase-Mangel [9]. Eine Veranschaulichung dazu gibt Abb. 3 [5].

Der TOF-Quotient (TOF-Ratio), das Verhältnis zwischen der vierten und ersten Zuckungsamplitude, kann zur Beurteilung der neuromuskulären Erholung herangezogen werden. Bei nicht relaxierten PatientenInnen beträgt er 1,0 (weil alle vier Zuckungsamplituden gleich stark sind) [9].

Mit zunehmender Relaxation nimmt dieser Quotient zudem ab. Liegt dieser Wert >0,9 so hat sich der/ die PatientIn von der neuromuskulären Blockade vollständig erholt und kann extubiert werden [4, 9, 27].

➤ *Tetanische Reizformen:*

Dazu gehören des Posttetanic-Count (mit einer Stimulationsfrequenz von 50Hz) und die Double-Burst-Stimulation. Sie werden genutzt für zusätzliche Informationen bei speziellen Fragestellungen [9, 10].

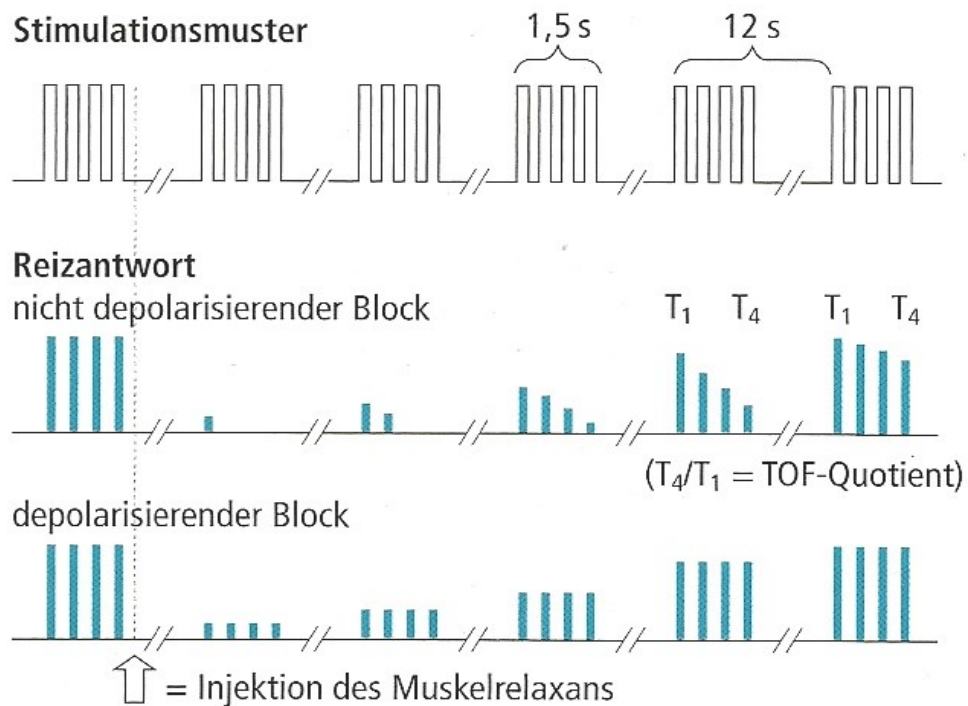


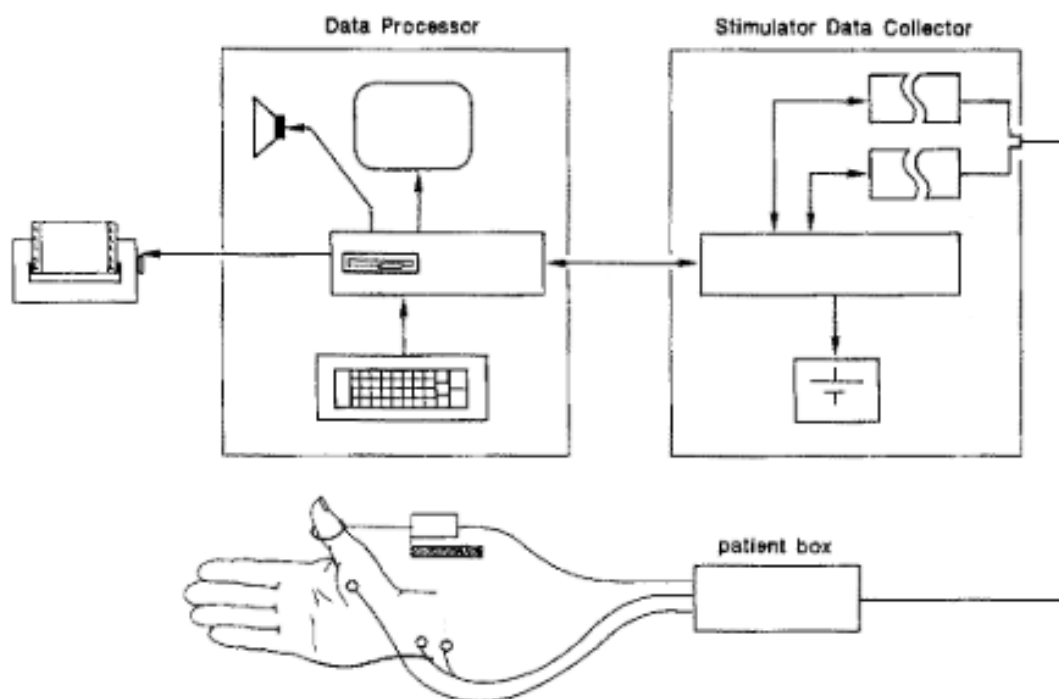
Abbildung 3: Reizantwort nach einer TOF-Stimulation [5]

### 1.1.7.2 Apparative Überwachungsmethoden

Dazu gehören die evozierte Elektromyographie, die Mechanomyographie, die Akzelerographie sowie die Kinemyographie [9].

Die evozierte Elektromyographie dient zur Messung von Muskelaktionspotenzialen, während mit der Mechanomyographie oder der Akzelerographie die Kontraktion eines Muskels, nach dessen elektrischer Reizung, gemessen wird. Genaugenommen wird mit der Mechanomyographie die

Kraft der isometrischen Kontraktion des M. adduktor pollicis, mit der Akzelerographie hingegen die Daumenbeschleunigung nach supramaximaler Stimulation des ulnaren Nervs registriert [4, 9-10, 28]. Mittels der Kinemyographie wird die Geschwindigkeit bei der Daumenadduktion aufgenommen. Aufgrund fehlender wissenschaftlicher Evaluierung findet sie klinisch jedoch keine Anwendung mehr [9].



**Abbildung 4:** Schematischer Aufbau der Verwendung eines Relaxometers [28]

## 1.2 Autologe Bluttransfusionen

Autologe Transfusionsverfahren (Übertragung vom Eigenblut), die auf die Vermeidung oder Verminderung allogener (von einem anderen Individuum stammend) Bluttransfusionen während eines chirurgischen Eingriffes beruhen, werden seit den 70er Jahren angewandt. Die Transfusion von Eigenblut erlangte insbesondere in den 80er Jahren, in der Zeit des „HIV-Skandals“, an Bedeutung.

Um im Folgenden die Übertragung von HI-Viren sowie von anderen Viren und Krankheitserregern durch Fremdbluttransfusionen zu unterbinden [10, 29-30].

Heutzutage beträgt das Risiko der Übertragung von Infektionen durch Fremdbluttransfusionen für [10]:

- das Hepatitis-B-Virus < 1:200.000
- das HI-Virus < 1:1,5 Mio.
- das Hepatitis-C-Virus < 1:10 Mio.

So kann durch die Verwendung von Eigenblutprodukten nicht nur das Risiko der Infektionsübertragung, sondern auch das Risiko einer immunologischen Unverträglichkeit und Immunsuppression im Zusammenhang mit Fremdbluttransfusionen verhindert werden. Zudem ist die Unabhängigkeit von der Verfügbarkeit der Fremdblutkonserven ein großer Vorteil [10, 29].

Nach dem Transfusionsgesetz (1998) ist der behandelnde Arzt/ die behandelnde Ärztin verpflichtet, seinen PatientenInnen über die Risiken einer Verabreichung von Fremdblut und mögliche alternativen Therapiemethoden, wie die Anwendung autologer Bluttransfusionen, aufzuklären [10, 29-30].

Diese autologen Transfusionsverfahren umfassen die präoperative Eigenblutspende, intraoperative Cell-Saver und die akute normovolämische Hämodilution. All diese Verfahren können auch miteinander kombiniert werden [10, 29-31]. Frietsch et al. wies nach, dass die Effektivität bezüglich der Einsparungen der Fremdbluttransfusionen und die Kosten der Interventionen abhängig vom Eingriff und von der Art der Durchführung dieser Methoden sind [31]. Eine Kombination dieser Verfahren ist zudem mit einem optimalen Bluteinspareffekt verbunden [32-33].

### **1.2.1 Maschinelle Autotransfusion – Cell-Saver**

Über dieses Verfahren wird das PatientenInnen-eigene Wund- und Drainageblut aus dem Operationsgebiet prä- oder postoperativ gewonnen und nach maschineller Aufbereitung dem/ der PatientenInnen retransfundiert. Dabei wird mit einem Autotransfusionsgerät das Blut abgesaugt, in einem Reservoir-Beutel gesammelt und mit Heparin oder Natriumcitrat antikoaguliert. Im Anschluss daran erfolgt die Zellseparation des entnommenen Blutes durch Zentrifugierung und Auftrennung in seine Komponenten ( Zelldichte-spezifisch). Durch den darauffolgenden Waschvorgang wird die Entfernung von Zellderitus, Plasma, Thrombozyten und Leukozyten ermöglicht [10, 29]. Das daraus gewonnene Erythrozytenkonzentrat, welches einen Hämatokrit-Wert von über 50-60 % besitzt, kann dann innerhalb von sechs Stunden dem/ der PatientenInnen reinfundiert werden [29].

Diese maschinelle Autotransfusion wird jedoch erst bei einem erwartenden Blutverlust von mindestens 1000 ml angewandt [29]. Während einer Operation können somit ca. 50-60 % der Erythrozyten und postoperativ ca. 70-80 % zurückgewonnen werden. Jedoch ist die Effektivität dieser Methode begrenzt [31, 34].

Wichtig ist zudem die Erkenntnis, dass die maschinelle Aufbereitung von infiziertem, bakteriell kontaminiertem Blut kontraindiziert ist [10, 29]. Hingegen kann das Retranssudat, das aus Tumorgewebe gewonnen wird, nach Bestrahlung von mindestens 50 Gy weiter verwendet werden [29, 35].

### **1.2.2 Präoperative Eigenblutspende**

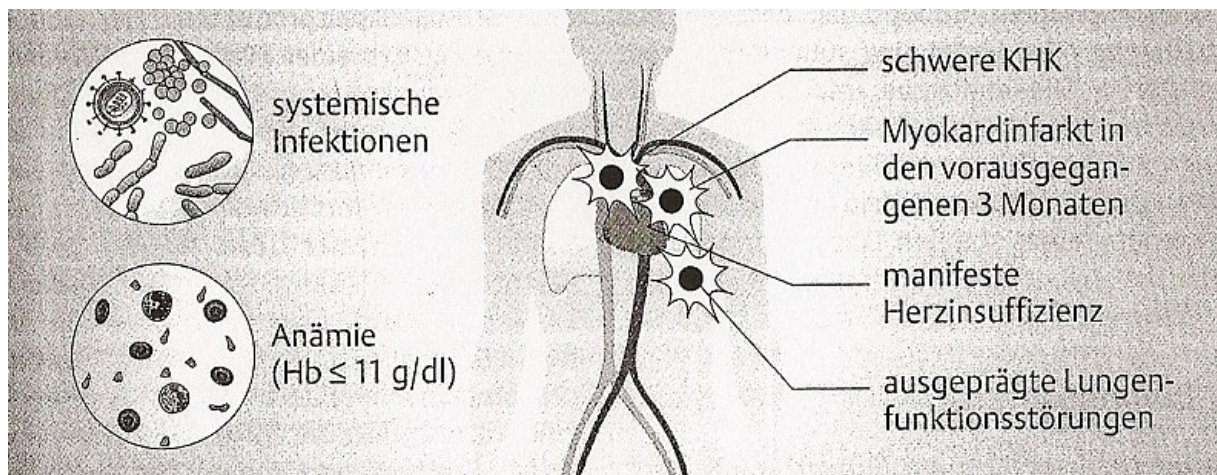
Das vom Patienten/ von der Patientin gespendete Eigenblut wird bis zur geplanten Operation aufbewahrt und ihm/ ihr gegebenenfalls als Vollblut oder in Blutkomponenten getrennt retransfundiert. Der große Vorteil dieser Methode liegt darin, dass durch die Spende kompensatorisch die Neubildung von Erythrozyten des Patienten angeregt wird [29].

So steigt die Stimulation der Erythropoese [29, 36]:

- je kürzer die Intervalle zwischen den Blutabnahmen sind
- je ausgeprägter die aus der Blutspende resultierende Anämie ist

Dieses Ziel kann durch wiederholte Blutentnahmen erreicht werden. Dabei verliert der/ die PatientIn pro Vollblutentnahme ungefähr 250 mg Eisen. Des Weiteren kann die Erythropoese durch Eisen- und Erythropoietinsubstitution zusätzlich gesteigert werden [29].

Für eine solche präoperative Eigenblutspende gibt es derzeit keine Altersbegrenzung, dennoch muss ein Mindestwert von  $> 11,5$  g/dl Hämoglobin gegeben sein [29]. Wichtige Kontraindikationen, die bei der Eigenblutspende beachtet werden müssen, sind in Abb. 5 ersichtlich [10].



**Abbildung 5:** Kontraindikationen für präoperative Eigenblutspende und normovolämische Hämodilution [10]

### **1.2.3 Akute normovolämische Hämodilution**

Hämodilution (Verdünnung) des Blutes wird durch die Gabe zellfreier, zumeist kolloidaler Flüssigkeiten erreicht. Hierbei nimmt der Hämatokrit-Wert (Anteil zellulärer Bestandteile am Blutvolumen) ab. Darauffolgend steigt zunächst die O<sub>2</sub>-Transportkapazität des Blutes aufgrund kardiovaskulärer Kompensationsmechanismen an. Diese Tatsache stellt die Grundlage für den Einsatz von Hämodilutions-Verfahren dar [10, 29-31]. Erst ab einem Hämatokrit-Wert von 30 % fällt die Sauerstofftransportkapazität ab [29]. Liegt der Hämatokrit-Wert < 20 % ist wegen einer O<sub>2</sub>-Minderversorgung des Organismus die Zufuhr von Erythrozyten indiziert [29].

#### **1.2.1.1 *Physiologische Grundlagen der ANH***

Mittels der ANH wird durch die präoperative Verdünnung des zirkulierenden Blutvolumens die Menge an roten Blutkörperchen und anderen Plasmabestandteilen, die während chirurgischer Blutungen verlorengehen, reduziert. Es entsteht dadurch eine sog. Verdünnungsanämie. Der Verlust an Erythrozyten und der Bedarf an Erythrozytenkonzentrat werden gering gehalten. Im Weiteren nehmen durch die Verminderung des Hämatokrit-Werts die Blutviskosität und der periphere Widerstand zu Beginn einer Operation ab, sodass der venöse Rückstrom zum Herzen zunimmt. Die Zunahme des Schlagvolumens und des Herzzeitvolumens führen zu einer besseren Durchblutung der Organe, womit auch die koronare Perfusion ansteigt [29, 31].

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Myokardfunktion von kardiochirurgischen PatientenInnen, auch bei einem Abfall des Hämatokrit-Werts auf 30 % durch ANH nicht beeinträchtigt ist [29, 37].

### 1.2.1.2 Durchführung

Für die ANH können Eigenblutprodukte direkt präoperativ entnommen werden. Das dafür gewonnene Blutvolumen wird durch eine Ersatz-Flüssigkeit (kristalloide und/ oder kolloidale Lösungen) gleichen Volumens ersetzt, sodass eine Normovolämie (Blutvolumen im Normbereich) aufrechterhalten werden kann. Um die Gerinnungsaktivität und Thrombozytenfunktion nicht zu stören, darf die Blutkonserve nur bei Zimmertemperatur bis zu sechs Stunden gelagert werden. Ein AB0-Identitätstest muss nicht durchgeführt werden, wenn die Reservoirbeutel unmittelbar neben den Patient aufbewahrt werden und wenn zwischen der Entnahme und der Retransfusion kein personeller Wechsel stattfindet. Diese Regeln gelten auch für alle anderen autologen Transfusionsverfahren [10, 29-30].

Das zuvor entnommene Blutvolumen kann dem/ der PatientenIn intra- oder postoperativ retransfundiert werden, wenn der Hämoglobin- und/ oder der Hämatokrit-Wert durch die Blutung grenzwertig herabgesunken ist sowie wenn andere Transfusionskriterien bestehen. Dafür ist es jedoch wesentlich, dass regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden und vor allem folgende Parameter überwacht werden [10, 29-31]:

- Hämoglobin/ Hämatokrit-Werte
- Elektrolyte
- Blutgasanalysen
- Gerinnungsfaktoren

Derzeit besteht kein allgemeiner, international akzeptierter Standard für die akute normovolämische Hämodilution. Über das Ausmaß der Hämodilution und Größe des Ziel-Hämatokrits gibt es zudem keine einheitliche Meinung [10].

Die Kontraindikationen entsprechen denen der präoperativen Eigenblutspende [10] [Abb. 5].

### **1.3 Zielsetzung der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss akuter ANH auf die Wirkstärke der neuromuskulären Blocker aufzuzeigen. Aus der bisherigen Literatur ist bekannt, dass unter Verwendung der ANH die Potenz einiger peripherer Muskelrelaxantien zunimmt, dies soll nun anhand der Gegenüberstellung von derzeitigen wissenschaftlichen Publikationen genauer untersucht werden.

## 2 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit ist eine Literaturrecherche. Eine ausführliche retrospektive Analyse der relevanten medizinischen Fachliteratur zum Thema stellt den Inhalt dieser Diplomarbeit dar. Für den ersten Teil der Arbeit wurden sowohl einschlägige Fachbücher als auch elektronische Datenbanken verwendet – hierfür wurden deutsch- und englischsprachige Artikel gesucht, die sich mit dem Thema der akuten normovolämischen Hämodilution und Pharmakodynamik bzw. Pharmakokinetik von Muskelrelaxantien befassen.

Um den aktuellen Standpunkt der Forschung in Bezug auf das Zusammenwirken akuter normovolämischer Hämodilution und Muskelrelaxantien aufzuzeigen, welches das Hauptthema dieser Arbeit darstellt, wurde als Hauptbezugsquelle die Meta-Datenbank PubMed herangezogen. Darin wurde in verschiedensten Kombinationen mit folgenden Schlagwörtern gesucht: acute normovolaemic haemodilution bzw. acute normovolemic hemodilution und acute isovola(e)mic hae(e)modilution, neuromuscular blocking drugs (agents), muscle relaxants, tubocurarine, suxamethonium, succinylcholine, pancuronium, vecuronium, rocuronium, atracurium und cisatracurium.

Am Anfang des Ergebnisteils findet sich eine allgemeine Zusammenfassung zu speziellen pharmakologischen Eigenschaften ausgewählter Muskelrelaxantien, die in den jeweiligen Studien untersucht wurden. Dazu wurden Informationen aus aktuellen Lehrbüchern und Pubmed verwendet. Im Anschluss wurden die Inhalte der relevanten Publikationen zum Thema zusammengefasst und gegenübergestellt.

Es wird anschließend diskutiert, welche möglichen Ursachen bei Wirkstärke-Veränderungen von Muskelrelaxantien mit ANH eine Rolle spielen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Pharmakologische Eigenschaften studienbezogener Muskelrelaxantien

#### 3.1.1 Succinylcholin

Succinylcholin, auch Suxamethonium genannt, ist derzeit das einzige therapeutisch eingesetzte depolarisierende Muskelrelaxans. Es besteht aus zwei Acetylcholin-Molekülen [6-7]. Obwohl diese Substanz viele Nebenwirkungen auf das autonome Nervensystem besitzt, wird es aufgrund seiner sehr kurzen Anschlagzeit und Wirkdauer vor allem zur Rapid Sequence Induction (Blitzintubation), zur schnellen Sicherung der Atemwege, eingesetzt. Solch eine Narkoseeinleitung ist z.B. bei einer Sectio oder bei PatientInnen mit Magenentleerungsstörungen von Bedeutung [9].

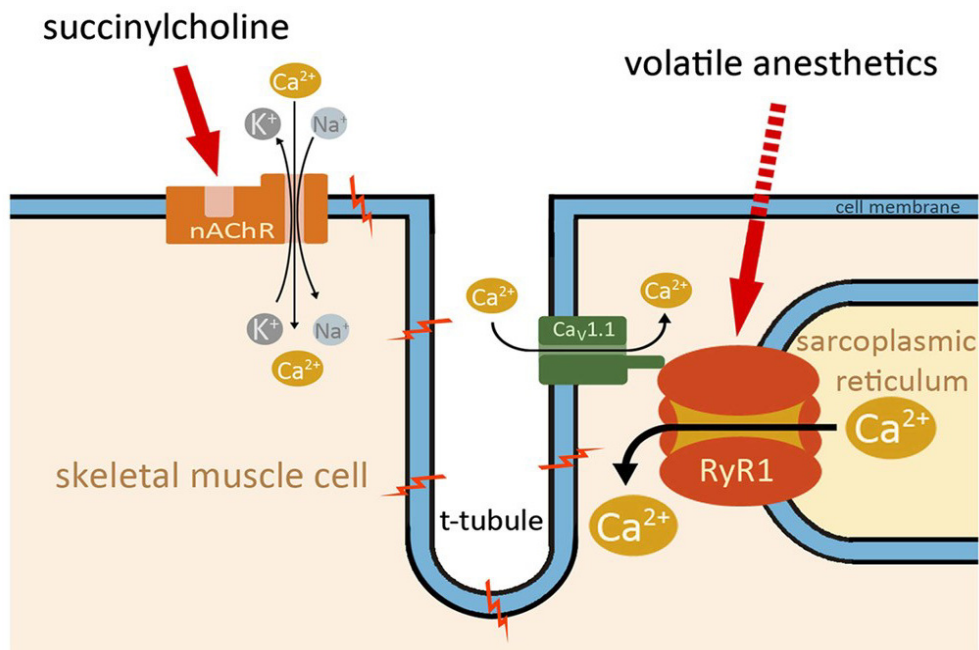
Das Succinylcholin, welches auch intramuskulär verabreicht werden kann, wird nach seiner Applikation sehr schnell und in großen Mengen durch Plasmacholinesterase hydrolysiert, sodass nur 10 % des Wirkstoffes an die Rezeptoren gelangen. Sein Spaltprodukt ist das Succinylmonocholin, welches weiter zu Cholin und Succinat zerfällt [6-7, 9-10].

Fang et al. wiesen nach, dass Succinylcholin die Wirkstärke von Atracurium abschwächt und damit die neuromuskuläre Blockade aufhebt [38].

Weitere wichtige Eigenschaften, der Wirkmechanismus, die Nebenwirkungen sowie Kontraindikationen des depolarisierenden Muskelrelaxans wurden in der Einleitung dieser Arbeit ausführlich beschrieben [**Tab. 1**].

Laut der Studie von Schuster et al. wirkt Succinylcholin als stützender Faktor zu Beginn einer malignen Hyperthermie [39], zudem berichten Klingler et al. in ihrer Studie davon, dass Succinylcholin Auslöser für eine maligne Hyperthermie ist [40].

Dabei ist eine unkontrollierte  $\text{Ca}^{2+}$  Freisetzung für die Entstehung einer malignen Hyperthermie verantwortlich. Unter der volatilen Anästhesie kommt es zur Stimulation der  $\text{Ca}^{2+}$  Freisetzung über RyR1-Kanäle in der Membran des sarcoplasmatischen Reticulums in die Skelettmuskulatur. Succinylcholin bedingt dies indirekt über nikotinerge Rezeptoren der Skelettmuskulatur [40] [Abb. 6].



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung der Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  im Skelettmuskel unter volatiler Anästhesie [40]

### 3.1.2 Pancuroniumbromid

Pancuronium ist ein biquartinäres Steroidrelaxans, das aufgrund seiner chemischen Struktur auch an muskarinergen Rezeptoren des Herzmuskels wirkt. Die Herzfrequenz und der Blutdruck können durch Pancuronium gesteigert werden, eine Histaminausschüttung ist hingegen selten [9-10].

Mutschler et al. beschrieben den bevorzugten Einsatz von Pancuronium in der Herzchirurgie. Außerdem kommt es vor allem bei Risiko- und SchockpatientInnen zum Einsatz [6, 9].

### **3.1.3 Vecuronium**

Vecuronium ist ein monoquartäres Pancuronium-Derivat mit einer mittleren Wirkdauer und einer kurzen Anschlagzeit von zwei bis vier Minuten (bei zweifachen ED<sub>95</sub>) [6, 9].

Bekannt ist, dass Vecuronium, welches lediglich ein quarternäres Amin-Zentrum besitzt, im Gegensatz zu Pancuronium lipophiler ist, wodurch es nicht vagolytisch wirkt. Vecuronium, das eine hochspezifische Wirkung auf Acetylcholin-Rezeptoren an der motorischen Endplatte besitzt, wirkt zudem kaum an anderen Rezeptoren des vegetativen Nervensystems. Auch eine Histaminausschüttung im Körper wurde nur sehr selten beobachtet [9].

In einer Studie von Pasko-Majewska et al. wurde der Wirkeintritt von Vecuronium, Cisatracurium und Atracurium untersucht. Dabei zeigte sich, dass Vecuronium von allen dreien den schnellsten Wirkeintritt hat [41]

Es wird hauptsächlich über die Leber und nur im geringen Ausmaß unverändert über die Niere ausgeschieden. Der 3-Hydroxy-Metabolit kann ebenfalls relaxierend wirken und bei Niereninsuffizienz kumulieren [42].

Chowdhry et al. (2012) berichten in ihrer Studie, dass unter der Gabe von Vecuronium eine Anaphylaxie eingetreten sei; generell kommt dies nur sehr selten vor [43].

### 3.1.4 Rocuronium

Rocuronium, ebenfalls ein mittellangwirkendes Steroidrelaxans, unterscheidet sich an drei Positionen des Steroidgerüsts von Vecuronium und besitzt eine Wirkdauer von ca. 40 bis 45 min. Es besitzt mit 60-90 s die deutlich kürzeste Anschlagzeit unter den nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien [44, 45]. Verglichen mit Vecuronium hat Rocuronium demnach eine weniger potente Wirkung. Dieses Muskelrelaxans wird vorwiegend unverändert hepatisch ausgeschieden [46]. Es ist zudem nur gering thermisch stabil [47].

Wie Succinylcholin wird auch Rocuronium wegen des kurzen Wirkungseintritts für Blitzintubationen (Rapid Sequence Induction) eingesetzt [47]. Solch ein Eingriff erfordert jedoch eine höhere Intubationsdosis, sodass man mit einer längeren Wirkdauer rechnen muss, eine Tatsache, die bei aspirationsgefährdeten PatientenInnen gefährlich werden kann [9]. Da Rocuronium durch Sugammadex sofort inaktiviert werden kann, kommt es dennoch vor allem bei kurzen Eingriffen zum Einsatz [7, 9].

Jung et al. (2014) konnten mit ihrer Studie nachweisen, dass Rocuronium den Wirkeintritt von Cisatracurium deutlich verkürzen kann, wenn man es 3 Minuten vor der Cisatracurium Gabe verabreicht [48].

Blobner et al. beschreiben, dass Rocuronium erst ab einer fünffachen  $ED_{95}$  vagolytisch wirken und somit Tachykardien auslösen kann. Von 50 % der beobachteten PatientenInnen wurden außerdem Schmerzen an der Injektionsstelle angegeben [9].

In der Literatur wurden zudem Fälle von Anaphylaxie nach Gabe von Rocuronium berichtet [49,50].

### 3.1.5 Atracuriumbesilat

Atracurium, welches ein Benzylisochinolin-Derivat darstellt, ist ein Gemisch aus zehn Stereoisomeren [4, 6, 9] und ist chemisch gesehen ein Ester [4]. Seine Wirkung beginnt nach i.v. Gabe innerhalb von zwei bis drei Minuten [9].

Im Gegensatz zu allen vorher genannten Muskelrelaxantien, erfolgt der Abbau des Atracuriums nicht enzymgebunden, sondern chemisch durch Esterspaltung (unabhängig von der Pseudocholinesterase) und über einen Spontanzerfall, über die sog. Hoffmann-Eliminierung [5].

Die Histaminfreisetzung ist eine typische Nebenwirkung des Atracurium [51]. Nach Blobner et al. wird der Histamin-Spiegel bei Verabreichung von ca. 0,6 mg/kgKG Atracurium über fünf Sekunden durchschnittlich verdoppelt. Solch eine Histaminfreisetzung kann mittels Dosisreduktion sowie langsamerer Applikation verhindert werden [9].

Auch von Atracurium wurden Fälle in der Literatur beschrieben, die von einer Anaphylaxie nach Gabe dieses Muskelrelaxans berichten [52-53].

Anhand der Studie von Hui et al. konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung von Atracurium bei weiblichen Personen einen wesentlich schnelleren Wirkeintritt besitzt als bei männlichen [54].

In einer Studie von El-Kasaby et al., in der Cisatracurium und Atracurium mit einander verglichen wurde, konnte gezeigt werden, dass Atracurium ein effektiverer neuromuskulärer Blocker als Cisatracurium ist [51].

Magnesium kann den Wirkeintritt von Atracurium deutlich verkürzen und dessen Wirkdauer verlängern [55].

### 3.1.6 Cisatracuriumbesilat

Das Benzylisochinolinum Cisatracurium ist nur eines der zehn Stereoisomere des Atracuriums und macht lediglich 15 % des Atracuriumgemisches aus [56].

Stereoisomere besitzen Unterschiede in der räumlichen Anordnung bestimmter Molekülstrukturen, wodurch sie sich hinsichtlich des pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Verhaltens unterscheiden [6].

Obwohl dieses Muskelrelaxans im Vergleich zu seinem Vorgänger eine kürzere Anschlagzeit besitzt, hat es laut aktuellen Studien eine 4 bis 5-fach höhere Potenz [9, 57-58]. So kann es auch in niedrigen Dosen ausreichend muskelrelaxierend wirken. Nach der Metabolisation von Cisatracurium fallen deutlich weniger Spaltprodukt an Laudanosin im Vergleich zu Atracurium an [9, 58]. Neue Erkenntnisse zeigen, dass Cisatracurium auch bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet werden kann, jedoch muss eine gewichtsadaptierte Dosis verabreicht werden [59]. In der Literatur wurde zudem beschrieben, dass durch die Verabreichung von niedrigeren Dosen die Neigung zur Histaminfreisetzung deutlich gesenkt wird [51, 57]. Zudem zeigt Cisatracurium einen schnelleren Wirkeintritt unter zusätzlicher Anwendung von Magnesium [54]. Ketamin beschleunigt ebenfalls den Wirkeintritt von Cisatracurium [60].

Der Abbau des Cisatracurium erfolgt im Gegensatz zu seinem Vorgänger nicht über den unspezifischen Plasma-Esterasen-Hydrolyse-Weg sondern verläuft nur über den Hofmann-Eliminationsweg [46]. Eine Kumulation kann auch nach Verabreichung von Repetitionsdosen ausgeschlossen werden [9, 61-62].

In der Studie von Sagir et al. konnte gezeigt werden, dass nach Ausschleichen der Dosis von Cisatracurium die Phase für z.B. visuelle Störungen deutlich verkürzt ist [45].

Des Weiteren zeigen sich nach einer Verabreichung von Cisatracurium keine Nebenwirkungen am Herz-Kreislauf-System. Eine Studie hat gezeigt, dass der Histaminspiegel und die hämodynamischen Parameter auch bei Verabreichung der achtfachen ED<sub>95</sub> unverändert bleiben [9, 63].

Cisatracuriumbesilat wird in der Literatur bei Leber- und Niereninsuffizienz als Muskelrelaxans der ersten Wahl eingesetzt, denn eine Dosisanpassung bei Funktionsstörungen dieser Organe ist nicht erforderlich [6, 9].

**Tabelle 2:** Klinisch pharmakologische Daten nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien [9]  
 (<sup>1</sup>nach i.v. Injektion der zweifachen ED<sub>95</sub>)

	Atra- curium	Cisatra- curium	Miva- curium	Pancu- ronium	Vecu- ronium	Rocu- ronium
<b>ED<sub>95</sub></b> <b>[mg/kgKG]</b>	0,25	0,05	0,08	0,06	0,05	0,3
<b>Intubationsdosis</b> <b>[mg/kgKG]</b>	0,5	0,1-0,15	0,2-0,25	0,08-0,1	0,08-0,1	0,45-0,6
<b>Repetitionsdosis</b> <b>[mg/kgKG]</b>	0,15-0,2	0,02-0,03	ca. 0,05	0,02-0,03	0,02- 0,03	0,1-0,2
<b>Anschlagzeit<sup>1</sup></b> <b>[min]</b>	2,0 ± 0,8	3,5 ± 1,5	3,3 ± 1	3,5 ± 1,5	2,4±0,7	1,8±0,5
<b>DUR25%<sup>1</sup></b> <b>[min]</b>	39 ± 6	45 ± 9	17 ± 3	100 ± 30	35±5	41±7
<b>Erholungsindex<sup>1</sup></b> <b>[min]</b>	12 ± 5	13 ± 2	7 ± 2	40 ± 15	13 ± 5	10 ± 5
<b>Eliminationshalbwertszeit</b> <b>[min]</b>	20 ± 3	22 ± 3	2 ± 1	130 ± 25	70 ± 20	88 ± 18
<b>Vdss</b> <b>[ml/kgKG]</b>	120 ± 19	144 ± 34	290 ± 200	190 ± 90	244 ± 38	184 ± 41
<b>Clearance</b> <b>[ml/kgKG/min]</b>	5,6 ± 0,6	5,3 ± 1,2	80 ± 40	1,4 ± 0,5	5,2 ± 1	2,8 ± 0,6

### **3.2 Kurzer Überblick über die einbezogenen Studien und deren Aufbau**

Schuh untersuchte mit seiner Studie: „Influence of haemodilution on the potency of neuromuscular blocking drugs“ (1981) den Einfluss der normovolämischen Hämodilution auf die Potenz von Muskelrelaxantien. Hierbei wurde nach dem Vorbild von Ariens die kumulative Dosis-Wirkungskurve von Suxamethonium (Succinylcholin), Pancuronium und Tubocurarin in einem Kollektiv von 45 PatientenInnen unter allgemeiner Anästhesie bei einer maximalen elektrischen Stimulation (100-120 V, 0,2 ms, 0,2 Hz) des Nervus ulnaris untersucht. Dazu wurden zunächst bei 28 PatientenInnen 1000 ml Blut vor dem operativen Eingriff entnommen und durch Dextran 40 (Rheomacrodex 10%-ig) ersetzt. Die Kontrollgruppe bestand aus 17 PatientenInnen, jene die keine Hämodilution erhielten. Unter Verwendung der Standard-Labormessungen erfolgte die Analyse [64].

In der Studie von Xue et al. (1997) „Pharmacokinetics of vecuronium during acute isovolaemic haemodilution“ wurde der Effekt der isovolämischen Hämodilution auf die Pharmakokinetik des Vecuronium evaluiert. Die Hauptgruppe, die eine Hämodilution während ihres operativen Eingriffes erfuhr, bestand aus 13 PatientenInnen, bei denen vermutet wurde, dass sie mehr als 600 ml Blutverlust während der Operation haben. Ausgeschlossen wurden PatientenInnen mit einer pulmonalen oder kardialen Erkrankung sowie all jene mit Anämie (jeglicher Art). Auch die Kontrollgruppe umfasste 13 Personen, die keine Hämodilution erhielten. Das Alter der eingeschlossenen PatientenInnen lag zwischen 18 und 39 Jahren. Unter folgender Allgemeinanästhesie erfolgte der chirurgische Eingriff: Thiopenton (4-6 mg/kg) und Fentanyl (2-4 µg/kg) i.v., zur Aufrechterhaltung Enfluran und 60 % Distickstoffoxid. Die Hämodilution erfolgte über einen venösen Zugang und der i.v. Gabe von Ringerlösung mit 6 %-igen Dextran, während das gesamte Zellvolumen von 45 % auf 28,1 % und die Hämoglobinkonzentration von 14,7 g/dl auf 9,1 g/dl vermindert wurde. Nach der Verabreichung eines Bolus von 100 µg/kg Vecuronium erfolgte die Messung der

Plasmakonzentration von Vecuronium über 5 Stunden (je 4 ml Blut, einmal vor der Gabe, dann 1, 3, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 und 300 min danach), mittels einer improvisierten Fluoreszenzmessung.

Die Körpertemperatur der Patienten lag zwischen 36 und 37 °C [65].

In einer weiteren Studie (2000) von Xue et al. „Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response and time-course of action of atracurium“ wurde der Einfluss der akuten normovolämischen Hämodilution auf die Dosis-Wirkung ( $ED_{50}$ ,  $ED_{90}$ ,  $ED_{95}$ ) und den zeitlichen Verlauf des Atracurium evaluiert. Sowohl die Hauptgruppe (erhielten eine Hämodilution) als auch die Kontrollgruppe fasste jeweils 25 PatientenInnen. Alle in diese Studie eingeschlossenen Personen wiesen einen ASA Grad 1 (normal gesunde Person) auf und waren zwischen 18 und 54 Jahre alt. In der Hauptgruppe wurde ein Blutverlust während des operativen Eingriffes von über 600 ml und in der Kontrollgruppe von bis zu maximal 200 ml angenommen. Wie in der zuvor beschriebenen Studie von Xue et al. erfolgte auch hier die Allgemeinanästhesie mit: Thiopenton (4-6 mg/kg) und Fentanyl (2-4 µg/kg) i.v., zur Aufrechterhaltung Enfluran und 60 % Distickstoffoxid. Die Hämodilution erfolgte über einen venösen Zugang und der i.v. Gabe von Ringerlösung mit 6 %-igen Dextran, während der Hämatokrit von 45,1 % auf 25,8 % und die Hämoglobinkonzentration von 14,7 g/dl auf 9,1 g/dl vermindert wurde. 15-20 min nach erfolgter Allgemeinanästhesie in der Hauptgruppe wurden 12-15 ml/kg Blut (etwa 20 % des Gesamtblutvolumens) aus der Cubita (venös) entnommen. Die Gesamtdosis von 150 µg/kg Atracurium wurde in vier Einzeldosen verabreicht. Zum Zeitpunkt einer stabilen Anästhesie erfolgte die Messung der neuromuskulären Funktion mittels eines Beschleunigungsmessers. Die Stimulation des Nervus ulnaris erfolgte dabei mit der TOF (Train-of-Four) Methode über Elektroden an der Hautoberfläche. Die Impulsabgabe erfolgte alle 12s mit einer Impulswelle von 2 Hz über eine Dauer von von 0,2 ms. Die erste TOF Stimulation wurde als Maß für die Variabel Pharmakodynamik verwendet [66].

Dahaba et al. analysierten in ihrer Studie „Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response relationship, time-course of action and pharmacokinetics of rocuronium bromide“ (2006) den Effekt der Hämodilution auf

die Pharmakologie von Rocuronium. Dabei verwendeten sie zwei Studiengruppen (die eine erhielt während dem chirurgischen Eingriff eine Hämodilution, die Kontrollgruppe nicht) zu je 28 PatientenInnen, an zwei unterschiedlichen medizinischen Zentren. Alle eingeschlossenen Personen wiesen einen ASA Grad 1-3 auf. Ausgeschlossen wurden PatientenInnen mit einer neuromuskulären Erkrankung, Arthritis, einem Hämoglobin unter 12 g/dl, einem Body-Mass-Index von unter 20 bzw. über 26 kg/m<sup>2</sup> oder jene die Medikamente einnehmen, welche ebenfalls einen neuromuskulären Einfluss besitzen. Als Prämedikation eine Stunde vor der Operation erhielten alle PatientenInnen Midazolam 3,75-7,5 mg (oral). Die Allgemeinanästhesie erfolgte mit Fentanyl 1,5 µg/kg und Propofol 2-3 mg/kg, unter Verwendung des Muskelrelaxans erfolgt die tracheale Intubation. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie verwendete man 100-150 µg/kg/min Propofol und 0,1-0,3 µg/kg/min Remifentanyl. Nach erfolgter Anästhesie wurde eine Blutmenge von 15 mg/kg (etwa 20 % des Gesamtblutvolumens) entnommen und durch eine 6 % HES-Lösung gleichen Volumens mittels 130/0,4 Infusion ersetzt. Die Aufbereitung des entnommenen Blutes erfolgte unter Verwendung der zuvor im Einleitungsteil beschriebenen maschinellen Autotransfusion. Am Ende des operativen Eingriffes erfolgte die Retransfusion des Blutes. Die Gabe von Rocuronium erfolgte über sechs Einzeldosen von 50 µg/kg. Eine Gesamtdosis von 300 µg/kg Rocuronium wurde erzielt. Die neuromuskuläre Blockade des M. adductor pollicis wurde mittels Relaxometer bestimmt. Die Stimulation des N. ulnaris erfolgte mit Hilfe der TOF-Methode mit 2 Hz über 2 s in 12 s Intervall. Die Körpertemperatur wurde über 36 °C, die Temperatur der Haut über 32 °C gehalten.

Für die Bestimmung der Pharmakokinetik erfolgte nach Einleitung der Anästhesie und der Blutentnahme (15 ml/kg) sowie das Ersetzen dieses Blutvolumens durch HES-Lösung die Einmaldosis Applikation von 600 µg/kg Rocuronium. Im Abstand von 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 min nach Gabe von Rocuronium sowie nach weiteren 30 und 180 min erfolgte die Blutabnahme von 5 ml [67].

In einer weiteren Studie „Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response relationship and time course of action of cisatracurium besylate“ von Dahaba et al. (2007) wurde der Einfluss der Hämodilution auf die Potenz von Cisatracurium untersucht. Dafür wurde eine Hauptgruppe (inkludiert all jene die

eine Hämodilution erhielten) bestehend aus 60 PatientenInnen mit einer Kontrollgruppe von 10 PatientenInnen analysiert. Wie auch in der zuvor erläuterten Studie von Dahaba et al. wurden auch hier nur Personen eingeschlossen, die einen ASA Grad 1-3 aufwiesen; ausgeschlossen wurden PatientenInnen mit einer neuromuskulären Erkrankung, Arthritis, einem Hämoglobin unter 12 g/dl, einem Body-Mass-Index von unter 20 bzw. über 26 kg/m<sup>2</sup> oder jene die Medikamente einnehmen, welche ebenfalls einen neuromuskulären Einfluss besitzen. Unter lokaler Anästhesie wurde zunächst ein arterieller Zugang (A. radialis) gelegt und darüber Blut entnommen. Sowohl vor als auch nach der Einleitung der Allgemeinanästhesie (Fentanyl 1,5 µg/kg und Propofol 2-3 mg/kg) erfolgte darüber die Bestimmung des Hämatokrit und des Hämoglobins sowie das Plasmaeiweiß. Nach Anlage eines venösen Zuganges (Cubita) erfolgte darüber eine Blutabnahme von 15 ml/kg (etwas 20 % des Gesamtblutvolumens) welches durch eine 6 %-ige HES-Lösung gleichen Volumens mittels 130/0,4 Infusion ersetzt wurde. Auch hier erfolgte die jeweilige Aufbereitung des entnommenen Blutes unter Verwendung der zuvor im Einleitungsteil beschriebenen maschinellen Autotransfusion. Zur Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden 100-150 µg/kg/min Propofol und 0,1-0,3 µg/kg/min Remifentanyl verwendet. Cisatracurium wurde in drei Einzeldosen (30, 40, 50 µg/kg) verabreicht, bis eine Gesamtdosis von 100 µg/kg erreicht wurde. Die Körpertemperatur wurde während des Eingriffes über 36 °C, die Temperatur der Haut über 32 °C gehalten. Mit dem Relaxometer wurde die neuromuskuläre Blockade des M. adductor pollicis bestimmt. Die Stimulation des N. ulnaris erfolgte mit Hilfe der TOF-Methode mit 2 Hz über 2 s in 12 s Intervall. Die Analyse erfolgte dann sowohl geschlechtsspezifisch als auch entsprechend dem ASA Grad [68].

Bei der vor kurzen publizierten Studie von Dahaba et al. „Influence of acute normovolemic hemodilution on the pharmacokinetics of cisatracurium besylate“ (2013) welche den Einfluss der normovolämischen Hämodilution auf die Pharmakokinetik des Cisatracurium untersucht, handelt es sich um eine randomisierte Studie die beide Geschlechter gleichermaßen analysiert. In diese Studie wurden 40 Personen mit einem ASA Grad 1-3 und einem Alter zwischen 18-60 Jahren eingeschlossen. Unter Verwendung einer Allgemeinanästhesie

wurden verschiedene Operationen einbezogen, bei denen mit einem Blutverlust von mehr als 600 ml gerechnet wurde und die ANH in der Hauptgruppe zur Anwendung kam. Ausgeschlossen wurden PatientenInnen mit einem Hämoglobin-Wert < 12 g/dl, einem Body-Mass-Index von < 18,5 oder > 29,9 kg/m<sup>2</sup> sowie PatientenInnen die Medikamente einnehmen, welche mit Cisatracurium interagieren. Unter lokaler Anästhesie erfolgt noch vor der Allgemeinanästhesie das legen eines arteriellen Zuganges (A. radialis) um vor und nach der ANH folgende Laborparameter zu bestimmen: arterielles Hämoglobin, Hämatokrit, Gesamt- Plasmaproteine, Albumin, Calcium und Kalium. 15 ml/kg Blut wurden über die Cubita (etwas 20 % des gesamten Blutvolumens) entnommen und durch eine HES-Lösung vom gleichen Volumen ersetzt. Für die tracheale Intubation erhielten alle PatientenInnen eine Einmaldosis von Cistracurium (Bolus 100 µg/kg). Im Abstand von 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 300 min nach Gabe von Cisatracurium erfolgte die Blutabnahme von 3 ml. Nach jeder Blutabnahme wurde die entnommene Menge für 5 min auf Eis gegeben. Nach Sammlung und Aufbereitung der einzelnen Blutentnahmen unter Verwendung der Farnec et al. Methode erfolgte die Fluoreszenzanalyse bei 240/320 nm der Proben mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatograph. Während des operativen Eingriffes wurde die Körpertemperatur auf über 36 °C und die Hauttemperatur des/ der PatientenInnen auf über 32 °C gehalten [69].

### **3.3 Periphere Muskelrelaxantien und ANH**

Da die akute normovolämische Hämodilution während eines chirurgischen Eingriffes zur Veränderung der hämodynamischen Laborparameter (Verminderung des Hämatokrits sowie der Plasmaproteine) führt, wird angenommen, dass dadurch die Wirkung von Medikamenten, die während eines chirurgischen Eingriffes eingesetzt werden, beeinflusst wird [4].

Die folgende Tabelle, entnommen aus einer Studie von Xue et al., zeigt wichtige Laborwerte, die aufgrund der ANH beeinflusst wurden. Alle anderen relevanten Studien zeigen ähnliche Ergebnisse [66].

**Tabelle 3:** Einfluss der ANH auf ausgewählte Laborparameter [66]

	ANH-Gruppe		Kontrollgruppe	
	vor OP	nach OP	vor OP	nach OP
<b>pHa</b>	7.41±0.03	7.43±0.04	7.41±0.02	7.43±0.03
<b>PaCO<sub>2</sub> (kPa)</b>	5.22±0.22	4.51±0.21	5.32±0.18	4.35±0.22
<b>PO<sub>2</sub> (kPa)</b>	12.56±1.11	18.47±1.42	12.55±1.14	19.03±1.68
<b>Hb (g/l)</b>	148.7±12.3	146.5±11.4	147.2±13.7	91.2±5.3
<b>Hct (%)</b>	45.3±5.1	44.6°5.6	45.1±4.3	25.8±2.5
<b>K<sup>+</sup> (mmol/l)</b>	4.2±0.4	3.9±0.3	4.3±0.2	3.3±0.2
<b>Na<sup>+</sup> (mmol/l)</b>	143.2±2.3	145.3±2.0	144.1±2.6	145.8±2.5
<b>Cl (mmol/l)</b>	105.4±1.6	108.3±1.2	105.4±2.5	115.1±2.8
<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/l)</b>	1.11±0.02	0.98±0.03	1.09±0.03	0.91±0.03
<b>TPP (g/l)</b>	64.5±7.8	62.3±8.6	65.5±10.2	40.2±8.6
<b>Alb (g/l)</b>	42.2±4.1	39.5±3.8	42.5±3.3	26.7±3.3

In den analysierten Studien wurde die Wirkstärke, die Wirkdauer, die Erholungsparameter sowie die Teilprozesse der Pharmakokinetik wie die Verteilung und die Elimination der Muskelrelaxantien untersucht. All diese Studien zeigen ähnliche Ergebnisse.

So scheint die ANH die Wirkung der Muskelrelaxantien zu verstärken, jedoch nicht bei Cisatracurium. Um die gleiche Muskelblockade wie unter normalen Bedingungen zu erzielen, muss bei Operationen mit einer ANH eine Dosisreduktion der Muskelrelaxantien vorgenommen werden. Bei Cisatracurium ist dies nicht erforderlich [68].

### 3. 3. 1 Der Einfluss der ANH auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung und der zeitlichen Wirkungs-Verlauf von Muskelrelaxantien

Um die Dosis-Wirkungs-Beziehung zu untersuchen werden in der Regel Dosis-Wirkungs-Kurven verwendet. Anhand solcher Kurven können folgende Größen eines Medikaments eruiert werden [7]:

- Wirkstärke
- Maximaleffekt
- Steilheit der Kurve

Zumeist wurden dabei Dosis-Wirkungs-Kurven nach Donlon verwendet [67-68, 70-71]. Die Single-Dosis-Methode wurde bei Bolus-Untersuchungen, die kumulative Methode nach Donlon bei Verabreichung von Repetitionsdosen angewandt.

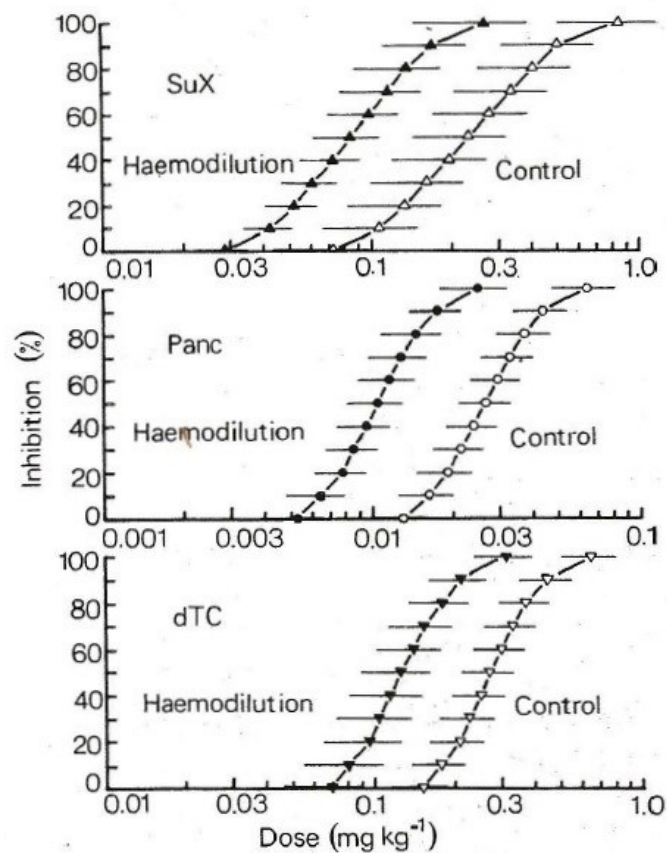
Die Kurven wurden dabei jeweils nach Abschluss der Messung neuromuskulärer Funktionen anhand gefundener Effekte sowie der verabreichten Dosen durch semilogarithmische Regressionsanalysen ermittelt [67-68, 70-71].

Auf der x-Achse der Kurve wurden die Logarithmen der Dosiswerte, auf der y-Achse die Hemmung der Kontraktionskraft in % des Kontrollwertes (der Wert vor Gabe des Relaxans) aufgetragen [**Abb. 8**]. Aus den erhaltenen Regressionsgeraden, welche sowohl ANH- als auch die Kontrollgruppe repräsentieren, wurden die Werte für  $ED_{50}$ ,  $ED_{90}$  und  $ED_{95}$  ermittelt. Diese Werte bezeichnen nun die effektive Dosis für eine 50 %-ige, 90 %-ige und 95 %-ige Muskelblockade [9, 10, 67-68, 70-71].

Die Dosis-Wirkungs-Kurve des Succinylcholin, des Pancuronium, des D-Tubocurarin, des Atracurium und des Rocuronium zeigte nach Anwendung der ANH eine Linksverschiebung. Eine solche Linksverschiebung der Kurve deutet auf eine Potenzsteigerung der genannten Muskelrelaxantien hin [6-7, 64, 66-67].

Eine Potenzsteigerung korreliert zudem mit dem Abfall der effektiven Dosen  $ED_{50}$ ,  $ED_{90}$  und  $ED_{95}$ . In den verwendeten Studien fielen diese Werte für die oben genannten Substanzen deutlich ab [6-7, 9, 64, 66-67].

Am Beispiel der nachfolgend dargestellten kumulativen Dosis-Wirkungskurve der Studie von Schuh (1981), lässt sich der Vergleich zwischen den beiden Gruppen (mit Hämodilution und ohne) diesbezüglich leicht veranschaulichen [64]:



**Abb. 7:** Kumulative Dosis-Wirkungskurven von Suxamethonium, Pancuronium und D-Tubocurarine [64]

Die Potenzierungen der Wirkstärken der untersuchten Muskelrelaxantien durch ANH im Vergleich zu den jeweiligen Kontroll-Gruppen bezogen auf die ED<sub>50</sub>-Werte wurden in der folgenden Tabelle zusammengefasst [64-67].

**Tabelle 4:** ED<sub>50</sub> Wirkungsverstärkung [64-67]

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>N</b>	<b>Methode</b>	<b>Muskelrelaxans</b>	<b>Potenz</b>
<b>Schuh FT</b>	1981	6-9	kumulativ	Succinylcholin	64
<b>Schuh FT</b>	1981	6-9	kumulativ	Pancuronium	60
<b>Schuh FT</b>	1981	6-9	kumulativ	Tubocurarin	53
<b>Xue et al.</b>	1997	13	Bolus	Vecuronium	22
<b>Xue et al.</b>	2000	25	kumulativ	Atracurium	25
<b>Dahaba et al.</b>	2006	14	kumulativ	Rocuronium	28

Das Maß, welches die Dosisbereiche zwischen Eintritt und Maximum der Wirkung bezeichnet, ist die Anstiegssteilheit [72]. Jedoch zeigen die Steigungen der Kurven innerhalb der betrachteten Studien keinen eindeutigen Verlauf.

Alle einbezogenen Studien verwendeten für die Ermittlung des zeitlichen Verlaufs der Muskelblockade unterschiedliche Parameter [66-68].

Xue et al. verwendeten für ihre Untersuchungen folgende Variablen [66]:

- Zeit bis zum maximalen Effekt
- Klinische Wirkdauer (die Zeitdauer bis die Muskelkontraktion 25 % des Ausgangswertes wiedererlangt hat)
- Gesamtwirkdauer (die Zeit bis zur 90 %-igen Wiedererlangung der Muskelkraft)
- Intervall 25-75 % (Zeit zwischen 25-75 %-iger Erholung der Muskelkraft)

Xue et al. konnten mit ihren Ergebnissen zeigen, dass die mit Atracurium herbeigeführte neuromuskuläre Blockade bei PatientInnen in der ANH-Gruppe signifikant verlängert ist [66]:

- Zeit bis zum Maximal-Effekt um 25 %
- klinische Wirkdauer um 22 %
- Gesamtwirkdauer um 46 %
- „Intervall“ um 33 %.

Auch Dahaba et al. kamen in ihrer Studie mit Rocuronium zu ähnlichen Ergebnissen wie Xue et al. Dahaba et al. verwendeten folgende Parameter zur Beschreibung des zeitlichen Verlauf der Wirkung des Muskelrelaxans [67]:

- Anschlagzeit: Zeit vom Beginn der Verabreichung der Gesamtdosis bis zur ersten Reizantwort des TOF ( $T_1$ )
- $Dur_{25}$ : Zeit von der letzten Verabreichung der Gesamtdosis bis 25 %-iger  $T_1$ -Erholung
- $Dur_{25-75}$ : Zeit der  $T_1$ -Erholung von 25-75 %
- $Dur_{25-0.8}$ : Zeit von  $T_1$  25 % bis TOF-Ratio 0.8
- $Dur_{0.8}$ : Zeit bis zur TOF-Ratio 0.8

Die Messungen unter Verwendung der vorher genannten Parameter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst [67].

**Tabelle 5: Zeitlicher Wirkungsverlauf des Rocuronium [67]**

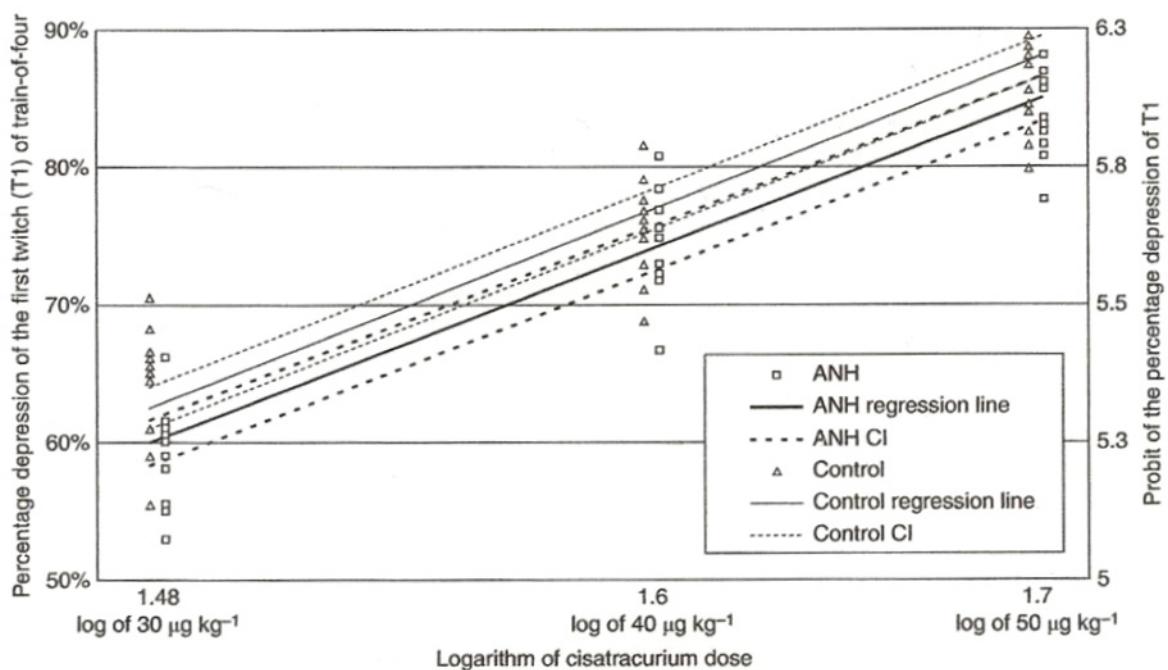
Alle Ergebnisse sind als Mittelwerten angegeben

	Kontrollgruppe (n=14)	ANH Gruppe (n=14)	Signifikanz
<b>Anschlagzeit (min)</b>	12.6 (1.4)	13.0 (2.8)	n.s.
<b><math>Dur_{25}</math> (min)</b>	31.1 (6.6)	39.9 (8.4)	signifikant
<b><math>Dur_{25-75}</math> (min)</b>	12.8 (2.6)	16.0 (5.6)	n.s.
<b><math>Dur_{25-0.8}</math> (min)</b>	20.9 (9.9)	27.2 (6.5)	n.s.
<b><math>Dur_{0.8}</math> (min)</b>	52.1 (15.8)	66.7 (14.2)	signifikant

So zeigt  $Dur_{25}$  z.B. in der ANH-Gruppe eine 28 %-ige Verlängerung [67].

Im Gegensatz zu den bisher genannten Daten, zeigte eine Studie, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung und der zeitliche Wirkungsverlauf des Cisatracurium nach ANH nicht wesentlich beeinflusst werden. Dabei wurde zunächst der  $ED_{50}$ , der  $ED_{90}$  und der  $ED_{95}$ -Werte des Cisatracurium ermittelt. Nach dem sich die PatientenInnen spontan von der Relaxation erholt hatten, wurden die pharmakodynamischen Variablen  $Dur_{25}$ ,  $Dur_{25-75}$ ,  $Dur_{25-0.8}$  und  $Dur_{0.8}$  bestimmt [68].

In der folgenden Abbildung der Dosis-Wirkungs-Kurve des Cisatracurium wurden die Logarithmen der verabreichten Dosen gegen den ersten Zuckungsabfall des TOF ( $T_1$  in %) aufgetragen [68].



**Abbildung 8:** Log Dosis-Probit Kurven des Cisatracurium (95 % Konfidenzintervalle) für die ANH- und Kontrollgruppe [68]

Nach erfolgter Hämodilution kam es zu einer statisch nicht signifikanten Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve [68].

Obwohl die errechneten Cisatracurium ED<sub>50</sub>, ED<sub>90</sub> und ED<sub>95</sub>- Werte durch die ANH etwas stiegen, was auf einen geringen Potenzabfall hinweist, waren auch diese nicht signifikant [Tab. 6].

**Tabelle 6: Cisatracurium ED<sub>50</sub>, ED<sub>90</sub> und ED<sub>95</sub>- Werte [68]**

Alle Ergebnisse sind in Mittelwerten angegeben (Konfidenzintervall 95 %)

	Kontrollgruppe (n=30)	ANH Gruppe (n=30)	Signifikanz
Steigung	5.68 (5.08–6.28)	5.55 (5.04–6.07)	n.s.
ED50 (mg kg <sup>21</sup> )	28.2 (25.3–31)	29.5 (27–32)	n.s.
ED90 (mg kg <sup>21</sup> )	47.6 (44.9–50.3)	50.4 (47.4–53.4)	n.s.
ED95 (mg kg <sup>21</sup> )	55.3 (52.5–58.1)	58.7 (55.3–62)	n.s.

Die nächste Tabelle zeigt, dass auch die Wirkdauer (Dur<sub>25</sub> und Dur<sub>0.8</sub>) sowie der Erholungsgrad (Dur<sub>25-75</sub>, Dur<sub>25-0.8</sub>) des Cisatracurium durch die Hämodilution nicht signifikant beeinflusst wird [68].

**Tabelle 7: Zeitlicher Wirkungsverlauf des Cisatracurium [68]**

Die Ergebnisse sind in Mittelwerten angegeben

	Kontrollgruppe (n=30)	ANH Gruppe (n=30)	Signifikanz
Dur <sub>25</sub> (min)	42.2 (7.6)	40.8 (5.9)	n.s.
Dur <sub>25-75</sub> (min)	12.3 (2.6)	11.9 (2.2)	n.s.
Dur <sub>25-0.8</sub> (min)	24.3 (7.6)	23.9 (8.1)	n.s.
Dur <sub>0.8</sub> (min)	66.5 (10.7)	64.7 (8.4)	n.s.

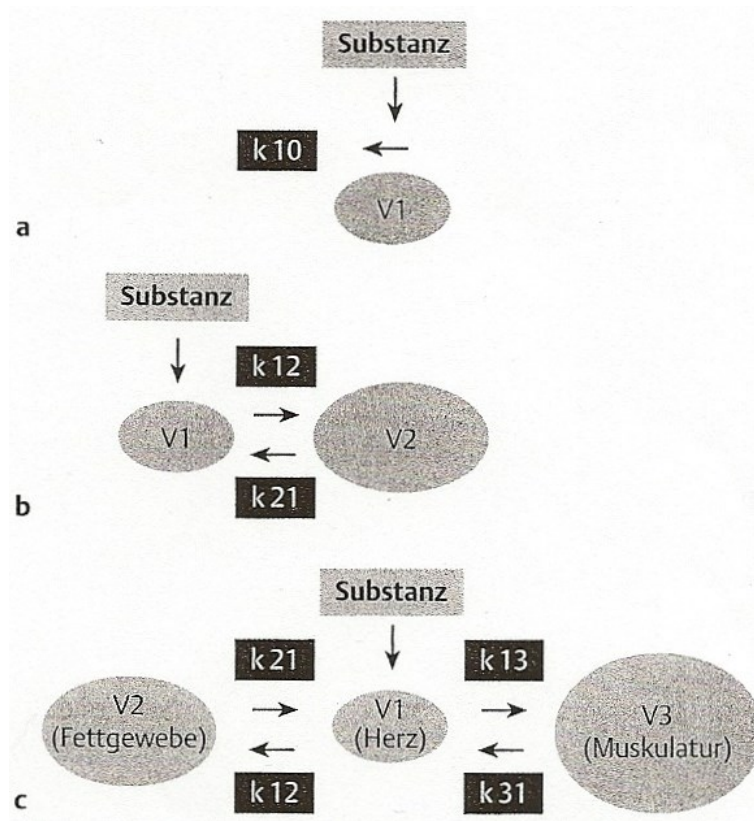
Dahaba et al. fanden somit heraus, dass die Pharmakodynamik des Cisatracuriums im Gegensatz zu den anderen Muskelrelaxantien durch ANH nur unwesentlich beeinflusst wird [68].

### **3.3.2 Der Einfluss der ANH auf die Pharmakokinetik der Muskelrelaxantien**

In der Literatur gibt es Arbeiten, die über den Einfluss der ANH auf die Pharmakokinetik von Muskelrelaxantien (Rocuronium, Vecuronium, Cisatracurium) berichten [65, 67, 69]. Um nun aber die Pharmakokinetik zu beleuchten, müssen pharmakokinetische Modelle verwendet werden.

Unter so einem Modell versteht man eine mathematische Relation, die die Konzentrations-Zeit-Verläufe im untersuchten System beschreibt. Dabei werden einzelne Kompartimente (Verteilungsräume, die nicht anatomisch definiert sind) im Organismus herangezogen. Bei jedem einzelnen Verteilungsraum herrscht gemäß Definition dieselbe Wirkstoffkonzentration [6, 72].

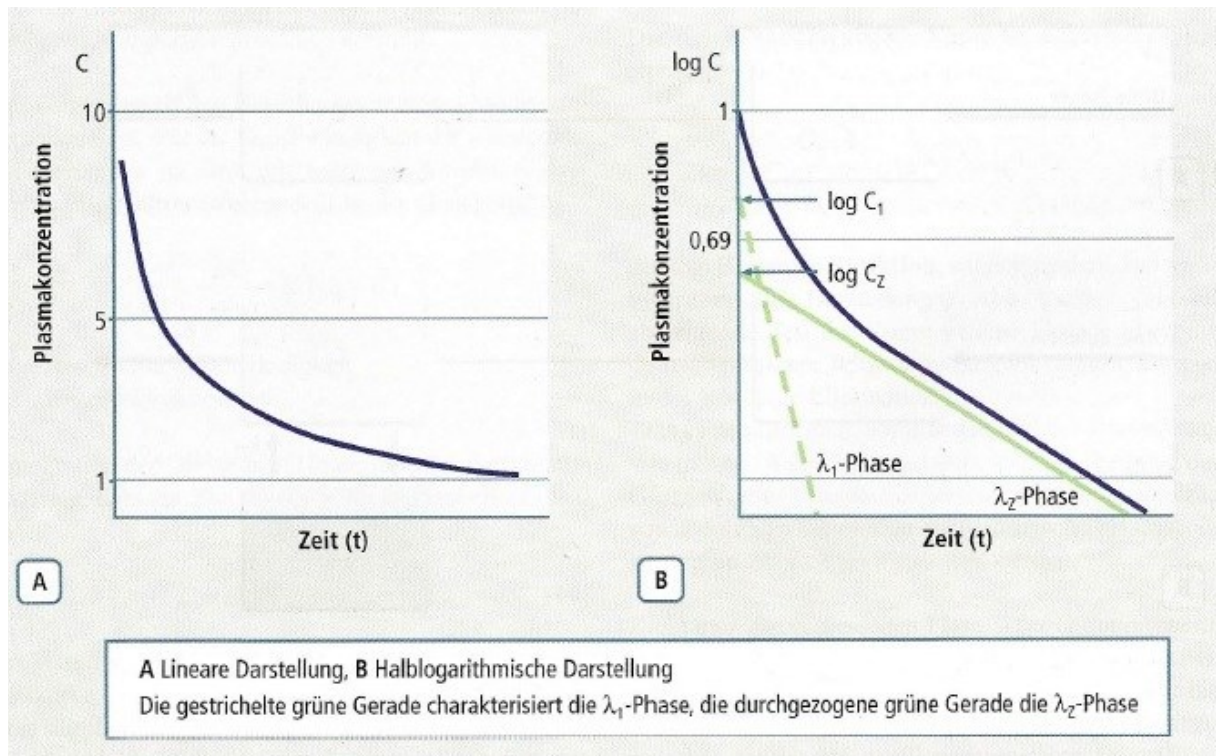
Man unterscheidet zwischen dem Ein-Kompartiment-Modell und dem Zwei- oder Mehrfachkompartiment-Modell. Aufgrund dessen, dass sich eine Substanz meist nicht nur in einem Verteilungsraum (Ein-kompartiment-Modell) gleichmäßig verteilt, ist das Zwei-Kompartiment-Modell für pharmakokinetische Berechnungen von besonderer Bedeutung und kommt dementsprechend häufig zur Anwendung. Unmittelbar nach der Verabreichung reichert sich der Wirkstoff zunächst nur im zentralen Kompartiment  $V_1$  (Blut, ZNS) an. Danach erfolgt eine Umverteilung in das periphere Kompartiment  $V_2$  (wenig durchblutete Organe). Die zugehörige Verteilungskonstante  $k$  hängt zudem von der verwendeten Substanz ab [6, 72]. Mit zunehmender Konzentration im  $V_2$  gelangt ein Teil der Substanz wieder zurück in  $V_1$ . Wenn sich das System nun im Gleichgewicht befindet (steady state) sind die Konzentrationen in allen Verteilungsräumen gleich groß [72].



**Abbildung 9: Die verschiedenen Kompartiment-Modelle [72]**

a: Einkompartimentmodell, b: Zweikompartimentmodell, c: Dreikompartimentmodell

Zur grafischen Darstellung des Zwei-Kompartiment-Modells wird die Plasmakonzentration des betreffenden Wirkstoffs gegen die Zeit aufgetragen. Die Kurven zeigen zunächst einen steilen Abfall des Wirkstoffs, gefolgt von einem flachen Abfall [**Abb. 10**] [6].



**Abbildung 10:** Grafische Darstellung des Zwei-Kompartiment-Modells [6]

Legt man im steilen Teil eine Gerade an, so erhält man als Abschnitt an der Abszisse den  $t_{1/2}$  alpha-Wert (Halbwertszeit der Verteilungsgeschwindigkeit ins  $V_1$ ). Wird im flachen Teil der Kurve eine Gerade gelegt, ergibt sich als Abszissenabschnitt der  $t_{1/2}$  beta-Wert (Halbwertszeit der Eliminationsgeschwindigkeit). Unter dem  $t_{1/2}$  pi-Wert versteht man die Halbwertszeit der endgültigen Elimination.

Die Kurvendarstellung eines Zwei-Kompartiment-Modells zeigt einen bi-exponentiellen Verlauf.

In der Arbeit von Dahaba et al. wurde diese Vorgehensweise für Rocuronium angewendet. In der ANH-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe war das Verteilungsvolumen größer, die Plasmaclearance kleiner, die Verteilungs- und Eliminationshalbwertszeiten signifikant länger [67].

Xue et al. untersuchte dies für Vecuronium anhand eines Drei-Kompartiment-Modells und erhielt nahezu die gleichen Resultate [65].

Anhand der kürzlich veröffentlichten Studie von Dahaba et al. wurde berichtet, dass bei Cisatracurium lediglich das Verteilungsvolumen signifikant erhöht ist

unter Verwendung der ANH. Hier wurden die Verteilungs- und Eliminationshalbwertszeiten durch ANH nicht beeinflusst [69].

Nachfolgend sollten nun die oben genannten Begriffe, welche die Grundlage pharmakokinetischer Berechnungen der Muskelrelaxantien darstellen, kurz erläutert werden [6]:

- Verteilungsvolumen
- Plasmaclearance

Das *Verteilungsvolumen* ist eine fiktive Größe und bezeichnet die Größe eines Kompartiments, in die sich die jeweilige Wirksubstanz verteilt. Es setzt die Dosis mit der erreichten Plasmakonzentration in Beziehung [6].

$$V = D/C_0 \text{ [l/kg]}$$

D....Dosis

C<sub>0</sub>...Anfangskonzentration

Unter *Plasmaclearance* versteht man das virtuelle Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von der jeweiligen Substanz befreit wird. Die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen korrelieren eng mit der Eliminierungshalbwertszeit, jener Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abgesunken ist [6].

## 4 Diskussion

Derzeit gibt es in der Literatur nur sehr wenige Arbeiten, die Potenzierungsuntersuchungen zwischen ANH und Muskelrelaxantien thematisieren. Zumeist wurden dabei in den einzelnen Studien ganz unterschiedliche pharmakologische Gesichtspunkte (Pharmakodynamik Pharmakokinetik) untersucht. Zudem unterscheiden sich die jeweils verwendeten Untersuchungsmethoden (kumulative- und Bolusverabreichung) voneinander. Auch die Messmethoden der einzelnen Studien waren unterschiedlich. So wurde für die Messung der neuromuskulären Überleitung einmal die Mechanographie (Groningen University, Groningen, Holland) ein anderes Mal die Akzelerographie (Biometer International Inc, Odense, Denmark) verwendet [28, 66, 68, 70, 66, 71-72, 76]. Des Weiteren verwendeten alle Studien für die Blutverdünnung ungefähr 20 % des Blutvolumens aus der Cubitalvene, jedoch unterschieden sich die Abnahmezeiten und die Art der Ersatzflüssigkeit bei den diversen Studien. Die Hämodilution wurde entweder vor oder nach der Narkoseeinleitung durchgeführt. Das entnommene Blut wurde entweder durch eine 6%-ige Hydroxyethylstärke (HES) 130/0.4-Lösung [67-68] oder durch Ringerlaktate und Dextran ersetzt [65-66].

All diese Punkte machen es sehr schwierig die vorhandenen Studien zum Thema untereinander retrospektiv zu vergleichen. Dennoch soll im Folgenden eine Diskussion der Ergebnisse der einbezogenen Publikationen unternommen werden.

Fischer KJ postulierte 1979, es besteht die Möglichkeit, dass die Hämodilution die Wirkung von Medikamenten, die während einer Narkose verabreicht werden, beeinflusst [4]. Schuh beschäftigte sich daraufhin vor allem mit der Frage inwieweit Hämodilution die Wirkung von Muskelrelaxantien beeinflusst (64).

Er berichtet in seiner Studie über einen signifikanten Anstieg der Wirkstärken von Succinylcholin, Pancuronium und Tubocurarin nach ANH. Dies weckte das Interesse an diesem Thema, worauf hin weitere Studien, die sich mit dem Einfluss

von ANH auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik anderer Muskelrelaxantien auseinandersetzen, durchgeführt wurden. Anhand klinischer Studien wurde gezeigt, dass die muskelrelaxierende Wirkung des Succinylcholin und der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien wie Atracurium, Vecuronium und Rocuronium nach präoperativer normovolämischer Hämodilution in unterschiedlichem Ausmaß verstärkt wird. Der Grad der Wirkungsverstärkung wurde anhand von erstellten Dosis-Wirkungs-Kurven ermittelt. Diese zeigten nach einer angewendeten ANH eine Linksverschiebung, was bedeutet, dass sich die Kurven in Richtung der niedrigeren Konzentrationen verschoben. Nach der akuten Hämodilution stiegen die Potenzen von Succinylcholin, Pancuronium und Tubacurarin mehr als jene von Atracurium, Rocuronium und Vecuronium an [64-68].

Die genauen Ursachen dieser Unterschiede sind derzeit noch nicht klar.

In der Studie von Dahaba et al zeigte die Dosis-Wirkungs-Kurve des Cisatracurium sogar eine Rechtsverschiebung, hinweisend für einen Abfall seiner Wirkstärke, jedoch statistisch nicht signifikant. Dahaba et al. sind der Meinung, die Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve reflektiert die initiale Plasmakonzentration des Relaxans. Die Wirkstärke des Cisatracurium wurde durch die ANH jedoch nicht signifikant beeinflusst [68].

Wie oben schon erwähnt wurde, konnten Dahaba et al. mit ihrer prospektiven klinischen Studie beweisen, dass die Potenz des Cisatracurium im Gegensatz zu den anderen zuvor berichteten Muskelrelaxantien durch die ANH nicht beeinflusst wird, denn die  $ED_{50}$ -,  $ED_{90}$ - und  $ED_{95}$ -Werte änderten sich in der ANH-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe nur unwesentlich. Obwohl Cisatracurium nicht speziell unter exakt denselben ANH-Bedingungen wie die oben genannten neuromuskulären Blocker beurteilt wurde, vermuten Dahaba et al., dass die beobachteten Unterschiede zwischen Cisatracurium und den anderen Muskelrelaxantien, einschließlich Atracurium, wegen ihrer deutlich unterschiedlichen Verteilungseigenschaften entstehen könnten. Nach Dahaba et al. hängen die Dosis-Wirkungs-Beziehungen von der Initialkonzentration eines Medikaments eher ab als vom darauffolgenden Dispositionsprozess. Cisatracurium ist nur eines von zehn Streoisomeren des Atracuriums und macht lediglich 15 % des Atracuriumgemisches aus [56, 64-68].

Smith et al. konnten nachweisen, dass Cisatracurium ein deutlich anderes Verteilungsprofil besitzt als die anderen geometrischen Isomergruppen des Atracurium-Gerüsts [56]. Das Verteilungsvolumen des Atracurium im steady state [VdSS, 87.4 (31) ml kg<sup>-1</sup>] und die Halbwertszeit der Verteilungsgeschwindigkeit [ $t_{1/2\alpha}$ , 2.1 (0.4) min] [76-77] unterscheiden sich wie folgt vom VdSS [168 (44) ml/ kg] und  $t_{1/2\alpha}$  [6.4 (0.5) min] des Cisatracurium [61]. Auch die anderen Substanzen (depolarisierende oder aminosteroidale Muskelrelaxantien) zeigen wesentliche unterschiedliche Verteilungsmerkmale im Vergleich zum Benzylisochinolin-Derivat Cisatracurium [56, 61, 68, 76-77].

In einer anderen Studie an Patienten(Innen), die eine Hydroxyethylstärke-Infusionslösung (HES) für die ANH erhielten, wurde gezeigt, dass die Hämodilutionsflüssigkeit das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen um 600-800 ml erhöht [68, 78]. Da Cisatracurium bekanntlich ein wasserlösliches Muskelrelaxans ist und sich daher hauptsächlich im Extrazellulärraum verteilt, würde dies zu einer Verdünnung der Substanz führen und folglich dessen Potenz verringern [77]. Im Gegensatz zu den anderen Muskelrelaxantien (Succinylcholin, Pancuronium, Tubocurarin, Vecuronium, Rocuronium und Atracurium) zeigte jedoch gerade das Cisatracurium nach erfolgter ANH einen Potenzabfall mit einer Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve. Dahaba et al. sind jedoch der Auffassung, dass die ANH die Wirkstärke des Cisatracurium nicht signifikant beeinflusst, sondern die Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve habe lediglich die initiale Verdünnung der Plasmakonzentrationen des Cisatracurium reflektiert [64-68, 77-78].

Auch die Wirkdauer ( $Dur_{25}$  und  $Dur_{0.8}$ ) und der Erholungsgrad ( $Dur_{25-75}$  und  $Dur_{25-0.8}$ ) des Cisatracurium wurden nach ANH im Gegensatz zum Vorgänger Atracurium nicht verlängert [66, 68]. Zusätzlich zu der Tatsache, dass die Erholungszeiten grobe Messungen des Eliminierungsvorgangs sind und daher geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen (ANH- und Kontrollgruppe) nicht erkannt werden, wurden laut Dahaba et al. die Unterschiede zwischen Cisatracurium und Atracurium nach wie vor auf die Unterschiede im Dispositionsprozess zurückgeführt [68]. Fischer et al. fanden zudem heraus, dass 60 % der Clearance von Atracurium neben der Hofmann-Elimination und Esterhydrolyse über die organabhängigen Wege erfolgten [76].

Cisatracurium besitzt den Vorteil der spontanen, organunabhängigen, basenkatalysierten, temperaturabhängigen Hofmann-Eliminierung. Des Weiteren wird Cisatracurium im Gegensatz zu Atracurium nicht über den unspezifischen Plasma-Esterasen-Hydrolyse-Weg ausgeschieden [61, 66, 68, 76].

Manche Autoren sind zudem der Meinung, dass veränderte Kreislaufeffekte nach erfolgter ANH einen Einfluss auf die Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxantien haben [64-68]. Es konnte gezeigt werden, dass die Hämodilution mit Veränderungen der Hämodynamik sowie der Blutwerte einhergeht, so wurde vermutet, dass diese Veränderungen ebenso die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von neuromuskulären Blockern beeinflussen [64-68]. Vor allem Schuh ist davon überzeugt, dass der Anstieg der Potenzen von Succinylcholin, Pancuronium und Tubocurarin als Ergebnis dieser Veränderungen betrachtet werden kann [64].

Frühere Arbeiten belegen, dass es durch die Abnahme der Blutviskosität und des peripheren Widerstandes nach einer Hämodilution zu einem Anstieg des Herz-Zeit-Volumens und der regionalen Durchblutung kommt, insbesondere der Durchblutung der Skelettmuskulatur [79]. Schuh beschreibt, dass daher Muskelrelaxantien schneller und in größeren Mengen an ihren Wirkort gelangen. Im Falle von Suxamethonium löst zudem die signifikant herabgesetzte Cholinesteraseaktivität infolge der ANH einen verminderten hydrolytischen Abbau des Medikaments aus, wodurch die Substanz länger am Wirkort bleibt [64].

Weitere Untersuchungen konnten beweisen, dass die Hämodilution mit einer Zunahme der Herzleistung assoziiert ist [80]. Darüber hinaus zeigte eine Untersuchung der Skelettmuskeldurchblutung von Tieren mit Mikrosphären, dass die Perfusion der Skelettmuskulatur durch die ANH mit HES um 27 % homogen anstieg [81].

Erwartungsgemäß sollten die Anschlagzeiten der Muskelrelaxantien durch die schnelle Anflutung der Wirkstoffe an den Wirkort verkürzt werden. Dahaba et al. konnten hingegen beweisen, dass die Anschlagzeiten von Rocuronium und Cisatracurium in der Kontroll- und ANH-Gruppen fast identisch sind [67-68].

In der Literatur wird weiterhin beschrieben, dass die Blutverdünnung mit einer signifikanten Änderung der Plasmaproteinkonzentration einhergeht, wodurch die Konzentration der Gesamtplasmaproteine verkleinert wird und daraufhin die Plasmaproteinbindungskapazität abnimmt [64-69].

Der pharmakologische Effekt eines Medikamentes hängt Vermutungen zufolge sehr vom Ausmaß der Plasmaproteinbindung ab, da nur ungebundene Wirkstoffe durch Membranen diffundieren und so eine pharmakologische Wirkung erzielen können [64-69].

Schuh berichtete, dass der Anstieg der Potenzen von Succinylcholin, Pancuronium und Tubocurarin nach Blutverdünnung möglicherweise mit einem Absinken der Plasmaproteinbindung in Zusammenhang steht [64]. In einer anderen Studie über Cisatracurium konnte dies nicht bestätigt werden, obwohl die Hämodilution auch in dieser Studie einen deutlichen Abfall der Gesamtplasmaproteine bewirkte und der proteingebundene Anteil des Cisatracurium mit 38 % nachgewiesen wurde [68].

In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der Plasmaproteinbindung kaum klinische Relevanz haben. Benet und Hoener wiesen nach, dass Änderungen in der Plasmaproteinbindung, mit Ausnahme von Medikamenten, die einen sehr hohen Extraktionsquotienten besitzen, die Wirkung auf PatientenInnen gegenüber parenteral verabreichter Medikamenten wie Cisatracurium nicht beeinflussen. Sie fanden heraus, dass die effektiven Medikamentenkonzentrationen nicht von der Proteinbindung sondern hauptsächlich vom Dispositionsprozess abhängig sind [82].

Es bleibt derzeit noch ungeklärt, ob und in welchem Ausmaß die Veränderung der Plasmaproteinkonzentration nach ANH bei der Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxantien eine Rolle spielt. So wurde in der Studie von Dahaba et al. gezeigt, dass nach der Hämodilution die Wirkstärke von Cisatracurium trotz des signifikanten Abfalls der Plasmaproteine nicht beeinflusst wird [68].

Eine weitere Studie zeigte, dass in der exzitatorischen Transmission an der neuromuskulären Synapse die Kalium- und Calcium-Ionen eine wichtige Rolle spielen [67, 83-84]. Von zentraler Bedeutung bei der Auslösung des postsynaptischen Membranpotenzials ist dabei die Kaliumkonzentrationen [83], hingegen Kalzium die Erregung und die Kontraktion in den Muskeln erhöht [84].

Vor allem rasche Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Kalium- und Calcium-Ionen können die Wirkungen der Muskelrelaxantien deutlich ändern [66]. Hypokaliämie und Hypocalciämie verstärken die neuromuskuläre Blockade, denn Hypokaliämie und Hypocalciämie tragen zu einer verlängerten Lähmung durch Rocuronium bei, die nach dem operativen Eingriff noch für mehrere Stunden andauert [85].

Auch Xue et al. nehmen an, dass die Abnahme der Kalium- und Calcium-Plasmakonzentration in der ANH-Gruppe eine Erhöhung der neuromuskulären Blockade von Atracurium ausgelöst hat [66]. Sie konnten beispielweise mit ihren Ergebnissen der Studie über Atracurium nachweisen, dass die Plasmakonzentrationen von Kalium- und Calcium-Ionen nach der Hämodilution um 23.3 % bzw. 16.5 % abnehmen [66].

Als mögliche Ursachen für die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Kalium- und Calcium-Plasmakonzentration wurde folgendes diskutiert [66]:

- Wegen der akuten Stressreaktion des Körpers auf die Blutverdünnung werden bei allen PatientenInnen der ANH-Gruppe vermehrt Kalium- und Calcium-Ionen in die Zellen freigegeben.
- Wegen der schnellen Infusion von großen Mengen an kalium- und calciumfreien Flüssigkeiten, wie Dextran (mittleres Molekulargewicht), wird das Urinvolumen vergrößert. Dies wiederum führt zur vermehrten Exkretion von Kalium- und Calcium-Ionen.

Des Weiteren konnte nicht geklärt werden, ob die unterschiedlichen ANH-Bedingungen das Outcome der Studien beeinflusst haben.

Zudem konnte bis zum heutigen Tag noch nicht endgültig bewiesen werden, ob es eine kritische Volumengrenze bei der Hämodilution gibt, ab der die Wirkstärken verändert werden und ob die Art des Flüssigkeitsersatzes einen Unterschied ausmacht [64-69].

*Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass unter Verwendung der ANH bei Rocuronium sowohl die Pharmakokinetik als auch die Pharmakodynamik beeinflusst werden. Die ANH übt zudem einen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Vecuronium aus. Bei Succinylcholin, Pancuronium, D-Tubocurarin und Atracurium gibt es derzeit nur Berichte bezüglich der Pharmakodynamik (Pharmakokinetik wurde hingegen noch nicht untersucht). Diese belegen, dass die ANH eine Potenzsteigerung dieser Substanzen bewirkt. Die Pharmakodynamik bei Cisatracurium wird jedoch nicht signifikant verändert.*

*Die Ergebnisse der Studien zeigen, dass unter den Muskelrelaxantien nur die Dosis-Wirkungs-Beziehung und der zeitliche Wirkungsverlauf des Cisatracurium durch die ANH nicht beeinflusst werden. Aufgrund dessen, dass bei Cisatracurium eine Dosisanpassung nicht notwendig ist, macht es Cisatracurium bei Operationen mit ANH zum Mittel der 1. Wahl unter den Muskelrelaxantien und dies wiederum hat klinische Bedeutung.*

## 5 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die akute normovolämische Hämodilution (ANH) ist ein Transfusionsverfahren, bei dem perioperativ Blutverluste durch PatientenInnen-eigenes Blut ersetzt werden. Ein wichtiges Ziel der ANH ist die Vermeidung allogener Bluttransfusionen. Derzeit wird angenommen, dass die Hämodilution (Blutverdünnung) die Wirkung von Medikamenten, die während einer Narkose verabreicht werden, beeinflusst. Die vorliegende Literaturrecherche gibt dazu einen Überblick über die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Muskelrelaxantien und untersucht den Einfluss der ANH auf deren Wirkstärken.

**Methoden:** Diese Arbeit stellt eine Literaturrecherche aus Lehrbüchern der Anästhesie, Pharmakologie und Physiologie, aus elektronischen Datenbanken sowie eine Zusammenfassung, Analyse und Gegenüberstellung der Aussagen zum Thema dar.

**Ergebnisse:** Seit dem ersten Bericht (1981) über einen signifikanten Anstieg der Wirkstärken von Succinylcholin, Pancuronium und Tubocurarin nach ANH, wurde der Einfluss der Hämodilution auf das pharmakologische Verhalten von Muskelrelaxantien Gegenstand intensiver Untersuchungen. Die ANH scheint bis auf Cisatracurium eine potenzierende Wirkung auf Muskelrelaxantien zu haben. Jene Ergebnisse der relevanten Untersuchungen werden in dieser Arbeit zusammengefasst und untereinander verglichen. Anschließend wird versucht zu evaluieren, warum ANH die Dosis-Wirkungs-Beziehung und den zeitlichen Wirkungsverlauf des Cisatracurium nicht beeinflusst.

**Schlussfolgerung:** Laut den Ergebnissen bisheriger Studien ist bei operativen Eingriffen, bei welchen eine akute normovolämische Hämodilution zur Anwendung kommt, lediglich bei Cisatracurium keine Dosisanpassung notwendig.

## 6 Abstract

**Background:** Acute normovolaemic haemodilution (ANH) is a method of transfusion, which is equalizing perioperative blood loss with the patient's own blood. The aim of ANH is to avoid allogeneic blood transfusions. There is evidence, that haemodilution may influence the effect of drugs administered during anesthesia. This thesis gives an overview of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of muscle relaxants and examines the impact of ANH on the potency of various muscle relaxants.

**Methods:** This study is a literature research in textbooks of anesthesiology, pharmacology and physiology, of electronic database with summary, analysis and comparison of the statements on the issue from different sources.

**Results:** Since the report of a significant increase in the potency of succinylcholine, pancuronium and tubocurarine with ANH, the influence of haemodilution on the pharmacological action of muscle relaxants was the subject of intensive research. ANH appears to influence the pharmacodynamics and pharmacokinetics of muscle relaxants except cisatracurium. In this thesis the important results of several studies are summarized and compared. Then, it is attempted to evaluate, why ANH does not alter cisatracurium dose-response relationship and time course of action.

**Conclusion:** According to previous studies, only cisatracurium does not require dose adjustments during surgery with ANH.

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Ateria
Abb.	Abbildung
ABO-System	Blutgruppen-System
ANH	akute normovolämische Hämodilution
ASA-Grad	American Society of Anesthesiologists, Physical Status
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Ca <sup>2+</sup>	Calcium (2+)-Ionen
dl	Deziliter
Dr.	Doktor
Dr. med. univ.	Doktor der gesamten Heilkunde (universitär)
D-Tubocurarin	Syntheseprodukt des Tubocurare
DUR <sub>25%</sub> bzw. DUR <sub>75%</sub>	Zeitdauer bis die Muskelkontraktion 25 % bzw. 75 % des Ausgangswertes wiedererlangt hat
et al.	und alle Mitwirkenden (einer Studie)
ED <sub>50, 90, 95</sub>	Dosis, bei der die Kontraktionskraft um 50-, 90- bzw. 95% des Ausgangswertes gesunken ist
g	Gramm
Gy	Gray
Hz	Hertz
HES-Lösung	Hydroxyethylstärke-Lösung
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kg/KG	Kilogramm/ Körpergewicht
K <sup>+</sup>	Kalium-Ionen
l	Liter
m	Meter
mg	Milligramm

min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
ms	Millisekunde
mA	Milliampere
M.	Musculus
Mio	Million
n	Anzahl
nm	Nanometer
n.s.	nicht signifikant
N.	Nervus
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
PD	Privatdozent
PubMed	Wissenschaftliche Suchmaschine
p-Wert	Wert, der die statistische Signifikanz angibt
RyR1	Spezifischer Kanal an...
s	Sekunde
sog.	sogenannt
t <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
TOF	Train-of-four-Methode
V	Volt
V <sub>1</sub>	zentrales Kompartiment
V <sub>2</sub>	peripheres Kompartiment
VdSS	Verteilungsvolumen im Steady State
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil
Z.n.	Zustand nach
α-	Alpha-
β-	Beta-
°C	grad Celsius
%	Prozent

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Wirkungsmechanismus von nichtdepolarisierenden und depolarisierenden Muskelrelaxantien.....	6
<b>Abb. 2:</b>	Chemische Struktur des Sugammadex.....	19
<b>Abb. 3:</b>	Reizantwort nach einer TOF-Stimulation.....	22
<b>Abb. 4:</b>	Schematischer Aufbau der Verwendung eines Relaxometers...	23
<b>Abb. 5:</b>	Kontraindikationen für präoperative Eigenblutspende nach normovolämischer Hämodilution.....	26
<b>Abb. 6:</b>	Schematische Darstellung der Freisetzung von $Ca^{2+}$ im Skelettmuskel unter volatiler Anästhesie.....	32
<b>Abb. 7:</b>	Kumulative Dosis-Wirkungskurven von Suxamethonium, Pancuronium, D-Tubocurarin.....	45
<b>Abb. 8:</b>	log Dosis-Probit-Kurve des Cisatracurium für die ANH- und Kontrollgruppe.....	48
<b>Abb. 9:</b>	Die verschiedenen Kompartiment-Modelle.....	51
<b>Abb. 10:</b>	Grafische Darstellung des Zwei-Kompartiment-Modells.....	52

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von Succinylcholin.....	10
<b>Tabelle 2:</b>	klinisch pharmakologische Daten nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien.....	37
<b>Tabelle 3:</b>	Einfluss der ANH auf ausgewählte Laborparameter.....	43
<b>Tabelle 4:</b>	ED <sub>50</sub> Wirkungsverstärkung.....	46
<b>Tabelle 5:</b>	Zeitlicher Wirkungsverlauf des Rocuronium.....	47
<b>Tabelle 6:</b>	Cisatracurium ED <sub>60</sub> , ED <sub>90</sub> und ED <sub>95</sub> -Werte.....	49
<b>Tabelle 7:</b>	Zeitlicher Wirkungsverlauf des Cisatracurium.....	49

## Literaturverzeichnis

1. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. JAMA. 1988 Nov 11; 260(18): 2700–2703.
2. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. Anesthesiology. 1999 Juli; 91(1): 24–33.
3. Napier JA, Bruce M, Chapman J, Duguid JK, Kelsey PR, Knowles SM, u. a. Guidelines for autologous transfusion. II. Perioperative haemodilution and cell salvage. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force. Autologous Transfusion Working Party. Br J Anaesth. 1997 Juni; 78(6): 768–771.
4. Fischer K-J. Der Einfluss von Anaesthetica auf die Kontraktionsdynamik des Herzens: tierexperimentelle Untersuchungen. Springer-Verlag; 1979.
5. Striebel HW. Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin. 7. ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2009.
6. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 9. ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2008.
7. Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Pharmakologie und Toxikologie. 17.ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.
8. Brenner B. Muskulatur. In Klinker R, Pape HC, Silbernagl S, editors. Physiologie. 5. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2005.
9. Blobner M, Frick CH, Diefenbach C. Muskelrelaxanzien und deren Antagonisten: Pharmakologie und neuromuskuläres Monitoring. In: Kochs E, Spies C, Adams HA, editors. Anästhesiologie. 2. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
10. Roewer N, Thiel H. Taschenatlas der Anästhesie. 4. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2010.
11. Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. J. Physiol. (Lond.). 1967 Juli; 191(1): 59–90.

12. Waud DR, Waud BE. In vitro measurement of margin of safety of neuromuscular transmission. *Am. J. Physiol.* 1975 Dez; 229(6): 1632–1634.
13. Beemer GH, Dawson PJ, Bjorksten AR, Edwards NE. Early postoperative seizures in neurosurgical patients administered atracurium and isoflurane. *Anaesth Intensive Care.* 1989 Nov; 17(4): 504–509.
14. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology.* 2006 Jan; 104(1): 158–169.
15. Martyn JA, White DA, Gronert GA, Jaffe RS, Ward JM. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology.* 1992 Mai; 76(5): 822–843.
16. Bause H, Kochs E, Scholz J. *Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie.* 4. Aufl. Thieme, Stuttgart; 2011.
17. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology.* 1994 Juni; 80(6): 1241–1247.
18. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 März; 49(3): 312–315.
19. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth. Analg.* 1993 Dez; 77(6): 1193–1197.
20. Lien CA, Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Diaz J. Distribution, elimination, and action of vecuronium in the elderly. *Anesth. Analg.* 1991 Juli; 73(1): 39–42.
21. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology.* 1996 Mai; 84(5): 1083–1091.
22. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology.* 1996 März; 84(3): 520–525.
23. Xue FS, Zhang YM, Liao X, Liu JH, An G. Influences of age and gender on dose response and time course of effect of atracurium in anesthetized adult patients. *J Clin Anesth.* 1999 Aug; 11(5): 397–405.

24. Ciccone GK, Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999 Feb; 82(2): 255–265.
25. Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 März; 47(3): 241–259.
26. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2001 Dez; 14(6): 655–659.
27. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology.* 2000 Apr; 92(4): 977–984.
28. Rowaan CJ, Vandenbrom RH, Wierda JM. The Relaxometer: a complete and comprehensive computer-controlled neuromuscular transmission measurement system developed for clinical research on muscle relaxants. *J Clin Monit.* Januar 1993;9(1):38–44.
29. Zeiler T. Autologe Bluttransfusion. In: Müller-Eckhardt C, editors. *Transfusionsmedizin und Immunhämatologie.* 4. ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2010
30. Schönfeld H, von Heymann C. In: Kochs E, Spies C, Adams HA, editors. *Anästhesiologie.* 2. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
31. Frietsch T, Weiler-Lorentz A. *Anästhesie in der Traumatologie und Orthopädie.* Elsevier, Urban & Fischer; 2009
32. Bormann B, Weidler B, Boldt J, Jooss D, Aigner K, Peil J, u. a. [Acute normovolemic hemodilution in extensive surgical interventions]. *Chirurg.* 1986 Juli; 57(7): 457–464.
33. Gombotz H, Kulier A. [Reduction in the use of donated blood in surgical medicine]. *Anaesthesist.* 1995 März; 44(3): 191–218.
34. Lorentz A, Homenu WK, Schippl M, Osswald PM. [Intra- and postoperative autotransfusion in hip joint surgery. Effectiveness, bacteriology]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1991 Apr; 26(2): 79–86.
35. Hansen E, Taeger K, Hofstädter F. Die Retransfusion von Wundblut bei Tumoroperationen: Eine effektive Methode zur Einsparung von Fremdblut

(15.10.1999). [zitiert 2012 Feb 1]; Available von:

<http://www.aerzteblatt.de/archiv/19396>

36. Kickler TS, Spivak JL. Effect of repeated whole blood donations on serum immunoreactive erythropoietin levels in autologous donors. *JAMA*. 1988 Juli 1; 260(1): 65–67.
37. De Hert SG, Cromheecke S, Lorsomradee S, Van der Linden PJ. Effects of moderate acute isovolaemic haemodilution on myocardial function in patients undergoing coronary surgery under volatile inhalational anaesthesia. *Anaesthesia*. 2009 März; 64(3): 239–245.
38. Fang Y, Zhang H, Liu W, Li Y. A comparison of three induction regimens using succinylcholine, vecuronium, or no muscle relaxant: impact on the intraoperative monitoring of the lateral spread response in hemifacial spasm surgery: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012; 13: 160.
39. Schuster F, Johannsen S, Moegele S, Metterlein T, Roewer N, Anetseder M. The effect of succinylcholine on malignant hyperthermia events in susceptible swine. *BMC Anesthesiol*. 2014;14(1):14.
40. Klingler W, Heiderich S, Girard T, Gravino E, Heffron JJ, Johannsen S, u. a. Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9(1): 8.
41. Paško-Majewska M, Owczuk R, Wujtewicz M. [Comparison of atracurium, cisatracurium and vecuronium during anaesthesia for laparoscopic surgery]. *Anestezjol Intens Ter*. März 2011; 43(1): 9–13.
42. Reich DL, Hollinger I, Harrington DJ, Seiden HS, Chakravorti S, Cook DR. Comparison of cisatracurium and vecuronium by infusion in neonates and small infants after congenital heart surgery. *Anesthesiology*. November 2004; 101(5): 1122–7.
43. Chowdhry V, Debasish G, Dharmajivan S. Anaphylaxis to vecuronium: A rare event. *Indian J Anaesth*. Mai 2012; 56(3): 314–5.
44. Adamus M, Belohlavek R, Koutna J, Vujcikova M, Janaskova E. Cisatracurium vs. Rocuronium: A prospective, comparative, randomized study in adult patients under total intravenous anaesthesia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. November 2006; 150(2): 333–8.
45. Sagir O, Yucesoy Noyan F, Koroglu A, Cicek M, Ilksen Toprak H. Comparison between the Effects of Rocuronium, Vecuronium, and Cisatracurium Using

- Train-of-Four and Clinical Tests in Elderly Patients. *Anesth Pain Med.* 2013; 2(4): 142–8.
46. Lee H, Jeong S, Choi C, Jeong H, Lee S, Jeong S. Anesthesiologist's satisfaction using between cisatracurium and rocuronium for the intubation in the anesthesia induced by remifentanyl and propofol. *Korean J Anesthesiol.* Januar 2013; 64(1): 34–9.
47. Cho HE, Park MJ, Kim SC, Hong RS, Moon DC, Ahn SY. Analysis of rocuronium in human whole blood and tissues using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr Sci.* April 2013; 51(4): 297–301.
48. Jung KT, Kim JW, Kim TK, An TH. A comparison of the clinical duration and recovery characteristics of cisatracurium after priming using rocuronium or cisatracurium: preliminary study. *Korean J Anesthesiol.* Januar 2014; 66(1): 18–22.
49. Sun-Hee Choi, Jae-Woo Yi, Yeong-Ho Rha. Rocuronium anaphylaxis in a 3-year-old girl with no previous exposure to neuromuscular blocking agents. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013; 31: 163-6.
50. G Sedó, R Cabañas, A Fiandor, V Del Pozo, N Cancelliere, N Prior, MC López-Serrano, S Quirce. Cardiorespiratory arrest: A grade IV delayed anaphylactic reaction in the recovery room caused by Rocuronium. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23(3): 197-211.
51. El-Kasaby AM, Atef HM, Helmy AM, El-Nasr MA. Cisatracurium in different doses versus atracurium during general anesthesia for abdominal surgery. *Saudi J Anaesth.* September 2010; 4(3): 152–7.
52. Gupta A, Srivastava U, Saxena A, Mittal A, Dwivedi Y. Severe anaphylactic reaction to atracurium. *Indian J Pharmacol.* Januar 2012; 44(1): 144–5.
53. Maitra S, Sen S, Kundu SB, Pal S. Anaphylaxis from atracurium without skin manifestation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* Januar 2014; 30(1): 104–5.
54. Hui L, Lianbing G, Yunxia Z. Gender determines the effect of atracurium priming technique in a randomized study. *Pak J Med Sci.* April 2013; 29(2): 606–9.
55. Wu H-L, Ye T-H, Sun L. [Effects of atracurium pretreatment with magnesium on speed of onset, duration, and recovery of neuromuscular blockade]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* Februar 2009; 31(1): 73–6.

56. Smith CE, van Miert MM, Parker CJ, Hunter JM. A comparison of the infusion pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium, the 1R-cis 1'R-cis isomer of atracurium, with atracurium besylate in healthy patients. *Anaesthesia*. 1997 Sep; 52(9): 833–841.
57. Savarese JJ, Lien CA, Belmont MR, Wastila WB. [The clinical pharmacology of new benzyloisoquinoline-diester compounds, with special consideration of cisatracurium and mivacurium]. *Anaesthesist*. 1997 Okt; 46(10): 840–9.
58. Atherton DP, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1999 März; 36(3): 169–189.
59. De Ruitter J, Crawford MW. Dose-response relationship and infusion requirement of cisatracurium besylate in infants and children during nitrous oxide-narcotic anesthesia. *Anesthesiology*. Mai 2001; 94(5): 790–2.
60. Jeong HJ, Lee SH, Kim HJ, Kwak SH. Effects on Intubating Conditions of Pretreatment with Remifentanyl before Administration of Cisatracurium. *Chonnam Med J*. August 2012; 48(2): 96–102.
61. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth. Analg*. 1996 Nov; 83(5): 1065–1071.
62. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: how do they compare with established agents? *Drugs*. 2001; 61(7): 919–942.
63. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM, u. a. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*. 1995 Mai; 82(5): 1131–1138.
64. Schuh FT. Influence of haemodilution on the potency of neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth*. 1981 März; 53(3): 263–265.
65. Xue FS, Liao X, Tong SY, Liu JH, Li L, Zou Q, u. a. Pharmacokinetics of vecuronium during acute isovolaemic haemodilution. *Br J Anaesth*. 1997 Nov; 79(5): 612–616.
66. Xue FS, Liao X, Liu JH, Zhang YM, An G, Luo LK. Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response and time-course of action of atracurium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Feb; 44(2): 163–169.

67. Dahaba AA, Perelman SI, Moskowitz DM, Bennett HL, Shander A, Oettl K, u. a. Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response relationship, time-course of action and pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Br J Anaesth*. 2006 Okt; 97(4): 482–488.
68. Dahaba AA, Wang G, Xu X, Liu X, Wu X, Bornemann H, u. a. Influence of acute normovolaemic haemodilution on the dose-response relationship and time course of action of cisatracurium besylate. *Br J Anaesth*. 2007 März; 98(3): 342–346.
69. Dahaba AA, Suljevic I, Oettl K, Xiao Z, Dong H, Xiong L, u. a. Influence of acute normovolemic hemodilution on the pharmacokinetics of Cisatracurium Besylate. *Minerva Anesthesiol*. November 2013; 79(11): 1238–47.
70. Donlon JV Jr, Savarese JJ, Ali HH, Teplik RS. Human dose-response curves for neuromuscular blocking drugs: a comparison of two methods of construction and analysis. *Anesthesiology*. 1980 Aug; 53(2): 161–166.
71. Donlon JV Jr, Ali HH, Savarese JJ. A new approach to the study of four nondepolarizing relaxants in man. *Anesth. Analg*. 1974 Dez; 53(6): 934–939.
72. Krämer C, Spies C. In: Kochs E, Spies C, Adams HA, editors. *Anästhesiologie*. 2. ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008.
73. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988 Jan; 32(1): 45–48.
74. Jensen E, Viby-Mogensen J, Bang U. The Accelograph: a new neuromuscular transmission monitor. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1988 Jan; 32(1): 49–52.
75. Xue FS, Liao X, Zhang YM, An G. A comparative study of dose-response of atracurium generated by the accelerography and mechanomyography. *Chin J Anesthesiol* 1998; 18: 274–27.
76. Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, Rosen JI, Rupp SM, Sheiner LB, u. a. Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology*. 1986 Juli; 65(1): 6–12.
77. Hull CJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the benzylisoquinolinium muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995; 106: 13–17.

78. Rehm M, Orth V, Scheingraber S, Kreimeier U, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Acid-base changes caused by 5 % albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution: a randomized prospective study. *Anesthesiology*. 2000 Nov; 93(5): 1174–1183.
79. Gaetgens P, Benner KU, Schickendantz S. Effect of hemodilution on blood flow, O<sub>2</sub> consumption, and performance of skeletal muscle during exercise. *Bibl Haematol*. 1975; (41): 54–65.
80. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology*. Oktober 2000; 93(4): 1011–6.
81. Hutter J, Habler O, Kleen M, Tiede M, Podtschaske A, Kemming G, u. a. Effect of acute normovolemic hemodilution on distribution of blood flow and tissue oxygenation in dog skeletal muscle. *J Appl Physiol*. März 1999; 86(3): 860–6.
82. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2002 März; 71(3): 115–121.
83. Miller RD, Roderick LL. Diuretic-induced hypokalaemia, pancuronium neuromuscular blockade and its antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth*. 1978 Juni; 50(6): 541–544.
84. Hanson J. Effects of repetitive stimulation on membrane potentials and twitch in human and rat intercostal muscle fibres. *Acta Physiol. Scand*. 1974 Okt; 92(2): 238–248.
85. Olivieri L, Plourde G. Prolonged (more than ten hours) neuromuscular blockade after cardiac surgery: report of two cases. *Can J Anaesth*. Januar 2005; 52(1): 88–93.