

Diplomarbeit

Muskelrelaxanzen im Notarztdienst

eingereicht von

Christoph Smech

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und
Intensivmedizin**

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gerhard Prause

und

Dr. med. univ. Martin Rief

Graz, am 27.03.2019

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, am 27.03.2019

Christoph Smech eh..

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen in meinem Umfeld für ihre Geduld und die Unterstützung bedanken, die sie mir während meines Studiums und der Erstellung dieser Arbeit entgegengebracht haben.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. Gerhard Prause und Assistenzarzt Dr. Martin Rief für die unkomplizierte Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken. Dank ihnen konnte ich jegliche Hürde am Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit problemlos meistern.

Ein großer Dank gilt auch meiner Freundin Marlen, die immer ein offenes Ohr für mich hat und mir, egal in welcher Lebenslage, immer den Rücken stärkt und mir verständnisvoll mit guten Ratschlägen beiseite steht.

Auch meinem Bruder Gerald und meiner Schwägerin Miriam möchte ich von Herzen danken. Ihr seid immer für mich da, helft mir, verschiedenste Herausforderungen von anderen Blickwinkeln aus zu betrachten und beschert mir jederzeit ein schönes Wochenende bei euch, frei von alltäglichen Wehwehchen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, ohne die ein Studium dieser Art niemals möglich gewesen wäre. Mit stets beschützender Skepsis steht ihr bei jeder Entscheidung in meinem Leben mit Rat und Tat hinter mir und habt mich immer bedingungslos unterstützt.

Ich danke Euch!

Zusammenfassung

Hintergrund: Die präklinische Allgemeinanästhesie mit Sicherung des Atemweges ist eine äußerst herausfordernde Tätigkeit für Notärztinnen und Notärzte. Goldstandard bei der präklinischen Atemwegssicherung ist die endotracheale Intubation, dies setzt jedoch Erfahrung darin und umfassende Kenntnis im Umgang mit notfallmedizinischen Medikamenten, z. B. Muskelrelaxanzien, voraus. Der Einsatz von Muskelrelaxanzien kann Abhilfe in der Verbesserung der Intubationsbedingungen schaffen. In dieser Diplomarbeit wird anhand einer retrospektiven monozentrischen Analyse untersucht, ob in der Anwendung und Dosierung von präklinisch verwendeten Muskelrelaxanzien, die durch Notärztinnen und Notärzte unterschiedlicher Fachdisziplinen verabreicht werden, Unterschiede bestehen. Zusätzlich sollen Einflüsse auf die Medikamentenwahl, wie das Alter von Patientinnen und Patienten, das initiale neurologische Zustandsbild – mittels Glasgow Coma Scale (GCS) festgestellt – und die jeweilige Notfalldiagnose ausgemacht werden.

Material und Methoden: Für diese Diplomarbeit wurden die Einsatzdaten von Patientinnen und Patienten, welche im Zeitraum 01.01.2010 bis 31.12.2016 eine präklinische Notfallnarkose durch Notärztinnen und Notärzte des LKH Graz - Notarztstützpunktes erhalten haben, ausgewertet. Schlussendlich entsprachen 343 Fälle, unabhängig von Geschlecht und Alter, den Einschlusskriterien.

Ergebnisse: Es konnte gezeigt werden, dass bereits 60 Prozent der präklinischen Narkosen unter Zuhilfenahme eines Muskelrelaxans durchgeführt wurden. Succinylcholin wird am Notarztssystem des LKH Univ.-Klinikum Graz signifikant häufiger bei höherem primären GCS und signifikant seltener bei Herz-Kreislauf-Stillständen eingesetzt.

Rocuroniumbromid wird signifikant seltener bei Herz-Kreislauf-Stillständen eingesetzt. Im Hinblick auf Cisatracurium konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse ermittelt werden. Die Durchschnittsdosierungen der einzelnen Medikamente und Fachdisziplinen unterschieden sich nur minimal.

Conclusio: Bereits mehr als die Hälfte der präklinischen Notfallnarkosen werden unter Zuhilfenahme eines peripher wirkenden Muskelrelaxans eingeleitet. Darüber hinaus gibt es signifikante Einflussfaktoren, welche die Wahl oder den Verzicht eines Muskelrelaxans beeinflussen. Ob weitere signifikante Einflüsse bestehen, gilt in größer angelegten Studien mit höherer Fallzahl zu eruieren. Differenzen im Hinblick auf die

Durchschnittsdosierungen des jeweiligen Medikamentes in Zusammenschau mit den unterschiedlichen Fachrichtungen konnten nicht ausgemacht werden.

Abstract

Background: General anesthesia and airway management in prehospital emergency medicine are challenging tasks to undertake for emergency physicians. The gold standard in out of hospital airway management is the endotracheal intubation. This requires experience and knowledge in dealing with emergency medication, for example muscle relaxants. Therefore, the usage of neuromuscular blocking agents (NMBA's) could help to improve the intubation conditions. In this diploma thesis, a retrospective monocentric analysis examines whether there are differences in the use and dosage of NMBA's administered by emergency physicians of different disciplines. Additionally, influencing factors according to the choice of the drug, such as the age of patients, the initial neurological status picture – detected by Glasgow Coma Scale (GCS) – and the respective emergency diagnosis stood under investigation.

Methods: Data of treated patients between the period of 01.01.2010 and 31.12.2016, who received pre hospital general anesthesia by emergency physicians of the LKH Graz-emergency medical service (EMS), was collected and analyzed. 343 patients, regardless of gender and age, met the influential criteria.

Results: 60 percent of prehospital general anesthesia were accomplished with the aid of NMBA's. Regarding to the LKH Graz-EMS, Succinylcholine is significantly taken more often in synopsis with a higher primary GCS. Although, it is significantly used less common after treated cardiac arrest situations. Neither, Rocuronium bromide is significantly applicated less common after cardiac arrest. With regard on Cisatracurium, there cannot be raised any significant results. The average doses of the individual drugs and disciplines differed only minimally.

Conclusion: Already more than half of preclinical emergency general anesthesia are initiated with the help of a peripheral muscle relaxant. In addition, there are significant factors that influence the choice or omission of a muscle relaxant. Whether further significant influences exist is to be determined in larger scale studies with a higher number of cases. Differences with regard to the average doses of the respective drug in combination with the different disciplines could not be identified.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNGEN	III
ZUSAMMENFASSUNG	IV
ABSTRACT.....	V
INHALTSVERZEICHNIS.....	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	X
TABELLENVERZEICHNIS.....	XI
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 <i>Allgemeine Einleitung.....</i>	<i>1</i>
1.2 <i>NACA Score.....</i>	<i>2</i>
1.3 <i>Glasgow Coma Scale.....</i>	<i>3</i>
1.4 <i>Historische Hintergründe.....</i>	<i>5</i>
1.5 <i>Physiologische Grundlagen.....</i>	<i>8</i>
1.6 <i>Klassifizierung und Eigenschaften von Muskelrelaxanzien.....</i>	<i>10</i>
1.7 <i>Depolarisierende Muskelrelaxanzien.....</i>	<i>12</i>
1.7.1 <i>Succinylcholin (Suxamethonium) – Lysthenon®.....</i>	<i>12</i>
1.8 <i>Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien.....</i>	<i>15</i>
1.8.1 <i>Aminosteroidale Muskelrelaxanzien.....</i>	<i>15</i>
1.8.1.1 <i>Rocuroniumbromid – Esmeron®.....</i>	<i>17</i>
1.8.1.2 <i>Sugammadex – Bridion®.....</i>	<i>19</i>
1.9 <i>Benzylochinoline.....</i>	<i>21</i>
1.9.1.1 <i>Cisatracurium – Nimbex®.....</i>	<i>22</i>
1.10 <i>Neuromuskuläre Restblockade.....</i>	<i>25</i>
1.11 <i>Neuromuskuläres Monitoring.....</i>	<i>25</i>
1.11.1 <i>Stimulationsmuster.....</i>	<i>27</i>
1.11.2 <i>Equipment.....</i>	<i>31</i>
2 MATERIAL UND METHODEN.....	33

3	ERGEBNISSE	38
3.1	<i>Einsatzstatistik.....</i>	38
3.2	<i>Durchschnittsdosierungen der verabreichten Relaxanzen.....</i>	39
3.3	<i>Auswirkungen verschiedener Einflüsse auf die Medikamentenwahl.....</i>	40
3.3.1	Testung der Modelle auf Signifikanz	40
3.3.2	Testung der Modellgüte	41
3.3.3	Regressionsmodell Succinylcholin	42
3.3.4	Regressionsmodell Rocuroniumbromid	43
3.3.5	Regressionsmodell Cisatracurium	44
4	DISKUSSION	45
4.1	<i>Einflussfaktoren auf die Medikamentenwahl.....</i>	45
4.1.1	Succinylcholin	45
4.1.2	Rocuroniumbromid	46
4.1.3	Cisatracurium.....	46
4.2	<i>Verteilung der Narkosen auf die einzelnen Fachrichtungen.....</i>	47
4.3	<i>Verteilung der Narkosen auf die jeweiligen Muskelrelaxanzen.....</i>	47
4.4	<i>Muskelrelaxanzen in Korrelation mit den Fachdisziplinen.....</i>	48
4.5	<i>Durchschnittsdosierungen von Muskelrelaxanzen</i>	49
4.6	<i>Limitationen</i>	49
5	SCHLUSSFOLGERUNG	51
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	52
	ANHANG – ETHIKVOTUM	64
	ANHANG – FOLGEVOTUM.....	66
	ANHANG – STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	68

Glossar und Abkürzungen

ACh	Acetylcholin
Altgriech.	Altgriechisch
AMG	Akzeleromyographie
Bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomographie
DBS	Double-Burst Stimulation
EMG	Elektromyographie
EMS	Emergency medical service
Etc.	Et cetera
GCS	Glasgow Coma Scale/ Score
Griech.	Griechisch
Hz	Hertz
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision
ICP	Intrakranieller Druck
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
Lat.	Lateinisch
LKH	Landeskrankenhaus
M.	Musculus
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Milligramm
min	Minuten
MMG	Mechanomyographie
MR	Muskelrelaxans
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
N.	Nervus
NACA	National Advisory Committee of Aeronautics
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NDMR	Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

NEF	Notarzteinsatzfahrzeug
p	Statistische Signifikanz
PTC	Post-Tetanic-Count Stimulation
ROSC	Return of spontaneous circulation
RSI	Rapid Sequence Induction
s. a.	siehe auch
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
TOF	Train-of-Four Stimulation
Univ.-Klinikum	Universitätsklinikum
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: STRUKTURFORMEL VON ACETYLCHOLIN (9)	6
ABBILDUNG 2: MOTORISCHE ENDPLATTE UND VERLAUF NEUROMUSKULÄRER ÜBERTRAGUNG (14)	8
ABBILDUNG 3: ABLAUF EINES AKTIONSPOTENTIALS (18)	9
ABBILDUNG 4: STRUKTURFORMEL VON SUCCINYLCHOLIN (9)	13
ABBILDUNG 5: STRUKTURFORMEL VON ROCURONIUMBROMID (9)	17
ABBILDUNG 6: STRUKTURFORMEL VON SUGAMMADEX (80)	19
ABBILDUNG 7: STRUKTURFORMEL VON ATRACURIUM (9)	22
ABBILDUNG 8: STRUKTURFORMEL VON CISATRACURIUM (9)	23
ABBILDUNG 9: TRAIN-OF-FOUR STIMULATIONSMUSTER NICHT DEPOLARISIERENDER UND DEPOLARISIERENDER MUSKELRELAXANZIEN (5)	29
ABBILDUNG 10: POST-TETANIC-COUNT STIMULATION MIT WIEDEREINSETZEN DER TOF ANTWORT (9)	30
ABBILDUNG 11: STIMULATIONSMUSTER DER DOUBLE-BURST STIMULATION (115)	31
ABBILDUNG 12: AUSSCHLUSSVERFAHREN VON NICHT RELEVANTEN NOTARZTEINSÄTZEN	36
ABBILDUNG 13: ANZAHL DER VERWENDETEN MUSKELRELAXANZIEN ANHAND DER FACHDISZIPLIN	38
ABBILDUNG 14: DURCHSCHNITTSDOSIERUNGEN DER JEWEILIGEN MUSKELRELAXANZIEN IN ZUSAMMENSCHAU MIT DER FACHDISZIPLIN	39
ABBILDUNG 15: AUFTEILUNG DER NOTFALLNARKOSEN NACH FACHDISZIPLIN	47
ABBILDUNG 16: PROZENTUELLE VERTEILUNG DER NOTFALLNARKOSEN MIT BZW. OHNE MUSKELRELAXANS	48

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: NACA SCORE, DATEN ÜBERNOMMEN UND MODIFIZIERT AUS (1)	3
TABELLE 2: GLASGOW COMA SCALE, DATEN ÜBERNOMMEN UND MODIFIZIERT AUS (5).....	4
TABELLE 3: PROZENTUELLE AUFTEILUNG DER EINZELNEN MUSKELRELAXANZIEN IN KORRELATION MIT DER JEWEILIGEN FACHDISZIPLIN.....	38
TABELLE 4: DARSTELLUNG DER SIGNIFIKANZNIVEAUS.....	40
TABELLE 5: SIGNIFIKANZTESTUNG DER DREI MODELLE MITTELS OMNIBUS-TESTS DER MODELLKOEFFIZIENTEN	40
TABELLE 6: MODELLFIT EINZELNER REGRESSIONSMODELLE	41
TABELLE 7: KOEFFIZIENTEN DES REGRESSIONSMODELLS SUCCINYLSCHOLIN – MINDESTSIGNIFIKANZNIVEAU $\alpha=,05$	42
TABELLE 8: KOEFFIZIENTEN DES REGRESSIONSMODELLS ROCURONIUMBROMID – MINDESTSIGNIFIKANZNIVEAU $\alpha=,05$	43
TABELLE 9: KOEFFIZIENTEN DES REGRESSIONSMODELLS CISATRACURIUM – MINDESTSIGNIFIKANZNIVEAU $\alpha=,05$	44
TABELLE 10: GESAMT EINGESCHLOSSENE EINSÄTZE UND AUFTEILUNG UNTER DEN FACHDISZIPLINEN	68
TABELLE 11: EINSÄTZE AUFGETEILT NACH VERABREICHTEM MUSKELRELAXANS	68
TABELLE 12: DURCHSCHNITTSDOSIERUNGEN VON SUCCINYLSCHOLIN UNTERSCHIEDLICHER FACHRICHTUNGEN	68
TABELLE 13: DURCHSCHNITTSDOSIERUNGEN VON ROCURONIUMBROMID UNTERSCHIEDLICHER FACHRICHTUNGEN	68
TABELLE 14: DURCHSCHNITTSDOSIERUNGEN VON CISATRACURIUM UNTERSCHIEDLICHER FACHRICHTUNGEN	68

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Die Einleitung eines künstlichen Tiefschlafes am Notfallort (präklinische Narkose) stellt eine große Herausforderung für das gesamte am Einsatz beteiligte Team, insbesondere für die Notärztin, den Notarzt dar. Eine solche Narkose zur Sicherung des Atemweges von Notfallpatientinnen und Notfallpatienten, auch Rapid Sequence Induction oder RSI genannt, sollte schnell und reibungslos durchgeführt werden, immer mit dem Ziel vor Augen, einem Zurückfließen (Regurgitation) und der Einatmung (Aspiration) von Mageninhalt entgegenzuwirken.

Für die Induktion einer Narkose (von altgriech. narkōdēs – ‚erstarrt‘) werden zwei verschiedene Substanzklassen benötigt. Einerseits ein Schmerzmittel, auch Analgetikum (von altgriech. algos – ‚Schmerz‘) genannt, um Patientinnen oder Patienten in einen schmerzlosen Zustand zu versetzen. Der zweite, für eine Narkose benötigte, Wirkstoff ist ein Schlafmittel (Hypnotikum, von griech. hypnos – ‚Schlaf‘), welches zu einer Reflexhemmung und, wie der Name bereits erklärt, zu einem Schlafzustand führt. Eine oft gewünschte Wirkung bzw. Nebenwirkung dieser Analgetika und Hypnotika ist der Eintritt einer Atemlähmung, womit nach Einleitung einer Narkose die künstliche Beatmung von narkotisierten Patientinnen und Patienten notwendig wird. Die Sicherung des Atemweges wird in der Präklinik mittels Beatmungsschlauch (Tubus), der in die Luftröhre (von griech. trachýs – ‚der raue Schlauch‘) eingeführt wird, durchgeführt. Dieser Vorgang wird als endotracheale Intubation bezeichnet und entspricht dem Goldstandard in der Sicherung des Atemweges und zum Schutz vor Aspiration.

Um optimale Intubationsbedingungen zu erreichen, werden von vielen Ärztinnen und Ärzten zusätzlich zu einem hochpotenten Schmerzmittel (Analgetikum) und einem Hypnotikum periphere Muskelrelaxanzien (von lat. relaxare – ‚schlaff machen‘) zur Einleitung einer präklinischen Allgemeinanästhesie verabreicht. Diese Arzneimittelgruppe soll durch eine schlaffe Lähmung der gesamten Skelettmuskulatur das Setzen eines Endotrachealtubus erleichtern und somit die Zeit bis zur Sicherung des Atemweges

verkürzen. Details der hierfür relevanten physiologischen und pharmakologischen Mechanismen werden im Verlauf dieser Arbeit erläutert.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird eine Literaturrecherche über die am Notarztstützpunkt des LKH Universitätsklinikums Graz verwendeten Muskelrelaxanzien durchgeführt und anhand einer retrospektiven Datenauswertung der Einsatzprotokolle von Patientinnen und Patienten mit einem NACA (National Advisory Committee of Aeronautics) Score unter VII (Tabelle 1), die vom NEF LKH Univ.-Klinikum Graz betreut wurden, erarbeitet, ob Unterschiede in der Handhabung der verschiedenen Muskelrelaxanzien, bezogen auf diverse Krankheitsbilder und dienstversehender Fachrichtungen wie Anästhesiologie und Intensivmedizin, Chirurgie, Innere Medizin sowie Kinder- und Jugendheilkunde und Kinderchirurgie (zusammengefasst in ‚Pädiatrie‘) festgemacht werden können.

Darüber hinaus soll herausgefunden werden, ob sich Differenzen in der Wahl des Muskelrelaxans hinsichtlich Alter der Patientinnen und der Patienten oder dem primären Glasgow Coma Score (Tabelle 2) ausmachen lassen und ob es Unterschiede in der Dosierung der Arzneimittel gibt.

Verglichen werden die nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien Rocuroniumbromid und Cisatracurium sowie das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin.

1.2 NACA Score

Der NACA Score (Tabelle 1) ist in der Notfallmedizin weit verbreitet und wird eingesetzt, um den Schweregrad von Verletzungen oder Erkrankungen zu beschreiben. Dieses achtstufige Punkteschema war eines der ersten Systeme zur Einschätzung von Verletzungen und wurde ursprünglich 24 Stunden nach dem Eintreffen im Krankenhaus angewandt. Erst als 1980 das Schema Erklärungen zu chirurgischen und medizinischen Zustandsbildern einschloss wurde der NACA Score auch von, in der Präklinik tätigen, Notfallmedizinerinnen und Notfallmediziner eingesetzt und diente als gute Hilfestellung bei Übergabe von Patientinnen und Patienten im Krankenhaus. Wenngleich dieser Score nützlich ist um den Schweregrad von Verletzungen oder Erkrankungen zu charakterisieren, kann er nicht verwendet werden, um eine Prognose für den Outcome von Patientinnen oder Patienten abzugeben. (1)

Dieser Score kann auch zur Auswertung von Einsatzstatistiken herangezogen werden, und gilt als Maß, ob ein Notarzteinsatz gerechtfertigt war. Diese retrospektiven Datenanalysen können hilfreich bei der Planung der für ein Gebiet notwendigen Notarzteinsatzmittel sein.

NACA Score	Erklärung
0	Keine Verletzung oder Erkrankung
I	Geringfügige Verletzung/Erkrankung – keine Intervention durch Notarzt erforderlich
II	Leichte bis mäßige Verletzung/Erkrankung – ambulante Behandlung notwendig
III	Mäßige bis schwere Verletzung/Erkrankung, jedoch ohne Lebensgefahr – stationäre Behandlung
IV	Verletzung/Erkrankung, bei der die Lebensgefahr nicht ausgeschlossen werden kann
V	Akute Lebensgefahr, Transport unter Reanimationsbereitschaft
VI	Post-ROSC, Transport nach Wiederbelebung
VII	Verletzung/Erkrankung mit letalem Ausgang, mit oder ohne Wiederbelebungsmaßnahmen

Tabelle 1: NACA Score, Daten übernommen und modifiziert aus (1)

1.3 Glasgow Coma Scale

Das oben erwähnte GCS – Glasgow Coma Scale (Tabelle 2) wurde als Goldstandard zur Bewertung, Klassifizierung des Bewusstseinsgrades, Trendüberwachung und zur Prognose und Erleichterung der Therapieentscheidung bei bewusstlosen Patientinnen oder Patienten mit schweren akuten Hirnverletzungen oder neurologischen Erkrankungen entwickelt. (2)

Unterteilt wird das GCS in drei Abschnitte – das Öffnen der Augen (vier Punkte), die verbale Antwort (fünf Punkte) und die motorische Rückmeldung (sechs Punkte). Jeder dieser Unterpunkte wird, unabhängig von den beiden anderen, beurteilt und die Summe aller drei Abschnitte ergibt den GCS Score. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 15, die Mindestpunktzahl 3. Die Beurteilung des GCS sollte immer in Zusammenschau mit weiteren Untersuchungen wie der Prüfung der Lichtreaktion der Pupillen, CT und MRT, anderen Symptome von steigendem Hirndruck und der Patientengeschichte (Intoxikation, Vorerkrankungen, etc.) durchgeführt werden. (3)

Im GCS gilt das Öffnen der Augen als Maß der Erregung und der Wachheit, die verbale Antwort als Maß für die Wahrnehmung und kognitive Verarbeitung der Sprache, inklusive der Fähigkeit, auf eine Frage eine entsprechende Antwort zu formulieren und die motorische Reaktion gibt Aufschluss über die Funktion des primär motorischen und des sensorischen Kortex. (4)

Das GCS dient unter anderem als Entscheidungshilfe, ob eine Notfallpatientin oder ein Notfallpatient intubiert und somit in künstlichen Tiefschlaf versetzt werden muss, um eine adäquate Schmerztherapie, einen Aspirationsschutz und neuroprotektive Maßnahmen durch Senkung des Hirndruckes gewährleisten zu können. (5)

Hierfür gilt die Empfehlung, dass bei Patientinnen oder Patienten mit einem GCS unter 9 nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma (SHT), eine präklinische Notfallnarkose samt endotrachealer Intubation und Beatmung durchgeführt werden sollte. (6)

In der Praxis gilt diese Empfehlung jedoch nur als grobe Richtlinie und die Entscheidung über die Durchführung einer präklinischen Narkose sollte immer in Zusammenschau mit einsatztaktischen Überlegungen und bester Alternative für Patientinnen und Patienten getroffen werden.

Glasgow Coma Scale	Punkte
Augen öffnen	
spontan	4
auf Ansprache	3
auf Schmerzreiz	2
keine Augenöffnung	1
Verbale Antwort	
orientiert	5
verwirrt	4
unpassende einzelne Wörter	3
einzelne Laute	2
keine verbale Antwort	1
Motorische Reaktion	
folgt Aufforderung	6
gezielte Abwehr auf Schmerzreiz	5
ungezielte Abwehr auf Schmerzreiz	4
beugt auf Schmerzreiz	3
streckt auf Schmerzreiz	2
keine motorische Reaktion	1

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale, Daten übernommen und modifiziert aus (5)

1.4 Historische Hintergründe

Geprägt wurde der Begriff Curare bereits im 16. Jahrhundert durch südamerikanische Indianer, die mit diesem Begriff ein Pflanzengift beschrieben, mit dem sie Pfeilspitzen und andere Jagdutililien versetzten. (7)

Da dieses Gift nur spärlich durch orale Aufnahme resorbiert wurde war der Verzehr von mit Curare getöteten Tieren harmlos, was sich heutzutage durch die stark polare Struktur des Pfeilgiftes und die damit verbundene Verhinderung der gastrointestinalen Resorption von Curare erklären lässt. (8)

Durch die Entwicklung einer adäquaten Laborausstattung gelang es King, einem Forscher aus Oxford, im Jahr 1935, Tubocurarin aus Museumsstücken zu identifizieren und zu charakterisieren. (7)

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts konnte ein französischer Wissenschaftler, Claude Bernard, mit Hilfe seines Schülers Vulpian, den Wirkungsort von Curare zwischen dem motorischen Nerv und einer Muskelzelle lokalisieren. Zuvor wurde bereits durch einen Wissenschaftler Namens Kühne die Existenz der motorischen Endplatte beschrieben. (7)

Ein weiterer wichtiger pharmakologischer Meilenstein in der Beschreibung der durch Curare herbeigerufenen Mechanismen konnte durch Experimente von Langley 1906 und 1907 gesetzt werden. Er studierte Aktionen und Interaktionen von Curare und Nikotin an Frosch- und Hühnermuskeln. Die dritte untersuchte Muskelgruppe waren chronisch denervierte Froschmuskeln. Nikotin stimulierte die Muskeln in geringen, und blockierte diese in hohen verabreichten Dosen. Curare hingegen blockierte die durch Nikotin stimulierten Muskelzellen sowohl in innervierten als auch in denervierten Muskelgruppen. Dies konnte Aufschluss darüber geben, dass Curare an den Muskeln direkt und nicht an den zuführenden Nerven wirkt und Langley konnte die Schlussfolgerung ziehen, dass Nikotin und Curare um die gleiche rezeptive Substanz rivalisieren und dass die nervalen Impulse nicht auf elektrischem, sondern auf chemischem Wege durch, nach derzeitigem Wissensstand, so genannte Neurotransmitter, übertragen werden können. (7)

Über 30 Jahre später konnten Dale und seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in London herausfinden, dass die Übertragung an der neuromuskulären Endplatte durch Acetylcholin

stattfindet. In diesen Experimenten konnte die Theorie von Acetylcholinrezeptoren weiters bekräftigt werden, da Curare zwar die Sekretion von Acetylcholin (Abbildung 1) aus den Nervenzellen zu beeinflussen scheint, viel mehr jedoch die Wirkung dieses Botenstoffes an der neuromuskulären Endplatte blockiert. (7,9)

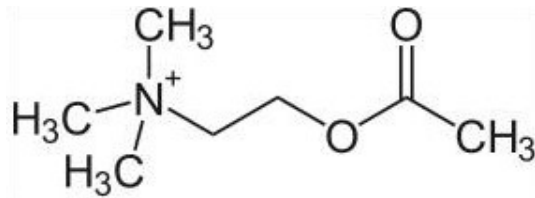


Abbildung 1: Strukturformel von Acetylcholin (9)

In der Anfangszeit der Anästhesiologie mussten potentiell gefährliche Dosen an Anästhetika verabreicht werden, um ein adäquates Maß an Muskelrelaxation zu gewährleisten. Der deutsche Chirurg Dr. Läden verwendete 1912 erstmalig Curarin als Zusatz für seine Narkose. Er fand heraus, dass man die Sicherheit einer Narkose enorm verbessern konnte, in dem man ein Anästhetikum bis zur Bewusstlosigkeit der Patientin oder des Patienten verabreicht und dieses mit einem Curarin kombiniert, um die Muskelrelaxation gewährleisten zu können. (7-9)

Erst 28 Jahre später setzten zwei kanadische Anästhesisten, Griffith und Johnson, das Tubocurarinpräparat Intocostrin als festen Bestandteil einer Allgemeinanästhesie ein. (10)

Ab diesem Zeitpunkt wurden Muskelrelaxanzien standardmäßig von Anästhesisten verwendet und konnten ständig weiterentwickelt werden. (9)

Durch diesen Umstand mussten Muskelrelaxanzien schon bald auf synthetischem Wege hergestellt werden und es gelang einem Wissenschaftler namens David Bovet, mit Gallamin das erste synthetische Relaxans zu entwickeln. Ein Vorteil von Gallamin war, dass seine Wirkung durch Acetylcholinesteraseinhibitoren reversiert werden konnte. (11)

1951 konnten Burns und Paton die neurologisch blockierenden Effekte von Decamethonium zur Depolarisation der motorischen Endplatte beschreiben. (11)
Decamethonium, ein kurzwirksames Muskelrelaxans, wirkt ähnlich dem Acetylcholin als partieller Agonist am nikotinischen Acetylcholinrezeptor. In der motorischen Endplatte

bewirkt das Medikament eine Depolarisation, ohne die normale Acetylcholinausschüttung aus der präsynaptischen Membran zu beeinflussen. Nach Depolarisation der motorischen Endplatte durch die Bindung von Decamethonium an den Acetylcholinrezeptor kommt es bis zum Abbau dieses Medikaments nicht mehr zu einer weiteren Depolarisation durch körpereigenes Acetylcholin und die motorische Endplatte verharrt im depolarisierten Zustand. (12)

Nach der Entdeckung von Decamethonium arbeiteten zeitgleich drei voneinander unabhängige Arbeitsgruppen aus England, Italien und den Vereinigten Staaten von Amerika an einer einfacheren Form von quartären Ammoniumverbindungen. Suxamethonium, zwei Rücken an Rücken angeordnete Acetylcholinmoleküle, war geboren. (11)

Nachdem Bovet 1949 seine Arbeiten zu Suxamethonium publizierte und 1957 den Nobelpreis für Medizin für seinen bedeutenden Beitrag an der Pharmakologie erhielt waren Ende der 1950er Jahre die beiden nicht depolarisierenden Relaxanzien d-Tubocurarin und Gallamin und das depolarisierende Muskelrelaxans Suxamethonium am Markt verfügbar. (11)

1.5 Physiologische Grundlagen

Nach Entstehung einer elektrischen Erregung im ZNS gelangt diese über Motoneurone direkt zum Skelettmuskel. Jedes Motoneuron besteht aus einem Zellkörper, mehreren im Rückenmark eingebetteten Dendriten und einem verhältnismäßig langen myelinisierten Axon. Diese umhüllende Myelinscheide degeneriert vor der Annäherung des Axons am Muskel und das Axon verzweigt sich in viele Axonterminale, die über die motorische Endplatte mit Skelettmuskelfasern in Verbindung stehen. Getrennt sind Axone und Skelettmuskelfasern lediglich durch einen 20 Nanometer breiten synaptischen Spalt (Abbildung 2). (13)

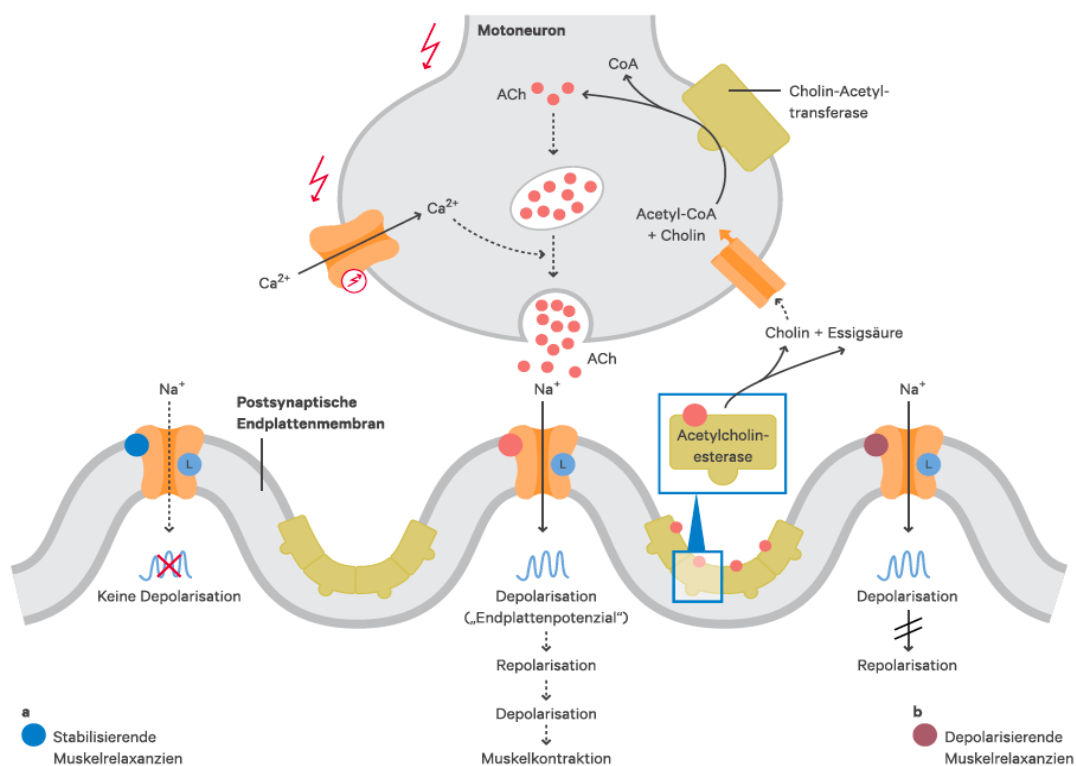


Abbildung 2: Motorische Endplatte und Verlauf neuromuskulärer Übertragung (14)

Der für die Weiterleitung elektrischer Impulse wichtige Neurotransmitter Acetylcholin wird im Axoplasma eines Motoneurons durch Acetylierung von Cholin synthetisiert und anschließend in Vesikeln gespeichert. (13)

Das Erreichen eines Aktionspotentials am distalen Ende des efferenten motorischen Nerven führt zu einer unmittelbaren Öffnung von spannungsabhängigen Calciumkanälen mit anschließendem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Durch diese

Konzentrationszunahme wird ein Verschmelzen von mit Acetylcholin gefüllten Vesikeln mit der Zellmembran des Nervs vorangetrieben und Acetylcholin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. (15)

Die in der postsynaptischen Membran der Muskelzelle befindlichen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) werden vom freigesetzten Acetylcholin aktiviert und beantworten diese Aktivierung durch Öffnung von Natriumkanälen, um den Einstrom von Natriumionen durch die Membran der Muskelzelle zu ermöglichen und somit eine Depolarisation der Muskelfaser einzuleiten. Diese Potentialänderung über ein gewisses Schwellenpotential (-50 mV) hinaus wird durch Öffnung weiterer spannungsabhängiger Natriumkanäle entlang der benachbarten postsynaptischen Membranen weitergeleitet und führt schlussendlich zur Kontraktion des Muskels (Abbildung 3). (13,16,17)

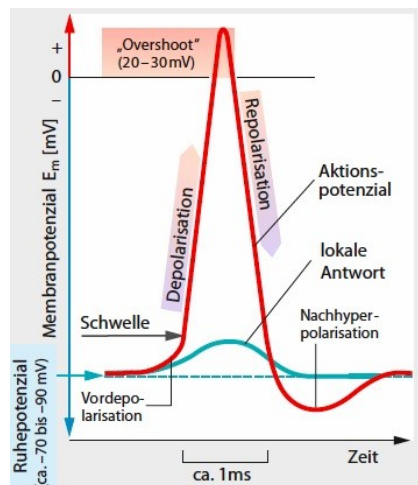


Abbildung 3: Ablauf eines Aktionspotentials (18)

Darüber hinaus führt eine analoge Bindung von ausgeschütteten Acetylcholinmolekülen an den Rezeptoren der präsynaptischen Membran zu einem positiven Feedback und veranlasst somit eine zusätzliche Acetylcholinproduktion. Somit kann einer Ermüdung der Muskelzellen bei Beanspruchung über einen längeren Zeitraum entgegengewirkt werden. (19)

Das Acetylcholin wird innerhalb weniger Mikrosekunden von der spezifischen Acetylcholinesterase durch enzymatische Spaltung in Acetat und Cholin hydrolysiert und Cholin kann in weiterem Verlauf wieder in die präsynaptische Nervenzelle aufgenommen

und nach Resynthesierung in Vesikeln verpackt werden, um neuerlich an der Erregungsweiterleitung teilnehmen zu können. (13,16,17,20,21)

Acetat hingegen wird über die Blutbahn abtransportiert. Zusätzlich wird Acetylcholin in der Blutbahn über die unspezifische Pseudocholinesterase eliminiert und kann somit nicht systemisch wirksam werden. (22)

1.6 Klassifizierung und Eigenschaften von Muskelrelaxanzien

Schnelle Anschlagzeit, gut erkennbarer Wirkungseintritt, geringer Sauerstoffverbrauch des menschlichen Körpers bis zum Eintreten der Wirkung, kurze Wirkdauer, direkte Möglichkeit zur Antagonisierung, keine kardiovaskulären oder pulmonalen Nebenwirkungen, eine große therapeutische Breite und keine Auswirkungen auf das Auftreten einer malignen Hyperthermie sind wünschenswerte Eigenschaften für ein ideales Muskelrelaxans. (23)

Die Entscheidung über die Art des Relaxans sollte immer in Zusammenschau mit der Indikation, der gewünschten Wirkdauer, Patientinnen- bzw. Patientenbezogene Spezifikationen wie Komorbiditäten oder organische Einschränkungen (Leber- oder Nierenfunktionsstörungen) getroffen werden.

Im Folgenden wird ein Überblick über Muskelrelaxanzien, ihre pharmakologischen Eigenschaften sowie Nebenwirkungen und Kontraindikationen gegeben.

Periphere Muskelrelaxanzien entfalten ihre Wirkung zum überwiegenden Teil an der motorischen Endplatte. (9)

Alle Muskelrelaxanzien wirken als Antagonisten am Acetylcholinrezeptor und werden aufgrund ihrer Wirkungsweise in depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien eingeteilt, je nachdem ob bei Bindung an den postsynaptischen Acetylcholinrezeptor eine Depolarisation der Muskelfaser induziert wird oder nicht. (24)

Depolarisierende Muskelrelaxanzien binden an den Acetylcholinrezeptor und aktivieren diesen, um dadurch eine anhaltende Depolarisation hervorzurufen. Aus diesem Grund tritt

nach einem kurzen Zeitraum mit wellenartigen Muskelkontraktionen, so genannten Faszikulationen, ein Zustand schlaffer Lähmung der Skelettmuskulatur auf. (25-28)

Succinylcholin ist das einzig verwendete depolarisierende Muskelrelaxans und wird für eine kurze Relaxation im Zuge der endotrachealen Intubation verwendet. (21)

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien hingegen binden an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor und wirken als kompetitive Antagonisten. Somit wird die Muskelzelle für nachfolgende Reize durch Neurotransmitter unempfindlich und es findet keine weitere Erregung statt. Unterteilt werden nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien unter anderem nach ihrer chemischen Wirkklasse. Hierbei zählen Rocuronium, Pancuronium und Vecuronium zu den Aminosteroiden und Atracurium, Cisatracurium und d-Tubocurarin zu den Benzylisochinolin. (24)

Verwendet werden diese Medikamente entweder für eine kurze Zeitspanne, wie für eine RSI oder eine Tracheotomie, aber auch für einen verlängerten Zeitraum von Stunden bis hin zu Tagen zur Reduktion des Sauerstoffverbrauches, erleichterten maschinellen Beatmung, Verminderung des ICP oder zur Bewältigung von Tetanien. (25,29,30) Hierfür können Muskelrelaxanzien auch nach ihrer Wirkdauer eingeteilt werden – ultrakurzwirksam (Succinylcholin), kurzwirksam (Mivacurium), mittellang wirksam (Rocuronium, Vecuronium, Cisatracurium) und langwirksam (Pancuronium). (24)

Die Relaxation von Muskeln erfolgt, aufgrund unterschiedlich guter Durchblutung und differenzieller Sensibilitäten divergenter Muskelgruppen auf Muskelrelaxanzien, schrittweise. Beginnend mit schnell zuckenden Muskeln von Augen und Larynx, über die Extremitäten und den Körperstamm, erreicht die Relaxation zuletzt Interkostalmuskeln und Diaphragma, womit der Atemstillstand einhergeht. Die Regeneration verläuft in umgekehrter Reihenfolge, beginnend mit dem Diaphragma. (31,32)

Das Notarztsystem des Univ.-Klinikums Graz verwendet neben Succinylcholin (Lysthenon®) die beiden nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien Rocuroniumbromid (Esmeron®) und Cisatracurium (Nimbex®). Zwar wird kurz auf die anderen Relaxanzien eingegangen, das Hauptaugenmerk liegt jedoch auf den drei genannten.

1.7 Depolarisierende Muskelrelaxanzien

Depolarisierende Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin (Suxamethonium) imitieren den Effekt von Acetylcholin am postsynaptischen Acetylcholinrezeptor und führen somit zur Depolarisation der Muskelfaser. (33,34)

Die Blockade durch Depolarisation kann jedoch zwei Komponenten beinhalten. Diese werden oft als Phase I und Phase II Block beschrieben. Unter dem Phase I Block versteht man oben beschriebene Depolarisation. Der Phase II Block entspricht in etwa der Blockade durch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien, konnte jedoch bis dato nicht genau erklärt werden. Hierzu diskutierte Ansätze wären Rezeptor Desensibilisierung, Kanalblockade, der Theorie, Muskelrelaxanzien wären keine partiellen Agonisten, Nervenendigung-Depolarisation, konsequente Reduktion von Acetylcholinausschüttung bzw. Synthese und andere mehr. (7,9)

Während Acetylcholin, welches nach Bindung an den Rezeptor an der motorischen Endplatte durch die Acetylcholinesterase hydrolysiert und die Muskelfaser durch diesen Vorgang wieder für ACh empfänglich wird, diffundiert Succinylcholin nach und nach aus dem neuromuskulären Spalt und die hervorgerufene Depolarisation erlischt bei zu geringer Konzentration. (33,34)

1.7.1 Succinylcholin (Suxamethonium) – Lysthenon®

Succinylcholin ist ein kurzwirksames depolarisierendes Muskelrelaxans und war über Jahrzehnte hinweg das Mittel der Wahl zur Einleitung einer RSI. Außerdem ist es das einzige auf dem Markt erhältliche Medikament seiner Wirkstoffklasse. (23,35)

Strukturell setzt sich Suxamethonium aus zwei Acetylcholinmolekülen, die über eine Acetatmethylgruppe miteinander in Verbindung stehen (Abbildung 4), zusammen und wird nicht wie ACh über die Acetylcholinesterase, sondern hauptsächlich durch Diffusion in die extrazelluläre Matrix aber auch über die in der Leber synthetisierte und, in geringen Anteilen im synaptischen Spalt vorkommende, Plasmacholinesterase verstoffwechselt. Die Halbwertszeit von Succinylcholin beläuft sich auf 3-5 Minuten und ist damit um vieles länger als die von Acetylcholin. (35-37)

70-80 Prozent des verabreichten Suxamethoniums werden bereits vor Erreichen des synaptischen Spalts wieder abgebaut und können somit nicht an der Depolarisation teilnehmen. (36)

Da Succinylcholin zum größten Teil im Plasma metabolisiert wird, ist bei Patientinnen und Patienten mit Lebererkrankungen, bei Schwangeren und bei Säuglingen, aufgrund des nicht in ausreichendem Maße vorhandenen Enzyms Plasmacholinesterase, mit einer verlängerten Wirkdauer zu rechnen. (38,39)

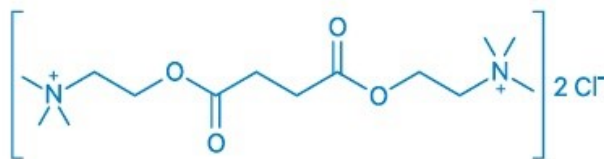


Abbildung 4: Strukturformel von Succinylcholin (9)

Am häufigsten wird Succinylcholin für die schnelle Relaxation der Muskulatur für eine endotracheale Intubation eingesetzt.

In der gängigen Einleitungs-dosis von 1-1,5 mg/kg Körpergewicht erreicht man die maximale Unterdrückung von Muskelzuckungen schon nach ungefähr einer Minute. (40,41)

Sogar in höheren Dosen können andere Muskelrelaxanzien keine schnelleren optimalen Intubationsbedingungen gewährleisten. Lediglich das verhältnismäßig jüngere und weiter unten im Text behandelte Rocuroniumbromid erzielt in höherer Dosierung mit einer Anschlagzeit zwischen 60 und 90 Sekunden einen ähnlich schnellen Wirkeintritt. (40,42-47)

Die Zeit bis zum vollständigen Wirkungseintritt ist von entscheidender Bedeutung für eine RSI um die Dauer der Apnoephase möglichst gering zu halten. Faszikulationen, die nach der Injektion von Succinylcholin die Depolarisation und die darauffolgende schlaffe Lähmung der jeweiligen Muskelgruppe demaskieren, sind jedoch auch verantwortlich für den vielfach beschriebenen höheren Sauerstoffverbrauch bis zur kontrollierten Ventilation nach erfolgreicher Intubation. (23,48,49)

Die Wirkdauer dieses Medikaments wird mit 6-10 Minuten angegeben, was wiederum für die Verwendung von Succinylcholin in Notfallsituationen sprechen würde. (50)

Eine Reversierung von Suxamethonium ist jedoch nicht möglich. Die Verabreichung von Cholinesteraseinhibitoren, wie es zur Reversierung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien möglich ist, verstärkt die Wirkung von Succinylcholin noch weiter, da die Hydrolyse des Relaxans durch die Plasmacholinesterase gehemmt und Succinylcholin somit in erhöhtem Ausmaß und für einen längeren Zeitraum an der motorischen Endplatte vorliegt. (51)

Über Jahrzehnte war Suxamethonium das am häufigsten verwendete Muskelrelaxans zur Einleitung einer Notfall-Allgemeinnarkose. Durch die Beschreibung verschiedener Nebenwirkungen wie postoperativen Myalgien durch verlängerte Depolarisation und damit einhergehender Muskelermüdung, massiven Hyperkaliämien durch Freisetzung von Kalium aus den Zellen bei Depolarisation, muskarinergen Effekten auf den Körper mit einhergehenden Bradykardien, hypertensiven und tachykarden Zustandsbildern durch Stimulation der Ganglien und intraabdominellen, intrakraniellen und intraokulären Druckanstiegen kann dieses Medikament jedoch nicht mehr vollkommen unkritisch angewendet werden. (9,13,23,39,52-55)

Neben der Vielzahl an Nebenwirkungen bei der Verwendung von Succinylcholin gibt es eine Reihe an Kontraindikationen, die es vor der Anwendung zu beachten gilt. Kontraindiziert ist die Verabreichung von Succinylcholin bei Patientinnen und Patienten mit großflächigen Verbrennungsverletzungen oder Polytraumata (jeweils mit Unfallgeschehen länger als 48 Stunden zurückliegend), Lähmungen, schweren Septitiden, Immobilität länger als 48 Stunden, perforierenden Augenverletzungen, Hyperkaliämie im Blutbild, Allergien auf das Medikament oder einer vorbekannten malignen Hyperthermie oder familiärer Disposition einer solchen. (9,56,57)

Wie schon oben beschrieben sollte die Indikation für die Verwendung sehr bedacht gestellt und die Abwägung des Risikos der vielen Nebenwirkungen und Kontraindikationen gegenüber den Vorteilen wie der gering schnelleren Anschlagzeit, der kurzen Wirkdauer und dem optischen Hinweis auf Wirkeintritt durch Faszikulationen sehr genau getroffen werden. (23,25)

1.8 Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Die klinische Einführung von Atracurium und Vecuronium in den Jahren um 1980 waren Meilensteine in der Entwicklung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Diese beiden Medikamente waren die ersten ihrer Klasse mit einer moderaten Wirkdauer von 20-40 Minuten und einer, im Gegensatz zu Pancuronium oder Tubocurarin, geringen Inzidenz von noch bestehenden neuromuskulären Restblockaden am Ende eines Eingriffes. Somit konnten erstmalig relativ kurze chirurgische Eingriffe mittels NDMR durchgeführt werden. (58,59)

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien konkurrieren mit Acetylcholin um nikotinische Acetylcholinrezeptoren und vermindern die Wahrscheinlichkeit der Interaktion des Neurotransmitters ACh mit den Rezeptoruntereinheiten. (13)

Hierzu gehen die NDMR eine kompetitive Bindung mit den Acetylcholinrezeptoren der postsynaptischen Membran ein und beeinflussen zusätzlich die Mobilisierung von Acetylcholin an der präsynaptischen Membran. Durch Erhöhung der ACh-Konzentration im synaptischen Spalt nach der Verabreichung von Cholinesteraseinhibitoren, wie z.B. dem Neostigmin, wird jedoch die kompetitive Hemmung durch NDMR aufgehoben und eine neuerliche Erregung der Muskelzelle kann erfolgen. Die Umkehr der Depolarisation kann durch eine höhere Dosierung des Muskelrelaxans deutlich verlängert werden. Dies erklärt auch die verlängerte Wirkdauer bei nicht-nüchtern Einleitungen mittels doppelter Dosis eines Muskelrelaxans. (33,34,60)

Wie oben bereits erwähnt können nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien in Aminosteroide (Pancuronium, Rocuronium, Vecuronium) und Benzylisochinoline (Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium) eingeteilt werden. (9)

1.8.1 Aminosteroidale Muskelrelaxanzien

Aminosteroide beinhalten ein Androstanskelett und Moleküle ähnlich dem Acetylcholin, die sich an die A- und D-Ringe dieses Skeletts anheften. Im Gegensatz zu den Benzylisochinolinolen neigen Aminosteroide nicht zur Histaminfreisetzung. Die unterschiedlichen Wirkstoffe hingegen können neuromuskulär wirksame Metaboliten vorweisen. (61)

Pancuronium wurde erstmals 1964 synthetisiert und ist seit 1967 das erste steroidale Muskelrelaxans in klinischem Gebrauch. Durch seine lange Wirkdauer und seiner kostengünstigen Anwendung war Pancuronium lange das meistverwendete Muskelrelaxans in Nordamerika. (25,61)

Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit Pancuronium sollten aufgrund auftretender vagolytischer Effekte wie dem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der kardialen Auswurfleistung getroffen werden, welche die Verwendung bei Patientinnen und Patienten mit vorbekannten koronaren Herzerkrankungen limitieren. (21,26,28)

Pancuronium erreicht seine maximale Wirkung nach 3-4 Minuten und ist mit 90 Minuten Wirkdauer das am längsten wirksame Muskelrelaxans. (42,43,62)

Dieses Medikament wird zu über 60 Prozent unverändert über die Niere ausgeschieden, weshalb es bei einer eingeschränkten Clearance durch etwaige Nierenerkrankungen zu einer erheblichen Verlängerung der Wirkdauer kommen kann. (61)

Ein weiterer Teil von Pancuronium wird in der Leber deacetyliert und die, immer noch bis zur Hälfte des Ausgangsstoffes wirksamen, aktiven Metaboliten in weiterer Folge über die Niere ausgeschieden. (13,21)

Vecuronium ist ein, bis auf die fehlende N-Methylgruppe dem Pancuronium strukturell identes, mittellang wirksames, nicht depolarisierendes Muskelrelaxans. (63)

Die vollständige Wirkung von Vecuronium setzt drei Minuten nach Verabreichung ein und die mittlere Wirkdauer kann mit 30 Minuten angegeben werden. (61)

Etwa die Hälfte des Medikaments wird, wie auch Pancuronium, über Deacetylierung zu einem dem Ausgangsstoff fast gleich potenten Metaboliten umgebaut. Aus diesem Grund können die Metaboliten bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kumulieren und die Wirkdauer auf die neuromuskuläre Übertragung erheblich verlängern. Vecuronium führt zu keinerlei Histaminausschüttung und es wurden bis dato auch keine kardiovaskulären Nebenwirkungen beschrieben. (13,61)

1.8.1.1 Rocuroniumbromid – Esmeron®

Durch die vielen Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Succinylcholin wurde lange Zeit nach einem nicht depolarisierenden Muskelrelaxans gesucht, welches eine gute Alternative bzw. einen Ersatz für Suxamethonium bei Anwendung für eine Rapid Sequence Induction bietet. Mit Rocuronium (Rapid-onset Curonium) konnte eine Substanz entwickelt werden, die durch den schnellsten Wirkeintritt aller NDMR eine geeignete Möglichkeit darstellt, um Succinylcholin in Notfallsituationen ersetzen zu können. (64)

Erstmalig beschrieben wurde Rocuronium 1992 als strukturelles Derivat von Vecuronium, letztgenanntes ist jedoch sechs bis acht mal potenter als Rocuronium (Abbildung 5). (61)

Vor der Entdeckung musste bei Bestehen einer Kontraindikation für Succinylcholin auf ein NMDR wie Vecuronium ausgewichen werden, bei dem durch die verhältnismäßige lange Anschlagzeit eine Zwischenbeatmung mittels Beutel-Masken-Ventilation notwendig war, um die Notfallpatientin oder den Notfallpatienten bis zur Atemwegssicherung adäquat oxygenieren zu können, was wiederum das Aspirationsrisiko erhöhte. (65)

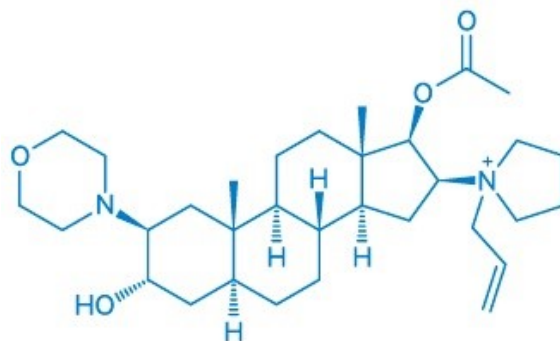


Abbildung 5: Strukturformel von Rocuroniumbromid (9)

In einer für gesetzte Intubationen empfohlenen Dosierung von 0,6-0,9 mg/kg Körpergewicht setzt die vollständige Wirkung von Rocuronium nach 60-90 Sekunden ein. Eine Steigerung der Dosis auf 0,9-1,2 mg/kg Körpergewicht verkürzt jedoch die Anschlagzeit auf 30-60 Sekunden, vergleichbar mit Succinylcholin. Diese mit anderen NMDR vergleichbar schnelle Anschlagzeit lässt sich durch eine niedrige Potenz in Kombination mit einer hohen Lipophilie erklären. (66-69)

Gute bis exzellente Intubationsbedingungen können durch Rocuronium jedoch immer innerhalb einer Minute erreicht werden. Grund dafür ist die, im Gegensatz zur restlichen Muskulatur des menschlichen Körpers, schnellere Entwicklung der neuromuskulären Blockade im Pharynx und an der Kehlkopfmuskulatur. (70,71)

In mehreren Studien wird die Wirkdauer von Rocuroniumbromid bei Erwachsenen und Kindern mit 24 Minuten bei einer Dosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht, bis hin zu 37 Minuten bei Verabreichung von 0,9 mg/kg Körpergewicht angegeben. (68,69,72)

Die Wirkdauer bei Erwachsenen kann sich jedoch bei einer applizierten Dosis von 0,9 mg/kg Körpergewicht auf bis zu 55 Minuten verlängern. (72) Diese prolongierte Wirkung lässt sich durch die altersbedingt verlangsamte Plasmaclearance und eine verzögerte Elimination des Medikaments aus dem neuromuskulären Spalt erklären. (33,73,74)

Rocuronium wird mit 75 Prozent zum größten Teil hepatisch metabolisiert. Der Rest wird renal verstoffwechselt. (21) Aus diesem Grund werden Dosisanpassungen bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion empfohlen, um der dadurch bedingten verlängerten Wirkdauer entgegenwirken zu können. (25-28)

Im Gegensatz zu Vecuronium besitzt Rocuroniumbromid keine aktiven Metaboliten und es besteht deshalb auch keine verlängerte neuromuskuläre Wirkung durch Kumulation des Medikamentes. (75,76)

Durch das Fehlen von Kontraindikationen, mit Ausnahmen von bekannter Überempfindlichkeit auf das Medikament oder dessen Bestandteile, das geringe Nebenwirkungsprofil – erst bei höheren Dosen treten Herzfrequenzsteigerung und Blutdruckerhöhung durch Vagolyse auf – und der vergleichbaren Anschlagzeit bei einer Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht wurde Rocuroniumbromid zu einer angesehenen Alternative von Succinylcholin zur Narkoseeinleitung bei nicht-nüchtern Patientinnen und Patientin in Notfallsituationen. (77,78)

Aufgrund möglicher Histaminfreisetzung aus Mastzellen kann es jedoch zu Anaphylaxie ähnlichen Zustandsbildern bei der Verwendung von Rocuronium kommen. (61)

Die neuromuskuläre Wirkung durch Rocuronium kann durch Acetylcholinesteraseinhibitoren wie z. B. Neostigmin reversiert werden. (79)

1.8.1.2 Sugammadex – Bridion®

Mit Sugammadex konnte 2008 ein Medikament entwickelt werden, mit dem eine weitaus effektivere Bindung und Terminierung von Rocuronium, in geringerer Wirkung auch von Vecuronium und Pancuronium, erzielt werden kann. (80)

Im Gegensatz zu Acetylcholinesteraseinhibitoren, die NDMR indirekt und kompetitiv durch Erhöhung der AcetylcholinKonzentration reversieren, ist Sugammadex ein modifiziertes γ -Cyclodextrin mit einer hydrophilen äußeren Schicht und einem lipophilen Hohlraum (Abbildung 6), der Moleküle der Relaxanzien einkapselt, sie selektiv bindet und die neuromuskuläre Blockade damit aufhebt. Dieser Prozess der Einkapselung ist einzigartig und nur bei Cyclodextrinen zu finden. (80-82)

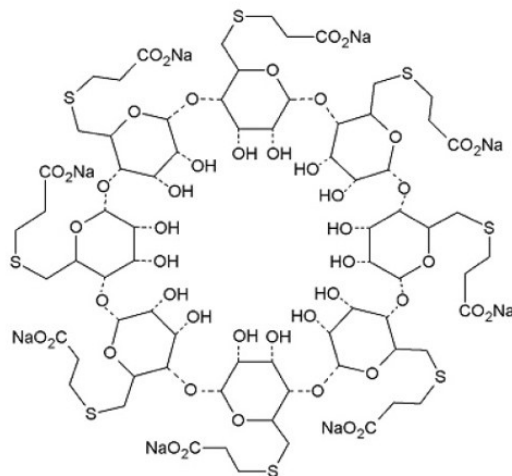


Abbildung 6: Strukturformel von Sugammadex (80)

Die Wirkungsweise kann in zwei Schritte unterteilt werden. Zum einen die direkte molekulare Einkapselung von Rocuronium und zum anderen der Abtransport aus dem synaptischen Spalt ins Plasma durch einen Konzentrationsgradienten, dem bereits an Acetylcholinrezeptoren gebundene und an der Relaxation beteiligte Rocuroniummoleküle folgen, wenn im Plasma vorhandene Moleküle durch Sugammadex gebunden werden. (83)

Dieser zweifache Prozess der eins-zu-eins Einkapselung und Bindung im Plasma und der, dem Konzentrationsgefälle folgenden, Extraktion von NDMR von den nikotinischen Acetylcholinrezeptoren ins Plasma führt zur schnellen und effektiven Beendigung der neuromuskulären Blockade durch Sugammadex. (84-86)

Sugammadex wird bei tiefer Blockade in einer Dosierung von 16 mg/kg Körpergewicht, bei leichtem bis moderatem Relaxationsgrad jedoch mit 2-4 mg/kg Körpergewicht, angewandt, um eine vollständige Reversierung einer neuromuskulären Blockade durch Rocuroniumbromid unmittelbar herbeizuführen und kann, außer bei Überempfindlichkeit auf das Medikament oder deren Inhaltsstoffe, jeglichen Patientinnen und Patienten verabreicht werden. (80,81)

Der Wirkstoff wird unverändert renal ausgeschieden und erhöht zudem die Rocuroniumexkretion der eingekapselten Moleküle. (87)

Durch die Interaktion mit Progesteron, welches in hormonellen Verhütungsmitteln (Kontrazeptiva) eingesetzt wird, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über eine mögliche Abschwächung der empfängnisverhütenden Wirkung informiert werden. Vorhergesagt wird eine Minderung der kontrazeptiven Eigenschaften um 34 Prozent, vergleichbar mit der um 12 Stunden verspäteten Einnahme eines Kontrazeptivums. (88)

Darüber hinaus lassen der derzeit, mit 740 Euro pro Anwendung bei einer 75 kg schweren Patientin oder einem 75 kg schweren Patienten, noch verhältnismäßig hohe Preis und weitere seltene Nebenwirkungen wie Exantheme, QT-Zeit Verlängerungen, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit oder Herzrhythmusstörungen lassen Raum für Diskussionen, ob Rocuroniumbromid in Kombination mit Sugammadex zur Antagonisierung bei Komplikationen während der Narkoseeinleitung eine optimale Alternative zu Succinylcholin bietet. (80,81)

In einer Vergleichsstudie wurde das Sicherheitsprofil von Sugammadex jedoch als mindestens gleich sicher wie das von Neostigmin eingestuft. (89)

1.9 Benzylisochinoline

Die zweite Wirkstoffklasse der nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien sind Benzylisochinoline, denen Wirkstoffe wie Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium und Doxacurium angehören. Tubocurarin und andere Toxiferinderivate gehören ebenso dieser Wirkstoffklasse an. (61)

Benzylisochinoline bestehen aus zwei quartären Ammoniumverbindungen, an die dünne Methylketten gebunden sind. Die vielen verschiedenen Stereoisomere von Benzylisochinolinolen erklären sich durch die unterschiedliche Anzahl von chiralen Atomen, die in den Methylketten vorhanden sind. (61)

Im Gegensatz zu den Aminosteroiden besitzen Benzylisochinoline keine vagolytischen Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem, neigen jedoch dazu, im Plasma schneller abgebaut zu werden. (90)

Durch die geringere Kumulation der Wirkstoffe und der nahezu vollständig organunabhängigen Verstoffwechslung durch die Hofmann-Eliminierung – nicht enzymatischer, Temperatur und pH-Wert abhängiger Abbau bzw. Inaktivierung von Atracurium und Cisatracurium in quartäre Ammoniumsalze – empfehlen sich Medikamente dieser Klasse zur Verwendung bei kritisch kranken Patientinnen und Patienten mit etwaigen Organfunktionsstörungen. (9,21)

Tubocurarin (Curare) besitzt einen langen Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer. Durch Histaminfreisetzung verursacht dieser Wirkstoff Blutdruckabfälle und reflektorische Tachykardien. Diese Nebenwirkung wird durch eine, in hoher Dosierung auftretenden, ganglionären Blockade weiter verstärkt. Neben einer, zum größten Teil, unveränderten renalen Ausscheidung wird ein Teil des Medikaments auch biliär verstoffwechselt. Tubocurarin hat nur mehr historischen Wert und wird heutzutage nicht mehr verwendet. (61)

Bei Atracurium handelt es sich um ein mittellang wirksames, nicht depolarisierendes Muskelrelaxans. (61)

Atracurium ist eine racemische Mischung aus zehn Stereoisomeren und geometrischen Isomeren (Abbildung 7) und wurde entwickelt, um kardiovaskuläre Nebenwirkungen, wie sie bei Tubocurarin auftreten, zu minimieren. Eine mögliche Histaminfreisetzung bleibt jedoch auch bei diesem Medikament bestehen. Leber- oder Nierenfunktionsstörungen führen durch beinahe vollständig organunabhängige Metabolisierung zu keiner verlängerten Wirkdauer. Stattdessen wird Atracurium durch oben erwähnte Hofmann-Elimination und eine Esterhydrolyse abgebaut. (61,91)

Ein Abbauprodukt der Hofmann-Eliminierung, das sowohl bei Atracurium als auch bei Cisatracurium, bei letztgenanntem hingegen jedoch nur in geringen Konzentrationen, auftritt ist Laudanosin. Dieses toxische Benzylisochinolin-Alkaloid ist ein, die Blut-Hirn-Schranke durchdringendes zerebral wirksames Stimulans, das in höheren Dosen epileptogene Eigenschaften enthält und somit die Krampfschwelle senkt. Im Gegensatz zu seinen Ausgangsprodukten ist der Abbau von Laudanosin abhängig von guten Leber- und Nierenfunktionen, um einer Kumulation im Plasma entgegenzuwirken. (91-93)

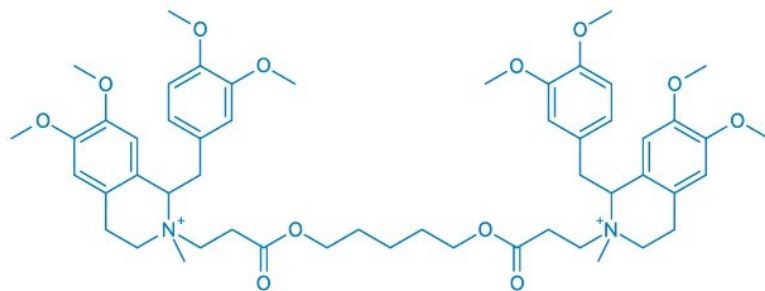


Abbildung 7: Strukturformel von Atracurium (9)

1.9.1.1 Cisatracurium – Nimbex®

Cisatracurium ist ein mittellang wirksames, nicht depolarisierendes Muskelrelaxans und ist als 1R-cis / 1R-cis Isomer (Abbildung 8) eines von zehn Stereoisomeren, die Atracurium bilden. (94)

Dieses Isomer wurde entwickelt um eine, dem Ausgangsstoff ähnliche, neuromuskuläre Blockade erzielen zu können, jedoch ohne die negativen Nebenwirkungen wie eine, zu einer möglichen anaphylaktischen Reaktion führenden, Histaminfreisetzung bei höherer Dosierung oder einer massiven Kumulation von Laudanosin im Plasma. (92,93)

Die verringerte Laudanosinkumulation erklärt sich aus der geringeren verabreichten Menge an Cisatracurium durch die, im Vergleich zu Atracurium fünfmal stärkeren Wirkung. (95)

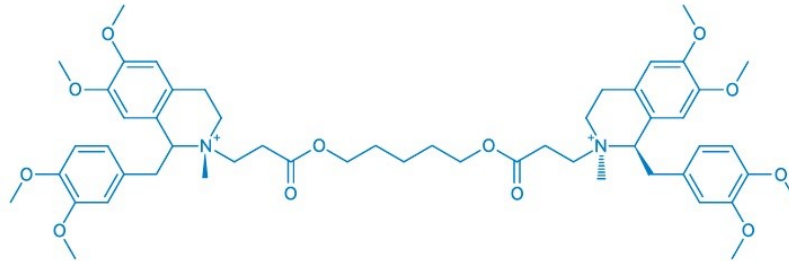


Abbildung 8: Strukturformel von Cisatracurium (9)

Im Gegensatz zu anderen steroidhaltigen NDMR wird Cisatracurium durch Leber- oder Niereneinschränkungen oder durch andere im intensivmedizinischen Setting verwendete Substanzen oder Antiepiletika als Dauermedikation, die die Wirkung von aminosteroidalen NDMR, wie dem Rocuronium, blockieren oder verlängern können, weitestgehend nicht beeinflusst. Diese steroidhaltigen NDMR stehen bei prolongierter Verabreichungsdauer auf einer Intensivstation auch in Zusammenhang mit einer erworbenen Muskelparese. (96)

Die vollständige neuromuskuläre Blockade setzt bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht nach 5 Minuten, bei Gabe von 0,2 mg/kg Körpergewicht nach 2,5 Minuten und nach 2 Minuten bei Verabreichung von 0,4 mg/kg Körpergewicht ein. Dies ist zwar signifikant langsamer als die Blockade durch Atracurium, verringert jedoch die oben genannte Laudanosinkonzentration und die Ausschüttung von Histamin. Darüber hinaus verlängert sich die Anschlagzeit bei älteren Patientinnen und Patienten und bei Niereninsuffizienz, verkürzt sich allerdings bei Leberversagen im Endstadium. (91,94)

Verkürzt werden kann diese Anschlagzeit noch durch das Priming-Prinzip. Hierfür werden fünf Minuten vor der eigentlichen Muskelrelaxation 0,01 mg/kg Körpergewicht von Cisatracurium verabreicht. Dies bewirkt ein früheres Einsetzen der neuromuskulären Blockade nach Verabreichung der Relaxationsdosis durch „Vorbsetzen“ der Rezeptoren. Diese Methode ist jedoch für die Notfallmedizin ungeeignet und wird auch innerklinisch durch Gefahr einer verfrühten Anrelaxierung nur mehr selten angewandt. (5,97,98)

Die mittlere Wirkdauer von Cisatracurium wird bei einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht mit 45-50 Minuten angegeben, kann sich jedoch, bei einer zur Verbesserung der Intubationsbedingungen erhöhten Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht auf bis zu 68 Minuten verlängern. (95,99)

Die spontane neuromuskuläre Erholung findet unabhängig von der verabreichten Dosis, der Behandlungsdauer, dem Patientenalter oder etwaigen Leber- oder Nierenfunktionsstörungen statt. Zudem lassen sich keine Unterschiede zwischen Atracurium und Cisatracurium feststellen. Lediglich die Verwendung von Sevofluran bei einer balancierten Anästhesie von Kindern kann eine Verlängerung der Erholungszeit bewirken. Beschleunigt werden kann diese neuromuskuläre Erholung, wie bei anderen NDMR auch, durch Verabreichung von Acetylcholinesteraseinhibitoren. Die Verwendung von oben erwähntem Sugammadex verschafft bei Benzylisochinolinolinen jedoch keinerlei Vorteile. (91,94,99)

Abgebaut wird Cisatracurium überwiegend durch die Hofmann-Elimination, die weitestgehend organunabhängig stattfindet und das Medikament für Patientinnen und Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen als geeignet erscheinen lässt. Durch diese Temperatur- und pH-Wert abhängige Eliminierung entsteht Laudanosin, ein oben beschriebener epileptogener Metabolit der Hofmann-Elimination, und ein monoquartäres Acrylat, das durch Hydrolyse und einer weiteren Hofmann-Eliminierung ebenso zu Laudanosin verstoffwechselt wird. Im Gegensatz zu Atracurium unterliegt Cisatracurium keinem teilweisen Abbau durch unspezifische Esterhydrolyse. (94,100)

Wenngleich Leber und Nieren eine untergeordnete Rolle bei der Exkretion von Cisatracurium spielen, sind die Harnausscheidung und die Exkretion auf hepatischem Wege von erheblicher Bedeutung für die Elimination der Metaboliten von Laudanosin. (94)

Cisatracurium kennzeichnet sich durch eine außergewöhnlich gute hämodynamische Stabilität. Auch bei einer Dosierung von bis zu 0,4 mg/kg Körpergewicht konnten keine Histaminfreisetzung oder hämodynamischen Nebenwirkungen detektiert werden. (101-103)

Ein weiterer Vorteil ist der fehlende Effekt auf autonome Ganglien. Dies erleichtert die Handhabung des Medikamentes, da langsame Injektionen über 30-60 Sekunden, geteilte Dosen oder die Prämedikation mit Antihistaminika nicht mehr erforderlich sind und auch höhere Dosierung von Cisatracurium bedenkenlos verabreicht werden können. (91)

1.10 Neuromuskuläre Restblockade

Postoperative Resteffekte von Medikamenten, die während einer Allgemeinnarkose verwendet werden, sind schwer zu vermeiden und teilweise, wie die prolongierte Wirkung opioider Analgetika zur postoperativen Schmerztherapie, sogar erwünscht. Die neuromuskuläre Restblockade hingegen stellt ein Risiko für Patientinnen und Patienten dar, die während einer Allgemeinanästhesie nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien erhalten haben. Diese nach der Narkose bestehende teilweise Restrelaxation, wenn auch in den meisten Fällen nur in geringem Maße, kann zu pulmonalen Komplikationen wie Mikroaspiration durch eine eingeschränkte Schluckfunktion, Pneumonien in weiterer Folge, Atelektasenbildung, Lungenödem und Hypoxie führen und das Outcome der Patientinnen und Patienten erheblich zum Negativen beeinflussen. (9,104)

1.11 Neuromuskuläres Monitoring

Der Grad der Relaxation vor bzw. während einer Operation und die neuromuskuläre Restblockade bei Beendigung der Narkose lassen sich nicht ausschließlich durch Auswertung klinischer Parameter wie dem spontan eratemten Tidalvolumen, dem normalen endtidalen CO₂ oder der Fähigkeit, tiefe Atemzüge zu tätigen, feststellen und bedürfen einer Überwachung durch periphere Nervenstimulation. (105)

Die Verwendung der Nervenstimulation zur Messung des Relaxationsgrades wurde erstmalig 1941 beschrieben und das erste Gerät für den klinischen Gebrauch wurde 1958 präsentiert. (106)

Die Basisüberlegungen des neuromuskulären Monitorings wurden seither nicht verändert und auch neu entwickelte Systeme verfolgen das Prinzip, dass ein elektrisch stimulierter peripherer motorischer Nerv mit einer, dem Alles-oder-nichts-Gesetz folgenden, muskulären Reizantwort entgegnet. Die Kraft und die Intensität dieser Antwort ist abhängig von der Anzahl der aktivierten Muskelfasern. Mit einer suffizienten Intensität der

Stimulation sollten alle Muskelfasern angesprochen werden und die maximal mögliche Muskelantwort findet statt. Intensitäten, die darüber hinausreichen, führen ab diesem Punkt nicht mehr zu einer stärkeren Kontraktion. Empfehlungen werden deshalb für eine Stimulationsintensität von 15-20 Prozent über derjenigen, für eine maximal mögliche Muskelantwort notwendige, Stärke ausgesprochen (supramaximaler Stimulus). (106) Diese Strategie schützt gegen Faktoren wie unterschiedlichen Hautimpedanzen bei Patientinnen und Patienten, gewährleistet die korrekte Messung und führt zu keinerlei Verschlechterung der Messqualität. (106)

Um weitere Ungenauigkeiten zu vermeiden wird empfohlen, die Haut vor Anbringen der Stimulationselektroden mit einer alkoholischen Lösung zu reinigen und anschließend etwas aufzurauen. Es können anschließend auch handelsübliche EKG Elektroden verwendet werden. Die negative Elektrode sollte jedoch die distal Angebrachte sein. (107)

Es gibt viele Nerven-Muskel-Einheiten, die sich für die Relaxometrie eignen. Aus Gründen der leichten perioperativen Erreichbarkeit und des geringen Risikos, den Muskel direkt und nicht über den Nerv zu stimulieren, wird häufig der Nervus ulnaris in Kombination mit dem Musculus adductor pollicis verwendet. Als gute Alternative an den unteren Extremitäten bietet sich die Paarung N. tibialis posterior mit M. flexor hallucis brevis an. Es wurde gezeigt, dass keine Messdifferenzen bei quantitativen Messungen (weiter unten erläutert) der neuromuskulären Blockade zwischen diesen beiden Nerven-Muskel-Einheiten auftreten. (107,108)

Eine weitere mögliche Paarung wären der N. facialis mit dem M. corrugator supercilii. Diese benötigt eine weitaus geringere Stromstärke als die Messung an oben genannten Messpaarungen. (109)

Da unterschiedliche Muskelgruppen divergente Antworten in Bezug auf Einsetzen, Dauer und Intensität liefern, können die erhobenen Werte nur bedingt auf alle anderen Muskeln umgelegt werden. Während der N. facialis in Kombination mit dem M. corrugator supercilii gut zur Erhebung der optimalen Intubationsbedingungen oder des Relaxationsgrades des Diaphragma verwendet werden kann, ist die Paarung N. ulnaris mit M. adductor pollicis die bessere Wahl, um die Erholung der Pharyngealmuskulatur nachzubilden. (109)

1.11.1 Stimulationsmuster

Typische im klinischen Bereich verwendete Stimulationsmuster sind die Einzelstimulation (Single Twitch), die Train-of-Four Stimulation, Tetanic Stimulation, Post-Tetanic-Count Stimulation (PTC) und die Double-Burst Stimulation (DBS). (107)

Die Wellenform und die Dauer der Stimulation ändern sich jedoch nicht bei den unterschiedlichen Stimulationsmustern. Es wird für alle Stimulationsmuster ein einphasiger Impuls mit Rechteckwellenform und einer Dauer von 0,2 Millisekunden empfohlen und deshalb auch in den meisten Nervenstimulatoren in dieser Art und Weise verwendet. (107)

Das Single-Twitch Stimulationsmuster hat für den klinischen Bereich wenig, für die neuromuskuläre Forschung zur Bestimmung der Anschlagzeit von neu entwickelten NDMR jedoch hohe Relevanz. Hierbei wird mit einer Frequenz von 0,1-1 Hertz ein supramaximaler Stimulus eingesetzt, um mittels Mechano- oder Elektromyographie das Einsetzen der neuromuskulären Blockade festzustellen. (107)

Die Mechanomyographie ermittelt die isometrische Muskelkontraktion nach einer Nervenstimulation. Ein Kraftaufnehmer konvertiert hierbei die Kraft der Kontraktion in ein elektrisches Signal. N. ulnaris mit dem M. adductor pollicis eignen sich am besten für diese Messmethode. Aufgrund hoher Vorsichtsmaßnahmen, großer Messgeräte und der zeitaufwändigen Vorbereitung wird die Mechanomyographie jedoch nur für Forschungszwecke und nicht im klinischen Alltag eingesetzt. (107)

Die Elektromyographie ist die älteste Vorgehensweise zur Erhebung des Relaxationsgrades von Muskeln. Die Funktionsweise basiert auf der Überlegung, dass die Kontraktionskraft proportional zum zusammengesetzten Aktionspotential des Muskels ist. Die EMG zeichnet die elektrische Aktivität (Summenaktionspotential) des stimulierten Muskels und die Potentialänderung des korrespondierenden Nervs auf und erfasst die Amplitude beider Signale. Diese Aufzeichnungen weisen eine gute Korrelation zu vorher genannten Mechanomyographie auf. (107)

Die EMG kann nicht nur für die Messung an Extremitäten, sondern auch zur Datenerhebung an z. B. Diaphragma oder Larynx verwendet werden. Die Signalqualität

wird maßgeblich durch genaue Vorbereitung der Haut, an der die Elektroden angebracht werden, und erhaltener konstanter Körpertemperatur beeinflusst. Diese Messmethode erfordert zwar nicht die ausgeprägten Platzverhältnisse wie die MMG, wurde jedoch hauptsächlich zu Forschungszwecken verwendet. (107)

Die Train-of-Four Stimulation wurde in den frühen 1970er Jahren im klinischen Bereich etabliert und ermöglicht, im Vergleich zur Einzelstimulation, eine zuverlässigere taktile Beurteilung der neuromuskulären Blockade. (110)

Das TOF-Stimulationsmuster (Abbildung 9) besteht aus vier Impulsen im Abstand von 0,5 Sekunden (2 Hz), danach folgt, um Muskelermüdungen zwischen den Messungen vorzubeugen, eine Stimulationspause von mindestens zehn Sekunden. Die TOF-Methode beschreibt die Anzahl detektierbarer Muskelantworten, die auf vorher genanntes TOF-Stimulationsmuster entgegnen. Ohne neuromuskuläre Blockade sind die Amplituden aller vier Antworten gleich hoch. Der Verlust der letzten Antwort entspricht einer 75-80 prozentigen Blockade, jeder weitere Verlust einer Reaktion lässt sich mit einem Blockierungsgrad von 85, 90 und zuletzt 98 Prozent interpretieren. (111)

Aufgrund des Fehlens eines Fading-Effektes (=Ermüdung), der bei NDMR, durch Hemmung der positiven Rückkopplung der Acetylcholinrezeptoren der präsynaptischen Membran und damit einhergehender Verhinderung weiterer Acetylcholinausschüttung in den synaptischen Spalt, während der TOF-Messung in Form von Abschwächung der Reizantworten beginnend bei der vierten Antwort auftritt, ist die Train-of-Four-Stimulation nicht zur Verwendung bei Anwendung von Succinylcholin geeignet, da alle vier detektierbaren Muskelantworten in gleichem Maße abgeschwächt werden und somit keine genaue Einschätzung des Relaxationsgrades getroffen werden kann (Abbildung 9). (105)

Dieser TOF-Wert wird durch Division der vierten Antwort durch die erste Antwort erhalten und kann als Maß der neuromuskulären Erholung angegeben werden. Zur exakten Einschätzung und Abnahme der Werte werden ein MMG, EMG oder eine, weiter unten erläuterte, Akzeleromyographie (AMG) oder Kinemyographie (KMG) benötigt. (107)

Eine für chirurgische Tätigkeiten suffiziente Blockade kann bis zum Wiedereinsetzen der zweiten erkennbaren muskulären Antwort gewährleistet werden. (111)

Ergebnisse über 0,7 (70 prozentige neuromuskuläre Erholung) lassen auf vollständige Erholung des Diaphragmas, Werte über 0,9 (90 prozentige neuromuskuläre Erholung) auf eine suffiziente Erholung der Pharyngealmuskulatur und damit ein geringes Aspirationsrisiko rückschließen. (111)

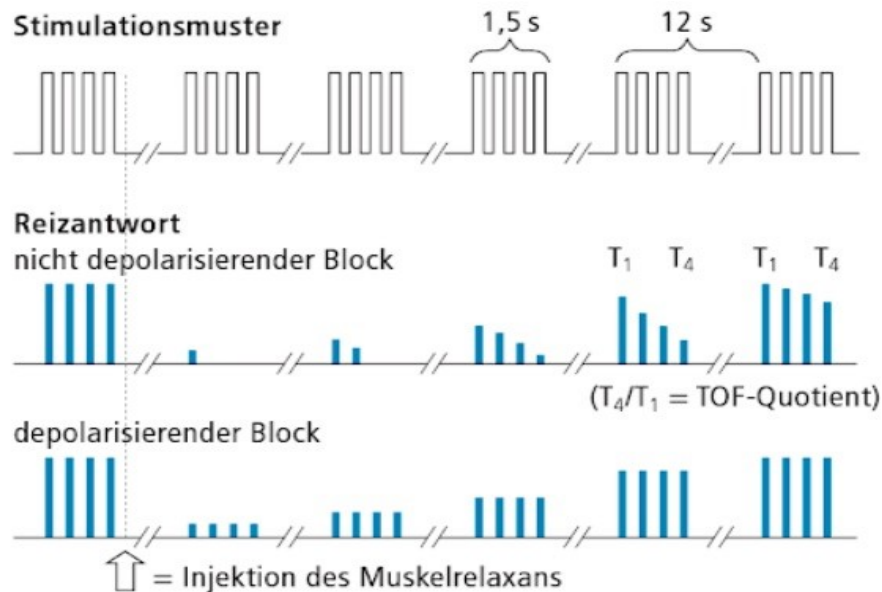


Abbildung 9: Train-of-Four Stimulationsmuster nicht depolarisierender und depolarisierender Muskelrelaxanzien (5)

Die tetanische Stimulation beschreibt ein hochfrequentes Stimulationsmuster (50-200 Hz), das üblicherweise für 5 Sekunden appliziert wird. Während die muskuläre Antwort bei fehlender Blockade mit einer einzelnen, kraftvollen Kontraktion einhergeht, kommt es bei unvollständiger Relaxation zu Ermüdungseffekten. Aufgrund 70 prozentiger Sensitivität und einer 50 prozentigen Spezifität wird diese Art der Messung in der klinischen Verwendung jedoch anderen Stimulationsmustern nachgereiht. (107,112)

Die Post-Tetanic-Count Stimulation (PTC) erlaubt die taktile und visuelle Evaluierung des neuromuskulären Erholungsgrades einer, beispielsweise für die Oberbauchchirurgie wichtigen, sehr tiefen neuromuskulären Blockade durch NDMR, die auf die TOF-Stimulation keine Rückmeldung mehr gibt. (107,113)

Dieses Stimulationsmuster besteht aus fünf Sekunden Stimulation mit einer Frequenz von 50 Hertz, um die AcetylcholinKonzentration im synaptischen Spalt zu erhöhen, gefolgt von

zehn bis zwanzig supramaximalen Einzelstimulationen mit einer Frequenz von einem Hertz nach einer Pause von drei Sekunden. (105,107,113)

Die Anzahl der muskulären Antworten auf die Einzelstimulationen nach dem tetanischen Stimulationsmuster sollte bei angestrebter tiefer Blockade den Wert von null nicht überschreiten. Bei fünf bis sieben erkennbaren Rückmeldungen auf die PTC kann unmittelbar mit einer Wiederkehr der muskulären Antwort nach einer TOF-Stimulation gerechnet werden (Abbildung 10). (105,107,113)

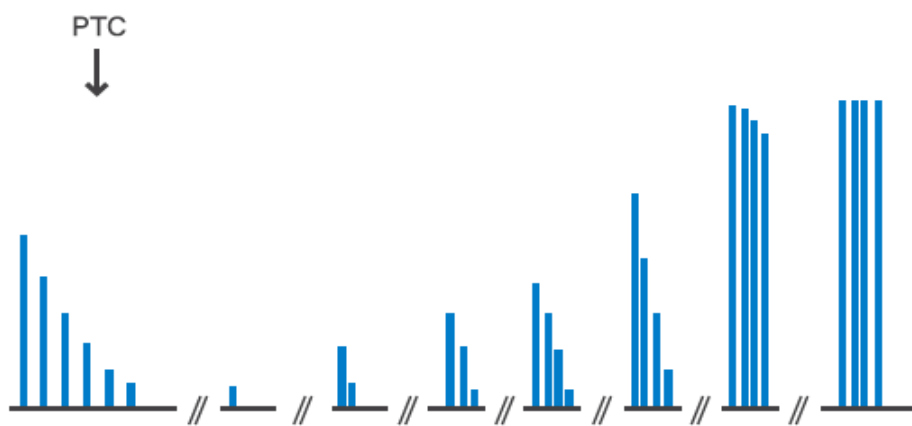


Abbildung 10: Post-Tetanic-Count Stimulation mit Wiedereinsetzen der TOF Antwort (9)

Die Double-Burst Stimulation (DBS) wurde 1989 erstmalig im klinischen Umfeld eingesetzt und erlaubt eine bessere taktile Beurteilung von geringen neuromuskulären Blockaden als die TOF-Stimulation. (114)

Hierfür werden zwei Stimulationssalven mit einer Frequenz von 50 Hertz und einer Dauer von 750 Millisekunden appliziert (Abbildung 11). Jede dieser Salven besteht aus zwei oder drei Impulsen, wobei die Salven als drei Serien mit drei Impulsen oder drei Serien mit jeweils zwei Impulsen abgegeben werden. Letztgenannte – DBS 3,2 – ist die im klinischen Setting häufiger verwendete Variante. Die einzelnen Impulse einer Salve verschmelzen zu einer Muskelkontraktion und können somit eine größere Sensitivität im Aufschluss über die neuromuskuläre Erholung bieten als oben beschriebene TOF Stimulation. (114,115)

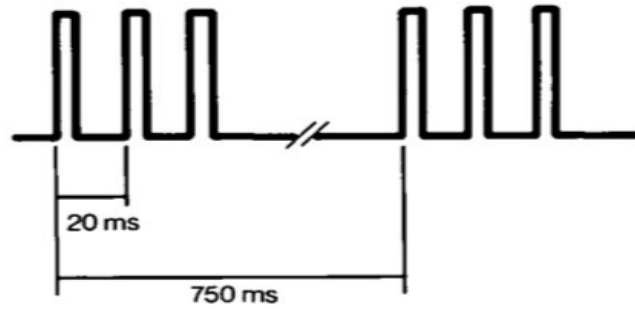


Abbildung 11: Stimulationsmuster der Double-Burst Stimulation (115)

1.11.2 Equipment

Die für ein neuromuskuläres Monitoring benötigte Ausstattung lässt sich in zwei Gruppen unterteilen – Nervenstimulatoren, die ein quantitatives Monitoring der neuromuskulären Blockade zulassen und Geräte, mit denen lediglich eine taktile und visuelle Einschätzung der Blockade getroffen werden kann. (105)

Mit der rein qualitativen Messmethode lassen sich zwar Muskelrelaxanzen während einer Operation unter Kontrolle weiter dosieren, der Grad der neuromuskulären Erholung, im Speziellen TOF-Werte zwischen 0,7 und 1, während der Ausleitphase am Ende einer Operation, lässt sich jedoch nur sehr schwer feststellen. Aus diesem Grund wird durchwegs ein objektives Monitoring empfohlen. Hierfür geeignetes Equipment wären die bereits erwähnten Elektro- und Mechanomyographie sowie die Kine- und die Akzeleromyographie. (105,107,116)

Die Akzeleromyographie (AMG) ist eine der beliebtesten quantitativen Messmethoden für den täglichen klinischen Gebrauch. Sie ist günstig und unkompliziert in der Handhabung und einfach zu bedienen. (107)

Nach Anbringen der Stimulationselektroden auf der Haut über dem Zielnerv wird eine piezoelektrische Komponente über dem innervierten Muskel platziert. Die AMG misst die isotonische Beschleunigung der Kontraktion des stimulierten Muskels, durch welche sich, bei gleichbleibender Masse, mit dem zweiten newtonschen Gesetz ($\text{Kraft} = \text{Masse} \times \text{Beschleunigung}$) die Kraft berechnen lässt. Die Bewegung des

Endorgans, wie beispielsweise des Daumens, erzeugt eine Spannung im piezoelektrischen Element, welche mit der Beschleunigung korreliert. (106,107)

Intraoperative akzeleromyographische Messungen können durch Artefakte, Bewegungen von Patientin oder Patient und Instabilität durch kontrahierende Muskelantworten beeinflusst werden und es wird empfohlen, Unterarm, Daumen und die übrigen Finger für diese Messmethode zu fixieren. Außerdem kann die Verwendung von Geräten, die eine geringe elastische Vorspannung am Daumen erzeugen, die Variabilität der Messung verringern und die Genauigkeit somit erhöhen. (106,107)

Die Kinemyographie funktioniert auch über piezoelektrische Elemente, jedoch wird die gemessene Spannung nicht durch Beschleunigung, sondern durch Verformung eines Mechanosensors erzeugt. Dieser wird hierfür zwischen Daumen und Zeigefinger geklemmt und setzt durch Adduktion des Daumes nach einem elektrischen Impuls an den N. ulnaris eine messbare elektrische Spannung frei. Für diese Methode ist es lediglich wichtig, dass die Bewegungsfreiheit von Daumen und Zeigefinger gewährleistet ist und die Verformbarkeit des Mechanosensors nicht eingeschränkt wird. (117)

Das neuromuskuläre Monitoring ist ein wichtiger Bestandteil bei Allgemeinanästhesien im klinischen Setting, wird jedoch nicht am Notarztsystem des LKH-Univ.-Klinikums Graz eingesetzt und somit müssen sich Notärztinnen und Notärzte bei präklinischen Narkoseeinleitungen und der Verwendung von Muskelrelaxanzien auf deren Erfahrung aus dem innerklinischen Bereich und die in den Fachinformationen angegebenen Wirkdauern und Vorgaben zur Nachdosierung verlassen.

2 Material und Methoden

Im ersten Teil befasste sich der Autor dieser Diplomarbeit im Rahmen einer Literaturrecherche mit den physiologischen Grundlagen der motorischen Endplatte und des neuromuskulären Übertragungsweges sowie mit historischen Hintergründen und den allgemeinen Grundlagen von Muskelrelaxanzien, ihrer Wirkweise, der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik, den Einsatzgebieten dieser Wirkstoffgruppen samt Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Reversierung bzw. Antagonisierung und den Möglichkeiten zur Bestimmung der neuromuskulären Blockade.

Des Weiteren wurden Begriffe wie das GCS und der NACA Score erläutert und der Zusammenhang und die Relevanz dieser Begriffe für die Präklinik geschildert.

Für die Literaturrecherche wurde in medizinischen und pharmakologischen Fachbüchern in elektronischer oder gedruckter Form, Leitlinien medizinischer Fachgebiete und Publikationen und Artikel (Studien, Reviews oder auch Literaturrecherchen) wissenschaftlicher Fachzeitschriften recherchiert und daraus relevante Informationen herausgearbeitet, interpretiert, gegenübergestellt und in die Diplomarbeit eingearbeitet. Die Quellen, aus deren wissenschaftlicher Texte Fakten übernommen worden sind, wurden, bei Notwendigkeit, sofort am Ende des Satzes, spätestens jedoch am Ende des jeweiligen Absatzes angeführt.

Die verwendete Literatur wurde größtenteils aus der United States National Library of Medicine (PubMed Datenbank) entnommen. Hierfür wurden Schlagwörter stets mithilfe der MeSH-Datenbank (Medical Subject Headings) gesucht, um die Anzahl irrelevanter Ergebnisse zu minimieren.

Nach der Suche über die MeSH-Datenbank wurde die Recherche, bei nicht zufriedenstellendem Suchergebnis, um eine Freitextsuche in PubMed erweitert.

Folgende, alphabetisch geordnete, Suchbegriffe wurden für die Abfrage in der PubMed-Datenbank verwendet:

Acetylcholine, aminosteroidal blocking drugs, atracurium, atracurium besilate, benzyloquinolines, cisatracurium, cisatracurium besilate, curare, depolarizing blocking agents, double burst stimulation, Glasgow coma scale, muscle relaxants, naca score,

neostigmine, neuromuscular block, neuromuscular blocking agents, neuromuscular junction, neuromuscular monitoring, neuromuscular transmission, non depolarizing blocking agents, org 9426, post tetanic count stimulation, pre hospital general anesthesia, rapid sequence induction, rocuronium, rocuronium bromide, succinylcholine, succinylcholine chloride, sugammadex, sugammadex sodium, suxamethonium, train of four

In dieser Diplomarbeit wurde die Anwendung von Muskelrelaxanzien bei präklinischen Narkoseeinleitungen im Zeitraum 2010 bis 2016 von Ärztinnen und Ärzten der Anästhesiologie und Intensivmedizin, Innere Medizin, Chirurgie und Pädiatrie miteinander verglichen.

Faktoren wie Alter von Patientinnen und Patienten, der primäre Glasgow Coma Score und diverse Notfalldiagnosen wurden auf ihren Einfluss im Hinblick auf die Auswahl der verwendeten Muskelrelaxanzien Cisatracurium, Rocuroniumbromid und Succinylcholin untersucht.

Darüber hinaus wurden die unten angeführten Gruppen in Zusammenschau mit der durchschnittlichen Dosierung genannter Muskelrelaxanzien gegenübergestellt und interpretiert.

Der aus der Notarzteinsatzdatenbank des LKH Univ.-Klinikum Graz erhobene Datensatz umfasste insgesamt 11 495 Notarzteinsätze, die nach den Anforderungen für die retrospektive Datenanalyse wie im Folgenden beschrieben gefiltert wurden (s. a. Abbildung 12).

Die verglichenen Gruppen lauten Anästhesie, Innere Medizin, Chirurgie und Pädiatrie. Erstgenannte Gruppe beinhaltet im Notarztsystem Graz tätige Ärztinnen und Ärzte der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Graz mit seinen untergeordneten Abteilungen (Klinische Abteilung für Allgemeine Anästhesiologie, Notfall- und Intensivmedizin, klinische Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische Anästhesiologie und Intensivmedizin und der klinischen Abteilung für Spezielle Anästhesiologie und Intensivmedizin).

Die Gruppe der Inneren Medizin umfasst Ärztinnen und Ärzte sämtlicher internistischer Fachdisziplinen (z. B. Klinische Abteilung für Kardiologie, klinische Abteilung für Pulmonologie etc.), die am Notarztstützpunkt des LKH Graz Dienste ableisten.

In die Gruppe der Chirurgie wurden Medizinerinnen und Mediziner jeglicher Teildisziplinen der Erwachsenen Chirurgie (Allgemein-, Herz-, Orthopädie und Unfallchirurgie, Thorax-, Transplantationschirurgie etc.) eingeschlossen, welche am NEF des Universitätsklinikum Graz Notarzdienste versehen.

Die Gruppe der Pädiatrie wurde durch Notärztinnen und Notärzte aus den Fachdisziplinen der Kinder- und Jugendheilkunde und der Kinderchirurgie gebildet.

Die zur Auswertung herangezogenen präklinischen Narkoseeinleitungen wurden jeweils mit einem Analgetikum, einem Hypnotikum und, optional, mit einem der drei oben genannten Muskelrelaxanzien durchgeführt.

Eingeschlossen wurden, wie oben beschrieben, jegliche Einsätze, bei denen eine präklinische Narkoseeinleitung durchgeführt wurde, unabhängig ob ein Muskelrelaxans verwendet wurde oder nicht. Die Verwendung der Muskelrelaxanzien Cisatracurium, Rocuroniumbromid und Succinylcholin wurde, ohne Rücksicht auf diverse Kombinationen mit anderen verabreichten Wirkstoffklassen, ausgewertet und analysiert.

Ausgeschlossen wurden jegliche Sekundäreinsätze und auf der Anfahrt stornierte Einsätze des Notarztmittels. Ferner wurden etwaige Einsätze, bei denen kein Transport von Patientinnen oder Patienten stattgefunden hat, von der Auswertung ausgeschlossen. Beim Eintreffen des Notarztmittels bereits verstorbene Patientinnen und Patienten wurden ebenfalls ausgeschlossen (NACA VII). Darüber hinaus wurden alle Einsätze, bei denen keine präklinische Narkoseeinleitung durchgeführt wurde, sowie am Transport spontan atmende oder mittels assistierter Beatmung versorgter Patientinnen und Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen. Weitere Ausschlussgründe waren das Versterben der Notfallpatientin oder des Notfallpatienten auf dem Transport und der fehlende Eintrag einer, für den jeweiligen Einsatz verantwortlichen Notärztin/ eines verantwortlichen Notarztes, da aus diesem Grund keine Rückschlüsse auf die jeweilige Fachrichtung

möglich waren und somit der Einsatz für die Datenauswertung nicht herangezogen werden konnte.

Wie in Abbildung 12 ersichtlich konnten aus den oben genannten 11 495 Notarzteinsätzen, nach Beurteilung der Einsatzdaten und der notwendigen Voraussetzungen für eine reibungslose Auswertung, schlussendlich 343 Einsätze für die retrospektive Datenanalyse herangezogen werden, welche anschließend, wie im Folgenden präsentiert, mittels Datenauswertung via SPSS durchgeführt werden konnte.

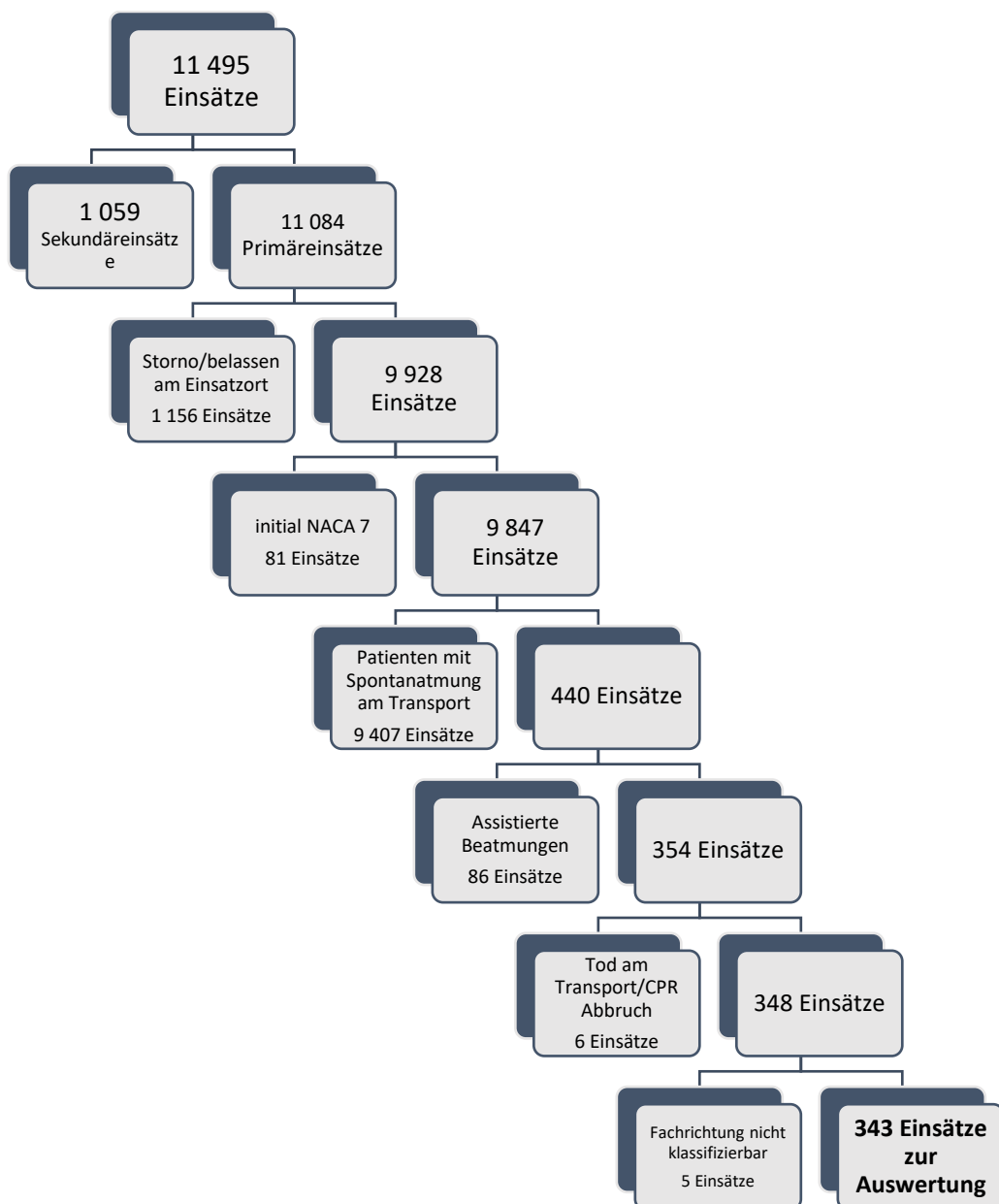


Abbildung 12: Ausschlussverfahren von nicht relevanten Notarzteinsätzen

Die vielen verschiedenen, teilweise als Freitext und nicht nach den ICD 10 Klassifikationen codierten, Notfalldiagnosen wurden zur weiteren statistischen Verarbeitung und aus, für die anschließende Auswertung relevanter, Notwendigkeit einer ausreichenden Einsatzanzahl pro Diagnose, in Organsystem-bezogene Notfalldiagnosen zusammengefasst.

Einsätze mit der Diagnose ‚Herz-Kreislauf-Stillstand‘ wurden mit der Überlegung in der Auswertung belassen und analysiert, dass das Notarztmittel zu Patientinnen und Patienten ausrücken musste, welche primär keinen Herz-Kreislauf-Stillstand hatten, im Verlauf des Einsatzes als reanimationspflichtig präsentierten und bereits vor oder erst nach der kardiopulmonalen Reanimation mittels Einleitung einer Narkose versorgt wurden. Wie bereits oben erörtert wurden alle Einsätze mit NACA VII, am Notfallort belassene und am Transport verstorbene Patientinnen und Patienten aus der Auswertung ausgeschlossen.

Die erhobenen Daten stammen in anonymisierter Form aus der Notarzteinsatzdatenbank des NEF LKH Univ.-Klinikum Graz. Die dazugehörigen Einsatzprotokolle wurden von Notärztinnen und Notärzten während und nach den Einsätzen mittels dem elektronischen Notfallprotokoll MEDEA® dokumentiert und anschließend archiviert. Dieses elektronische Protokoll wurde 2008 auf dem NEF des LKH Univ.-Klinikum Graz getestet, ist seither auf diesem Notarztmittel in Verwendung und bietet die Möglichkeit der lückenlosen Dokumentation eines Einsatzes, samt der Übertragung der Vitalparameter vom Patientenmonitor in das Protokoll via Bluetooth- bzw. WLAN-Schnittstelle und der Übermittlung und Archivierung von Einsatzdaten mittels Mobilfunk. (118)

Die Daten der Notarzteinsätze werden in einer SQL-Datenbank gesichert und können, nach Vorliegen eines gültigen Ethikvotums, in anonymisierter Art aus dieser Datenbank entnommen und ausgewertet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Einsatzstatistik

Von den 343 eingeschlossenen Notarzteinsätzen wurden 196 (57 %) von Ärztinnen und Ärzten der Anästhesiologie und Intensivmedizin durchgeführt. 68 (20 %) Einsätze wurden von Ärztinnen und Ärzten der Inneren Medizin absolviert, 59 (17 %) von Unfallchirurginnen und Unfallchirurgen und 20 (6 %) der betrachteten Einsätze wurden von Ärztinnen und Ärzten der Kinderchirurgie durchgeführt.

205 (60 %) der gesamten eingeschlossenen präklinischen Narkosen wurden unter Zuhilfenahme eines der drei am NEF des Univ.-Klinikum Graz vorrätigen Muskelrelaxanzien durchgeführt. Die Aufteilung der verwendeten Muskelrelaxanzien in Zusammenschau mit der jeweiligen Fachdisziplin können Abbildung 13 entnommen werden.

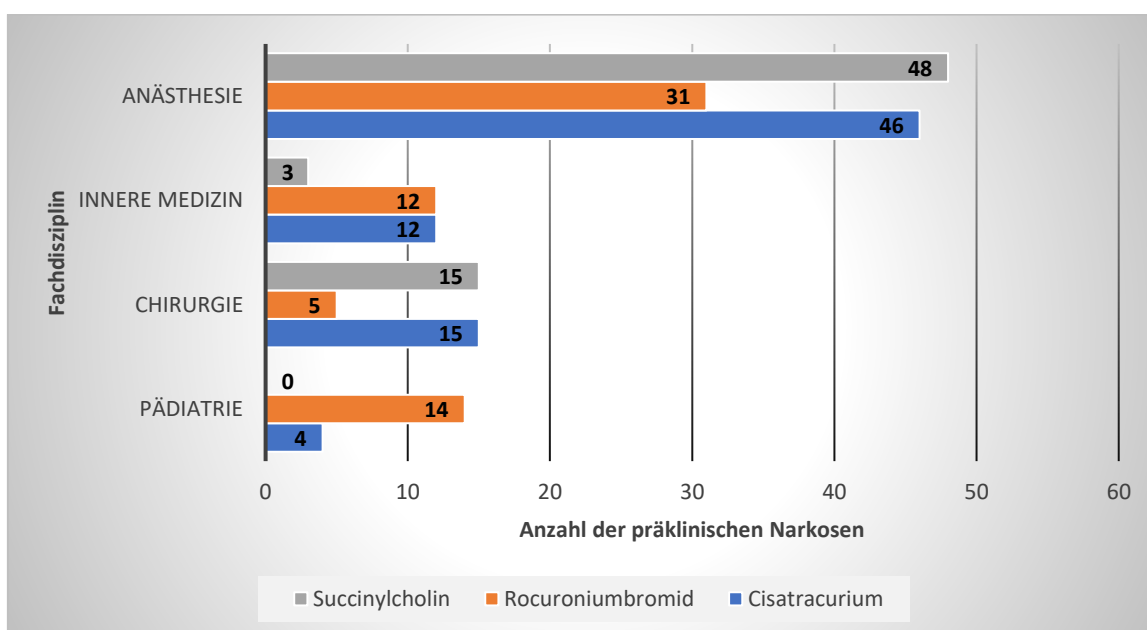


Abbildung 13: Anzahl der verwendeten Muskelrelaxanzien anhand der Fachdisziplin

	Succinylcholin	Rocuroniumbromid	Cisatracurium	Summe
Anästhesie	48 (38,4 %)	31 (24,8 %)	46 (36,8 %)	125
Innere Medizin	3 (11,2 %)	12 (44,4 %)	12 (44,4 %)	27
Chirurgie	15 (42,9 %)	5 (14,2 %)	15 (42,9 %)	35
Pädiatrie	0 (0 %)	14 (77,8 %)	4 (22,2 %)	18
Gesamteinsätze	66	62	77	205

Tabelle 3: Prozentuelle Aufteilung der einzelnen Muskelrelaxanzien in Korrelation mit der jeweiligen Fachdisziplin

Wie in Tabelle 3 ersichtlich verwenden Ärztinnen und Ärzte der Anästhesiologie und Intensivmedizin in 38,4 Prozent der Fälle Succinylcholin, zu 36,8 Prozent Cisatracurium und zu 24,8 Prozent Rocuroniumbromid für präklinische Narkoseeinleitungen unter Zuhilfenahme eines Muskelrelaxans.

Die Gruppe Innere Medizin verwendet Cisatracurium und Rocuroniumbromid zu gleichen Teilen (44,4 Prozent) und Succinylcholin in 11,2 Prozent der Fälle.

Notärztinnen und Notärzte der Gruppe Chirurgie verwendeten Cisatracurium und Succinylcholin in jeweils 42,9 Prozent der Narkoseeinleitungen, Rocuroniumbromid in 14,2 Prozent.

Die Gruppe Pädiatrie verwendet im überwiegenden Ausmaß (77,8 Prozent) Rocuroniumbromid zur Durchführung ihrer präklinisch durchgeführten Narkosen, gefolgt von 22,2 Prozent der Einleitungen unter Zuhilfenahme von Cisatracurium. Succinylcholin wurde in keinem der untersuchten Fälle von den Pädiatern verwendet.

3.2 Durchschnittsdosierungen der verabreichten Relaxanzien

Anhand der erhobenen Daten lassen sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf durchschnittliche Dosierungen erheben. Somit wird Succinylcholin im Durchschnitt mit 93,24 mg (SD 14,95) verabreicht, Rocuroniumbromid mit 67,74 mg (SD 26,06) und Cisatracurium mit 17,56 mg (SD 4,53).

Eine Aufschlüsselung der Durchschnittsdosierungen einzelner Fachdisziplinen wird in Abbildung 14 graphisch und numerisch dargestellt.

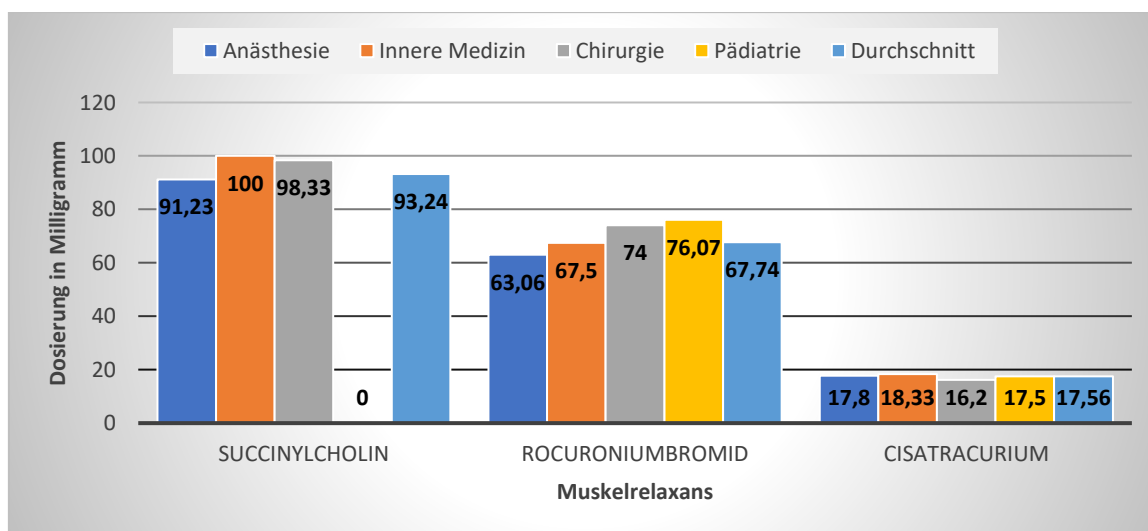


Abbildung 14: Durchschnittsdosierungen der jeweiligen Muskelrelaxanzien in Zusammenschau mit der Fachdisziplin

3.3 Auswirkungen verschiedener Einflüsse auf die Medikamentenwahl

Im Folgenden die Ergebnisse der durchgeführten Tests zur Eruiierung, ob verschiedene Notfalldiagnosen, das Alter der Patientinnen und Patienten oder das primäre GCS signifikante Einflüsse auf die Wahl der einzelnen Muskelrelaxanzien nehmen. Hierfür wurden drei Regressionsmodelle aufgestellt, die nach den Wirkstoffnamen benannt wurden.

Die in den Regressionsmodellen ersichtlichen ‚Regressionskoeffizienten‘ erläutern den Einfluss der angegebenen Variablen wie Alter von Patientinnen und Patienten, primärem GCS oder der jeweiligen Notfalldiagnose auf das jeweilige Muskelrelaxans. Darüber hinaus geben die Werte in der Spalte ‚Exp(B)‘ (logistische Regression – odds ratio) Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Variable Einfluss auf die Wahl des Relaxans nimmt. Ist ‚Exp(B)‘ größer als 1, so steigt die Wahrscheinlichkeit, ein Relaxans zu verwenden, wenn der Wert des ‚Regressionskoeffizienten‘ ansteigt. Ist ‚Exp(B)‘ kleiner als 1, so sinkt diese Wahrscheinlichkeit.

Die Darstellung der Signifikanzen ‚p‘ im anschließenden Teil wurden wie folgt eingeteilt:

höchst signifikant mit $p < 0,001$	***
hoch signifikant mit $p < 0,01$	**
signifikant mit $p < 0,05$	*
nicht signifikant	n. s.

Tabelle 4: Darstellung der Signifikanzniveaus

3.3.1 Testung der Modelle auf Signifikanz

	Chi-Quadrat	p
Succinylcholin	89,077	***
Rocuroniumbromid	20,746	*
Cisatracurium	10,860	n. s.

Tabelle 5: Signifikanztestung der drei Modelle mittels Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten

Dieser Testung (Tabelle 5) nach zu urteilen ergeben sich für die aufgestellten Regressionsmodelle von Succinylcholin (Chi-Quadrat = 89,077; $p < 0,001$) und Rocuroniumbromid (Chi-Quadrat = 20,746; $p < 0,05$) statistisch signifikante Ergebnisse. Das Regressionsmodell von Cisatracurium (Chi-Quadrat = 10,860; $p > 0,05$) weist jedoch keine aussagekräftigen Ergebnisse auf.

3.3.2 Testung der Modellgüte

	-2-Log-Likelihood	Cox & Snell R- Quadrat	Nagelkerkes R- Quadrat
Succinylcholin	246,866	,229	,366
Rocuroniumbromid	303,417	,059	,096
Cisatracurium	354,457	,031	,048

Tabelle 6: Modellfit einzelner Regressionsmodelle

Das Nagelkerke R-Quadrat gibt die Passung zwischen den einzelnen Modellen und Daten an. Werte zwischen 0 und 1 wären hierbei möglich, je höher das Nagelkerke R-Quadrat, desto besser passen Modell und Daten zusammen.

Das Nagelkerke R-Quadrat liegt für das Regressionsmodell Succinylcholin bei ,37, für Rocuroniumbromid bei ,10 und für Cisatracurium bei ,05.

Die Werte sind jedoch vernachlässigbar, da lediglich die Fragestellung, welche Variablen die Wahrscheinlichkeit verändern ein Medikament zu verwenden, von Interesse ist.

3.3.3 Regressionsmodell Succinylcholin

	Regressions- koeffizient	p	Exp(B)
Alter	-,006	n. s.	,994
primäres GCS	,116	*	1,123
Herz-Kreislauf-Stillstand	-3,408	***	,033
Polytrauma	,309	n. s.	1,362
Intrazerebrales Geschehen	,122	n. s.	1,130
Schädel-Hirn-Trauma	-,160	n. s.	,852
Respiratorische Insuffizienz	-,938	n. s.	,391
Krampfanfall/Status epilepticus	-1,090	n. s.	,336
Kardiologische Notfälle	-,169	n. s.	,844
Konstante	-,954	n. s.	,385

Tabelle 7: Koeffizienten des Regressionsmodells Succinylcholin – Mindestsignifikanzniveau $\alpha = ,05$

Aus obigem Regressionsmodell (Tabelle 7) lässt sich ein Einfluss des primären GCS und der Notfalldiagnose Herz-Kreislauf-Stillstand auf die Verwendung von Succinylcholin feststellen.

Bei einem höheren primären GCS wird Succinylcholin häufiger verwendet ($p = ,012$). Succinylcholin wird jedoch seltener bei der Notfalldiagnose Herz-Kreislauf-Stillstand eingesetzt ($p = ,000$). Der Einfluss der genannten Notfalldiagnose ist jedoch größer als der Einfluss des primären GCS.

Weitere starke Effekte können bei den Einflüssen von respiratorischer Insuffizienz ($p = ,254$) und Krampfanfall/Status epilepticus ($p = ,258$) festgestellt werden, diese Einflüsse weisen jedoch keine statistische Signifikanz auf.

3.3.4 Regressionsmodell Rocuroniumbromid

	Regressions- koeffizient	p	Exp(B)
Alter	-,006	n. s.	,994
primäres GCS	,009	n. s.	1,009
Herz-Kreislauf-Stillstand	-1,308	*	,270
Polytrauma	-,955	n. s.	,385
Intrazerebrales Geschehen	-,358	n. s.	,699
Schädel-Hirn-Trauma	,231	n. s.	1,260
Respiratorische Insuffizienz	,118	n. s.	1,126
Krampfanfall/Status epilepticus	,023	n. s.	1,023
Kardiologische Notfälle	-,931	n. s.	,394
Konstante	-,537	n. s.	,584

Tabelle 8: Koeffizienten des Regressionsmodells Rocuroniumbromid – Mindestsignifikanzniveau $\alpha = ,05$

Aus dem Regressionsmodell von Rocuroniumbromid (Tabelle 8) lässt sich feststellen, dass die Notfalldiagnose Herz-Kreislauf-Stillstand Einfluss auf die Verwendung von Rocuroniumbromid nimmt und das Medikament bei der Diagnose Herz-Kreislauf-Stillstand ($p = ,029$) seltener eingesetzt wird.

Auch bei Polytraumata ($p = ,214$) und kardiologischen Notfällen ($p = ,329$) wird Rocuroniumbromid seltener eingesetzt, für diese Einflüsse ist jedoch keine statistische Signifikanz gegeben.

3.3.5 Regressionsmodell Cisatracurium

	Regressions- koeffizient	p	Exp(B)
Alter	-,009	n. s.	,991
primäres GCS	-,014	n. s.	,986
Herz-Kreislauf-Stillstand	,628	n. s.	1,874
Polytrauma	-,456	n. s.	,634
Intrazerebrales Geschehen	,141	n. s.	1,152
Schädel-Hirn-Trauma	,035	n. s.	1,035
Respiratorische Insuffizienz	,662	n. s.	1,939
Krampfanfall/Status epilepticus	-1,056	n. s.	,348
Kardiologische Notfälle	1,059	n. s.	2,885
Konstante	-,940	n. s.	,391

Tabelle 9: Koeffizienten des Regressionsmodells Cisatracurium – Mindestsignifikanzniveau $\alpha=,05$

Das Regressionsmodell von Cisatracurium (Tabelle 9) weist keinerlei statistisch signifikante Werte auf, die Einfluss auf die Verwendung dieses Medikaments nehmen. Dennoch lässt sich erkennen, dass Cisatracurium bei Notfallnarkosen nach Herz-Kreislauf-Stillständen ($p = ,347$) oder bei kardiologischen Notfällen ($p = ,222$) deutlich wahrscheinlicher zum Einsatz kommt, Krampfanfälle und Status epileptici ($p = ,393$) verringern die Wahrscheinlichkeit der Verwendung. Diese Ergebnisse weisen jedoch keinerlei statistische Relevanz auf.

4 Diskussion

4.1 Einflussfaktoren auf die Medikamentenwahl

4.1.1 Succinylcholin

Nach Auswertung der Ergebnisse lässt sich feststellen, dass Succinylcholin mit einer Häufung bei einem höheren primären GCS eingesetzt wird ($p = ,012$).

Succinylcholin wird seltener bei der Narkoseeinleitung nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand verwendet ($p = ,000$). Dieser Effekt ist deutlich stärker ausgeprägt als erst genannter.

Darüber hinaus wird das einzige ausgewertete depolarisierende Muskelrelaxans seltener zur Einleitung bei respiratorischer Insuffizienz und Krampfanfällen bzw. Status epilepticus eingesetzt – diese Effekte können jedoch als statistisch nicht signifikant angegeben werden.

Succinylcholin ist, trotz der in der Literaturrecherche genannten Vielzahl an Nebenwirkungen und Kontraindikationen, ein immer noch weit verbreitetes und oft verwendetes Muskelrelaxans. Speziell für Anwenderinnen und Anwender, deren gewohntes Tätigkeitsspektrum nicht die Narkoseeinleitung unter gesetzten Bedingungen umfasst und dadurch auch Erfahrungen in kritischeren Situationen vorweisen können, stellt man mit Succinylcholin mit seiner schnellen Anschlagzeit und kurzen Wirkdauer ein vermeintlich sicheres Muskelrelaxans zur Anwendung im präklinischen Bereich bzw. bei nicht nüchternen Patientinnen und Patienten zur Verfügung.

Durch die Kombination von Rocuroniumbromid mit dem verhältnismäßig neu entwickelten Sugammadex zur schnellen Reversierung einer neuromuskulären Blockade konnte aber eine gute Alternative für die notfallmäßige Narkoseeinleitung eingeführt werden, die mit vergleichsweise wenigen Nebenwirkungen und Kontraindikationen punktet. Lediglich der derzeit noch hohe Preis der Anwendung könnte einen negativen Punkt darstellen, spielt in Zusammenschau mit der zusätzlich erlangten Patientensicherheit indessen eine untergeordnete Rolle in einer qualitativ hochwertigen Versorgung von Notfallpatientinnen und Notfallpatienten.

4.1.2 Rocuroniumbromid

Das bereits erwähnte Rocuroniumbromid weist in der statistischen Analyse eine seltenere Anwendung nach Herz-Kreislauf-Stillständen auf ($p = ,029$). Auch bei Polytraumata und kardiologischen Notfällen wird Rocuroniumbromid seltener herangezogen, diese Effekte können jedoch als nicht signifikant beschrieben werden.

Die im Vergleich zu Succinylcholin verlängerte Anschlagzeit bei Normaldosierung von 0,6 mg/kg Körpergewicht und die, speziell bei einem ROSC, zeitkritische Narkoseeinleitung, könnten einen möglichen Erklärungsansatz für die Entscheidung gegen Rocuronium bei der Narkoseeinleitung nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand liefern. Bei für eine RSI empfohlene doppelte Dosierung lassen sich aus der Literatur mit Succinylcholin vergleichbare Zeiten für den Wirkeintritt entnehmen.

4.1.3 Cisatracurium

Herz-Kreislauf-Stillstände und kardiologische Notfälle begünstigen, nach Analyse der erhobenen Daten, die Wahrscheinlichkeit, Cisatracurium für die präklinische Narkoseeinleitung einzusetzen deutlich, Krampfanfälle bzw. Status epileptici verringern diese Wahrscheinlichkeit. Alle drei Effekte sind jedoch nicht signifikant.

Diesen Effekt könnte man durch den zum größten Teil organunabhängigen Abbau von Cisatracurium und der daraus resultierenden fehlenden Kumulation des Medikaments erklären. Dem gegenüberzustellen wären in jedem Fall die, im Vergleich zu Rocuroniumbromid und Succinylcholin, verlängerte Anschlagzeit von Cisatracurium.

4.2 Verteilung der Narkosen auf die einzelnen Fachrichtungen

Nach Erhebung der für die Auswertung relevanten Einsätze lässt sich aus der Verteilung der Fachrichtungen (Abbildung 15), die präklinische Notfallnarkosen durchgeführt haben, schließen, dass der Großteil der am NEF des LKH Univ.-Klinikum Graz eingesetzten Notärztinnen und Notärzte aus der Anästhesiologie und Intensivmedizin stammen und dies auch dem allgemeinen Tenor folgt, für diese Tätigkeit in der Notfallmedizin geschultes Personal einzusetzen, welches den regelmäßigen Umgang mit Akutschmerztherapie und Atemwegsmanagement vorweisen kann, tagtäglich Narkoseeinleitungen unter gesetzten Bedingungen durchführt und dadurch die für Extremsituationen notwendige Routine in diesem Gebiet mitbringt.

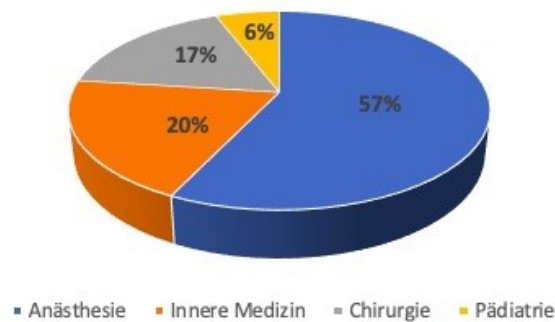


Abbildung 15: Aufteilung der Notfallnarkosen nach Fachdisziplin

4.3 Verteilung der Narkosen auf die jeweiligen Muskelrelaxanzien

Die präklinischen Narkosen mit Atemwegssicherung werden zum Großteil unter Verwendung eines der drei untersuchten Muskelrelaxanzien durchgeführt (Abbildung 16).

Dies spiegelt auch den derzeitigen Wissenstand von besseren Intubationsbedingungen durch, bei der Narkoseeinleitung verwendeten Muskelrelaxanzien, wider.

Hierbei gilt es die immer wiederkehrende Diskussion über Rückzugsstrategien bei einer ‚cannot ventilate – cannot intubate‘ Situation anzusprechen, die die Verwendung von Rocuroniumbromid für eine Narkoseeinleitung, bis zur Einführung von Sugammadex, durch die lange Wirkdauer und der Unmöglichkeit, den Notfallpatienten zu Spontanatmung rückkehren zu lassen, als nicht vertretbar hingestellt hat.

Würde diese genannte Rückkehr zur Spontanatmung jedoch ohne weiteres möglich sein, wäre wohl die Indikation einer präklinischen Notfallnarkose falsch gestellt worden und womöglich auch nicht die richtige Entscheidung gewesen. Im Falle einer, nach Leitlinien

durchgeführten, streng gestellten Indikation zur präklinischen Narkoseeinleitung mit Intubation, würde bei einer Situation der Unmöglichkeit, eine Patientin oder einen Patienten am Notfallort nach Einleitung einer Narkose endotracheal zu intubieren und somit ventilieren zu können, auf alternative Atemwege oder ein chirurgisches Atemwegsmanagement umgestiegen werden, um eine adäquate Therapie sicherstellen zu können.

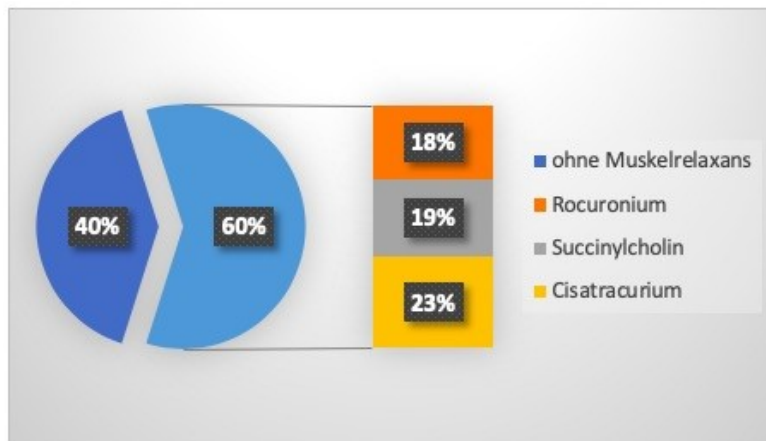


Abbildung 16: Prozentuelle Verteilung der Notfallnarkosen mit bzw. ohne Muskelrelaxans

4.4 Muskelrelaxanzien in Korrelation mit den Fachdisziplinen

Ärztinnen und Ärzte der Anästhesiologie und Intensivmedizin verwenden zu ähnlichen Anteilen Cisatracurium und Succinylcholin (36,8 Prozent zu 38,4 Prozent) bei Zuhilfenahme eines Muskelrelaxans für die präklinische Narkoseeinleitung.

Rocuroniumbromid wird in 24,8 Prozent der Fälle verwendet.

Während die Gruppe der Inneren Medizin Cisatracurium und Rocuroniumbromid mit jeweils 44,4 Prozent dem Succinylcholin (11,2 Prozent) vorzieht verwenden Ärztinnen und Ärzte der Chirurgie Cisatracurium und Succinylcholin in je 42,9 Prozent der Narkosen. Lediglich in der Gruppe Pädiatrie wird vollständig auf die Verwendung von Succinylcholin verzichtet und in 77,8 Prozent wird Rocuronium appliziert. 22,2 Prozent der Narkosen mit einem Muskelrelaxans werden in der Gruppe Pädiatrie mittels Cisatracurium durchgeführt.

In dieser Aufteilung lässt sich lediglich feststellen, dass Succinylcholin in den Gruppen der Inneren Medizin und der Pädiatrie erheblich seltener bzw. nicht mehr verwendet wird.

4.5 Durchschnittsdosierungen von Muskelrelaxanzien

Im Zuge der Auswertung der Durchschnittsdosierungen konnten keine gravierenden Unterschiede der einzelnen Fachdisziplinen festgestellt werden. Dies lässt Rückschlüsse auf einen einheitlichen Konsensus bezüglich Dosierung der unterschiedlichen Muskelrelaxanzien zu.

Hierfür gelten weiterhin die in den Fachinformationen der jeweiligen Medikamente genannten Dosierungsempfehlungen, mit Anpassung auf etwaige bekannte Organeinschränkungen und besondere Patientengüter wie Kinder oder Schwangere, und natürlich auch dem Einfluss der Erfahrungswerte der Anwenderinnen und Anwender durch, im klinischen Setting und unter gesetzten Bedingungen durchgeführten Narkoseeinleitungen, als gute Möglichkeit, die für die Einleitung einer präklinischen Narkose, angepasst auf den jeweiligen Notfallpatienten, notwendige Dosierung festzustellen und anzuwenden.

4.6 Limitationen

Wie in den Methoden erläutert kann aufgrund des Studiendesigns und der vorliegenden Daten bei den Einsätzen ‚Herz-Kreislauf-Stillstand‘ kein definitiver Rückschluss gezogen werden, ob der Herz-Kreislauf-Stillstand vor, während oder nach Einleitung der präklinischen Narkose auftrat. Dementsprechend ist die Aussagekraft bei dieser speziellen Fragestellung eingeschränkt.

Der Einsatz von Cisatracurium als Relaxans für eine Narkoseeinleitung bei Primäreinsätzen muss wegen seiner langen Anschlagzeit von 3-4 Minuten kritisch hinterfragt werden. Dieses Medikament eignet sich durch die organunabhängige Metabolisierung sehr gut als Mittel der Wahl bei geplanten Eingriffen. Hierbei können nüchterne Patientinnen und Patienten unter gesetzten Bedingungen nach Verabreichung des Muskelrelaxans bis zur vollständigen Muskelrelaxation beatmet werden. Für eine präklinische Rapid Sequence Induction von nicht nüchternen Patientinnen und Patienten, die von einer schnelleren Anschlagzeit, wie der von Rocuroniumbromid oder Succinylcholin, und einer raschen Sicherung der Atemwege mittels endotrachealer Intubation profitieren, ist Cisatracurium jedoch nicht geeignet. Diese Zwischenbeatmung mittels Beutel-Maske-Ventilation, die aufgrund des langsamen Wirkeintrittes von

Cisatracurium notwendig wird, birgt die Gefahr der Magenüberblähung und der daraus resultierenden Regurgitation und Aspiration. Dadurch kann das Outcome von Patientinnen und Patienten erheblich verschlechtert werden.

Hierfür gilt es in weiteren Datenauswertungen festzustellen, ob Cisatracurium bereits für die Einleitung der präklinischen Notfallnarkose eingesetzt oder lediglich zur Relaxation von Patientinnen und Patienten nach einer Narkoseeinleitung mittels Analgetikum und Hypnotikum appliziert wurde, um ein Pressen gegen den Endotrachealtubus und einem resultierenden Anstieg des Hirndrucks entgegenzuwirken.

Durch die monozentrischen Datenerhebung und der daraus folgenden geringen Fallzahl dieser retrospektiven Datenauswertung kann jedoch lediglich die Anwendung von Muskelrelaxanzien von, am Notarzteinsatzsystem des Universitätsklinikum Graz tätigen, Notärztinnen und Notärzten analysiert werden. Durch die erhobenen Häufungen bzw. selteneren Anwendung einzelner Muskelrelaxanzien aufgrund von diversen Einflussfaktoren können zur weiteren statistischen Erhebung prospektive Protokolle erstellt werden, die eben diese bereits signifikanten Einflussfaktoren in weiteren Studien untersuchen. Hierfür wäre eine multizentrisch angelegte prospektive Datenerhebung und eine, auf einzelne Einflussfaktoren wie z. B. bestimmte Notfalldiagnosen, beschränkte Fragestellung sinnvoll.

5 Schlussfolgerung

In dieser Diplomarbeit konnte ein Überblick über die am Notarztstützpunkt des LKH Univ.-Klinikum Graz verwendeten Muskelrelaxanzien gegeben werden.

Bereits mehr als die Hälfte (60 %) aller präklinischen Narkoseeinleitungen werden unter Zuhilfenahme eines peripheren Muskelrelaxans durchgeführt. Die drei am Notarztwagen vorrätigen Muskelrelaxanzien, Cisatracurium (23 %), Rocuroniumbromid (18 %) und Succinylcholin (19 %) werden mit einer ähnlichen Häufigkeit zur Optimierung der Intubationsbedingungen eingesetzt.

Darüber hinaus konnten signifikante Ergebnisse von Einflussfaktoren auf die Wahl unterschiedlicher Muskelrelaxanzien erzielt werden. Succinylcholin wird häufiger bei einem höheren primären Glasgow Coma Scale eingesetzt. Bei der präklinischen Narkoseeinleitung nach Herz-Kreislauf-Stillständen kommt es jedoch zu einer selteneren Anwendung von Succinylcholin und von Rocuronium.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Raatiniemi L, Mikkelsen K, Fredriksen K, Wisborg T. Do pre-hospital anaesthesiologists reliably predict mortality using the NACA severity score? A retrospective cohort study. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 2013(57):1253-1259.
- (2) Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet* 1974(304):81-84.
- (3) de Sousa I, Woodward S. The Glasgow Coma Scale in adults: doing it right. *Emergency Nurse* 2016(24):33-39.
- (4) Woodward S, Mestecky A. *Neuroscience Nursing: Evidence-Based Practice*. First edition ed. West Sussex: Wiley-Blackwell; 2011.
- (5) Striebel HW. *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin: Für Studium und Ausbildung*. 9th ed. Stuttgart: Schattauer; 2017.
- (6) Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie e V (DGU). S3 - Leitlinie Polytrauma / Schwerverletzten-Behandlung. 2017; Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-019l_S3_Polytrauma_Schwerverletzten-Behandlung_2017-08.pdf. Accessed 01/20, 2019.
- (7) Bowman WC. Neuromuscular block. *British Journal of Pharmacology* 2006(147):277-286.
- (8) Tonner P, Hein L. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
- (9) Warszawska J. Muskelrelaxanzien in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Arzneimitteltherapie* 2016(34):467-477.
- (10) Griffith HR, JG. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942(3):418-420.
- (11) Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2002(95):363-367.

- (12) Lee C, Jones T. Molecular conformation–activity relationship of decamethonium congeners. *British Journal of Anesthesia* 2002(88):692-699.
- (13) Larijani G. Clinical pharmacology of the neuromuscular blocking agents. *DICP, The Annals of Pharmacotherapy* 1991(25):54-64.
- (14) Mutschler E, et al. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10th ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013.
- (15) Cohen-Cory S. The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science* 2002(298):770-776.
- (16) Motsch J, Böttinger BW, Bock M. Muskelrelaxanzien - Pharmakologie und klinischer Einsatz. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 2001(42):237-253.
- (17) Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anesthesia* 2009(64):1-9.
- (18) Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R. *Duale Reihe Physiologie*. 2nd ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
- (19) Del Castillo J, Katz B. A study of curare action with an electrical micro-method. *Proceedings of the Royal Society of London Series B - Biological Sciences* 1957(146):339-56.
- (20) Horn F. *Biochemie des Menschen*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
- (21) Warr J. Current Therapeutic Uses, Pharmacology, and Clinical Consideration of Neuromuscular Blocking Agents for Critically Ill Adults. *The Annals of Pharmacotherapy* 2011(45):1116-1126.
- (22) Dellas C. *Crashkurs Pharmakologie*. 3rd ed. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2011.
- (23) Girard T. Pro: rocuronium should replace succinylcholine for rapid sequence induction. *European Journal of Anaesthesiology* 2013(30):585-589.

- (24) Pino RM, et al. *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2016.
- (25) Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Critical Care Medicine* 2002(30):142-56.
- (26) McManus MC. Neuromuscular blockers in surgery and intensive care, part 2. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2001(58):2381-95.
- (27) Irwin R, Rippe J. Therapeutic paralysis. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. *Irwin and Rippe's intensive care medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 224-30.
- (28) Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Shanahan JF, Foltin J, Edmonson K, Brown RY, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 217-36.
- (29) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New England Journal of Medicine* 2002(346):557-63.
- (30) Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group, Holzer M. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine* 2002(346):549-556.
- (31) Catineau JP, Porte F, d'Honneur G, Duvaldestin P. Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anaesthetized patients. *Anesthesiology* 1994(81):585-90.
- (32) Brunton LL, Goodman LS, Blumenthal D, Buxton I. Sequence and characteristics of paralysis. In: Hilal-Dandan R, Brunton L, editors. *Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 136.

- (33) Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Muscle relaxants in clinical anesthesia. Year Book Medical Publishers 1988.
- (34) Foldes FF, Chaudry IA, Kinko M, Nagashima H. Inhibition of mobilization of acetylcholine: the weak link in neuromuscular transmission during partial neuromuscular block with d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1989(71):218-23.
- (35) McLeavy JM. Drugs affecting skeletal muscle. In: Bertone JJ, Horspool, L J I, editors. *Equine Clinical Pharmacology*. 1st ed. London: WB Saunders; 2004. p. 135-144.
- (36) Holst-Larson H. The hydrolysis of suxamethonium in human blood. *British Journal of Anesthesia* 1976(48):887-92.
- (37) Cook DR, Wingard LB, Taylor FH. Pharmacokinetics of succinylcholine in infants, children and adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1977(20):493-8.
- (38) Viby-Mogensen J. Correlation of succinylcholine duration of action with plasma cholinesterase activity in subjects with the genotypically normal enzyme. *Anesthesiology* 1980(53):517-520.
- (39) Durant NN, Katz RL. Suxamethonium. *British Journal of Anesthesia* 1982(54):195-208.
- (40) Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS, et al. Comparison of tracheal intubation condition and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesthesia & Analgesia* 1989(69):93-9.
- (41) Walts LF, Dillon JB. Clinical studies on succinylcholine chloride. *Anesthesiology* 1967(28):372-6.
- (42) Lowry KG, Mirakhur RK, Lavery GG, Clarke RSJ. Vecuronium and atracurium in the elderly: a clinical comparison with pancuronium. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 1985(29):405-8.
- (43) Blackburn CL, Morgan M. Comparison of speed of onset of fazadinium, pancuronium, tubocurarine and suxamethonium. *British Journal of Anesthesia* 1978(50):361-4.

- (44) Tullock WC, Diana P, Cook DR, et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of high-dose vecuronium. *Anesthesia & Analgesia* 1990(70):86-90.
- (45) Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Sohn YI, Cronnelly R, Gencarely P. Clinical pharmacology of ORG NC45 (Norcuron): a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1981(55):6-11.
- (46) Stirt JA, Katz RL, Schehl DL, Lee C. Atracurium for intubation in man. A clinical and electromyographic study. *Anesthesia* 1984(39):1214-21.
- (47) Scott RPF, Goat VA. Atracurium: its speed of onset. A comparison with suxamethonium. *British Journal of Anesthesia* 1982(54):909-11.
- (48) Tang L, Li S, Huang S, et al. Desaturation following rapid sequence induction using succinylcholine vs. rocuronium in overweight patients. *acta Anesthesiologica Scandinavica* 2011(55):203-208.
- (49) Taha SK, El-Khatib MF, Baraka AS, et al. Effect of suxamethonium vs rocuronium on onset of oxygen desaturation during apnoea following rapid sequence induction. *Anesthesia* 2010(65):358-361.
- (50) Combs JM, Combs GN. A literature review of the newest muscle relaxant: ORG 9426. *CRNA: the clinical forum for nurse anesthetists* 1994(5):104-112.
- (51) Baraka A. Suxamethonium-neostigmine interaction in patients with normal or atypical cholinesterase. *British Journal of Anesthesia* 1977(49):479-84.
- (52) Horrow JC, Lambert DH. The search for an optimal interval between pretreatment dose of d-tubocurarine and succinylcholine. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1984(31):528-33.
- (53) Gronert GA, Theye RA. Pathophysiology of hypercalcemia induced by succinylcholine. *Anesthesiology* 1975(43):89-99.
- (54) Bourke DL, Rosenberg M. Changes in total serum Ca^{++} , Na^{+} , and K^{+} with administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 1978(49):361-3.

- (55) Bali IM, Dundee JW, Doggart JR. The source of increased plasma potassium following succinylcholine. *anesthesia & Analgesia* 1975(54):680-6.
- (56) Perry J, Lee J, Wells G. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003(1).
- (57) Löser S, Herminghaus A, Hüppe T, Wilhelm W. Allgemeinanästhesie bei ambulanten Operationen. Klinisch-pharmakologische Überlegungen zum praktischen Vorgehen. *Anästhesist* 2014(63):865-874.
- (58) Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988(69):272-6.
- (59) Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979(50):539-41.
- (60) Standaert FG. Release of transmitter at the neuromuscular junction. *british Journal of Anesthesia* 1982(54):131-45.
- (61) Appiah-Ankam J, Hunter J. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2004(4):2-7.
- (62) Duvaldestin P, Saada J, Bergen JL, D'Hollander A, Desmots JM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *anesthesiology* 1982(56):36-40.
- (63) Savage DS, Sleigh T, Carlyle I. The Emergence of ORG NC 45, 1- [(2 β ,3 α , 5 α ,16 β , 17 β)-3, 17-BIS(Acetyloxy)-2-(1-Piperidiny)-Androstan-16-YL]-1-Methylpiperidinium Bromide, from the Pancuronium Series. *British Journal of Anesthesia* 1980(52):3-9.
- (64) Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clinical Pharmacokinetics* 1996(31):174-83.
- (65) Boulanger A, Hardy JF, Lepage Y. Rapid induction sequence with vecuronium: should we intubate after 60 or 90 seconds? *Canadian Journal of Anaesthesia* 1990(37):296-300.

- (66) Wierda, J M K H, Proost JH. The pharmacokinetics and the pharmacokinetic-dynamic relationship of rocuronium bromide. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1995(3):192-201.
- (67) Wierda, J M K H, Proost JH, Muir AW, et al. Design of drugs for rapid onset. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1993(1):57-68.
- (68) Gerardi MJ, Sacchetti AD, Cantor RM, et al. Rapid sequence intubation of the pediatric patient. *Annals of Emergency Medicine* 1996(28):55-74.
- (69) Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients [abstract]. *Anesthesiology* 1993(79):913.
- (70) Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (Org9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1992(39):665-9.
- (71) Ching KY, Baum CR. Newer Agents for Rapid Sequence Intubation: etomidate and rocuronium. *Pediatric Emergency Care* 2009(25):200-210.
- (72) Cooper RA, Mirakhor RK, Maddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide (Org 9426) during fentanyl and halothane anesthesia. *Anesthesia* 1993(48):103-105.
- (73) Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992(77):899-904.
- (74) Vuksanaj D, Fisher DM. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4-11 years. *Anesthesiology* 1995(82):1104-1110.
- (75) Muir AW, Houston J, Green KL, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG. Effects of a new neuromuscular blocking agent (Org 9426) in anaesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *British Journal of Anesthesia* 1989(63):400-410.

- (76) Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *New England Journal of Medicine* 1992(327):524-528.
- (77) McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P, et al. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anesthesia: comparison with vecuronium. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1993(40):703-708.
- (78) Wierda, J M K H, De Wit AP, Kuizenga K, et al. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of Org 9426: a new steroidal non-depolarizing agent. *British Journal of Anesthesia* 1990(64):521-523.
- (79) McAllister JD, Gnauck KA. Rapid sequence intubation of the pediatric patient. *Pediatric Clinics of North America* 1999(46):1249-1284.
- (80) Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Design, Development, and Therapy* 2008(2):49-59.
- (81) Luxen J, Trentzsch H, Urban B. Rocuronium und Sugammadex in der Notfallmedizin. Anforderungen an ein Muskelrelaxans für die "rapid sequence induction". *Anästhesist* 2014(63):331-337.
- (82) Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008(109(2)):188-97.
- (83) Epemolu O, Bom A, Hope F, et al. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003(99):632-7.
- (84) Decoopman M, Cammu G, Suy K, et al. Reversal of pancuronium-induced block by the selective relaxant binding agent sugammadex. *European Journal of Anaesthesiology* 2007(24):110-111.

- (85) Duvaldestin P, Kuizenga K, Kjaer CC, et al. Sugammadex achieves fast recovery from profound neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium: a dose-response study. *European Journal of Anaesthesiology* 2007(24):123.
- (86) Alvarez-Gomez JA, Watwil M, Vanacker B, et al. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *European Journal of Anaesthesiology* 2007(24(Suppl 39)):124-5.
- (87) Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006(104):667-74.
- (88) Williams R, Bryant H. Sugammadex advice for women of childbearing age. *Anaesthesia* 2018(73):133-134.
- (89) Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Faster reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex vs neostigmine. *Anesthesiology* 2007(107):A1577.
- (90) Atherton DPL, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1999(36):169-89.
- (91) Sparr H, Beaufort T, Fuchs-Buder T. Newer Neuromuscular Blocking Agents - How do They Compare with Established Agents? *Drugs* 2001(61):919-942.
- (92) Dhonneur G, Cerf C, Lagneau F, Mantz J, Gillotin C, Duvaldestin P. The pharmacokinetics of cisatracurium in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesia & Analgesia* 2001(93):400-4.
- (93) Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care: a review of the literature. *Minerva Anestesiologica* 2015(81):450-60.
- (94) Bryson H, Faulds D. Cisatracurium Besilate. *Drugs* 1997(53):848-866.
- (95) Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995(82):1139-45.

- (96) Greenberg SB, Vender J. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: where are we now? *Critical Care Medicine* 2013(41):1332-44.
- (97) Puhlinger FK, Scheller A, Kleinsasser A, et al. The effect of different priming doses on the pharmacodynamics of cisatracurium. *Anästhesist* 2000(49):102-105.
- (98) Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesthesia & Analgesia* 1997(85):1278-83.
- (99) Carrol MT, Mirakhur RK, Lowry DW, et al. Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. *Anesthesia* 1998(53):1169-1173.
- (100) Welch RM, Brown A, Ravitch J, et al. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, cis-R'-isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1995(58):132-42.
- (101) Schramm WM, Papousek A, Michalek-Sauberer A, et al. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. *Anesthesia & Analgesia* 1998(86):123-7.
- (102) Lien CA, Belmont MR, Abalos A, et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995(82):1131-8.
- (103) Kisor DF, Schmith VD. Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besilate. *Clinical Pharmacokinetics* 1999(36):27-40.
- (104) Heier T. Muskelrelaxierende midler. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening* 2010(130):398-401.
- (105) Döcker D, Walther A. Muskelrelaxanzien und neuromuskuläres Monitoring - Einführung für eine sichere klinische Anwendung. *AINS* 2012(47):296-305.
- (106) Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of

neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anesthesiologica Scandinavica* 2007(51):789-808.

(107) Fuchs-Buder T, Schreiber J-, Meistelman C. Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia* 2009(64):82-89.

(108) Saitoh Y, Fujii Y, Takahashi K, Makita K, Tanaka H, Amaha K. Recovery of post-tetanic count and train-of-four responses at the great toe and thumb. *Anaesthesia* 1998(53):244-8.

(109) Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001(95):96-101.

(110) Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *British Journal of Anesthesia* 1970(42):967-78.

(111) Lee CM. Train-of-4 quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesthesia & Analgesia* 1975(54):649-53.

(112) Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology* 2005(102):51-6.

(113) Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jørgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981(55):458-61.

(114) Drenk NE, Ueda N, Olsen NV, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train of four. *Anesthesiology* 1989(70):578-81.

(115) Engbaek J, Østergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *British Journal of Anesthesia* 1989(62):274-8.

(116) Hemmerling TM, Le N. Brief review: neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2007(54):58-72.

(117) Fuchs-Buder T. *Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung*. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2008.

(118) Theuermann C, Wildner G, Waldher F, Muhrer D, Spindelböck W, Prause G. Elektronisches Notfallprotokoll MEDEA in Graz - Einführung und erste Erfahrungen. In: Schreyer G. HD, editor. *Tagungsband der eHealth 2010: Health informatics meets eHealth*. 264th ed. Wien: Österreichische Computergesellschaft; 2010.

Anhang – Ethikvotum

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

VOTUM gültig bis 09.03.2019

EK-Nummer: 30-192 ex 17/18
Studientitel: Muscle relaxation in prehospital emergency medicine - a retrospective study
Prüfer: Ao. Univ. Prof. Dr. Gerhard Prause
MedUniGraz, Univ.Klinik f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Ing Christoph Smech, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Anästhesiologie und
Ansprechpartner: Ing. Christoph Smech

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.01.2018 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befugten anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 19.01.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 30.01.2018

✓ Cover Letter Covering letter Version 1 Smech 1	19.01.2018
✓ Antragsformular ECS	19.01.2018
Originalprotokoll Studienprotokoll Version 1 Smech 1	19.01.2018
✓ Conflict of Interest Erklärung COI Version 1 Smech 1	19.01.2018
✓ Sonstiges: Ansuchen auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages Smech 1	19.01.2018

Dokumente eingegangen am 16.02.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Letter of Authorization	15.02.2018
---------------------------	------------

Dokumente eingegangen am 01.03.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)

✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	13.02.2018
--	------------

Dokumente eingegangen am 05.03.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 09.03.2018

✓ Originalprotokoll 2	05.03.2018
-----------------------	------------

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen

EK-Nummer: 30-192 ex 17/18

Votum (09.03.2018)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz, www.medunigraz.at

Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002, Information: Mitteilungsblatt der Universität und www.medunigraz.at; DVR-Nr. 210 9494, UID: ATU 575 111 79, Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 940 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 38000 Konto-Nr. 49010

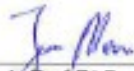
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen

- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)


- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Dieses Votum gilt für ein Jahr ab dem Datum der Ausstellung. Bei längerer Studiendauer ist rechtzeitig vor Ablauf der Gültigkeit des Votums ein Zwischenbericht vorzulegen (Berichtsformular), um eine etwaige Verlängerung zu erlangen.

Graz, 09. März 2018



Univ. Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ. Prof. Dr. Hermann Toplak
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Anhang – Folgevotum

Ethikkommission



Medizinische Universität Graz

Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz
ethikkommission@medunigraz.at
Tel.: +43 / 316 / 385-13928, Fax: -14348

FOLGEVOTUM gültig bis 09.03.2020

EK-Nummer: 30-192 ex 17/18
Studientitel: Muscle relaxation in prehospital emergency medicine - a retrospective study
Prüfer: Ao. Univ. Prof. Dr. Gerhard Prause
MedUniGraz, Univ.Klinik f. Anästhesiologie u. Intensivmedizin
Sponsor: Medizinische Universität Graz
Ansprechpartner: Ing Christoph Smech, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 2
CRO: -
Antragsteller: Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Anästhesiologie und
Ansprechpartner: Ing. Christoph Smech

Die o.a. Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 30.01.2018 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben: keine

Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 19.01.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 30.01.2018	
✓ Cover Letter Covering letter Version 1 Smech 1	19.01.2018
✓ Antragsformular ECS	19.01.2018
Originalprotokoll Studienprotokoll Version 1 Smech 1	19.01.2018
✓ Conflict of Interest Erklärung COI Version 1 Smech 1	19.01.2018
✓ Sonstiges: Ansuchen auf Erlass des Bearbeitungsbeitrages Smech 1	19.01.2018
Dokumente eingegangen am 16.02.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Letter of Authorization	15.02.2018
Dokumente eingegangen am 01.03.2018 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Antragsformular ECS Unterschriftenseiten	13.02.2018
Dokumente eingegangen am 05.03.2018, begutachtet im 'expedited Review' am 09.03.2018	
✓ Originalprotokoll 2	05.03.2018
Dokumente eingegangen am 19.02.2019, begutachtet im 'expedited Review' am 26.02.2019	
✓ Zwischenbericht	19.02.2019

Datum Erstvotum: 09.03.2018

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

Es handelt sich um eine Studie im Rahmen einer Diplomarbeit.

Das Votum der Ethikkommission berührt in keiner Weise die alleinige Verantwortung der Prüferin / des Prüfers / der Prüfer für die ordnungsgemäße Durchführung der Studie unter Einhaltung aller

EK-Nummer: 30-192 ex 17/18

Votum (26.02.2019)

Seite 1 von 2

Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz. www.medunigraz.at

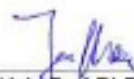
Rechtsform: Juristische Person öffentlichen Rechts gem. Universitätsgesetz 2002. Information: Mitteilungsfähigkeit der Universität und www.medunigraz.at. DVR-Nr. 210 8494. UID: ATU 575 111 78. Bankverbindung: Bank Austria Creditanstalt BLZ 12000 Konto-Nr. 500 945 400 04, Raiffeisen Landesbank Steiermark BLZ 36000 Konto-Nr. 45510.

einschlägiger gesetzlicher Bestimmungen und Richtlinien.

Weiters machen wir darauf aufmerksam, dass der Kommission unverzüglich zu melden sind:

- Abweichungen vom Protokoll aus Sicherheitsgründen oder Protokolländerungen
- Änderungen, die das Risiko der Teilnehmer/-innen erhöhen oder die Durchführung der Studie wesentlich beeinflussen
- Mutmaßliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen - SUSARs (AMG-Studien ab 1.5.2004) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - SAEs (andere Studien)
- Jegliche Information über sonstige Umstände, die die Sicherheit der Teilnehmer/-innen oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen können

Graz, 26. Februar 2019



Univ.-Prof. DI Dr. Josef Haas
Vorsitzender



Univ.-Prof. Dr. Hans Dimai
Stv. Vorsitzender

Achtung: Bitte bei allen das Projekt betreffende Schreiben oder telefonischen Anfragen die EK-Nummer angeben!

Anhang – Statistische Auswertung

	Einsatzanzahl	Prozent
Anästhesie	196	57,1
Chirurgie	59	17,2
Innere Medizin	68	19,8
Pädiatrie	20	5,8
Gesamteinsätze	343	100

Tabelle 10: Gesamt eingeschlossene Einsätze und Aufteilung unter den Fachdisziplinen

	Einsatzanzahl	Prozent
Succinylcholin	66	19,2
Rocuroniumbromid	62	18,1
Cisatracurium	77	22,4
Σ mit Muskelrelaxans	205	59,8
Σ ohne Muskelrelaxans	138	40,2
Gesamteinsätze	343	100

Tabelle 11: Einsätze aufgeteilt nach verabreichtem Muskelrelaxans

Succinylcholin	Einsatzanzahl	Mittelwert in Milligramm
Anästhesie	48	91,23 (SD 16,78)
Chirurgie	15	98,33 (SD 6,46)
Innere Medizin	3	100,00 (SD 0,00)
Pädiatrie	n. v.	n. v.
Gesamt	66	93,24 (SD 14,95)

Tabelle 12: Durchschnittsdosierungen von Succinylcholin unterschiedlicher Fachrichtungen

Rocuroniumbromid	Einsatzanzahl	Mittelwert in Milligramm
Anästhesie	31	63,06 (SD 24,38)
Chirurgie	5	74,00 (SD 25,10)
Innere Medizin	12	67,50 (SD 27,01)
Pädiatrie	14	76,07 (SD 29,36)
Gesamt	62	67,74 (SD 26,06)

Tabelle 13: Durchschnittsdosierungen von Rocuroniumbromid unterschiedlicher Fachrichtungen

Cisatracurium	Einsatzanzahl	Mittelwert in Milligramm
Anästhesie	46	17,80 (SD 4,05)
Chirurgie	15	16,20 (SD 6,21)
Innere Medizin	12	18,33 (SD 3,89)
Pädiatrie	4	17,50 (SD 5,00)
Gesamt	77	17,56 (SD 4,53)

Tabelle 14: Durchschnittsdosierungen von Cisatracurium unterschiedlicher Fachrichtungen