

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. W. Böttiger

**Einfluss einer Cortisondauermedikation auf den Verlauf der
neuromuskulären Blockade von nichtdepolarisierenden
Muskelrelaxanzien bei Patienten mit chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen**

**Influence of long-term cortison medication on the time course
of a neuromuscular blockade in patients with
chronic inflammatory bowel disease**

Habilitationsschrift zur Erlangung der *venia legendi*
im Fach Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
an der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dr. med. Stefan Soltész
aus Würzburg

Köln 2008

Danksagung

Diese Arbeit widme ich meiner Frau Ulli sowie meinen Kindern Leon, Tim und Clara, die über viele Jahre große Geduld bewiesen und immer Verständnis für mich hatten.

Mein besonderer Dank gilt meinem klinischen und akademischen Lehrer Herrn Professor Dr. G. P. Molter, Direktor der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Klinikum Leverkusen, der meine wissenschaftliche Tätigkeit über viele Jahre mit großen Engagement und hohem Zeitaufwand begleitet hat und mich auch in schwierigen Zeiten stets unterstützt und motiviert hat.

Ausdrücklich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. C. Diefenbach, leitender Arzt der Abteilung für Anästhesie und operative Intensivmedizin des St. Katharinen-Hospitals Frechen, der mir bei der Auswahl und Bearbeitung des wissenschaftlichen Themas wertvolle Hilfe geleistet hat.

Herrn Professor Dr. B. W. Böttiger, Universitätsprofessor und Direktor der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität zu Köln, danke ich für die schnelle und sehr hilfreiche Unterstützung meines Habilitationvorhabens.

Allen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin am Klinikum Leverkusen, die mir bei der Durchführung der Messungen geholfen haben, danke ich für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	6
1.1.	Einfluss von Cortison auf die neuromuskuläre Blockade	8
1.2.	Einfluss von inflammatorischen Prozessen auf die Blockade	10
1.3.	Fragestellung und Zielsetzung	10
2	Methodik	12
2.1	Auswahl und Charakterisierung der Muskelrelaxanzen	12
2.1.1	Atracurium	12
2.1.2	Rocuronium	13
2.2	Durchführung der Messungen	15
2.2.1	Gruppeneinteilung, Einschluss- und Ausschlusskriterien	15
2.2.1.1	Atracurium	16
2.2.1.2	Rocuronium	17
2.2.2	Narkoseverfahren	18
2.2.3	Messung der neuromuskulären Blockade	19
2.2.4	Injektion und Dosierung der Muskelrelaxanzen	22
2.2.5	CRP-Bestimmung	23
2.2.6	statistische Auswertung	23
3	Ergebnisse	25
3.1	Atracurium	25
3.1.1	Demographische Daten und Laborwerte	25
3.1.2	Verlauf der neuromuskulären Blockade	27
3.1.2.1	Anschlagszeit	27
3.1.2.2	Maximale neuromuskuläre Blockade	27
3.1.2.3	Klinische Wirkdauer	27
3.1.2.4	Erholungsindex	28
3.1.2.5	Neuromuskuläre Erholung	28
3.1.3	Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen	29
3.1.4	Einfluss unterschiedlicher Entzündungsparameter	30

3.2	Rocuronium	33
3.2.1	Demographische Daten und Laborwerte	34
3.2.2	Verlauf der neuromuskulären Blockade	35
3.2.2.1	Anschlagszeit	35
3.2.2.2	Maximale neuromuskuläre Blockade	35
3.2.2.3	Klinische Wirkdauer	36
3.2.2.4	Erholungsindex	36
3.2.2.5	Neuromuskuläre Erholung	36
3.2.3	Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen	37
3.2.4	Einfluss unterschiedlicher Entzündungsparameter	39
4	Diskussion	40
4.1	Methodenkritik	40
4.1.1	Elektromyographie	41
4.1.2	Dosierungen der Relaxanzien	42
4.1.3	Einfachblinde Untersuchung ohne Randomisierung	42
4.1.4	Patientenkollektiv	43
4.1.5	Auswahl des Corticosteroids	44
4.1.6	potentielle Angriffspunkte der Corticosteroide	44
4.2	Atracurium	45
4.2.1	Einfluss von Cortison	45
4.2.2	Einfluss der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	46
4.2.3	Einfluss der erhöhten Entzündungsparameter	46
4.3	Rocuronium	47
4.3.1	Einfluss von Cortison	47
4.3.2	Einfluss der chronisch entzündlichen Darmerkrankung	49
4.3.3	Einfluss der erhöhten Entzündungsparameter	49
4.4	Schlußfolgerungen	50
5	Zusammenfassung	53
6	Summary	59
7	Literaturverzeichnis	64

Abkürzungen und Definitionen

Anschlagszeit	Zeit vom Beginn der Injektion eines Muskelrelaxans bis zum Eintreten des maximalen neuromuskulär blockierenden Effekts
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index [kg/m^2]
CRP	C-reaktives Protein. Unspezifisches Akutphaseprotein zur Beurteilung einer systemischen inflammatorischen Reaktion
ED ₉₅	mittlere, für eine 95%ige neuromuskuläre Blockade erforderliche Einzeldosis eines Muskelrelaxans
TIVA	Total intravenous anesthesia
DUR25%	Zeit vom Beginn der Injektion eines Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung eines Einzelreizes auf 25% des Ausgangswertes
DUR75%	Zeit vom Beginn der Injektion eines Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung auf 75% des Ausgangswertes
EMG	Elektromyographie. Verfahren zur quantitativen Bestimmung der neuromuskulären Blockade
Erholungsindex	Zeit zwischen 25% Erholung (DUR25%) und 75% Erholung (DUR75%)
TOF	Train-of-four. Vierfachreiz eines Muskels
T1	Muskelantwort auf den ersten Reiz eines Vierfachreizes
T4	Muskelantwort auf den vierten Reiz eines Vierfachreizes
TOF Quotient	Verhältnis T4:T1. Beschreibt das Phänomen der neuromuskulären Ermüdung während nicht vollständiger neuromuskulären Blockade

1. Einführung

Neuromuskulär blockierende Pharmaka sind seit Jahrzehnten ein fester Bestandteil der Narkose. Sie führen durch eine vorübergehenden Lähmung der Willkürmuskulatur zu einer Erleichterung der endotrachealen Intubation und verbessern die Operationsbedingungen bei einer großen Anzahl von operativen Eingriffen. Durch ihren Wirkort an der motorischen Endplatte (s. Abb. 1.1 und 1.2) vermitteln sie weder Sedierung noch Analgesie. Sie werden deshalb im Rahmen einer Narkose immer in Kombination mit Hypnotika und eventuell auch Analgetika verabreicht, und stellen auf diese Weise einen eigenen pharmakodynamischen Bestandteil im Konzept der balancierten Anästhesieführung dar.

Die Wirkstärke und –dauer von Muskelrelaxanzien unterliegt vielen Einflüssen wie Temperatur, Alter, Vorerkrankung, Geschlecht, Dauermedikation, und Organfunktion etc der Patienten (39). Eine korrekte Dosierung von Muskelrelaxanzien in jedem Einzelfall ist jedoch von sehr großer Bedeutung, denn einerseits hängt in vielen Fällen der zügige und problemlose Ablauf der Operation von einer ausreichenden neuromuskulären Blockade ab. Andererseits führt eine nicht vollständig erholte neuromuskuläre Funktion am Ende eines operativen Eingriffs zu einer insuffizienten Spontanatmung sowie zu einer Beeinträchtigung der Schutzreflexe bei erhaltener Vigilanz und Schmerzempfindung (23). Ein postoperativer Überhang von Relaxanzien ist deshalb nicht nur subjektiv für den Patienten eine der unangenehmsten Komplikationen einer Anästhesie, sondern führt auch objektiv zu einer Erhöhung der anästhesiebedingten Mortalität (2). Aus diesem Grund wird die Messung der Ausprägung einer durch Muskelrelaxanzien bedingten neuromuskulären Blockade bei jedem Einsatz von Muskelrelaxanzien generell empfohlen, einerseits um einen angemessenen Grad der Relaxierung während des operativen Eingriffs sicherzustellen, andererseits um einen eventuell bestehenden Überhang von Relaxanzien festzustellen, bevor die Narkosemittelzufuhr beendet wird und der Patient erwacht (28). Auf diese Weise wird eine unvollständige neuromuskuläre Erholung zwar erkannt, allerdings nicht verhindert. Vorzuziehen ist deshalb mit Sicherheit die primäre Vermeidung von Über- oder Unterdosierungen durch eine dem individuellen Bedarf des Patienten angepasste Dosierung. Um dieses Ziel zu erreichen, sind jedoch genaue Kenntnisse der beeinflussenden Faktoren notwendig, unter anderem auch der mögliche Einfluss einer eventuell bestehenden Begleitmedikation der Patienten.

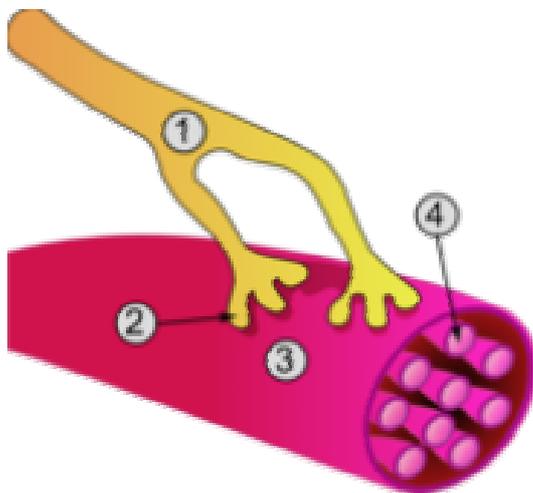


Abbildung 1.1 Wirkort von Muskelrelaxanzien. 1: Axon. 2: Motorische Endplatte. 3: Muskelfaser. 4: Muskelfibrille.

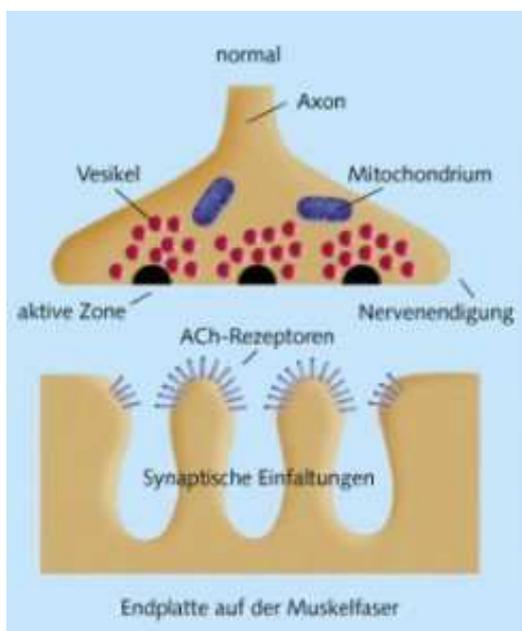


Abbildung 1.2 Wirkort von Muskelrelaxanzien: Schematische Darstellung einer neuromuskulären Endplatte mit der Axonterminale und der postsynaptischen muskulären Membran (18).

In der klinischen Praxis wird eine Vielzahl von Muskelrelaxanzien aus sehr unterschiedlichen Substanzgruppen eingesetzt. Allen gemeinsam ist eine quarternäre Stickstoffgruppe, die sich an den nikotinergeren Acetylcholinrezeptor der neuromuskulären Endplatte reversibel bindet und dort eine Depolarisation verhindert. Wenn mehr als 70% der Rezeptoren blockiert sind, reicht die Reserve der Endplatte nicht mehr aus, um eine maximale Kontraktion des Erfolgsmuskels auszulösen. Sind alle Rezeptoren blockiert, werden keine Aktionspotentiale mehr übertragen. Bedingt durch die sehr unterschiedliche Molekülstruktur der verschiedenen Substanzklassen gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die die Dauer und die Intensität der neuromuskulären Blockade beeinflussen, indem sie die Bindung der Muskelrelaxanzien an den Rezeptor, deren Metabolisierung und Elimination, oder die Transmitterfreisetzung beeinflussen.

1.1 Einfluss von Cortison auf die neuromuskuläre Blockade

Die Datenlage zum Einfluss von Cortison auf die neuromuskuläre Blockade ist widersprüchlich und beruht zum großen Teil auf tierexperimentellen Modellen. Klinische Studien existieren nur in geringem Umfang.

Einige Untersuchungen sprechen für eine Verstärkung des neuromuskulär blockierenden Effektes von Muskelrelaxanzien durch Corticosteroide:

Kindler et al (34) untersuchten im experimentellen Modell die Wirkung von Cortison auf den Acetylcholinrezeptor. Sie konnten dabei eine additive Inhibition von Vecuronium und Cortison auf den Rezeptor nachweisen.

Shima (58) zeigte ebenfalls im experimentellen Modell, dass Cortison die Erholung eines durch Vecuronium induzierten neuromuskulären Blocks verzögern kann.

Im Gegensatz dazu beschreiben andere Autoren einen Anstieg der Transmitterfreisetzung durch Corticosteroide, mit einer dadurch bedingten antagonistischen Wirkung auf die neuromuskuläre Blockade (24). Zusätzlich beschreibt eine ältere Arbeit von Leeuwin et al, die mit der mittlerweile nicht mehr häufig im klinischen Einsatz gebräuchlichen Substanz d-Tubocurarin durchgeführt wurde, eine verbesserte Muskelkontraktion unter Gabe von Corticosteroiden, was ebenfalls einer partiellen Antagonisierung des durch d-Tubocurarin vermittelten neuromuskulären Blocks entspricht (40).

Dieser Effekt auf die neuromuskuläre Blockade ließ sich nicht nur für eine Substanz, sondern auch für verschiedene Corticosteroide nachweisen:

Prednisolon verhinderte die neuromuskuläre Blockade in einem experimentellen Modell (14). Dabei wurde eine präsynaptische Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung vermutet. Aber auch Betamethason konnte im experimentellen Modell die Wirkung von Muskelrelaxanzien abschwächen (54).

Klinische Untersuchungen bei Intensivpatienten zeigen, dass die Zufuhr von Cortison in Kombination mit Muskelrelaxanzien zu akuten myopathischen Zuständen führen kann, die die Entwöhnung von der maschinellen Beatmung und die Mobilisierung der Patienten erschweren. Dieser Effekt könnte allerdings sowohl durch eine Beeinträchtigung der neuromuskulären Endplatte als auch auf eine Zunahme der Muskelatrophie durch Corticosteroide zurückzuführen sein. Zusätzlich ist auch eine axonale Schädigung im Sinne einer Neuropathie als Ursache für diese Myopathien denkbar (16,26,45,69).

In den bisher durchgeführten Untersuchungen wurden Muskelrelaxanzien verschiedener Substanzklassen sowie verschiedene Corticosteroide verwendet, so dass die Interpretation der Ergebnisse schwer fällt. Auch die Dauer der Exposition war sehr unterschiedlich, allerdings wurde in den meisten Fällen nur eine kurze Dauer von wenigen Stunden bis Tagen gewählt. Falls die Corticosteroide nicht nur direkte prä- oder postsynaptische Effekte am Acetylcholinrezeptor vermitteln, sondern auch für eventuelle Veränderungen der Rezeptorempfindlichkeit, Rezeptordichte, oder der Acetylcholinfreisetzung verantwortlich sind, könnte die Dauer der Cortisonexposition durchaus eine Rolle spielen.

Zum jetzigen Zeitpunkt kann deshalb der Effekt einer Cortisonmedikation, insbesondere der Einfluss einer längerfristigen Gabe von mehreren Wochen, auf die Wirkintensität und Wirkdauer von Muskelrelaxanzien nicht mit Sicherheit beurteilt werden.

1.2 Einfluss von inflammatorischen Prozessen auf die neuromuskuläre Blockade

Inflammatorische Prozesse können die Intensität der neuromuskulären Blockade verringern (7,48,50), eventuell bedingt durch eine erhöhte Erregbarkeit der Muskelmembran (50), vielleicht aber auch durch eine verstärkte Bindung an Glykoproteine im Plasma (25). Das Ausmaß der Beeinflussung scheint auch von der Art des verwendeten Muskelrelaxans abzuhängen (49).

Die bisherigen Untersuchungen beziehen sich ausnahmslos auf inflammatorische Reaktionen mit infektiöser Ursache und die diese begleitenden, systemischen Wirkungen. Ob Autoimmunerkrankungen ebenfalls in der Lage sind, eine Veränderung des neuromuskulären Blocks zu verursachen, ist nicht bekannt. Zusätzlich gibt es keine Information über das Ausmaß der inflammatorischen Reaktion, das notwendig ist, um die neuromuskuläre Übertragung zu verändern.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, den Einfluss von Cortison auf den Verlauf einer durch nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien induzierten neuromuskulären Blockade zu untersuchen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen geprüft werden:

1. Wie lassen sich die bisher in experimentellen Untersuchungen gewonnenen, zum Teil widersprüchlichen Daten zum Einfluss von Cortison auf die neuromuskuläre Übertragung auf die Situation in der klinischen Routine übertragen?
2. Bestehen unter dem Einfluss einer Cortison-Dauermedikation eventuell Unterschiede im Verlauf der neuromuskulären Blockade in einem Ausmaß, das klinische Relevanz besitzt?
3. Ist dieser möglicherweise vorhandene Einfluss einer Cortison-Dauermedikation auf den Verlauf der neuromuskulären Blockade eventuell bei Muskelrelaxanzien verschiedener Substanzklassen unterschiedlich ausgeprägt?

4. Beeinflusst eine inflammatorische Reaktion im Rahmen einer Autoimmunerkrankung (chronisch entzündliche Darmerkrankung) den Verlauf der neuromuskulären Blockade ähnlich wie ein infektionsbedingter inflammatorischer Prozess?

2 Methodik

2.1 Auswahl und Charakterisierung der Muskelrelaxanzien

2.1.1 Atracurium

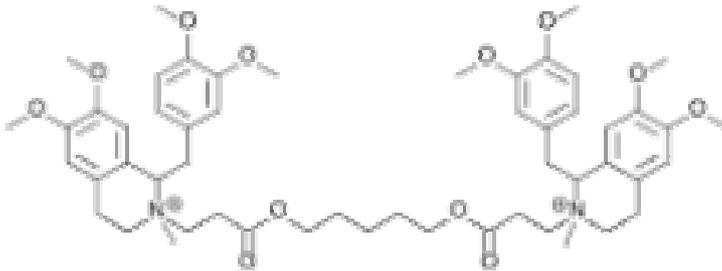


Abbildung 2.1. Strukturformel von Atracurium

Atracurium ist ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans aus der Gruppe der Benzylisoquinoline (39) (s. Abb. 2.1) und wurde 1987 in Deutschland für die klinische Anwendung zugelassen. Atracurium gehört zu den mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien. Die ED_{95} beträgt 0,25 mg/kg. Nach Injektion einer einfachen ED_{95} besteht eine für die meisten Eingriffe ausreichende neuromuskuläre Blockade (DUR25) für etwa 30-40 min, nach weiteren 20 min ist die neuromuskuläre Erholung in der Regel so weit fortgeschritten, dass wieder eine ausreichende Spontanatmung und Schutzreflexe bestehen.

Die Besonderheit der Substanz besteht in ihrem Abbauweg: Die quaternäre Ammoniumgruppe von Atracurium, die die Voraussetzung für die neuromuskulär blockierende Wirkung aller Muskelrelaxanzien ist, zerfällt spontan. Die Metabolisierung erfolgt durch die Hofmann-Reaktion sowie durch eine hydrolytische Auftrennung der Esterbindungen durch unspezifische Plasmacholinesterasen. Als Metabolite entstehen Laudanosin, ein quaternäres Monoacrylat und eine quaternäre Säure. Diese Metabolite haben keine relevante neuromuskulär blockierende Wirkung. Die Halbwertszeit dieser Prozesse beträgt etwa 20 min. Durch diesen von Organfunktionen unabhängigen Abbau

ist Atracurium insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, bei denen die Wirkdauer der meisten Medikamente oft deutlich verlängert ist, von großem Nutzen, weil es auch bei diesen eine vorhersehbare Wirkungsdauer beibehält (1,4,5). Auch bei älteren Patienten, bei denen, bedingt durch eine Vielzahl verschiedener Faktoren die Wirkungsintensität vieler Medikamente erhöht und die Wirkdauer verlängert ist, behält Atracurium sein Wirkprofil im Wesentlichen bei (35).

Atracurium wurde für die vorliegende Untersuchung als Modell einer Substanz ausgewählt, deren Abbau unabhängig von Organfunktionen erfolgt und deren Molekülstruktur im Gegensatz zu dem ebenfalls eingesetzten Rocuronium (s. Abschnitt 2.2.1.2) keine Ähnlichkeit mit Corticosteroiden besitzt. Auf diese Weise sollten eventuelle pharmakodynamische oder –pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Muskelrelaxans und Cortisonpräparat soweit wie möglich ausgeschlossen werden.

2.1.2 Rocuronium

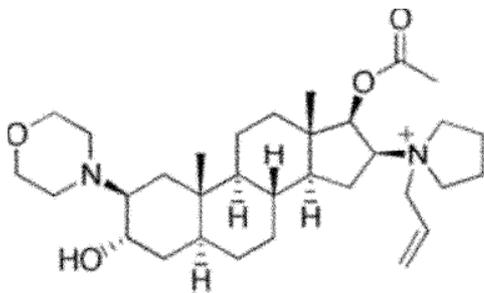


Abb. 2.2 Rocuronium

Rocuronium ist ein nichtdepolarisierendes Aminosteroid- Muskelrelaxans (39) (s. Abb. 2.2). Es gehört, ebenso wie Atracurium, zu den mittellang wirksamen Substanzen und wurde 1995 in Deutschland in die klinische Anästhesie eingeführt. Die ED₉₅ beträgt 0,3 mg/kg, die Wirkdauer (DUR_{25%}) nach Gabe einer einfachen ED₉₅ etwa 20 min. Nach weiteren 15 min besteht in der Regel wieder eine ausreichende Spontanatmung und die Schutzreflexe sind soweit intakt, dass eine Extubation des Patienten möglich ist.

Im Unterschied zu Atracurium setzt Rocuronium kein Histamin frei. Ein weiterer Vorteil der Substanz ist ein sehr rascher Wirkungseintritt, der insbesondere in Fällen, in denen eine Aspirationsgefahr besteht, von großem Nutzen ist. Als Ursache für die schnelle Anschlagszeit im Vergleich zu allen anderen gebräuchlichen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien wird der hohe nicht proteingebundene Anteil von Rocuronium im Plasma angenommen; für die relativ kurze Wirkdauer scheint die Lipophilie des Moleküls verantwortlich zu sein (65). Insbesondere der schnelle Wirkeintritt ist der Grund, weshalb Rocuronium weltweit sehr häufig in der klinischen Routine eingesetzt wird.

Der Abfall der Plasmakonzentration von Rocuronium beruht primär auf einer Umverteilung der Substanz (39). Die Elimination erfolgt zu 80 % hepatobiliär und zu 20 % renal. Neuromuskulär aktive Metaboliten entstehen nicht. Bei älteren Patienten, einer Leberinsuffizienz oder ausgeprägten Niereninsuffizienz muss mit einer verlängerten Wirkdauer gerechnet werden (12,33,47).

Rocuronium wurde in der vorliegenden Untersuchung als Modellsubstanz für die Gruppe der Muskelrelaxanzien mit Aminosteroidgerüst ausgewählt. Da die Substanz in der Molekülstruktur den Corticosteroiden nahe steht (s. Abb. 2.3), stellte sich die Frage, ob eventuell eine Wechselwirkung zwischen Cortison und Muskelrelaxans auftritt, die den Verlauf der neuromuskulären Blockade von Rocuronium in anderer Weise beeinflusst, als den von Atracurium.

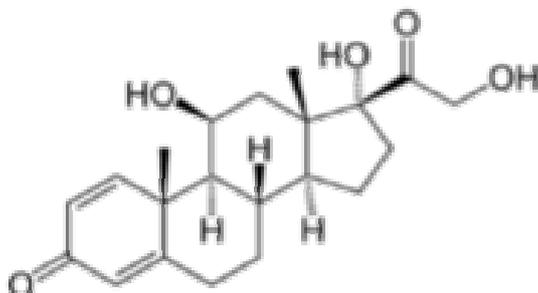


Abb. 2.3 Prednisolon

2.2 Durchführung der Messungen

2.2.1 Gruppeneinteilung, Einschluss- und Ausschlusskriterien

Das Studiendesign war prospektiv und nicht verblindet. Alle Untersuchungen wurden von der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Klinikum Leverkusen, akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln durchgeführt. Nach Zustimmung der Ethikkommission der Universität zu Köln und schriftlichem Einverständnis wurden 150 Patienten in die Untersuchung aufgenommen, die für elektive allgemeinchirurgische Eingriffe mit der Notwendigkeit einer neuromuskulären Blockade vorgesehen waren. Bei 100 dieser Patienten bestand eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa), 50 Patienten davon nahmen regelmäßig Prednisolon über einen Zeitraum von mehr als 4 Wochen ein, die anderen 50 hatten in den letzten 4 Wochen vor der Operation kein Cortisonpräparat erhalten. Die verbleibenden 50 Patienten dienten lediglich als Kontrollgruppe, sie nahmen weder ein Cortisonpräparat ein, noch litten sie unter einer Autoimmunerkrankung. Die Patienten dieser Gruppe wurden gezielt hinsichtlich demographischer Daten passend zu den anderen beiden Gruppen (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) ausgewählt, so dass möglichst geringe Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden (matched pairs).

Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter von 18 bis 65 Jahren, Körpergewicht 50 bis 100 kg, sowie eine ASA Klassifikation 1 oder 2.

Ausschlusskriterien waren inflammatorische Erkrankungen infektiöser oder nichtinfektiöser Genese außer M. Crohn oder Colitis ulcerosa, zu erwartende schwierige Intubation, Aspirationsgefahr, bekannte Allergien gegenüber den eingesetzten Medikamenten, Schwangerschaft, neuromuskuläre Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die neuromuskuläre Blockade (Cephalosporine, Magnesium, Furosemid, zentral wirkende Muskelrelaxanzien), Leber- oder Niereninsuffizienz. Zum Ausschluss einer akuten Infektion wurde präoperativ eine CRP-Bestimmung durchgeführt.

2.2.1.1 Atracurium

Insgesamt erhielten 90 Patienten Atracurium (Tracrium® 10 mg/ml, GlaxoSmithKline GmbH, München). Dabei bestand folgende Aufteilung der Gruppen:

Gruppe A: 30 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (M. Crohn oder C. ulcerosa), die eine Dauermedikation mit Prednisolon erhielten.

Gruppe B: 30 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, ohne Cortisonmedikation

Gruppe C: 30 Patienten ohne chronisch entzündliche Darmerkrankung und ohne Cortisondauermedikation (Kontrollgruppe).

Die Aufteilung in die Gruppen illustriert Abbildung 2.4.

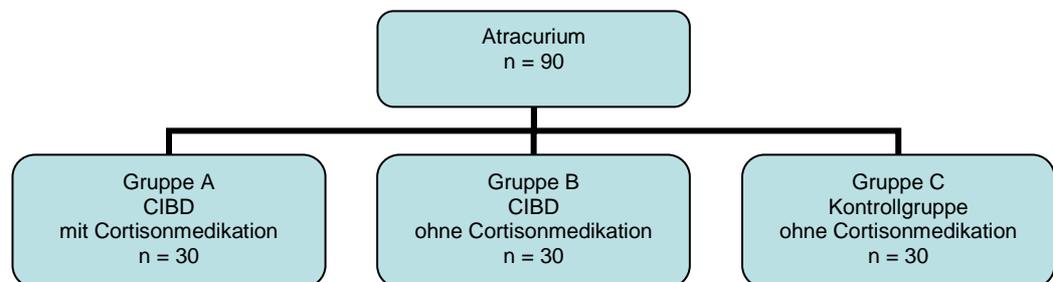


Abb. 2.4 Aufteilung in die Gruppen der mit Atracurium behandelten Patienten (CIBD: Chronic inflammatory bowel disease (M. Crohn oder Colitis ulcerosa)).

2.2.1.2 Rocuronium

Insgesamt erhielten 60 Patienten Rocuronium (Esmeron® 10 mg/ml, Organon GmbH, Oberschleißheim). Dabei bestand folgende Aufteilung der Gruppen:

Gruppe D: 20 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (M. Crohn oder C. ulcerosa), die eine Dauermedikation mit Prednisolon erhielten.

Gruppe E: 20 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, ohne Cortisonmedikation

Gruppe F: 20 Patienten ohne chronisch entzündliche Darmerkrankung und ohne Cortisondauermedikation (Kontrollgruppe).

Die Aufteilung in die Gruppen illustriert Abbildung 2.5.

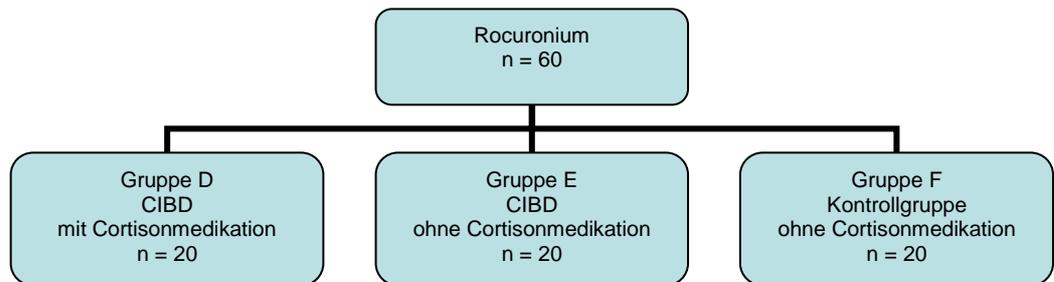


Abb. 2.5 Aufteilung in die Gruppen der mit Rocuronium behandelten Patienten (CIBD: Chronic inflammatory bowel disease (M. Crohn oder Colitis ulcerosa)).

2.2.2 Narkoseverfahren

Alle Patienten erhielten 1 h präoperativ 1 mg Lorazepam oral zur Prämedikation. Die Narkose wurde mit Fentanyl (2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$), Propofol (2-3- mg/kg) und einer kontinuierlichen Infusion von Remifentanyl (0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) eingeleitet. Die Intubation wurde nach Erlöschen des Lidreflexes ohne Verwendung von Muskelrelaxanzien durchgeführt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Propofol (3-5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{h}$) und Remifentanyl (0,15-0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) als TIVA.

Sowohl die Körperkerntemperatur (nasal) als auch die Oberflächentemperatur (über dem M. adductor pollicis) wurden gemessen (Abb 2.6) und mit Hilfe eines Wärmegebläses (Bair Hugger® 505, Augustine Medical Inc., MN 55344 USA) auf über 36° C (Körperkerntemperatur) bzw. 34°C (Temperatur über dem M. adductor pollicis) gehalten (Abb 2.7).



Abb 2.6 Oberflächenelektrode zur Temperaturmessung



Abb 2.7 Warmegebläse (Bair Hugger®) zur Temperaturerhaltung

2.2.3 Messung der neuromuskulären Blockade

Die neuromuskuläre Übertragung wurde elektromyographisch beurteilt (Relaxograph®, Datex Instrumentarium Corporation, Helsinki, Finnland, s. Abb 2.8). Die Messungen wurden nach Einleitung der Allgemeinanästhesie am M. adductor pollicis über Ag/AgCl Elektroden durchgeführt. Die Nervenstimulation erfolgte mit supramaximaler Reizstromstärke (bis 60 mA) mit einem Train-of-four Stimulationsmuster (Impulsdauer 0,1 s, 2 Hz, alle 20 s). Die Höhe der Muskelantwort auf den ersten Reiz des Vierfachreizes wurde als T1 festgelegt. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, wurde die Hand mit Pflaster auf der Armlagerungsschiene des Operationstisches immobilisiert (s. Abb. 2.9).



Abb. 2.8 Datex Relaxograph



Abb. 2.9 Lagerung des Armes und Elektrodenanordnung

Nach einer Stabilisierungsphase von 10 min und einer Variation des EMG-Signals von weniger als 2 % über mindestens 3 min wurde der Relaxograph erneut kalibriert und der Ausgangs-T1 Wert bestimmt.

Nach Injektion der Muskelrelaxanzien wurden folgende Parameter gemessen:

Anschlagszeit: Zeit vom Beginn der Injektion des Muskelrelaxans bis zum Eintreten des maximalen neuromuskulär blockierenden Effekts. Im Falle einer vollständigen neuromuskulären Blockade wurde die Reduktion von T1 auf unter 5% des Ausgangswertes als Anschlagszeit gewertet. Im Falle einer unvollständig ausgeprägten neuromuskulären Blockade wurde gemäß den Empfehlungen zur Durchführung von pharmakodynamischen Studien mit Muskelrelaxanzien (28) der Erste von 3 aufeinander folgenden T1-Messwerten, die eine unveränderte oder sogar eine wieder ansteigende T1 Antwort zeigten, als Anschlagszeit gewertet.

Maximaler neuromuskulär blockierender Effekt: Höhe der T1 Antwort zum Zeitpunkt der Anschlagszeit.

Klinische Wirkdauer (DUR25%): Zeit vom Beginn der Injektion eines Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung eines Einzelreizes auf 25% des Ausgangswertes (T1 erreicht 25% des Ausgangswertes).

DUR75%: Zeit vom Beginn der Injektion eines Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung auf 75% des Ausgangswertes (T1 erreicht 75% des Ausgangswertes).

Erholungsindex: Zeit zwischen 25% Erholung (DUR25%) und 75% Erholung (DUR75%)

TOF Quotient 0,7: Zeit vom Beginn der Injektion bis zur Erholung der Muskelantwort von T4 auf 70% des Wertes von T1.

TOF Quotient 0,9: Zeit vom Beginn der Injektion bis zur Erholung der Muskelantwort von T4 auf 90% des Wertes von T1.

Abbildung 2.10 illustriert den Verlauf einer neuromuskulären Blockade sowie die gemessenen Parameter.

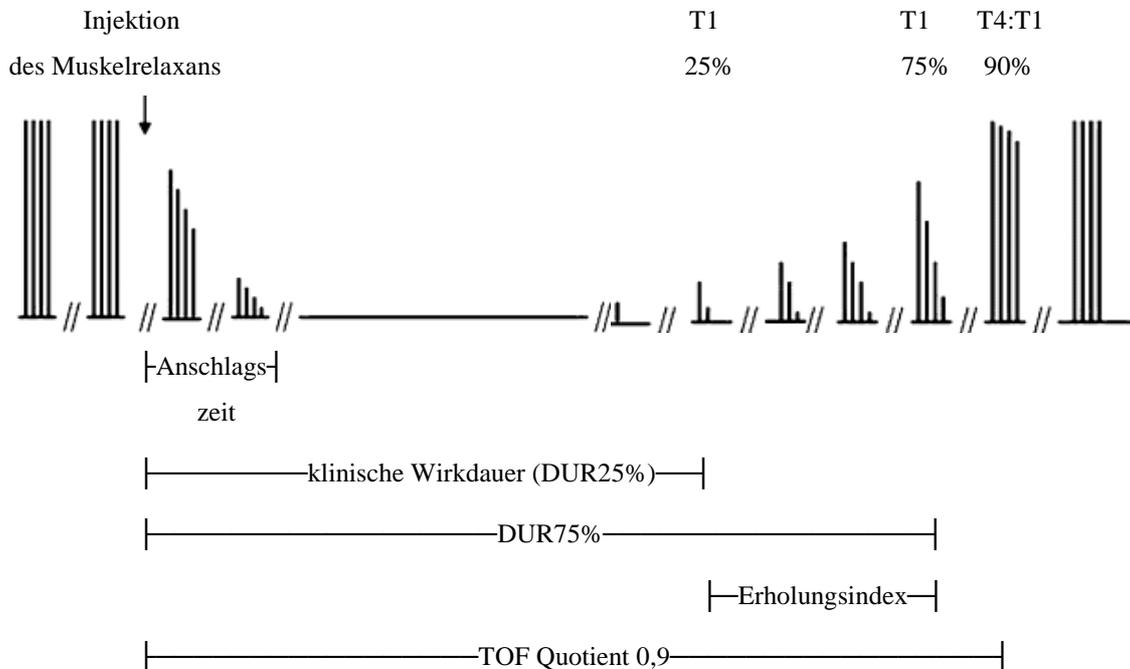


Abb 2.10 Verlauf der neuromuskulären Blockade

2.2.4 Injektion und Dosierung der Muskelrelaxanzien

Die Muskelrelaxanzien wurden in allen Gruppen innerhalb von 5 s injiziert und die Infusionsleitung danach mit Ringerlösung gespült, um eine schnelle und vollständige intravenöse Gabe zu gewährleisten. Als Dosis wurde für beide Substanzen die einfache ED₉₅ gewählt (0,25 mg/kg Atracurium, 0,3 mg/kg Rocuronium).

2.2.5. CRP Bestimmung

Da eine allgemeine systemische inflammatorische Reaktion die Wirkung von Muskelrelaxanzien beeinflussen kann, wurde bei allen Patienten präoperativ das C-reaktive Protein (CRP) bestimmt. Beim CRP handelt es sich um ein in der Leber infolge von akuten Entzündungsprozessen gebildetes Akutphasenprotein. Der Anstieg erfolgt nicht nur bei Infektionen, sondern auch bei Entzündungen, die durch Gewebeuntergang oder Autoimmunreaktionen bedingt sind und geht oft den klinischen Symptomen voraus, so dass auch beginnende Entzündungsreaktionen frühzeitig entdeckt werden können (64). In der vorliegenden Arbeit wurde der immunturbidimetrische Test der Fa. Olympus verwendet (Gerät: AV 2700, Fa. Olympus, Hamburg). Dabei reagiert menschliches CRP spezifisch mit Antihuman-CRP-Antikörpern und bildet unlösliche Aggregate. Die Absorption dieser Aggregate ist zur CRP-Konzentration in der Probe proportional. Der obere Grenzwert beträgt 0,5 mg/dl.

2.2.6 Statistische Auswertung

Normalverteilte Daten wurden mittels der Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt vom Tukey Post Test für multiple Vergleiche ausgewertet (Größe, DUR25%, DUR75%, TOF Quotient 0,7, TOF Quotient 0,9). Nicht normal verteilte Daten wurden mit Hilfe des Kruskal-Wallis Tests (ANOVA on Ranks), gefolgt von Dunn`s Post Test verglichen (Gewicht, Alter, BMI, CRP, maximaler neuromuskulär blockierender Effekt, Anschlagszeit). Die Korrelation zwischen Höhe der Cortisondosis und Dauer der neuromuskulären Blockade wurde mit Hilfe des Pearson Korrelationskoeffizienten bestimmt.

Alle Tests waren zweiseitig ausgerichtet, als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,8$ festgelegt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Softwarepakets Sigma Stat for Windows 2.03 (SPSS Inc., USA).

Die Gruppengröße wurde prospektiv anhand folgender Kriterien abgeschätzt: Um einen Unterschied von 10 % im maximalen neuromuskulär blockierenden Effekt mit $P < 0,05$ und einer Power von 90% zu erkennen, wurden 19 Patienten pro Gruppe benötigt (8).

Um eventuelle Ausfälle zu kompensieren, wurde deshalb für den ersten Studienteil eine Gruppengröße von $n = 30$ je Gruppe festgelegt. Zunächst wurden dann alle Messungen mit Atracurium durchgeführt. Nach statistischer Auswertung der Daten der mit Atracurium behandelten Patienten wurde danach in der Planung des zweiten Studienteils (Untersuchung mit Rocuronium) die Gruppengröße auf 20 Patienten reduziert (60).

3 Ergebnisse

3.1 Atracurium

In den Atracurium-Gruppen musste bei 15 von 90 Patienten (3 in Gruppe A, 6 in Gruppe B, 6 in Gruppe C) intraoperativ Atracurium nachinjiziert werden, weil eine tiefere neuromuskuläre Blockade notwendig war. In diesen Fällen mussten die Messungen vorzeitig beendet werden. In den übrigen Fällen verlief die Untersuchung planmäßig und die Daten konnten vollständig erhoben werden, so dass 75 Verläufe ausgewertet wurden. Bei 7 Patienten der Gruppe A, einem Patienten aus Gruppe B sowie 3 Patienten der Gruppe C fiel die maximale T₁ Muskelantwort nicht unter 25% des Ausgangswertes. Bei diesen Patienten konnten deshalb die klinische Wirkdauer und der Erholungsindex nicht bestimmt werden. Die übrigen Daten wurden der Auswertung zugeführt.

3.1.1 Demographische Daten und Laborwerte

Die demographischen Daten und Laborwerte sind in Tabelle 3.1. dargestellt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die mittlere Prednisolondosis in Gruppe A betrug 21,9 (5-75) mg täglich.

Tabelle 3.1 Demographische Daten und Laborwerte der Atracurium-Gruppen. (normalverteilte Daten werden mit den Mittelwerte (\pm SD) angegeben, bei nicht normalverteilten Daten erfolgt die Angabe des Median (Spannweite)).

	Gruppe A: (n = 27)	Gruppe B: (n = 24)	Gruppe C: (n = 24)
Geschlecht [m/w]	12/15	11/13	11/13
Alter[Jahre] Median (Spannweite)	36.0 (23-65)	39.0 (25-65)	41.5 (18-62)
Größe [cm] Mittelwert (\pm SD)	171,0 (\pm 7.5)	169.9 (\pm 9.2)	173.3 (\pm 9.5)
Gewicht [kg] Median (Spannweite)	65.0 (50-97)	67.5 (50-95)	70.0 (55-95)
Body Mass Index [kg/m ²] Mittelwert (\pm SD)	23,0 (3,5)	24,1 (3,3)	24,4 (3,6)
CRP [mg/dl] Median (Spannweite)	0.55 (0.5-7.7)	0.5 (0.5-3.6)	0.5 (0.5-3.1)

3.1.2 Verlauf der neuromuskulären Blockade

3.1.2.1 Anschlagszeit

Hinsichtlich der Anschlagszeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen dokumentiert werden (s. Tabelle 3.2).

3.1.2.2 Maximale neuromuskuläre Blockade

Die maximale neuromuskuläre Blockade war in Gruppe A mit einer T1-Muskelantwort auf 15% (0-60) des Ausgangswertes etwas geringer ausgeprägt als in den beiden anderen Gruppen (Gruppe B: 9,5% (0-28); Gruppe C: 8,5% (0-52)). Die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz (s. Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 Anschlagszeit und maximale neuromuskuläre Blockade

	Gruppe A: (n = 27)	Gruppe B: (n = 24)	Gruppe C: (n = 24)
Anschlagszeit [s]	280	260	270
Median (Spannweite)	(180-480)	(180-360)	(160-460)
T1 [% vom Ausgangswert]	15,0	9,5	8,5
Median (Spannweite)	(0-60)	(0-28)	(0-52)

3.1.2.3 Klinische Wirkdauer

Die klinische Wirkdauer war in Gruppe A mit $19,8 \pm 5,3$ min signifikant verkürzt gegenüber Gruppe B ($25,2 \pm 7,7$ min; $P < 0,05$). Die klinische Wirkdauer in Gruppe C betrug 24 ± 10 min und unterschied sich damit nicht signifikant von den anderen beiden Gruppen (s. Tabelle 3.3).

3.1.2.4 Erholungsindex

Die Messwerte des Erholungsindex unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen und sind in Tabelle 3.3 aufgeführt.

3.1.2.5 Neuromuskuläre Erholung

Die Patienten in Gruppe A erholten sich deutlich schneller von der neuromuskulären Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,7 ($36,1 \pm 7,9$ min) als die Patienten aus Gruppe B ($47,9 \pm 7,6$ min, $P < 0,001$) und Gruppe C ($44,5 \pm 9,1$ min, $P < 0,001$). Die Dauer der Blockade verkürzte sich in Gruppe A gegenüber Gruppe B um etwa 25%, die Differenz zu Gruppe C betrug 19%.

Zwischen den Gruppen B und C konnte kein Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3.3).

Analog dazu verhielt sich die Dauer, bis sich die neuromuskuläre Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,9 erholt hatte: Die Patienten in Gruppe A erreichten diesen Wert nach $40,9 \pm 9,0$ min, während in Gruppe B $53,4 \pm 9,2$ min ($P < 0,001$) und in Gruppe C $50,8 \pm 10,5$ min ($P < 0,001$) benötigt wurden. Der Unterschied zu Gruppe A betrug damit in Gruppe B 23%, in Gruppe C 19% (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3 Neuromuskuläre Blockade. *: $P < 0,05$ vs. Gruppe A, #: $P < 0,001$ vs. Gruppe A. (normalverteilte Daten werden mit den Mittelwerte (\pm SD) angegeben, bei nicht normalverteilten Daten erfolgt die Angabe des Median (Spannweite)).

	Gruppe A: (n = 27)	Gruppe B: (n = 24)	Gruppe C: (n = 24)
Klinische Wirkdauer [min] Mittelwert (SD)	19,8 ($\pm 5,3$)	25,2 * ($\pm 7,7$)	24,8 ($\pm 10,0$)
Erholungsindex [min] Median (Spannweite)	10,8 (4-18)	12,7 (7-21)	11,2 (6-24)
TOF Quotient 0,7 [min] Mittelwert (SD)	36,1 ($\pm 7,9$)	47,9 # ($\pm 7,6$)	44,5 # (9,1)
TOF Quotient 0,9 [min] Mittelwert (SD)	40,9 ($\pm 9,0$)	53,4 # ($\pm 9,2$)	50,8 # ($\pm 10,5$)

3.1.3 Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen

Nach dem Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Patienten mit Cortisondauermedikation und den Patienten, die kein Cortison erhalten hatten, wurde sekundär überprüft, ob die Höhe der Cortisondosis den Verlauf der neuromuskulären Blockade zusätzlich beeinflusst. Für diese Auswertung wurde für alle Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Gruppe A und B) geprüft, ob eine Korrelation zwischen Höhe der Cortisondosis und Dauer bis zur Erholung auf einen TOF Wert von 0,7 bzw. 0,9 bestand. Für die Patienten der Gruppe B wurde die Cortisondosis 0 mg/die eingesetzt.

In dieser Auswertung zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,57$ für die Erholung auf einen TOF Wert von 0,7 sowie von $-0,51$ für die Erholung auf einen TOF Wert von 0,9 ($P < 0,0001$). Die Ergebnisse sind in Abb 3.1. dargestellt.

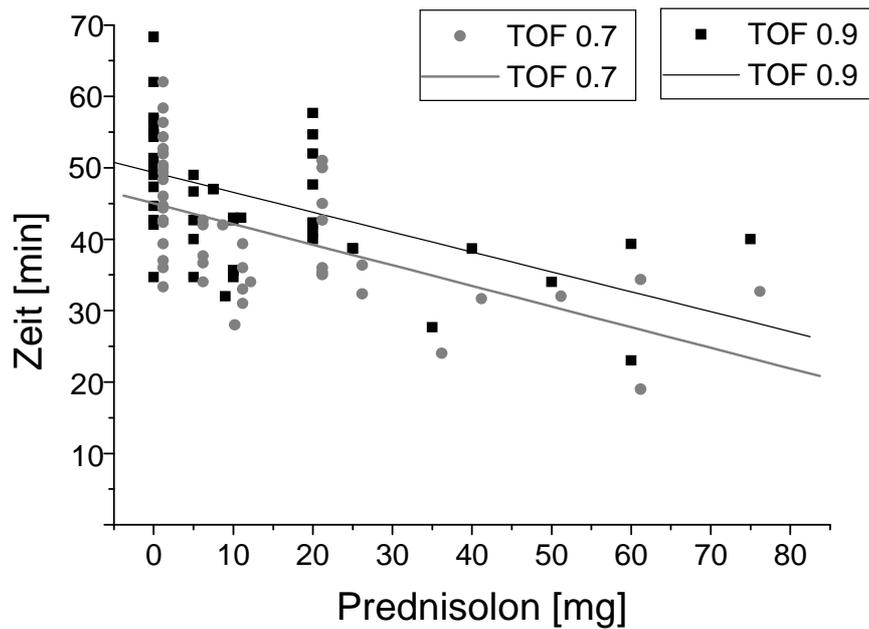


Abb. 3.1 Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen auf den Verlauf der neuromuskulären Blockade. Korrelationskoeffizient $R = -0,57$ für TOF 0,7 und $R = -0,51$ für TOF 0,9 ($P < 0,0001$).

3.1.4 Einfluss unterschiedlicher Entzündungsparameter

In den Gruppen B und C wiesen jeweils nur 2 Patienten CRP-Werte über dem Normalwert ($>0,5$ mg/dl) auf, in Gruppe A jedoch 12 Patienten. Die Unterschiede in der Höhe des CRP-Wertes waren zwischen den Gruppen allerdings ohne statistische Signifikanz (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 CRP-Werte

	Gruppe A (n=27)	Gruppe B (n=24)	Gruppe C (n=24)
CRP [mg/dl]	0,55	0,5	0,5
Median (Spannweite)	(0,5-7,7)	(0,5-3,6)	(0,5-3,1)

Um dennoch eine inflammatorische Reaktion als Ursache für die beobachteten Unterschiede zwischen Gruppe A und den beiden anderen Gruppen sicher auszuschließen, wurde eine weitere Auswertung durchgeführt, in die nur Patienten mit CRP-Werten innerhalb des Normalbereichs eingeschlossen wurden.

Bezüglich Anschlagszeit, maximaler neuromuskulärer Blockade, DUR25% sowie Erholungsindex wurden keine signifikanten Differenzen in diesen Untergruppen im Vergleich zur Gesamtheit der Patienten beobachtet.

Ebenso wie bei den Ergebnissen aller Patienten erholten sich bei den Messungen in den Untergruppen die Patienten in Gruppe A deutlich schneller von der neuromuskulären Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,7 ($34,8 \pm 8,9$ min) als die Patienten aus Gruppe B ($48,3 \pm 7,4$ min, $P < 0,05$) und Gruppe C ($47,1 \pm 9,4$ min, $P < 0,05$). Die Dauer der Blockade verkürzte sich in Gruppe A gegenüber Gruppe B um etwa 28%, die Differenz zu Gruppe C betrug 26%. Zwischen den Gruppen B und C konnte kein Unterschied festgestellt werden (Abbildung 3.2).

Analog dazu verhielt sich das Zeitintervall, bis sich die neuromuskuläre Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,9 erholt hatte: Die Patienten in Gruppe A erreichten diesen Wert nach $39,4 \pm 10,2$ min, während in Gruppe B $54,0 \pm 9,2$ min ($P < 0,05$) und in Gruppe C $53,7 \pm 10,8$ min ($P < 0,05$) benötigt wurden. Der Unterschied zu Gruppe A betrug damit in den Gruppen B und C jeweils 27% (Abbildung 3.2).

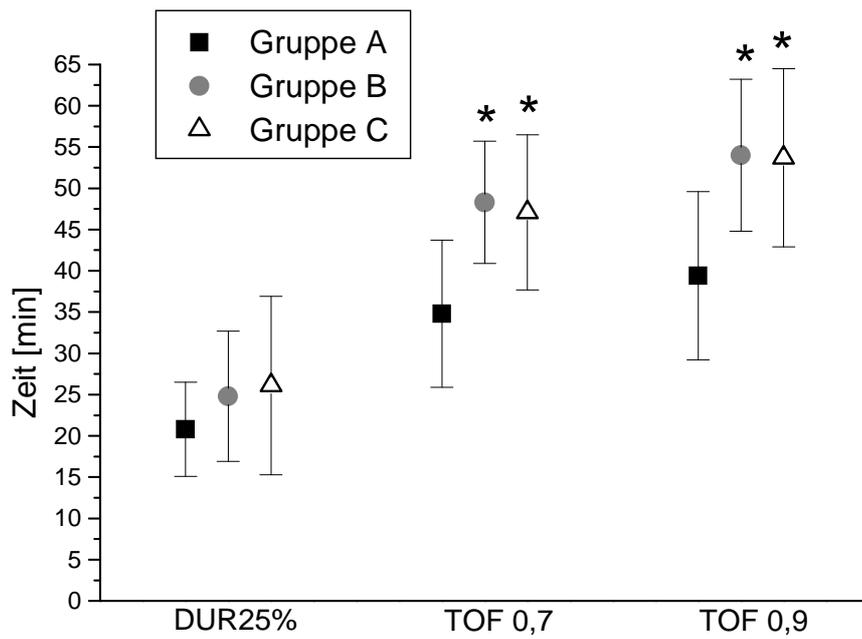


Abb. 3.2 Verlauf der neuromuskulären Blockade bei den Untergruppen mit CRP-Werten im Normalbereich (<0,5 mg/dl). *: P<0,05 vs. Gruppe A.

In der Gegenüberstellung der Daten aller Patienten mit der Untergruppe der Patienten, bei denen ein CRP-Wert unter 0,5 mg/dl vorlag, konnten keine Unterschiede zwischen Gesamtheit der Patienten und der Untergruppe beobachtet werden (Abbildung 3.3).

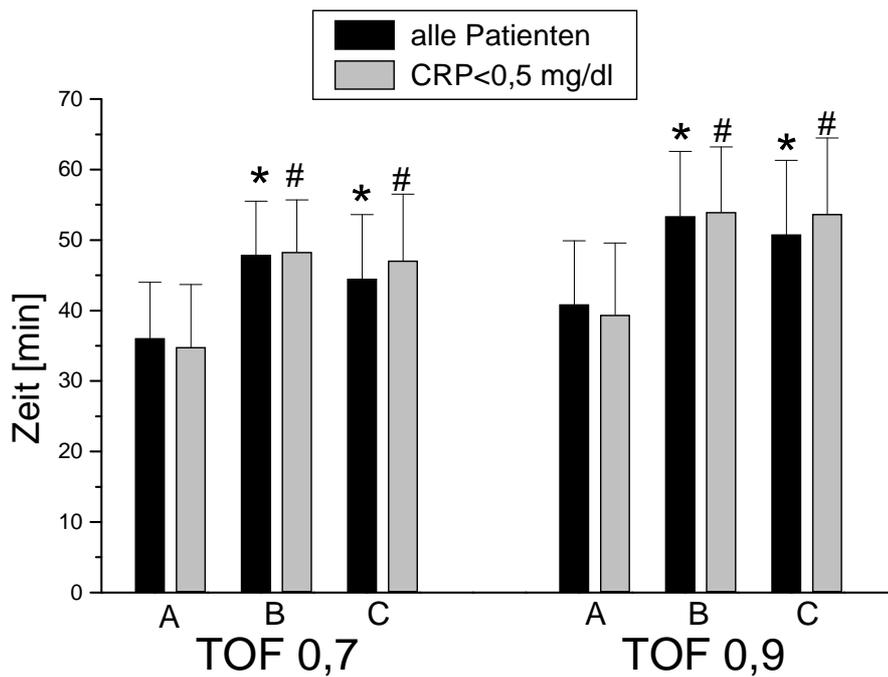


Abb. 3.3 Vergleich zwischen den Untergruppen mit Normalwerten für CRP und den zugehörigen Gesamtgruppen. *. $P < 0,05$ vs. A für alle Patienten. #: $P < 0,05$ vs. A für die Untergruppe mit $CRP < 0,5$ mg/dl

3.2 Rocuronium

In der Rocuronium-Gruppe konnten alle 60 Messungen wie geplant durchgeführt werden, so dass die Ergebnisse aller 60 Patienten in die Analyse übernommen werden konnten.

Bei 6 Patienten der Gruppe D, 2 Patienten der Gruppe E, sowie 4 Patienten der Gruppe F fiel die T_1 Muskelantwort nicht unter 25 % des Ausgangswertes. Bei diesen Patienten konnten deshalb die klinische Wirkdauer und der Erholungsindex nicht bestimmt werden. Die übrigen Daten wurden der Auswertung zugeführt.

Die mittlere Prednisolondosis in der Gruppe D betrug 16,1 (12,9) mg täglich.

3.2.1 Demographische Daten und Laborwerte

Zwischen den Gruppen konnten keine Unterschiede im Hinblick auf demographische Daten ermittelt werden. Auch die präoperativen CRP-Werte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Unterschied zu den Ergebnissen in der Atracurium-Studie waren die CRP-Werte in der Kontrollgruppe (Gruppe F) hier tendenziell höher als in den beiden anderen Gruppen.

Die demographischen Daten sowie die CRP Werte sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4 Demographische Daten und Laborwerte der Rocuronium-Gruppen (normalverteilte Daten werden mit den Mittelwerte (\pm SD) angegeben, bei nicht normalverteilten Daten erfolgt die Angabe des Median (Spannweite)).

	Gruppe D: (n = 20)	Gruppe E: (n = 20)	Gruppe F: (n = 20)
Geschlecht [m/w]	11/9	8/12	10/10
Alter[Jahre] Median (Spannweite)	40 (18-62)	41,5 (22-51)	47,5 (19-64)
Größe [cm] Mittelwert (\pm SD)	174,5 (7,4)	170,5 (8,4)	171,8 (9,8)
Gewicht [kg] Mittelwert (\pm SD)	68,7 (11,6)	68,5 (13,2)	69,7 (10,8)
Body Mass Index [kg/m ²] Median (Spannweite)	22,0 (17-28)	22,0 (18-29)	23,0 (19-28)
CRP [mg/dl] Median(Spannweite)	0,51 (0,2-8,9)	0,50 (0,1-7,5)	0,61 (0,2-7,8)

3.2.2 Verlauf der neuromuskulären Blockade

Insgesamt waren die Messergebnisse in den Rocuronium-Gruppen vergleichbar mit denen der Atracurium-Gruppen. Durch die Prednisolongabe wurde die Wirkung des Muskelrelaxans sowohl hinsichtlich seines maximalen Effektes als auch seiner Wirkungsdauer reduziert.

3.2.2.1 Anschlagszeit

Die Anschlagszeit war in Gruppe D [253 (51,2) s] gegenüber der Gruppe E [187 (61,3) s] signifikant verlängert ($P < 0,05$). Die Anschlagszeit in Gruppe F lag mit 226 (72,6) s zwischen den Werten der beiden anderen Gruppen. Unterschiede zwischen den Gruppen D und F und oder E und F konnten nicht gezeigt werden (Tabelle 3.5).

3.2.2.2 Maximale neuromuskuläre Blockade

Zum Zeitpunkt der Anschlagszeit war die T_1 -Muskelantwort in der Gruppe D [16,5 (0-61)%] höher als in der Gruppe E [5,0 (0-33)%; $P < 0,05$]. In der Gruppe F wurde eine T_1 Antwort von 9,0 (0-53)%] gemessen.

Ebenso wie bei der Messung der Anschlagszeit bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen D und F oder den Gruppen E und F (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Anschlagszeit und maximale neuromuskuläre Blockade. #: $P < 0,05$ vs. Gruppe D (normalverteilte Daten werden mit den Mittelwerte (\pm SD) angegeben, bei nicht normalverteilten Daten erfolgt die Angabe des Median (Spannweite)).

	Gruppe D	Gruppe E	Gruppe F
Anschlagszeit [s] Mittelwert (\pm SD)	253 (51,2)	187 (61,3) #	226 (72,6)
T_1 [% vom Ausgangswert] Median (Spannweite)	16,5 (0-61)	5,0 (0-33) #	9,0 (0-53)

3.2.2.3 Klinische Wirkdauer

Bei 6 Patienten der Gruppe D, 2 Patienten der Gruppe E, sowie 4 Patienten der Gruppe F fiel die T₁ Muskelantwort nicht unter 25 % des Ausgangswertes. Bei diesen Patienten konnte deshalb die klinische Wirkdauer nicht bestimmt werden.

Die klinische Wirkdauer war in der Gruppe D [12,3 (0-20,7) min] kürzer als in den Gruppen E [16,2 (0-25,3) min, P < 0,05] und F [16,7 (0-29,3) min; P < 0,05]. Zwischen den beiden Gruppen E und F bestanden keine nachweisbaren Unterschiede (Tabelle 3.6).

3.2.2.4 Erholungsindex

Bei 6 Patienten der Gruppe D, 2 Patienten der Gruppe E, sowie 4 Patienten der Gruppe F fiel die T₁ Muskelantwort nicht unter 25 % des Ausgangswertes. Bei diesen Patienten konnten deshalb der Erholungsindex nicht berechnet werden.

Der Erholungsindex betrug in der Gruppe D 7,3 (4,3-10,0) min, in Gruppe E 7,7 (5,7-19,3) min, und in Gruppe F 8,7 (4,3-23,0) min. Signifikante Unterschiede bestanden nicht zwischen den Gruppen (Tabelle 3.6).

3.2.2.5 Neuromuskuläre Erholung

Die Patienten in Gruppe D erholten sich deutlich schneller von der neuromuskulären Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,7 [21,3 (19,0-29,7) min] als die Patienten aus Gruppe E [30,7 (27,7-39,3) min; P<0,05] und Gruppe F [30,7 (25,7-36,0) min; P < 0,05]. Die Dauer der Blockade bis zu einem TOF Quotienten von 0,7 verkürzte sich demnach in Gruppe D gegenüber Gruppe E und F um etwa 30%.

Zwischen den Gruppen E und F konnte kein Unterschied festgestellt werden (Tabelle 3.6).

Analog dazu verhielt sich die Dauer, bis sich die neuromuskuläre Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,9 erholt hatte: Die Patienten in Gruppe D erreichten diesen Wert nach 25,7 (23,0-34,3) min, während in Gruppe E 34,7 (32,7-44,2) min (P<0,001) und in Gruppe

F 36,5 (31,7-42,3) min ($P < 0,001$) benötigt wurden. Der Unterschied zu Gruppe D betrug damit in Gruppe E 26 %, in Gruppe F 31 % (Tabelle 3.6).

Tabelle 3.6 Verlauf der neuromuskulären Blockade. *: $P < 0,05$ vs. Gruppe D, #: $P < 0,001$ vs. Gruppe D.

	Gruppe D:	Gruppe E	Gruppe F
Klinische Wirkdauer [min]	12,3	16,2	16,7
Median (Spannweite)	(0-20,7)	(0-25,3) *	(0-29,3) *
Erholungsindex [min]	7,3	7,7	8,7
Median (Spannweite)	(4,3-10,0)	(5,7-19,3)	(4,3-23,0)
TOF Quotient 0,7 [min]	21,3	30,7	30,7
Median (Spannweite)	(19,0-29,7)	(27,7-39,3) *	(25,7-36,0) *
TOF Quotient 0,9 [min]	25,7	34,7	36,5
Median (Spannweite)	(23,0-34,3)	(32,7-44,2) #	(31,7-42,3) #

3.2.3 Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen

Nach dem Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Patienten mit Cortisondauermedikation und den Patienten, die kein Cortison erhalten hatten, wurde analog zur Untersuchung der Atracurium-Gruppen sekundär überprüft, ob die Höhe der Cortisondosis den Verlauf der neuromuskulären Blockade zusätzlich beeinflusst. Für diese Auswertung wurde für alle Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Gruppe D und E) geprüft, ob eine Korrelation zwischen Höhe der Cortisondosis und der neuromuskulären Blockade (Anschlagszeit, maximale neuromuskuläre Blockade und Dauer bis zur Erholung auf einen TOF Wert von 0,7 bzw. 0,9) bestand. Für die Patienten der Gruppe E wurde die Cortisondosis 0 mg/die eingesetzt.

Die Ergebnisse in der Rocuronium-Gruppe unterschieden sich von denen der Atracurium-Gruppen im ersten Versuchsteil:

Für den Parameter Anschlagzeit konnte eine Korrelation nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient + 0,58; $P < 0,0001$). Zusätzlich zeigte die Höhe der T₁ Muskelantwort eine signifikante Korrelation mit der Cortisondosis (Korrelationskoeffizient + 0,51; $P < 0,001$). Die Werte sind in den Abbildungen 3.4 und 3.5 graphisch dargestellt.

Für die klinische Wirkdauer und den Erholungsindex konnte keine Korrelation mit der Cortisondosis gezeigt werden, ebenso wenig für die Erholung der neuromuskulären Blockade auf einen TOF Quotienten von 0,7 oder 0,9.

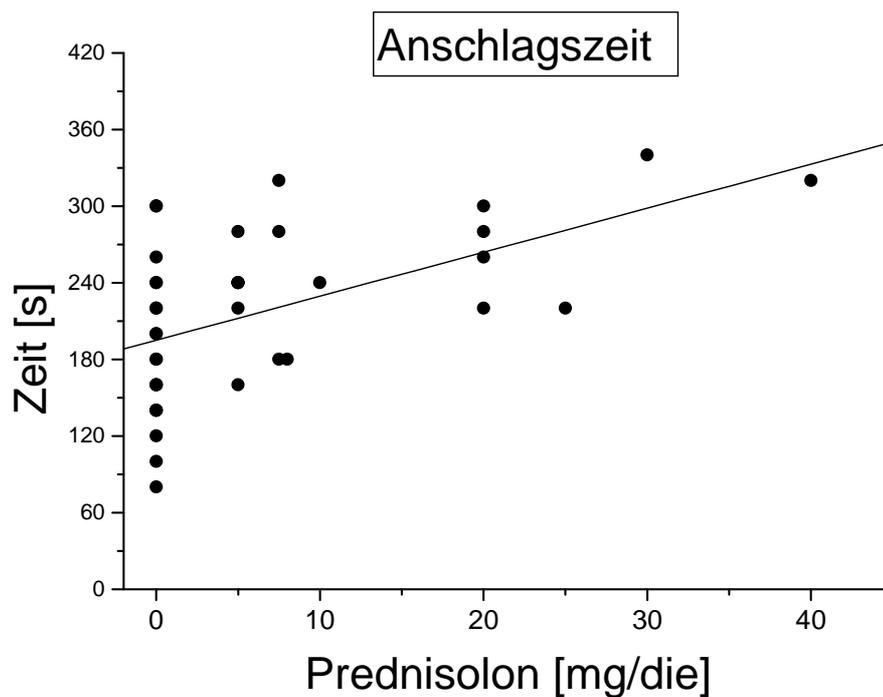


Abb 3.4 Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen auf die Anschlagzeit von Rocuronium. Korrelationskoeffizient + 0,58. $P < 0,0001$.

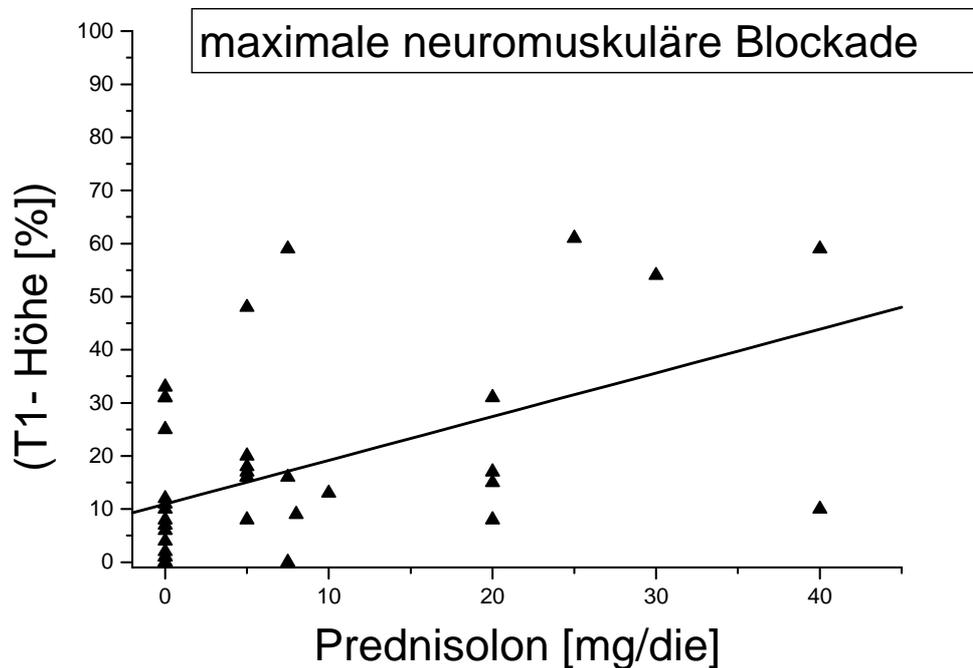


Abb 3.5 Einfluss unterschiedlicher Cortisondosierungen auf die Höhe der T₁ Antwort von Rocuronium. Korrelationskoeffizient + 0,51. P < 0,001.

3.2.4 Einfluss unterschiedlicher Entzündungsparameter

Während im ersten Versuchsteil (Atracurium) die in der Gruppe A (Patienten mit Cortisonmedikation) ermittelten CRP Werte tendenziell etwas höher lagen als in den korrespondierenden Gruppen, war dies im zweiten Versuchsteil (Rocuronium) umgekehrt. Deshalb konnte eine erhöhte allgemeine Entzündungsreaktion als Ursache für eine reduzierte Wirkung von Rocuronium in der mit Prednisolon behandelten Gruppe D ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurde auf eine Subgruppenanalyse der Patienten mit erhöhten CRP-Werten, wie im ersten Versuchsteil durchgeführt, verzichtet.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine kontinuierliche Einnahme von Cortison die Wirkung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien beeinflusst. Der Effekt von Cortison auf die neuromuskuläre Blockade wurde in tierexperimentellen Untersuchungen bereits beschrieben, die allerdings zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen (14,24,34,40,51,58). Prospektive klinische Untersuchungen sind bisher nicht publiziert. Diese Gegensätze führten zu der Frage, ob im klinischen Alltag mit einem relevanten Effekt von Cortisonpräparaten auf die Wirkung von Muskelrelaxanzien gerechnet werden muss, und wenn ja, ob dabei die Wirkung abgeschwächt oder verstärkt wird.

4.1 Methodenkritik

Bei der Planung der Versuche trat das methodische Problem auf, dass bei Patienten, die eine Cortisondauermedikation erhalten, prinzipiell immer auch eine Grunderkrankung besteht, die die Einnahme eines so nebenwirkungsreichen Medikaments rechtfertigt und die grundsätzlich ebenfalls einen Einfluss auf die Wirkung von Muskelrelaxanzien haben könnte. Dadurch existierten folgende 2 nicht voneinander trennbare Variablen mit möglichem Einfluss auf den Effekt von Muskelrelaxanzien gleichzeitig nebeneinander:

- 1). Der Einfluss der Cortisonmedikation
- 2). Der Einfluss der chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Die Gabe von Cortison an gesunde Patienten nur zu Studienzwecken verbot sich aus ethischen Gründen. Um dennoch die beiden oben genannten Variablen getrennt beurteilen zu können, wurde eine dritte Gruppe eingerichtet, deren Patienten zwar ebenfalls an einer chronisch entzündlichen Grunderkrankung litten, aber kein Cortison einnahmen. So konnte durch den Vergleich von erkrankten Patienten mit Cortisoneinnahme, erkrankten Patienten ohne Cortison und gesunden Patienten der Einfluss der Cortisonmedikation von dem der Grunderkrankung getrennt beurteilt werden.

4.1.1 Elektromyographie

Zur objektiven Beurteilung der neuromuskulären Blockade kommen prinzipiell mehrere Verfahren in Frage. In der klinischen Routine wird in der Regel der Grad der Blockade semiquantitativ mit einem einfachen elektrischen Nervenstimulator erfasst, indem der TOF Quotient oder T1 taktile eingeschätzt wird. Die Hand des Untersuchers hält dabei den Daumen der Patientenhand und erfühlt die Stärke der Kontraktion des M. adductor pollicis (39).

Als neuere und exaktere Methode wird zunehmend die Accelerometrie verwendet, bei der die Beschleunigung des Daumens mit einem piezoelektrischen Sensor quantitativ beurteilt werden kann. Während die taktile Einschätzung mit der Hand des Untersuchers für wissenschaftliche Fragestellungen nicht empfohlen wird (28), ist die Validität der Accelerometrie mittlerweile so gut, dass sie in zunehmendem Maße auch für wissenschaftliche Untersuchungen eingesetzt wird (9,20,28,37). Allerdings treten bei der Accelerometrie relativ häufig Artefakte und instabile Muskelantworten auf (63), so dass sie für pharmakodynamische Studien nicht als Ersatz für die Mechanomyographie oder Elektromyographie empfohlen wird (18). Aus diesen Gründen entschieden wir uns in unserer Untersuchung gegen diese Methode.

Eine sehr genaue, und für Studien empfohlene Methode der Relaxometrie ist die Mechanomyographie, bei der die Kontraktionskraft des stimulierten Muskels (ebenfalls meist der M. adductor pollicis) gemessen wird (62). Weil dieses Verfahren sehr aufwendig und wie die Accelerometrie sehr störanfällig ist, ist es immer mehr in den Hintergrund getreten.

Wir setzten in der vorliegenden Arbeit die Elektromyographie ein, bei der das Muskelaktionspotential des stimulierten Muskels abgeleitet wird. Diese Methode erlaubt eine quantitative Messung, deren Ergebnisse gut mit denen der Mechanomyographie korrelieren (10,21,32), die technisch einfacher durchzuführen ist und deshalb für pharmakodynamische Untersuchungen von Muskelrelaxanzen empfohlen wird (28). Nachteile der Elektromyographie sind ein oft auftretender Drift, wahrscheinlich bedingt durch Temperaturänderungen der Patientenhand und chemische Veränderungen der Elektroden (22,38). Aus diesem Grund ist es bei Einsatz der Elektromyographie unbedingt notwendig, den Testmuskel vor Beginn der Messung etwa 10 min zu stimulieren und danach das Gerät nochmals zu kalibrieren, bevor die eigentliche Untersuchung durchgeführt wird.

Als Stimulationsort wurde der M. adductor pollicis ausgewählt. Weil die Elektromyographie an diesem Muskel einfach und zuverlässig durchzuführen ist, wird die Messung an diesem Muskel sehr häufig bei wissenschaftlichen Fragestellungen durchgeführt. Er erholt sich erst relativ spät, so dass auch geringe Restblockaden am Ende der Operation noch zuverlässig erkannt werden können (31).

4.1.2 Dosierungen der Relaxanzien

In der klinischen Routine wird in der Regel beim Einsatz von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien die zweifache ED₉₅ injiziert, um einen schnellen Wirkungseintritt zu gewährleisten. Für Rocuronium gibt es allerdings auch Daten, die belegen, dass aufgrund der schnell eintretenden Wirkung der Substanz die einfache ED₉₅ ebenfalls ausreichend rasch wirksam ist (55).

Im Rahmen von wissenschaftlichen Fragestellungen werden für die Messung von Anschlagzeit und maximaler neuromuskulärer Blockade niedrige, eventuell sogar nur submaximal blockierende Dosierungen empfohlen (28), weil dadurch unter Umständen vorhandene Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen besser akzentuiert werden. Dies war der Grund, warum in der vorliegenden Arbeit nur die einfache ED₉₅ eingesetzt wurde. Eine weitere Reduktion verbot sich allerdings, weil im Rahmen des operativen Eingriffs eine ausreichende Muskelrelaxierung notwendig war.

4.1.3 Einfachblinde Untersuchung ohne Randomisierung

Idealerweise sollten klinische Studien als randomisierte und doppelblinde Untersuchungen geplant werden, um unbewusste systematische Fehler durch Wünsche oder Erwartungen der Prüfer möglichst gering zu halten (30,46). Dies war im vorliegenden Fall leider nicht vollständig umsetzbar, weil die Zuordnung der Patienten in ihre jeweiligen Gruppen, bedingt durch ihre Erkrankung bzw. Medikation festgelegt wurde, und deshalb stets im Voraus bekannt war. Mit der Elektromyographie wurde allerdings ein objektives Messverfahren durchgeführt, dessen Ergebnisse nicht ohne weiteres durch den

Untersucher verändert werden konnten. Deshalb können aus unserer Sicht die erhobenen Daten als weitgehend plausibel und verlässlich betrachtet werden.

Alternativ wäre auch eine Dosis-Wirkungsstudie durchführbar gewesen. Diese Untersuchungstechnik hat den Vorteil, dass eventuell bestehende Unterschiede in der ED₉₅ zwischen den Gruppen durch eine repetitive Gabe unterschiedlicher Dosierungen exakter erfasst werden können. Allerdings kann der Verlauf der neuromuskulären Blockade nicht gemessen werden. Weil zur Fragestellung der vorliegenden Arbeit bisher praktisch keine klinischen Daten existierten, entschieden wir uns für ein Studiendesign, mit dem der gesamte Verlauf des neuromuskulären Blocks dargestellt werden konnte.

4.1.4 Patientenkollektiv

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien wird durch eine Reihe von Einflüssen verändert, unter anderem auch durch demographische Faktoren wie Geschlecht (3,44,68), Gewicht (6,11,41,56) und Alter (13,17,68).

Die demographischen Daten der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die in unsere Untersuchung aufgenommen wurden, wichen deutlich von denen der sonst im täglichen Routinebetrieb behandelten Patienten ab. Unser Kollektiv war mit etwa 40 Jahren relativ jung, und mit einem Körpergewicht von 65-68 kg bei einer durchschnittlichen Größe von 170 cm vergleichsweise schlank. Die Geschlechtsverteilung war ausgeglichen. Insgesamt ließ diese Konstellation einen gegenüber der Durchschnittspopulation erhöhten Bedarf an Muskelrelaxanzien erwarten, was sich in den Ergebnissen auch widerspiegelt, da in einem großen Teil der Fälle weder in Gruppe A und D, noch in B und E ein vollständiger, mindestens 95%iger neuromuskulärer Block erreicht wurde. Die demographischen Daten dieser beiden Gruppen waren durch die Einschlusskriterien bedingt und konnte nicht verändert werden.

Um die besondere Zusammensetzung der Patienten in Gruppe A und D, sowie B und E zu berücksichtigen, musste die Zuordnung der Patienten in den Gruppen C und F anhand einer "matched pairs" Analyse erfolgen, bei der die Patienten für die Gruppen C und F mit möglichst ähnlichen demographischen Daten wie in den Gruppen A und B bzw. D und E ausgewählt wurden. Nur auf diese Weise konnten die in den Gruppen A und B bzw. D und E erhobenen Daten mit einem jeweils passenden Kontrollkollektiv verglichen werden.

4.1.5 Auswahl des Corticosteroids

In experimentellen Untersuchungen konnte für Prednisolon (14,19,66), Methylprednisolon (29), Betamethason (54) und Dexamethason (15,61) ein Einfluss auf die neuromuskuläre Blockade gezeigt werden. Aus diesem Grund scheint der in unserer Arbeit beschriebene Effekt eine gemeinsame Eigenschaft aller Glucocorticoide zu sein, die sich nicht nur auf das von uns untersuchte Prednisolon beschränkt. Für das Mineralocorticoid Aldosteron konnte allerdings keine entsprechende Wirkung nachgewiesen werden (61).

4.1.6 potentielle Angriffspunkte der Corticosteroide

Auf welche Weise die Corticosteroide ihre Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung entfalten, wurde bisher noch nicht vollständig geklärt. Es wurden mehrere mögliche Angriffspunkte vorgeschlagen:

- 1). Es konnte gezeigt werden, dass Glucocorticoide einen direkten unterstützenden Effekt auf die Impulstehung am Ende des motorischen Axons besitzen, indem sie die Leitungsgeschwindigkeit erhöhen (29).
- 2). Corticosteroide stimulieren präsynaptisch die Synthese (61), die spontane Freisetzung (15) sowie die stimulierte Freisetzung (19) von Acetylcholin.
- 3). Postsynaptisch kann jedoch in hohen Konzentrationen die neuromuskuläre Übertragung durch eine Veränderung von Frequenz sowie Amplitude des Endplattenpotentials auch abgeschwächt werden (66).
- 4). Es wurde auch postuliert, dass die dosisabhängigen Effekte auf die neuromuskuläre Übertragung primär durch eine Muskelatrophie bedingt sind (59), weil Veränderungen in der Acetylcholinrezeptor-Expression in dieser Untersuchung nicht beobachtet werden konnten.

Zu beachten ist allerdings, dass in allen genannten experimentellen Studien der Effekt einer nach einer kurzfristigen Exposition mit Glucocorticoiden auftrat, während die Patienten unserer Untersuchung über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis hin zu Jahren eine Medikation mit Prednisolon erhalten hatten.

4.2 Atracurium

In der klinischen Routine wird eine Reihe von Muskelrelaxanzien aus verschiedenen Wirkstoffklassen eingesetzt. Die zum Teil sehr voneinander abweichenden Molekülstrukturen führen dabei auch zu unterschiedlichen Wirkprofilen und Abbauwegen. Um diesen Unterschieden gerecht zu werden, wurden 2 häufig verwendete Muskelrelaxanzien aus unterschiedlichen Klassen untersucht.

Im ersten Teil der vorliegenden Untersuchung wurde Atracurium als Muskelrelaxans ausgewählt. Diese Auswahl erfolgte aus 2 Gründen:

1) Als Benzylisochinolin besitzt Atracurium einen einzigartigen Abbauweg, der unabhängig von eventuell bestehenden Begleiterkrankungen abläuft. So konnte gezeigt werden, dass die Wirkung von Atracurium zuverlässig abklingt, selbst wenn schwerwiegende Erkrankungen vorliegen, die den Abbau anderer Medikamente oft unkalkulierbar machen: Bei Patienten mit Niereninsuffizienz zeigte sich keine Verlängerung der Wirkung gegenüber gesunden Patienten (4), und auch nach Leberschädigung bis hin zum vollständigen Leberversagen trat keine wesentliche Veränderung der Wirkdauer auf (5,52). Bei geriatrischen Patienten ist die Wirkdauer von Atracurium allenfalls geringfügig verlängert (35).

Daten zum Abbau von Atracurium bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen existieren allerdings bisher nicht, so dass direkte Vergleiche der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht möglich sind.

2) Atracurium besitzt keine strukturelle Verwandtschaft mit Cortison, so dass eine direkte gegenseitige Beeinflussung der beiden Substanzen sowohl in pharmakodynamischer Hinsicht als auch von pharmakokinetischer Seite unwahrscheinlich erscheint.

4.2.1 Einfluss von Cortison

Für Atracurium konnte in experimentellen Studien eine Wirkungsabschwächung durch Betamethason (57) beobachtet werden. Die ED₅₀ erhöhte sich dabei um 27%. Die Wirkdauer wurde nicht untersucht. Dieses Ergebnis unterstützt die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit, in der zwar keine stärkere Ausprägung der neuromuskulären

Blockade gezeigt werden konnte, aber die Wirkdauer sich in etwa in der gleichen Größenordnung und gleichsinnig veränderte.

4.2.2 Einfluss der chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Untersuchungen zur Wirkung von Atracurium bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung existieren bisher nicht, so dass ein Einfluss weder belegt noch ausgeschlossen werden kann. Auch für andere Muskelrelaxanzien gibt es keine Daten. Der Vergleich unserer Kontrollgruppe mit der Gruppe der M. Crohn- und Colitis ulcerosa Patienten deutet allerdings darauf hin, dass diese Erkrankungen per se keinen Einfluss auf die neuromuskulär blockierende Wirkung von Atracurium besitzen, solange keine erhöhten Entzündungsparameter vorliegen (siehe 4.2.3).

4.2.3 Einfluss von erhöhten Entzündungsparametern

Eine akute Infektion ist durchaus in der Lage, die Wirkung von Atracurium zu reduzieren. Fink et al zeigten in einem Rattenmodell, dass eine systemische Inflammation zu einer Resistenz gegenüber Atracurium führt, die durch eine verstärkte Bindung von Atracurium an Alpha-1 Glykoprotein bedingt ist. Die Expression von Acetylcholinrezeptoren blieb dabei unverändert. Mayer et al konnten ebenfalls in einem Rattenmodell nachweisen, dass eine Sepsis zur Wirkungsabschwächung von Atracurium führt. (25,42). Aus diesem Grund war es für die vorliegende Arbeit unabdingbar, dass zwischen den Gruppen keine Unterschiede im Hinblick auf das Vorliegen einer akuten Infektion oder auch einer autoinflammatorischen Reaktion durch die Grunderkrankung bestanden. Diese Voraussetzung war gewährleistet, da die CRP Werte sich nicht unterschieden. Zusätzlich wurden die Patienten, bei denen der CRP Wert im Normalbereich lag und somit sicher kein Infekt bestand, nochmals als Untergruppen ausgewertet. Diese Subgruppenanalyse ergab die gleichen Ergebnisse wie die Analyse der Gesamtheit. Ein systematischer Fehler bedingt durch Unterschiede in der Infektionslage kann deshalb ausgeschlossen werden.

4.3 Rocuronium

Im zweiten Teil der vorliegenden Untersuchung wurde ein Medikament aus einer anderen Wirkstoffklasse untersucht: Rocuronium ist ein Muskelrelaxans aus der Gruppe der Aminosteroide. Folgende Gründe sprachen für die Wahl von Rocuronium:

- 1). Aminosteroide weisen eine strukturelle Ähnlichkeit mit den Corticosteroiden auf, so dass es nahe liegt, eine Wechselwirkung zwischen den beiden Substanzen sowohl hinsichtlich ihrer Wirkung als auch im Hinblick auf ihren Abbau zu vermuten.
- 2). Rocuronium ist das modernste Relaxans aus dieser Gruppe, das mittlerweile wohl auch am häufigsten eingesetzt wird und wurde deshalb stellvertretend für die Gruppe für die vorliegende Untersuchung ausgewählt.

4.3.1 Einfluss von Cortison

Für Rocuronium selbst existieren bisher keine Daten im Hinblick auf die Beeinflussung seiner Wirkung durch Corticosteroide. Allerdings gibt es für Vecuronium, einen anderen klinisch gebräuchlichen Vertreter der Muskelrelaxanzien mit Steroidstruktur, eine Reihe von experimentellen Untersuchungen, in denen eine Abschwächung der neuromuskulär blockierenden Wirkung durch verschiedene Corticosteroide gezeigt werden konnte. (14,24,40). Zusätzlich fanden Parr et al (53) in der einzigen bisher publizierten klinischen Untersuchung, die allerdings retrospektiv angelegt war, eine Erhöhung des Bedarfs an Vecuronium von 75% bei neurochirurgischen Patienten, die Betamethason erhielten, im Vergleich zu Patienten ohne Cortisontherapie. Diese Daten unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Andererseits gibt es 2 tierexperimentelle Studien, die das Gegenteil zeigen: Kindler et al (34) und Shima (58) wiesen eine additive Inhibition von Acetylcholinrezeptoren durch Corticosteroide und Vecuronium nach, Shima zeigte eine Verlängerung des neuromuskulären Blocks. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen dieser Untersuchungen mit denen der vorliegenden Arbeit kann aufgrund des rein klinisch

orientierten Studiendesigns nicht erbracht werden. Hierfür wären experimentell angelegte Untersuchungen sicher geeigneter.

Im zweiten Versuchsteil führte die Cortisonmedikation ähnlich wie in Versuchsteil 1 zu einer Reduktion der Wirkung des Muskelrelaxans. Insgesamt war das Ausmaß des Cortisoneffektes sogar stärker ausgeprägt. Im Detail zeigten sich folgende Unterschiede:

Die Anschlagszeit von Rocuronium wurde durch eine Cortisontherapie um etwa 35 % verlängert. Dabei konnte eine Abhängigkeit von der Höhe der Cortisondosis gezeigt werden.

Die maximal erreichte neuromuskuläre Blockade wurde durch Rocuronium signifikant reduziert. Auch hier war eine Korrelation mit der Höhe der Cortisonsubstitution zu beobachten.

Die klinische Wirkdauer war nach Rocuroniumgabe in der mit Cortison behandelten Gruppe D signifikant verkürzt, während nach Atracuriumgabe zumindest kein signifikanter Unterschied messbar war.

Im Hinblick auf die Erholung von der neuromuskulären Blockade zeigte sich in den Rocuronium-Gruppen eine um etwa 30 % beschleunigte Erholung durch eine Cortisondauermedikation. Bei den mit Atracurium behandelten Patienten verkürzte sich die Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,7 bzw. 0,9 gleichsinnig, jedoch nur um etwa 20 %.

Dennoch konnte für die neuromuskuläre Erholung in der Rocuronium-Gruppe im Gegensatz zur Atracurium-Gruppe keine Korrelation mit der Cortisondosis nachgewiesen werden. Eine Ursache für diese Diskrepanz der Ergebnisse könnte die geringfügig kleinere Gruppengröße im Versuchsteil 2 sein. Eventuell wäre mit größeren Fallzahlen ebenfalls eine Korrelation beobachtet worden.

Möglicherweise führt aber auch die steroidale Struktur von Rocuronium zu pharmakodynamischen Interaktionen mit dem Corticoid oder aber zu einer Beeinflussung des Metabolismus bzw. der Elimination der steroidalen Substanz Rocuronium durch das Corticoid.

4.3.2 Einfluss der chronisch entzündlichen Darmerkrankung

Bisher gibt es keine Untersuchungen zum Einfluss einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung auf die Wirkung von Rocuronium oder anderen Muskelrelaxanzien.

Weder in der Atracurium-Gruppe noch in der Rocuronium-Gruppe konnten für die gemessenen Parameter der neuromuskulären Blockade signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ohne Cortisontherapie (Gruppen B und E) und den Patienten der Kontroll-Gruppe (Gruppen C und F) festgestellt werden. Aus diesem Grund liefert auch die vorliegende Untersuchung keine Hinweise für eine Beeinflussung der neuromuskulären Übertragung durch diese Erkrankungen, solange keine Therapie mit Corticosteroiden erfolgt.

4.3.3 Einfluss von erhöhten Entzündungsparametern

Wie bereits im ersten Versuchsteil erwähnt, kann die Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien durch eine systemische Entzündungsreaktion deutlich abgeschwächt werden. Dies wurde nicht nur für Atracurium gezeigt (25,42), sondern auch für Substanzen mit steroidal Struktur wie Vecuronium (7). Für das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Rocuronium gibt es allerdings keine Daten.

Wie auch in den Atracurium-Gruppen (s. Versuchsteil 1) wurden keine signifikanten Unterschiede der CRP-Werte zwischen den 3 mit Rocuronium behandelten Gruppen beobachtet, so dass eine erhöhte Entzündungsreaktion als Ursache für eine veränderte Wirkung von Rocuronium ausgeschlossen werden konnte.

Auf eine Untergruppenanalyse der Patienten, die Normalwerte für CRP aufwiesen, wie sie im ersten Versuchsteil mit den mit Atracurium behandelten Patienten durchgeführt wurde, wurde bei den Rocuronium-Gruppen verzichtet. Die Werte unterschieden sich zwar wie auch in den Atracurium-Gruppen nicht signifikant voneinander. Im Unterschied zu den Atracurium-Gruppen lagen jedoch bei den Rocuronium-Gruppen in der Kontrollgruppe (Gruppe F) die mittleren CRP-Werte tendenziell sogar etwas höher als in den anderen Gruppen (wenn auch ohne statistische Signifikanz). Ein systematischer Fehler in Form einer Reduktion des Effektes von Rocuronium durch eine akute inflammatorische

Reaktion hätte demnach, wenn überhaupt, vor allem die Kontrollgruppe betroffen und ist deshalb auszuschließen.

4.4 **Schlußfolgerungen**

Im ersten Teil der vorliegenden Untersuchung wurde der Effekt einer Cortisondauermedikation auf den Verlauf einer durch Atracurium induzierten neuromuskulären Blockade untersucht. Dabei gab es 2 wesentliche Ergebnisse: 1) Prednisolon verkürzte die Wirkdauer von Atracurium um etwa 20-30%. 2) Eine zusätzlich bestehende chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) veränderte den Verlauf der neuromuskulären Blockade nicht.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurde der Effekt einer Cortisondauermedikation auf den Verlauf einer durch Rocuronium induzierten neuromuskulären Blockade untersucht. Die Ergebnisse waren gut vergleichbar mit den in Teil 1 gewonnenen Daten: Prednisolon verkürzte die Wirkdauer von Rocuronium um etwa 30 %. Zusätzlich konnte auch eine signifikante Verlängerung der Anschlagszeit um 35 % sowie eine deutliche Reduktion der maximal erreichten neuromuskulären Blockade beobachtet werden. Demnach reduzierte Prednisolon die Wirkung von Rocuronium im Vergleich zu Atracurium in noch höherem Ausmaß.

Die erhobenen Daten zeigen, dass die Reduktion der neuromuskulär blockierenden Wirkung von Muskelrelaxanzien durch Prednisolon ein Effekt ist, der sich nicht nur auf **eine** Substanzklasse von neuromuskulär blockierenden Medikamenten beschränkt. Diese Beobachtung lässt die Vermutung, dass die Wirkungsverminderung eines Muskelrelaxans durch dessen Ähnlichkeit in der molekularen Struktur mit Prednisolon verursacht wird, nicht zu, denn eine veränderte Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Medikamenten mit steroidaler Struktur kann nicht als Erklärung der Auswirkungen auf das pharmakologische Profil eines Benzylisochinolins (Atracurium) dienen.

Die beobachtete Abschwächung des Wirkeffektes und die Verkürzung der Wirkdauer von Muskelrelaxanzien in der beobachteten Größenordnung von 20-30 % kann im klinischen Alltag durchaus von Bedeutung sein, weil eine zuverlässige und ausreichende Wirkung

von neuromuskulär blockierenden Medikamenten für viele operative Eingriffe eine unerlässliche Voraussetzung ist. Ein unzureichender Effekt erschwert und verzögert unter Umständen die operativen Abläufe, oder macht sie gar unmöglich. Umgekehrt gefährdet ein Relaxansüberhang postoperativ die Gesundheit des Patienten und führt ebenfalls zu Verzögerungen im klinischen Alltag (2).

Die reduzierte Wirkung von Muskelrelaxanzien gewinnt noch an Bedeutung, wenn Patienten gleichzeitig mehrere Medikamente erhalten, von denen eine Beeinflussung des neuromuskulären Blocks bekannt ist, zum Beispiel Antikonvulsiva. Neurochirurgische Patienten erhalten beispielsweise häufig Antikonvulsiva zusammen mit Glucocorticoiden. Die chronische Einnahme von Antikonvulsiva führt ebenfalls zu einer verringerten Ansprechbarkeit auf Muskelrelaxanzien (36,67). Die Kombination von 2 oder mehr Medikamenten, die die Wirkung von Muskelrelaxanzien abschwächen, kann zu unerwartet stark ausgeprägter Reduktion der Wirkung führen und so intraoperativ durchaus Komplikationen verursachen, weil durch plötzliches Husten, Pressen oder Bewegung des Patienten das Operationsergebnis gefährdet werden kann.

Selbst durch eine engmaschige und sorgfältige Kontrolle des Relaxierungsgrades mit der Relaxometrie können Zustände unzureichender Relaxierung nicht immer sicher erkannt werden, da die klinisch eingesetzten Verfahren nicht bei jeder Operation gut einsetzbar sind. Häufig müssen gerade bei Operationen an Thorax oder Abdomen, bei denen eine gute Relaxierung notwendig ist, die Arme angelagert werden, so dass Messungen nur am M. orbicularis oculi oder M. corrugator supercilii durchführbar sind. Diese Messungen sind mit einer hohen Fehlerquote behaftet und auch nicht in der Lage, zuverlässige Aussagen zu allen Muskelgruppen zu machen (27). Die Kenntnis, dass durch eine Begleitmedikation eventuell der Relaxierungsgrad beeinflusst wird, ist deshalb sehr hilfreich.

Eine nicht ausreichende Relaxierung der Stimmbänder kann im Rahmen der endotrachealen Intubation dazu führen, dass sich die Rate postoperativer Heiserkeit, Halsschmerzen oder gar Stimmbandschädigungen erhöht (43). Da im klinischen Alltag in den meisten Kliniken nur sehr selten ein Nervenstimulator schon während der Einleitungsphase verwendet wird, ist die Gefahr einer Unterdosierung bei Patienten, die eine Cortisontherapie erhalten, im Vergleich zur Durchschnittspopulation erhöht. Bei

diesen Patienten sollte eine angepasste Initialdosis für die endotracheale Intubation gewählt werden.

5 Zusammenfassung

Hintergrund:

Corticosteroide können die Wirkung von Muskelrelaxanzien beeinflussen (24,34,40,53,58). Diese Beobachtung ist für alle klinisch tätigen Anästhesisten von Interesse, weil eine unzureichende neuromuskuläre Blockade ebenso wie eine unbeabsichtigte Überdosierung zu intra- oder postoperativen Komplikationen führen kann (2,43).

Prospektive klinische Studien zu diesem Thema sind bisher nicht vorhanden, weil alle bisherigen Untersuchungen ein (tier)-experimentelles Design hatten. Die experimentell gefundenen Ergebnisse sind zudem auch widersprüchlich: So wurde sowohl über die Zunahme als auch über eine Wirkungsabschwächung der neuromuskulären Blockade berichtet (24,34,40,51,58). Erschwerend kommt hinzu, dass die beobachteten Effekte bei Muskelrelaxanzien aus unterschiedlichen Substanzklassen und mit unterschiedlichen Corticosteroiden auftraten, so dass die verfügbaren Daten schwer vergleichbar sind.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war, den Einfluss des klinisch häufig eingesetzten Corticosteroids Prednisolon auf den Verlauf der neuromuskulären Blockade von zwei Muskelrelaxanzien mit unterschiedlicher molekularer Struktur zu vergleichen. Aus diesem Grund bestand die Studie aus zwei Teilen: Im ersten Teil wurde die Wirkung von Prednisolon auf den Verlauf einer neuromuskulären Blockade von Atracurium untersucht. Teil 2 beschäftigte sich mit dem Einfluss von Prednisolon auf eine mit Rocuronium durchgeführte neuromuskuläre Blockade.

Methoden

Ein Kollektiv von insgesamt 150 Patienten wurde folgendermaßen auf 6 Gruppen aufgeteilt:

Teil 1: 60 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn oder Colitis ulcerosa), bei denen eine elektive allgemeinchirurgische Operation geplant war, wurden untersucht. 30 dieser Patienten erhielten eine Dauermedikation mit Prednisolon seit mindestens 4 Wochen (Gruppe A), 30 hatten keinerlei Cortisonmedikation erhalten (Gruppe B). Zusätzlich wurden 30 Patienten ohne chronisch entzündliche Darmerkrankung und ohne Cortisonmedikation als Kontrollgruppe (Gruppe C) untersucht. Dabei wurden die folgenden Parameter einer mit Atracurium durchgeführten neuromuskulären Blockade

(0,25 mg/kg, entsprechend 1xED₉₅) untersucht: Anschlagszeit, maximaler neuromuskulär blockierender Effekt (Höhe von T₁ in % vom Ausgangswert), Klinische Wirkdauer (DUR25%), Erholungsindex (Zeit zwischen Erholung auf 25% T₁ und 75% T₁), Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,7, Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,9. Um einen eventuellen Einfluss eines unterschiedlich erhöhten inflammatorischen Status in einer der Gruppen aufzudecken, wurde im Anschluss an die Messungen eine erneute statistische Analyse durchgeführt, in die nur Patienten mit Normalwerten für CRP eingeschlossen wurden.

Teil 2: 40 Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn oder Colitis ulcerosa), bei denen ein elektiver allgemein chirurgischer Eingriff geplant war, wurden in die Untersuchung aufgenommen. 20 Patienten erhielten eine Dauermedikation mit Prednisolon seit mindestens 4 Wochen (Gruppe D), 20 hatten keinerlei Cortisonmedikation erhalten (Gruppe E). 20 Patienten, die weder unter einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten, noch eine Cortisonmedikation erhalten hatten, dienten als Kontrollgruppe (Gruppe F). Dabei wurden die folgenden Parameter einer mit Rocuronium durchgeführten neuromuskulären Blockade (0,3 mg/kg, entsprechend 1xED₉₅) untersucht: Anschlagszeit, maximaler neuromuskulär blockierender Effekt (Höhe von T₁ in % vom Ausgangswert), Klinische Wirkdauer (DUR25%), Erholungsindex (Zeit zwischen Erholung auf 25% T₁ und 75% T₁), Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,7, Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,9.

Ergebnisse:

Die Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf demographische Daten, CRP-Werte, Anschlagszeit, maximaler neuromuskulär blockierender Effekt und Erholungsindex. Die klinische Wirkdauer war signifikant kürzer in Gruppe A (19,8 (5,3) min), verglichen mit Gruppe B (25,2 (7,7) min); $P < 0,05$). Die Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,7 bzw. 0,9 war in Gruppe A signifikant verkürzt (36,1 (7,9) bzw. 40,9 (9,0)) gegenüber Gruppe B (47,9 (7,6) und 53,4 (9,2) min; $P < 0,001$).

Die Daten aller Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Gruppe A und B) wurden auf eine Korrelation zwischen Prednisolondosis und Verlauf der neuromuskulären Blockade untersucht. Dabei zeigte sich ein Korrelationskoeffizient von -0,57 bzw. -0,51 für die Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,7 bzw. 0,9 ($P < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Patientenuntergruppen mit CRP-Werten unterhalb des Normalwertes waren vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs: Die Erholung auf einen TOF

Quotienten von 0,7 war kürzer in Gruppe A (34,8 (8,9) min), verglichen mit Gruppe B (48,3 (7,4) min; $P < 0,05$). Die Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,9 war ebenfalls schneller in Gruppe A (39,4 (10,2) min) als in Gruppe B (54,0 (9,2) min; $P < 0,05$).

Teil 2: Die Gruppen unterschieden sich nicht untereinander hinsichtlich demographischer Daten, CRP-Werte und Erholungsindex. Die Anschlagszeit war in Gruppe D verlängert (253 (51,2) s) verglichen mit Gruppe E (187 (61,3) s; $P < 0,05$). Zwischen Gruppe D und Gruppe F bestand allerdings kein signifikanter Unterschied (226 (72,6) s). T_1 war in Gruppe D höher (16,5 (0-61) %) als in Gruppe E (5,0 (0-33) %; $P < 0,05$), allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen D und F (9,0 (0-53) %).

Die klinische Wirkdauer war in Gruppe D (12,3 (0-20,7) min) kürzer als in Gruppe E (16,2 (0-25,3) min; $P < 0,05$) und in Gruppe F (16,7 (0-29,3) min; $P < 0,05$). Zwischen den Gruppen E und F bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Die Erholung auf einen TOF Quotienten von 0,7 bzw. 0,9 war schneller in Gruppe D [21,3 (19-29,7) bzw. 25,7 (23,0-34,3) min] als in Gruppe E [30,7 (27,7-39,3); $P < 0,05$ bzw. 34,7 (32,7-44,2) min; $P < 0,001$] und [30,7 (25,7-36,0); $P < 0,05$ bzw. 36,5 (31,7-42,3); $P < 0,001$]. Zwischen den Gruppen E und F bestand erneut kein Unterschied.

Auch in Teil 2 wurden die Daten aller Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (Gruppen D und E) auf das Vorhandensein einer Korrelation zwischen Höhe der Prednisolontherapie und dem Verlauf der neuromuskulären Blockade geprüft. Dabei wurde eine signifikante Korrelation für die Parameter Anschlagszeit (Korrelationskoeffizient +0,58; $P < 0,0001$) und Höhe von T_1 (Korrelationskoeffizient +0,51; $P < 0,001$) gefunden.

Im Unterschied zu Teil 1 konnte keine Korrelation zwischen Prednisolondosis und der Erholung dokumentiert werden.

Schlußfolgerungen:

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Dauermedikation mit Prednisolon die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Atracurium als auch von Rocuronium bei Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung um etwa 25-30 % reduziert. Die zugrundeliegende Grunderkrankung selbst (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) beeinflusste die neuromuskuläre Blockade nicht. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass sich die Beeinträchtigung der neuromuskulären Blockade durch Prednisolon nicht nur auf eine Klasse von Muskelrelaxanzien beschränkt, sondern bei allen gebräuchlichen Substanzgruppen auftreten. Zusätzlich scheint die Wirkung von

Prednisolon dosisabhängig aufzutreten, da für mehrere Parameter eine Korrelation zwischen der Höhe der Prednisolontherapie und dem Verlauf der neuromuskulären Blockade beobachtet wurde.

Für die Interaktion von Corticosteroiden mit der neuromuskulären Übertragung werden mehrere Angriffspunkte postuliert: 1). Glucocorticoide erleichtern die Impulststehung am Ende des Axons der motorischen Nerven (29). 2). Corticosteroide stimulieren präsynaptisch die Synthese (61), die spontane Freisetzung (15) und auch die stimulierte Freisetzung von Acetylcholin (19). Andererseits besitzen Corticosteroide in hohen Dosierungen postsynaptisch eine hemmende Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung (66). Diese unterschiedlichen, teilweise agonistischen, teilweise antagonistischen Einflüsse der Corticosteroide erklärt möglicherweise die widersprüchlichen Ergebnisse der verschiedenen experimentellen Arbeiten, die von einer "additiven Inhibition der neuromuskulären Übertragung" bis zu einer "Verhinderung des neuromuskulären Blocks" reichen (14,24,34,40,51,58).

Die Interaktion zwischen Corticosteroiden und Muskelrelaxanzien scheint nicht nur charakteristisch für Prednisolon zu sein: Für Betamethason (54,57), Dexamethason (15) und Methylprednisolon (34) wurde in experimentellen Versuchsansätzen eine Abschwächung des neuromuskulär blockierenden Effekte von Muskelrelaxanzien beschrieben.

Alle bisherigen experimentellen Untersuchungen arbeiteten mit einer kurzzeitigen Exposition von Glucocorticoiden. Im Unterschied dazu erhielten die Patienten in der vorliegenden Untersuchung Prednisolon über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen, was unter Umständen die Ergebnisse beeinflusst hat.

Eine methodische Einschränkung der vorliegenden Arbeit ist die Tatsache, dass sie nicht doppelblind-randomisiert durchgeführt werden konnte (46), weil die Zuordnung zu den Gruppen abhängig vom Vorhandensein einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sowie von der Einnahme von Prednisolon vorgenommen werden musste. Allerdings ist die verwendete Messmethode der Elektromyographie mit dem Relaxograph® eine objektive Technik (28), bei der die erhobenen Daten vom Untersucher nicht beeinflusst werden konnten. Außerdem unterschieden sich die Patienten hinsichtlich ihrer demographischen Daten nicht zwischen den Gruppen, so dass die Messwerte plausibel und verlässlich erscheinen.

Ein inflammatorischer oder infektiöser Prozess ist in der Lage, die Wirkung von Muskelrelaxanzien abzuschwächen (6,25,42). Um diesen Einfluss mit in Betracht zu ziehen, wurde der inflammatorische Status aller Patienten mit Hilfe der Messung des CRP-Wertes überprüft. Dabei konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen aufgedeckt werden. Zusätzlich wurde im Versuchsteil 1 eine Subgruppenanalyse mit den Patienten durchgeführt, deren CRP-Werte innerhalb des Normbereichs lagen. Die Ergebnisse dieser Subgruppen unterschieden sich nicht von denen der Gesamtgruppenanalyse. Deshalb kann eine erhöhte inflammatorische Reaktion als Ursache der reduzierten Wirkung der Muskelrelaxanzien in den Gruppen A bzw. D ausgeschlossen werden.

Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung ohne erhöhte Entzündungszeichen scheint die neuromuskuläre Blockade nicht zu beeinflussen. Diese Hypothese wird dadurch unterstützt, dass sich die Gruppen B bzw. E (Gruppen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung ohne Prednisolon-Einnahme) nicht von den Gruppen C bzw. F (Kontrollgruppen) hinsichtlich Erholung von der neuromuskulären Blockade unterschieden. Die Beeinträchtigung der neuromuskulären Blockade in den Gruppen A und D (Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung und Prednisolontherapie) ist deshalb sehr wahrscheinlich ausgelöst durch die Prednisolon-Einnahme.

Bisher ist nur eine klinische Untersuchung publiziert, die sich mit dem Einfluss von Cortison auf die neuromuskuläre Blockade beschäftigt. Parr et al führten eine Studie an neurochirurgischen Patienten durch (53). Patienten, die eine Langzeittherapie mit Betamethason erhalten hatten, benötigen im Mittel 75 % mehr Vecuronium als Patienten ohne Cortisonmedikation. Auch wenn das Design der Untersuchung retrospektiv angelegt war, was einen direkten Vergleich erschwert, unterstützen die Ergebnisse dennoch die Beobachtungen der vorliegenden Arbeit.

Eine zuverlässige Wirkung von Muskelrelaxanzien ist für jeden Anästhesisten in der klinischen Routine wichtig. Eine verzögerte Erholung von einer neuromuskulären Blockade führt zur Zunahme von schwerwiegenden Komplikationen mit erhöhter Mortalität, was erst kürzlich nachgewiesen werden konnte (2). Auf der anderen Seite kann aber auch eine unerwartet geringe Wirkung des Muskelrelaxans zu intraoperativen Komplikationen führen, wenn der Patient sich beispielsweise plötzlich bewegt oder hustet. Zusätzlich gibt es Hinweise darauf, dass eine unzureichende Relaxierung während des

Intubationsvorganges die laryngeale Morbidität erhöht, beispielsweise durch Stimmbandschäden (43).

In der vorliegenden Arbeit erhöhte die Einnahme von Prednisolon die Anschlagszeit von Rocuronium um etwa 35 % (60 s). Die Erholung von einem durch Atracurium oder Rocuronium induzierten neuromuskulären Block trat bei Patienten mit Prednisolon-Vorbehandlung etwa 20-30 % früher auf. Dieser Unterschied kann möglicherweise noch verstärkt werden, wenn Patienten zusätzlich noch andere Medikamente erhalten, die bekanntermaßen die neuromuskuläre Blockade beeinflussen; zum Beispiel bei neurochirurgischen Patienten, die neben einer Steroidtherapie oft auch eine Antikonvulsivatherapie benötigen (36,67). In diesem Zusammenhang wird die klinische Relevanz der Wirkungsreduktion noch deutlicher.

Zusammengefasst führt die längerfristige Einnahme von Prednisolon zu einer Verlängerung der Anschlagszeit, einer reduzierten Wirkung, sowie einer beschleunigten Erholung von einer neuromuskulären Blockade bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung.

6 Summary

Background:

Corticosteroids are able to interact with neuromuscular blocking agents (24,34,40,53,58). This observation might be of interest for the anaesthesiologist in clinical routine since an insufficient neuromuscular block might as well lead to intra- or postoperative complications as an accidental overdose of these drugs (2,43).

However, previous investigations addressing this topic were performed in experimental settings. To date, prospective clinical trials are not available. Additionally, experimental data are contradictory: enhancement as well as attenuation of the neuromuscular block has been observed (24,34,40,51,58). The effects of corticosteroids on the neuromuscular block have been observed in neuromuscular blocking agents of different classes and with different corticosteroids. Thus, the available data are difficult to interpret.

The aim of this prospective clinical investigation was to assess the influence of the corticosteroid prednisolone on the time course of two neuromuscular blocking agents with different molecular structure. Therefore, this trial consisted of two parts: in part 1, the study tested the influence of long-term medication with prednisolone on atracurium-induced neuromuscular block. In part 2, the influence of prednisolone on a rocuronium-induced block was assessed.

Methods:

The collective of 150 patients was divided into 6 groups as follows:

Part 1: Sixty patients with chronic inflammatory bowel disease undergoing elective abdominal surgery were investigated. Thirty patients received a long-term medication with prednisolone (group A), 30 were without corticoid medication (group B). Additionally, another 30 patients without inflammatory bowel disease and without corticoid medication served as control (group C). The following parameters of an atracurium-induced neuromuscular block (0.25 mg kg⁻¹) were measured: onset time, maximum block, recovery to 25 % first twitch height, recovery index (time from 25 % until 75 % recovery of first twitch), duration to recovery to a train-of-four rate of 0.7 and 0.9, respectively. In order to detect a possible influence of an elevated inflammatory status on the measurements, a second statistical analysis including only patients with normal CRP-values was performed.

Part 2: Forty patients with chronic inflammatory bowel disease undergoing elective abdominal surgery were investigated. Twenty patients received a long term medication with prednisolone (group D), 20 were without corticoid medication (group E). Additionally, another 20 patients without inflammatory bowel disease and without corticoid medication served as control (group F). The following parameters of a rocuronium-induced neuromuscular block (0.3 mg kg^{-1}) were measured: onset time, maximum block, recovery to 25 % first twitch height, recovery index (time from 25 % until 75 % recovery of first twitch), duration to recovery to a train-of-four rate of 0.7 and 0.9, respectively.

Results:

Part 1: the groups did not differ with regard to demographic data, CRP-values, onset time, maximum block and recovery index. The duration to 25 % twitch height was significantly lower in group A (19.8 (5.3 min)) compared to group B (25.2 (7.7) min; $P < 0.05$). Duration to a train-of-four rate of 0.7 and 0.9, respectively, were significantly reduced in group A (36.1 (7.9) and 40.9 (9.0 min)) compared to group B (47.9 (7.6) and 53.4 (9.2) min; $P < 0.001$).

The data of all patients with Crohn's disease or ulcerative colitis (group A and B, respectively) were checked for correlation between prednisolone dose and time course of the neuromuscular block. The correlation coefficients were -0.57 and -0.51 for the duration to a TOF rate of 0.7 and 0.9, respectively ($P < 0.0001$). The results for the patients with normal CRP-values were similar to the data documented for all patients: the duration to a TOF rate of 0.7 was shorter in Group A [34.8 (8.9) min] compared with Group B [48.3 (7.4) min; $P < 0.05$]. Recovery to a TOF rate of 0.9 was faster in Group A [39.4 (10.2) min] than in Group B [54.0 (9.2) min; $P < 0.05$].

Part 2: the groups did not differ with regard to demographic data, CRP-values, and recovery index. The onset time of the neuromuscular block was prolonged in group D [253 (51.2) s] compared to group E [187 (61.3) s; $P < 0.05$], however, not compared to group F [226 (72.6) s]. Similarly, twitch height at onset of the block was higher in group D [16.5 (0-61) %] than in group E [5.0 (0-33) %; $P < 0.05$], but no significant differences were observed between group D and F [9.0 (0-53) %].

The duration to 25 % twitch height was shorter in group D [12.3 (0-20.7) min] compared with group E [16.2 (0-25.3) min; $P < 0.05$] and group F [16.7 (0-29.3) min; $P < 0.05$]. Between the groups E and F, no differences were observed.

The recovery to a train-of four-ratio of 0.7 and 0.9, respectively, was reduced in group D [21.3 (19.0-29.7) and 25.7 (23.0-34.3) min] compared with group E [30.7 (27.7-39.3); $P < 0.05$ and 34.7 (32.7-44.2) min; $P < 0.001$] and group F [30.7 (25.7-36.0); $P < 0.05$ and 36.5 (31.7-42.3); $P < 0.001$]. Again, the groups E and F did not differ from each other.

Again, the data of all patients with Crohn's disease or ulcerative colitis (group D and E, respectively) were checked for correlation between prednisolone dose and time course of the neuromuscular block. A significant correlation was found for the parameter onset time (correlation coefficient +0.58; $P < 0.0001$).

Additionally, a correlation could be observed for the twitch height (correlation coefficient +0.51; $P < 0.001$).

For clinical duration, recovery index, and duration to a TOF rate 0.7 and 0.9, respectively, significant correlations could not be detected.

Conclusions:

In this study a long-term medication with prednisolone attenuated the neuromuscular blocking effect of atracurium and rocuronium ($1 \times ED_{95}$) with regard to onset, maximum block and recovery by ~25-30% in patients with chronic inflammatory bowel disease. The underlying disease itself did not influence the neuromuscular block. Therefore, the inhibitory effect of prednisolone does not seem to be limited to one group of muscle relaxants. Additionally, it might be dose-dependent, since for several parameters, a correlation between prednisolone dose and the time course of the neuromuscular block was observed.

Several sites of interaction of steroids with neuromuscular transmission have been postulated: (i) glucocorticoids facilitate impuls generation at the end of the motor nerve axon;(29) (ii) corticosteroids act presynaptically stimulating synthesis,(61) spontaneous release,(15) as well as stimulated release of acetylcholine.(19) However, corticosteroids might possess a post-synaptic depressant effect on neuromuscular transmission at large concentrations.(66) These different agonistic and antagonistic effects might be the reason for the contradictory results of several experimental studies reaching from "additive inhibition of neuromuscular transmission" to "prevention of neuromuscular block" (14,24,34,40,51,58).

The interaction between corticosteroids and neuromuscular blocking agents does not seem to be characteristic for prednisolone alone: for betamethasone(54,57),dexamethasone(15),

and methylprednisolone(34) an attenuation of the neuromuscular blocking effect of neuromuscular blocking agents has been described in experimental settings.

All experimental study designs referred to a short-term administration of the corticoid. In contrast, the patients in our investigation received prednisolone over a period of at least 4 weeks, which might have influenced the results.

One limitation of the present study is, that it could not be performed double-blinded (46),since the assignment to the groups was dependent on the presence of a chronic inflammatory bowel disease and the current prednisolone medication of the patients. However, the electromyography with the Relaxograph ® is an objective method (28), therefore, the data could not easily be influenced by the investigator. Additionally, the patients were equally distributed between the groups with regard to demographic characteristics. Therefore, we consider the data obtained in our study to be plausible and reliable.

An inflammatory or infectious process might be able to attenuate the effect of neuromuscular blocking drugs(6,25,42).To take this into account, the inflammatory status of each patient was checked by measuring CRP values. Significant differences between the groups could not be observed. Additionally, in part 1, the subgroups of patients with normal CRP-values were analysed separately, presenting similar results when compared to the whole groups. Therefore, an acute infection or inflammation as a reason for the reduced effect of the neuromuscular blocking agents in the groups A and D can be ruled out.

A chronic inflammatory bowel disease without elevated markers of infection or inflammation does not seem to influence the neuromuscular block. This hypothesis is supported by the fact that the groups B and E (chronic inflammatory bowel disease without prednisolone intake) did not differ from the groups C and F (control groups), respectively, with regard to clinical duration or duration to a train-of-four rate of 0.9. Therefore, the attenuation of the neuromuscular block in the groups A and D, respectively, is most likely caused by prednisolone alone.

To date, only one other clinical investigation referring to the influence of cortisone on the neuromuscular block has been published. Parr and colleagues performed a study in neurosurgical patients (53).Patients with long-term betamethasone treatment required 75% more vecuronium, on average. The design of the investigation was retrospective, making a

direct comparison to our data difficult. However, the results support the observations made in the present investigation.

A reliable effect of neuromuscular blocking drugs is important for all anaesthesiologists in their clinical routine. A delayed recovery from neuromuscular block contributes to adverse outcome, as could previously be proved (2). However, an unexpectedly decreased effect of the drug might as well lead to intraoperative complications as a result of coughing or sudden movements. Additionally, it might increase laryngeal morbidity, i.e. injuries of the vocal cords(43).

In the present study, intake of prednisolone prolonged the onset of rocuronium by ~35% (60 s). Recovery from atracurium- or rocuronium-induced block occurred ~20-30% earlier in patients with prednisolone pre-treatment. This difference might even be more pronounced, if patients receive several drugs known to interfere with the neuromuscular block, e.g. in neurosurgical patients taking steroids together with anticonvulsants (36,67). In this light, the effect of prednisolone seems to be of clinical relevance.

In conclusion, a long-term medication with prednisolone resulted in a prolonged onset, decreased effect, and earlier recovery from neuromuscular block in patients with chronic inflammatory bowel disease.

7 Literaturverzeichnis

1. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert TJ. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:312-5.
2. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005;102:257-68.
3. Baykara N, Sahin T, Alpar R, et al. Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by rocuronium using posttetanic count in male and female patients. *J Clin Anesth* 2003;15:446-50.
4. Berntman L, Rosberg B, Shweikh I, Yousef H. Atracurium and pancuronium in renal insufficiency. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:48-52.
5. Bion JF, Bowden MI, Chow B, et al. Atracurium infusions in patients with fulminant hepatic failure awaiting liver transplantation. *Intensive Care Med* 1993;19 Suppl 2:S94-S98.
6. Blobner M, Felber AR, Schneck HJ, Jelen-Esselborn S. [Dose-response relationship of atracurium in underweight, normal and overweight patients]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994;29:338-42.
7. Blobner M, Kochs E, Fink H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in rats with systemic inflammatory response syndrome: treatment with NG-monomethyl-L-arginine. *Anesthesiology* 1999;91:999-1005.
8. Bock M, Klippel K, Nitsche B, et al. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000;84:43-7.

9. Capron F, Alla F, Hottier C, et al. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004;100:1119-24.
10. Carter JA, Arnold R, Yate PM, Flynn PJ. Assessment of the Datex Relaxograph during anaesthesia and atracurium-induced neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 1986;58:1447-52.
11. Cheymol G. Clinical pharmacokinetics of drugs in obesity. An update. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:103-14.
12. Cooper RA, Mirakhur RK, Wierda JM, Maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:43-4.
13. Cope TM, Hunter JM. Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003;20:125-40.
14. Dal Belo CA, Leite GB, Fontana MD, et al. New evidence for a presynaptic action of prednisolone at neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002;26:37-43.
15. Dalkara T, Onur R. Facilitatory effects of dexamethasone on neuromuscular transmission. *Exp Neurol* 1987;95:116-25.
16. Davis NA, Rodgers JE, Gonzalez ER, Fowler AA, III. Prolonged weakness after cisatracurium infusion: a case report. *Crit Care Med* 1998;26:1290-2.
17. de Almeida MC, Latorre F, Gervais HW, Kleeman PP. [The effects of age on onset and recovery from atracurium, rocuronium and vecuronium blockade]. *Anaesthesist* 1996;45:903-6.
18. Drachmann DB. Myasthenia gravis. Immunobiology of a receptor disorder. *Trends in Neuroscience* 1983;6:446-51.
19. Dreyer F, Peper K, Sterz R, et al. Drug-receptor interaction at the frog neuromuscular junction. *Prog Brain Res* 1979;49:213-23.

20. Dubois PE, Gourdin M, Russell K, Jamart J. Installation of the hand influences acceleromyography measurement. A comparison with mechanomyography during neuromuscular recovery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2005;56:163-6.
21. Engbaek J. Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography during anaesthesia. A comparison with mechanomyography in cat and man. *Dan Med Bull* 1996;43:301-16.
22. Engbaek J, Skovgaard LT, Friis B, et al. Monitoring of the neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:495-504.
23. Eriksson LI. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:520-3.
24. Feldman S, Karalliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf* 1996;15:261-73.
25. Fink H, Luppia P, Mayer B, et al. Systemic inflammation leads to resistance to atracurium without increasing membrane expression of acetylcholine receptors. *Anesthesiology* 2003;98:82-8.
26. Fischer JR, Baer RK. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. *Ann Pharmacother* 1996;30:1437-45.
27. Fuchs-Buder T. *Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008.
28. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, et al. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789-808.
29. Hall ED. Glucocorticoid effects on the electrical properties of spinal motor neurons. *Brain Res* 1982;240:109-16.

30. Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation. 5 ed. Kiel: Harms Verlag, 1988.
31. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007;54:58-72.
32. Hofmockel VR, Benad G, Pohl B, Brahmstedt R. [Measuring muscle relaxation with mivacurium in comparison with mechano- and electromyography]. *Anaesthesiol Reanim* 1998;23:72-80.
33. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:174-83.
34. Kindler CH, Verotta D, Gray AT, et al. Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology* 2000;92:821-32.
35. Kitts JB, Fisher DM, Canfell PC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in the elderly. *Anesthesiology* 1990;72:272-5.
36. Koenig HM, Hoffman WE. The effect of anticonvulsant therapy on two doses of rocuronium-induced neuromuscular blockade. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999;11:86-9.
37. Kopman AF, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:316-22.
38. Kopman AF, Justo MD, Mallhi MU, et al. The influence of changes in hand temperature on the indirectly evoked electromyogram of the first dorsal interosseous muscle. *Can J Anaesth* 1995;42:1090-5.
39. Larsen R. Anästhesie. 8 ed. München, Jena: UrbanFischer, 2002.
40. Leeuwijn RS, Veldsema-Currie RD, van WH, Ottenhof M. Effects of corticosteroids on neuromuscular blocking actions of d-tubocurarine. *Eur J Pharmacol* 1981;69:165-73.

41. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, et al. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004;99:1086-9, table.
42. Mayer B, Fink H, Bogdanski R, et al. Inflammatory liver disease shortens atracurium-induced neuromuscular blockade in rats. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:599-604.
43. Mencke T, Echternach M, Plinkert PK, et al. Does the timing of tracheal intubation based on neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury? A randomized, prospective, controlled trial. *Anesth Analg* 2006;102:306-12.
44. Mencke T, Soltesz S, Grundmann U, et al. [Time course of neuromuscular blockade after rocuronium. A comparison between women and men]. *Anaesthesist* 2000;49:609-12.
45. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994;78:772-4.
46. Moher D, Schulz KF, Altman DG. [The CONSORT statement: Revised Recommendations For Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2005;25:658-61.
47. Moore EW, Hunter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth* 2001;87:912-25.
48. Narimatsu E, Nakayama Y, Sumita S, et al. Sepsis attenuates the intensity of the neuromuscular blocking effect of d-tubocurarine and the antagonistic actions of neostigmine and edrophonium accompanying depression of muscle contractility of the diaphragm. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:196-201.
49. Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, Namiki A. Sepsis stage dependently and differentially attenuates the effects of nondepolarizing neuromuscular blockers on the rat diaphragm in vitro. *Anesth Analg* 2005;100:823-9, table.

50. Niiya T, Narimatsu E, Namiki A. Acute late sepsis attenuates effects of a nondepolarizing neuromuscular blocker, rocuronium, by facilitation of endplate potential and enhancement of membrane excitability in vitro. *Anesthesiology* 2006;105:968-75.
51. Paradiso K, Sabey K, Evers AS, et al. Steroid inhibition of rat neuronal nicotinic alpha4beta2 receptors expressed in HEK 293 cells. *Mol Pharmacol* 2000;58:341-51.
52. Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1989;62:177-83.
53. Parr SM, Galletly DC, Robinson BJ. Betamethasone-induced resistance to vecuronium: a potential problem in neurosurgery? *Anaesth Intensive Care* 1991;19:103-5.
54. Parr SM, Robinson BJ, Rees D, Galletly DC. Interaction between betamethasone and vecuronium. *Br J Anaesth* 1991;67:447-51.
55. Prien T, Zahn P, Menges M, Brussel T. 1 x ED90 dose of rocuronium bromide: tracheal intubation conditions and time-course of action. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:85-90.
56. Puhlinger FK, Khuenl-Brady KS, Mitterschiffthaler G. Rocuronium bromide: time-course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:107-10.
57. Robinson BJ, Lee E, Rees D, et al. Betamethasone-induced resistance to neuromuscular blockade: a comparison of atracurium and vecuronium in vitro. *Anesth Analg* 1992;74:762-5.
58. Shima H. [The effect of corticosteroids on the recovery from vecuronium induced block]. *Masui* 1990;39:619-25.
59. Shin YS, Fink H, Khuroya R, et al. Prednisolone-induced muscle dysfunction is caused more by atrophy than by altered acetylcholine receptor expression. *Anesth Analg* 2000;91:322-8.

60. Soltesz S, Mencke T, Mey C, et al. Influence of a continuous prednisolone medication on the time course of neuromuscular block of atracurium in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Br J Anaesth* 2008.
61. Veldsema-Currie RD, Wolters E, Leeuwijn RS. The effect of corticosteroids and hemicholinium-3 on choline uptake and incorporation into acetylcholine in rat diaphragm. *Eur J Pharmacol* 1976;35:399-402.
62. Viby-Mogensen J. Clinical assessment of neuromuscular transmission. *Br J Anaesth* 1982;54:209-23.
63. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen HK. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:45-8.
64. Whicher J. C-reactive protein (CRP). In: Thomas L, ed. *Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results*. Frankfurt/Main: TH Books Verlagsgesellschaft, 1998:700-6.
65. Wierda JM, Proost JH. Structure-pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships of steroidal neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1995;11:45-54.
66. Wilson RW, Ward MD, Johns TR. Corticosteroids: a direct effect at the neuromuscular junction. *Neurology* 1974;24:1091-5.
67. Wright PM, McCarthy G, Szenohradszky J, et al. Influence of chronic phenytoin administration on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2004;100:626-33.
68. Xue FS, Zhang YM, Liao X, et al. Influences of age and gender on dose response and time course of effect of atracurium in anesthetized adult patients. *J Clin Anesth* 1999;11:397-405.
69. Yasukawa T, Kaneki M, Yasuhara S, et al. Steroidal nondepolarizing muscle relaxants do not simulate the effects of glucocorticoids on glucocorticoid receptor-mediated transcription in cultured skeletal muscle cells. *Anesthesiology* 2004;100:1615-9.

