

Aus der Klinik für Anästhesie, Rettungsmedizin und Schmerztherapie
der
HELIOS Dr. Horst-Schmidt-Klinik Wiesbaden
(Direktorin: Prof. Dr. med. Grietje Beck)

Muskelrelaxation mit Mivacurium bei starren Bronchoskopien - Eine Alternative zu Succinylcholin?

Inaugurationsdissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu Heidelberg

vorgelegt von
Stefan-Andrei Groseanu
aus
Bukarest, Rumänien
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referentin: Frau Prof. Dr. med. Grietje Beck

Für meine Eltern,
in Gedenken an meinen Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 1
1.1. Elektive starre Bronchoskopie	Seite 1
1.1.1. Notfalleingriff	Seite 2
1.1.2. Anästhesie zur starren Bronchoskopie	Seite 3
1.2. Muskelrelaxantien	Seite 4
1.2.1. Neuromuskuläre Blockade	Seite 4
1.2.2. Depolarisierende und nicht-depolarisierende MR (NDMR)	Seite 4
1.2.3. Antagonisierung von NDMR	Seite 5
1.2.4. Postoperative Myalgie (POM)	Seite 6
1.2.5. Postoperative residuale Curarisierung (PORC)	Seite 7
1.2.6. Neuromuskuläres Monitoring	Seite 7
1.3. Komplikationen der starren Bronchoskopie	Seite 9
1.4. Fragestellung	Seite 10
2. Material und Methoden	Seite 12
2.1. Ethikantrag	Seite 12
2.2. Studienort und Design	Seite 12
2.3. Studienkollektiv	Seite 13
2.4. Ausschlusskriterien	Seite 13
2.5. Studienablauf	Seite 14
2.5.1. Prestudy Phase	Seite 14
2.5.2. Instudy Phase	Seite 14
2.5.2.1. Vorbereitung und Überwachung	Seite 14
2.5.2.2. Neuromuskuläre Überwachung	Seite 15
2.5.2.3. Narkoseinduktion und Aufrechterhaltung	Seite 16
2.5.2.4. Starre Bronchoskopie	Seite 17
2.5.2.5. Antagonisierung von Mivacurium	Seite 19
2.5.2.6. Narkoseausleitung	Seite 19
2.5.3. Poststudy Phase	Seite 19
2.6. Statistische Auswertung	Seite 20
3. Ergebnisse	Seite 21
3.1. Demografische Daten	Seite 21
3.2. Zeiten	Seite 21
3.2.1. Einleitung	Seite 21
3.2.2. Freigabe	Seite 22
3.2.3. Bronchoskopiedauer	Seite 22
3.2.4. Erholung der neuromuskulären Blockade	Seite 23
3.2.5. Einsetzen der Spontanatmung	Seite 24
3.2.6. Gesamtdauer	Seite 25

3.3. Faszikulationen	Seite 25
3.4. Intubationsbedingungen	Seite 26
3.4.1. Kieferrelaxation	Seite 27
3.4.2. Laryngoskopiewiderstand	Seite 27
3.4.3. Stimmbandstellung	Seite 28
3.4.4. Stimmbandbewegung	Seite 29
3.5. Postoperative Evaluation	Seite 29
3.5.1. Postoperative Heiserkeit	Seite 29
3.5.2. Postoperative Halsschmerzen	Seite 31
3.5.3. Postoperative Myalgien (POM)	Seite 32
3.5.4. Volumetrische Atemübungen	Seite 33
4. Diskussion	Seite 34
4.1. Relaxantien	Seite 34
4.2. Narkosezeiten	Seite 37
4.3. Intubationsbedingungen	Seite 39
4.4. Faszikulationen	Seite 41
4.5. postoperative Evaluation	Seite 41
4.5.1. postoperative Heiserkeit / Halsschmerzen	Seite 41
4.5.2. postoperative Myalgie (POM)	Seite 42
4.5.3. Einschränkungen durch POM	Seite 45
4.6. Volumetrische Atemübungen	Seite 45
4.7. Limitationen	Seite 45
4.7.1. Bispectral Index Monitor (BIS Monitor)	Seite 45
4.7.2. Applikationsgeschwindigkeit von MR	Seite 46
4.8. Ausblicke	Seite 47
5. Zusammenfassung	Seite 49
6. Literaturverzeichnis	Seite 50
7. Lebenslauf	Seite 55
8. Danksagung	Seite 57
9. Kurzfassung der Dissertation	Seite 58

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
AMG	Akzeleromyographie
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BIS	Bispectral Index
BRSK	Bronchoskopie
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
ED ₉₅	Effektive Dosis (Dosis eines Muskelrelaxanzes, die zu einer 95%igen Blockade führt)
EMG	Elektromyographie
EKT	Elektrokrampftherapie
GCRP	Good Clinical Research Practice
HFJV	Hochfrequenz Jetventilation
ID	Inside Diameter
MET	Metabolisches Äquivalent
MMG	Mechanomyographie
MR	Muskelrelaxans
NAS	Numerische Analogskala
NDMR	Nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans
NMT	Neuromuskuläres Monitoring
OD	Outside Diameter
POM	Postoperative Myalgie
PORC	Postoperative Residuale Curarisierung
TBNA	Transbronchiale Nadelbiopsie
TOF	Train-of-Four
VC	Vitalkapazität

1. Einleitung

1.1. Elektive starre Bronchoskopie

Bei starren Bronchoskopien handelt es sich um diagnostische und/oder therapeutische Eingriffe. Bronchoskopien gehören zum Staging des Bronchialkarzinoms (Drings und Vogt-Moykopf 1998). Sie ermöglichen eine standardisierte Diagnostik in Form von Probenentnahmen oder bronchoalvölären Lavagen (BAL). Auch die Platzierung von Stents oder Fremdkörperentfernungen aus dem Tracheobronchialbaum sind mit Hilfe der Bronchoskopie möglich.

Becker (2010) führt in seinem historischen Übersichtsartikel durch die Geschichte und Entwicklung der Bronchoskopie. Das 1897 von Killian eingeführte starre, metallische Bronchoskop half bei der *„Entfernung eines Knochenstücks aus dem rechten Bronchus auf natürlichem Wege unter Anwendung der direkten Laryngoskopie“* – so berichtete es Killians Mitarbeiter Kollofrath in der *Münchener Medizinischen Wochenschrift*.

Während der Prozedur wird ein starres metallisches Rohr orotracheal eingeführt. Befürworter der starren Technik sehen in erster Linie – im Vergleich zu flexiblen Bronchoskopen – die Vorteile des großlumigen Arbeitskanals zwischen 8,0 - 8,5 mm des starren Rohres. Dieser beträgt im Vergleich zum flexiblen Bronchoskop zwischen 8,0 - 8,5 mm. Über das starre Rohr können dann sowohl starre aber auch flexible Instrumente eingeführt werden. Instrumente, wie zum Beispiel Bronchoskope dienen der Beurteilung der Schleimhaut, von endoluminalen Prozessen oder der Operabilität bei geplanten Lungen- oder Manschettenresektionen. Auch in der postoperativen Nachsorge bedient man sich regelmäßiger Bronchoskopien.

Mit Zangen können Biopsien entnommen oder Fremdkörper geborgen werden. Mithilfe des endobronchialen Ultraschalls (EBUS) können pathologische Lymphknoten detektiert und mit der Technik der transbronchialen Nadelaspirationsbiopsie (TBNA) zur Materialgewinnung punktiert werden.

Sowohl zytologische als auch mikrobiologische Proben können bronchoskopisch in Form einer bronchoalveolären Lavage (BAL) gewonnen oder Sekretverlegungen behoben werden.

Gleichzeitig kann über einen separaten Kanal des starren Rohres der Patient beatmet werden, ohne dass der Arbeitskanal verlegt wird.

1.1.1. Notfalleingriff

Neben elektiven Prozeduren werden starre Tracheo- bzw. Bronchoskope auch zur notfallmäßigen Fremdkörperbergung aus dem Tracheobronchialsystem eingesetzt.

Ramos et al. (2016) gaben in ihrem „*Update zur Bergung von Fremdkörpern bei Erwachsenen*“ eine exzellente retrospektive Übersicht über den Einsatz starrer und flexibler Bronchoskope. Die retrospektive Analyse zeigte dabei eine Favorisierung flexibler Bronchoskope bei Erwachsenen.

Für Kinder werden bevorzugt weiterhin starre Endoskope zur Bergung von Fremdkörpern empfohlen. Dieser Umstand ist den Dimensionen des kindlichen Atemweges geschuldet. Das Einbringen eines flexiblen Bronchoskops mit 12 Charrière (4,0 mm OD) käme zum Beispiel bei einem Zweijährigen einer Intubation mit einem für diese Altersklasse geeigneten Tubus von 4,5 mm ID (5,0 mm OD) gleich. Der zwischen Trachea und Bronchoskop verbleibende Raum reicht aufgrund der Resistanceerhöhung nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz für eine suffiziente Ventilation nicht mehr aus. In diesen Fällen bedient man sich z.B. einer supraglottischen Hochfrequenzjetventilation (HFJV) unter der sowohl eine Ventilation und Oxygenierung als auch das Einführen einer Bergezange in das Tracheobronchialsystem des Kindes möglich ist.

Martinot et al. (1997) publizierten auf der Basis ihrer Datenanalyse einen Algorithmus bezüglich der Bronchoskopieindikation bei kindlichen Fremdkörperaspirationen. Bei Fehlen eines überzeugenden klinischen oder radiologischen Befundes erfolgte eine flexible Bronchoskopie unter Lokalanästhesie. Zur Bergung des Fremdkörpers konvertierten sie jedoch auf die starre Technik. Lediglich diejenigen Kinder wurden direkt starr bronchoskopiert, bei denen entweder eine Asphyxie oder die radiologische Bestätigung des aspirierten Fremdkörpers vorlag. Die Indikation zur starren Bronchoskopie sank deutlich durch Implementierung dieses Algorithmus.

Trotz der Entwicklung flexibler Bronchoskope durch den Japaner Ideka 1967 hat das starre Instrument in mehr als 120 Jahren seine allgemeine Daseinsberechtigung nicht verloren. Das starre Bronchoskop sollte immer dort vorgehalten werden, wo routinemäßig flexible Bronchoskopien erfolgen. Für den Fall einer Atemwegsobstruktion bzw. Okklusion kann es als Bypass für eine Ventilation eingesetzt werden (Bauer und Berkheim 2016).

1.1.2. Anästhesie zur starren Bronchoskopie

Becker (2010) gibt auch eine Übersicht über die pharmakologischen Möglichkeiten des späten neunzehnten und frühen zwanzigsten Jahrhunderts wieder. An eine Bronchoskopie in Analgo-Sedierung oder gar in Vollnarkose und vollständiger Muskelrelaxation war im späten 19ten Jahrhundert nicht zu denken. Damalige Untersuchungen erfolgten unter topischer Anästhesie und sind mit den heutigen etablierten Verfahren nicht vergleichbar. Auch die anfangs von Koller und Jellinek genutzte topische Anästhesie mit Kokain erlaubte nur zeitbegrenzte Untersuchungen mit dem starren Bronchoskop.

Das Einführen des starren Bronchoskops ist mit dem „klassischen“ Intubationsreiz durch einen orotrachealen Tubus und der Blockung des Cuffs vergleichbar. Der ausgelöste Schmerz- und Hustenreiz erfordert eine Vollnarkose und zum Schutz vor tracheobronchialen Verletzungen eine vollständige Muskelrelaxierung.

Die früher unter erhaltener Spontanatmung durchgeführten Bronchoskopien erfolgen heute unter Hochfrequenzjetventilation (HFJV). So können OP- und Untersuchungszeiten von mehr als 90 Minuten problemlos gewährleistet werden (Kern et al. 2105). Aufgrund des offenen Atemweges und der eingesetzten Jetventilation kommt nur eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) in Frage. Bedingt durch die Kürze des Eingriffes bieten sich Präparate wie Propofol und Remifentanil oder Alfentanil mit ihrer kurzen Halbwertszeit und guten Steuerbarkeit für die Durchführung der Narkose an. Gleiches gilt aus pharmakokinetischem Aspekt auch für kurzwirksame Muskelrelaxantien (Biro und Wiedmann 1999; Kern et al. 2105)

1.2. Muskelrelaxantien

1.2.1. Neuromuskuläre Blockade

Im Unterschied zu anderen diagnostischen oder operativen Eingriffen in Ultrakurznaarkose ist bei einer starren Bronchoskopie für die Dauer der Untersuchung die vollständige Muskelrelaxation erforderlich.

Gründe für diese Forderung sind die Notwendigkeit einer maximalen Reklination der Halswirbelsäule und eine maximale Mundöffnung, um das starre Rohr und das starre Bronchoskop überhaupt einführen zu können. Wie bei jeder orotrachealen Intubation ist zur Schonung der Stimmbänder die vollständig geöffnete Glottis *lege artis*. Gleiches gilt zum Schutz vor iatrogenen Trachealläsionen. Würgen oder ein partieller bzw. passagerer Glottisschluss bei nachlassender Muskelrelaxation bergen unter Hochfrequenzjetventilation (HFJV) hohe Risiken. Der reduzierte Gasabstrom führt zum Anstieg des Atemwegdrucks und steigert die Gefahr eines Barotraumas.

1.2.2. Depolarisierende und nicht-depolarisierende MR

Erst mit der Einführung von Curare 1952 durch Rieker und 1953 von Succinylcholin durch Mündnich und Hoflehner kam es zu einer Weiterentwicklung der Bronchoskopietechnik.

Succinylcholin gehört als einziges in der Humanmedizin eingesetzte Muskelrelaxans zur Gruppe der depolarisierenden Relaxantien. Nach seiner intravenösen oder intramuskulären Applikation kommt es zur Depolarisation der Muskelzellen gefolgt von einer Erschlaffung der gesamten Muskulatur. Die Depolarisation ist für den Anwender als Muskelfaszikulation erkennbar.

Die Induktion einer malignen Hyperthermie, einer Hyperkaliämie oder Arrhythmien, sowie der Anstieg des intraoculären und intracranialen Druckes gehören zu den ernstesten möglichen Nebenwirkungen des Succinylcholins (Cook 2000). Postoperative Myalgien (POM) treten in unterschiedlichem Ausmaß nach Succinylcholinapplikation auf. Die Ausprägung postoperativer Myalgien korreliert jedoch nicht mit der Stärke der Muskelfaszikulationen (Schreiber 2005).

Oft wird aufgrund der Kürze einer Bronchoskopie Succinylcholin als Muskelrelaxans eingesetzt.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (NDMR) binden reversibel an den nikotinergen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte und führen im Gegensatz zu Succinylcholin zu keiner initialen Depolarisation der Muskelzellen. Sie sind nebenwirkungsärmer als Succinylcholin und erzeugen keine POM.

Mit der Einführung des Mivacuriums 1997 wurde klinisch tätigen Anästhesisten ein kurzwirksames und im Vergleich zu Succinylcholin nebenwirkungsarmes nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans offeriert.

Die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien kann mit Hilfe von Nervenstimulatoren und unterschiedlicher Reizmuster überwacht werden. Ein Stimulationsmuster ist der „Train-of-Four“ (TOF). Dieser besteht aus vier Einzelreizen eines motorischen Nervs. Sowohl beim Wirkeintritt als auch während der Erholung der neuromuskulären Blockade kommt es zu einer Ermüdung der Reizantworten. Dieses Phänomen wird als „Fading“ bezeichnet. Das Ausmaß des „Fadings“ ist die Grundlage für die Quantifizierung der neuromuskulären Erholung. Dies geschieht indem die vierte (T_4) in Relation zur ersten Reizantwort (T_1) einer „Train-of-Four“-Serie gesetzt wird. Der Quotient aus T_4/T_1 wird als „TOF-Ratio“ oder „twitch“ bezeichnet.

Es konnte für Mivacurium gezeigt werden, dass durch die Antagonisierung eine Verkürzung der Erholungszeit bis zu einem „twitch“ von 95% auf $6,3 \pm 0,5$ Minuten gelang (Curran et al. 1988). Bei den Patienten ohne Antagonisierung durch Neostigmin dauerte die spontane Erholung („twitch“ 25 - 95%) $10,3 \pm 5$ Minuten.

Die Frage nach der notwendigen Intubationsdosis wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen erörtert (Mastronardi et al. 1991; Savarese et al. 1986).

1.2.3. Antagonisierung von NDMR

Bei der Bindung der NDMR an den nikotinergen Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte handelt es sich um eine reversible und kompetitive Bindung. Bei einer kompetitiven Bindung können verschiedene Liganden am gleichen Rezeptor binden. Unterschiedliche Liganden können jedoch nicht gleichzeitig am selben Rezeptor binden. Hohe Konzentrationen eines Liganden, z.B. eines NDMR können einen anderen Liganden, z.B. Acetylcholin aus seiner Bindung verdrängen und selbst am Rezeptor binden. Wird Acetylcholin durch ein NDMR aus seiner Rezeptorbindung verdrängt, kommt es infolgedessen zu einer neuromuskulären

Blockade. Die kompetitive Bindung von NDMR macht man sich klinisch bei der Antagonisierung von NDMR zu Nutze.

Die Antagonisierung einer tiefen neuromuskulären Blockade ist aber mit Acetylcholinesteraseinhibitoren nicht möglich. Ist jedoch eine beginnende spontane Erholung der neuromuskulären Blockade zu verzeichnen („Train-of-Four“ > 25%), kann zur Beschleunigung der neuromuskulären Erholung die Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren (Neostigmin, Physostigmin) erwogen werden. Diese hemmen den Abbau von Acetylcholin durch Acetylcholinesterase, so dass die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt steigt. Die hohen AcetylcholinKonzentrationen verdrängen nun ihrerseits das NDMR aus der Rezeptorbindung. Die neuromuskuläre Funktion der motorischen Endplatte ist wieder hergestellt.

Hohe Konzentrationen von Acetylcholin wiederum haben systemische Nebenwirkungen (Bronchospasmus, Mydriasis, Hypersalivation, Bradykardie, gesteigerte Darmmotilität und abdominelle Krämpfe). Diese Nebenwirkungen sind durch die Neurotransmittereigenschaften des Acetylcholins an den muskarinergen Cholinorezeptoren des parasympathischen Nervensystems zu erklären und können durch Gabe eines Parasympatholytikums (Atropin oder Glykopyrronium) gedämpft werden.

1.2.4. Postoperative Myalgie (POM)

Die postoperative Myalgie tritt nach Verwendung von Succinylcholin auf und wurde bereits in den frühen 1950er Jahren beschrieben (Chruchill-Davidson 1954). Patienten empfinden POM als einen muskelkaterartigen Schmerz, der an unterschiedlichen Körperregionen auftreten und von verschiedener Intensität sein kann. In der Regel klingt die POM am dritten Tag nach Succinylcholinapplikation alleine wieder ab. In vereinzelt Fällen kann die POM jedoch bis zu einer Woche andauern (Wong und Chung 2000).

Eine Metaanalyse zeigte eine Inzidenz für POM von bis zu 51% innerhalb der ersten 48 Stunden und von 28% bis zu 72 Stunden nach Verwendung von Succinylcholin (Schreiber et al. 2005). Der genaue pathophysiologische Mechanismus, der zur Entwicklung von POM beiträgt ist bisher nicht bekannt. Eine entzündliche Genese konnte ausgeschlossen werden (Wong et al. 2000; Schreiber et al. 2003).

Der negative Effekt von Succinylcholin auf das Wohlbefinden wird auch in einer Studie deutlich, worin Patienten in den USA aus Komfortgründen (zur Myalgievermeidung) im Mittel 33 USD für ein anderes Muskelrelaxans als Succinylcholin aus eigener Tasche bezahlen würden. Knapp 40 USD wäre ihnen ein Muskelrelaxans wert, welches ein niedrigeres Risiko für Arrhythmien und für maligne Hyperthermie hat (Allen et al. 2007).

1.2.5. Postoperative residuale Curarisierung (PORC)

Das Risiko einer sog. postoperativen residualen Curarisierung (PORC) besteht immer dann, wenn die vollständige neuromuskuläre Erholung vor Anästhesieausleitung nicht abgewartet wird, bzw. wenn die Wirkung eines Muskelrelaxans nicht antagonistisiert wird.

Zwar reduziert die Verwendung von kurz- und mittellang wirkenden Muskelrelaxantien die Wahrscheinlichkeit von Restblockaden, keineswegs können diese aber dadurch ausgeschlossen werden (Cassel et al. 2014). Für kurz- und mittellang wirkende Muskelrelaxantien liegt die Wahrscheinlichkeit für Restblockaden zwischen 20% und 60% (Viby-Morgensen 2002; Blobner 2009). Damit einhergehend ist ein Risiko von 1% - 13% für mögliche respiratorische Komplikationen nach Applikation von Muskelrelaxantien vergesellschaftet (Blobner 2009). Dazu zählen Atelektasen mit Einschränkung der Ventilation, der Oxygenierung und konsekutiver Hypoxie, der Aspiration von Regurgitat und nachfolgender Pneumonie. Nicht ausreichend vorhandene Schutzreflexe bergen bei postoperativem Erbrechen ebenfalls ein erhöhtes Aspirations- und Pneumonierisiko. Diese Risiken können nur durch die Wahl des richtigen Muskelrelaxans und mit Hilfe des neuromuskulären Monitorings erkannt und minimiert werden.

So zeigte es auch die Arbeitsgruppe um Baillard 1995 und 2000 (Viby-Morgensen 2002; Blobner 2009). Auch Biro und Wiedemann empfehlen nicht nur nach repetitiven Gaben von Mivacurium regelhaft die Überwachung der neuromuskulären Blockade (Biro und Wiedmann 1999; Cassel et al. 2014).

1.2.6. Neuromuskuläres Monitoring

Man würde erwarten, dass das neuromuskuläre Monitoring (NMT) sich seit der Einführung 1958 bis heute im klinischen Alltag etabliert hat. Schließlich war und ist das NMT Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten, Publikationen und

Arbeitsplatzvorschriften. Umso mehr unterstreicht die persistierende Zahl an Restblockaden die Notwendigkeit und den Stellenwert der neuromuskulären Überwachung im anästhesiologischen Alltag. Bis heute werden in Deutschland jedoch regelhaft neuromuskuläre Blockaden bzw. mögliche Restblockaden nicht apparativ überwacht (eigene Umfragen, Bürkle und Van Aken 2009). Zum Einen liegt es an fehlender technischer Ausstattung und zum Anderen an der Fehleinschätzung, dass bei Verwendung von kurz- und mittellangwirksamen Muskelrelaxantien Restblockaden und residuale Muskelschwäche unwahrscheinlich sind. Klinische Tests, welche vor der Extubation eine postoperative residuale Curarisierung (PORC) identifizieren sollen, sind allesamt dazu nicht in der Lage. Ebenso gelingt es erfahrenen Anästhesisten weder taktil noch visuell ausreichend ein „Fading“ des NMT sicher und zu jeder Zeit zu detektieren.

Die vor jeder Extubation geforderte „TOF-Ratio“ $\geq 90\%$ ist nur mit Hilfe der Mechanomyografie (MMG) sicher zu bestimmen (Viby-Morgensen 2002).

Einfache Relaxometer können nur den entsprechenden Nerv stimulieren, verfügen aber über keine objektive Messtechnik. Die Reizantwort wird vom Anwender entweder taktil oder visuell beurteilt. Ein „TOF-Fading“ ist besser taktil als visuell zu erkennen. Gezeigt wurde aber, dass auch erfahrene Anwender dieser Technik ab einer „TOF-Ratio“ von $\leq 40\%$ eine Ermüdung unter TOF-Stimulation nicht mehr erkennen können (Viby-Mogensen 2002 und Fuchs-Buder 2008).

Neben der EMG und der MMG, welche ursprünglich zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt wurden, etablierte sich Ende 1990 die Akzeleromyographie (AMG). Dieses Messverfahren ist das erste objektive Verfahren zur quantitativen Relaxometrie im klinischen Alltag. Es beruht auf dem Piezo-Effekt, bei dem meist auf der Oberfläche von Kristallen elektrische Spannungen gemessen werden können. Die gemessene Spannung erlaubt Rückschlüsse auf die Kraft.

Das zweite Newton'sche Gesetz besagt, dass Kraft = Masse x Beschleunigung ist. Die elektrische Reizung eines peripheren Nervs führt zu einer motorischen Antwort seiner Kennmuskulatur (z.B. Nervus ulnaris / M. adductor pollicis). Diese Tatsachen macht sich das Messverfahren der AMG zu Nutze.

Mithilfe eines Beschleunigungssensors (Akzelerometer) kann die auf eine Masse wirkende Beschleunigung gemessen werden. Die resultierende Kraft erlaubt Rückschlüsse auf die muskuläre Abschwächung nach Gabe von Muskelrelaxantien. Um auch geringe Restblockaden sicher ausschließen zu können, müssen quantitative Relaxometer vor Applikation des Muskelrelaxans kalibriert werden.

Die individuellen Unterschiede in der Wirkung der Muskelrelaxantien sind heute pharmakologisch verstanden. Nichtsdestotrotz nehmen Anästhesisten mit der Verwendung des kurzwirksamen Succinylcholins eine trügerische Sicherheit in Kauf. Wiederkehrend werden Fallberichte über verlängerte neuromuskuläre Blockaden nach Succinylcholinanwendung publiziert (Mangen et al. 2013; Cassel et al. 2014). Eine dänische Datenbank erfasst nicht nur die außergewöhnlich verlängerte Wirkdauer nach Muskelrelaxantienanwendung, sondern untersucht diese Patienten auch genotypisch. Sie konnten in diesem Zusammenhang wiederholt Mutationen des Gens, welches für die Butyrylcholinesterase codiert, nachweisen.

Butyrylcholinesterase hydrolysiert Succinylcholin und Mivacurium und ist damit für deren Abbau zuständig.

1.3. Komplikationen der starren Bronchoskopie

Iatrogene Trachealläsionen sind zwar rare, aber durchaus lebensbedrohliche Komplikationen. Bisher publizierte Daten beruhen auf retrospektiven Analysen, Fallberichten oder Fallserien (Minambres et al. 2009). Auf der Basis einer retrospektiven Auswertung wird die Inzidenz einer trachealen Verletzung während der orotrachealen Intubationen mit einem einlumigen Tubus mit 0,005% angegeben (Schneider et al. 2007). Die Inzidenz einer trachealen Läsion mit einem Doppellumentubus steigt auf 0,05% an.

Bei Verwendung eines starren Bronchoskops ist während einer Untersuchung mit einem Komplikationsrisiko um 0,1% zu rechnen. Hier sind in erster Linie Zahnschäden, Verletzungen der oropharyngealen Schleimhautregion und des tracheobronchialen Systems sowie Blutungen zu nennen (Welter und Hoffmann 2013; Kern et al. 2105).

Auch wenn iatrogene Trachealläsionen oder Rupturen äußerst seltene Komplikationen sind, sollte der Vorteil einer starren Bronchoskopie im Vergleich zu einer flexiblen Technik kritisch hinterfragt werden.

Es liegen keine vergleichenden Daten bzw. Studien vor, welche das Komplikationsrisiko zwischen starrer und flexibler Bronchoskopie benennen. Wahrscheinlich ist, dass die Verwendung eines starren Rohres ein höheres Verletzungsrisiko bergen kann als ein flexibles Bronchoskop. Durch Verzicht auf starre Instrumente und Einsatz eines flexiblen Bronchoskops könnte die Verletzungs- bzw. Perforationsgefahr der Trachea weiter reduziert werden.

1.4. Fragestellung

Es kann festgehalten werden, dass auch nach 120 Jahren medizintechnischer und pharmakologischer Entwicklung beide Systeme – die starre und die flexible Bronchoskopie – ihre Daseinsberechtigung haben. Die starre Technik ist nicht nur vitalen Notfallsituationen vorbehalten, sondern wird regelhaft diagnostisch und therapeutisch eingesetzt. Jeweils ein starres Rohr und Bronchoskop sollten an den Arbeitsplätzen vorgehalten werden, an denen flexibel bronchoskopiert wird.

Kommen starre Techniken zum Einsatz ist für die Dauer der Intervention eine vollständige Muskelrelaxation obligat.

Die HFJV stellt die suffiziente Oxygenierung des Patienten sicher und erlaubt Untersuchungszeiten von über 90 Minuten.

Auch nach der Relaxierung mit kurz- und mittellang wirksamen Präparaten kann ein PORC klinisch nicht sicher detektiert werden. Um Restblockaden und resultierende Komplikationen zu minimieren, ist es unumgänglich, routinemäßig ein NMT mit akzelerometrischer Messung zu verwenden. Vor einer Extubation ist nach Anwendung von Muskelrelaxantien eine Erholung der „TOF-Ratio“ auf $\geq 90\%$ heute lege artis.

Die Klinik für Thoraxchirurgie an der Dr. Horst-Schmidt-Klinik führte jährlich circa 2000 starre Bronchoskopien unter Verwendung des Muskelrelaxans Succinylcholin durch. Indikationen sind vorwiegend das Staging des Lungenkarzinoms, die Abklärung entzündlicher Prozesse, die präoperative Beurteilung der Operabilität, die postoperative Nachsorge und die Bronchialtoilette bei massivem Sekretverhalt. Aber

auch therapeutische Eingriffe wie z.B. laserchirurgische Abtragungen endoluminal wachsender Tumore und Stenteinlagen wurden bronchoskopisch durchgeführt.

Trotz eines insgesamt seit Jahren gut strukturierten und problemlosen operativen und anästhesiologischen Ablaufes traten nach der Prozedur unter Verwendung von Succinylcholin wiederholt postoperative Myalgien (POM) auf. Diese wurden von Patienten als schmerzhaft und als Dyskomfort empfunden. Operateure beklagten aufgrund der postoperativen Myalgien die eingeschränkte Mobilität ihrer Patienten. Auch die Durchführung atemtherapeutischer Übungen zur Pneumonieprophylaxe war dadurch subjektiv relevant betroffen.

In der vorgelegten Studie sollten folgende Fragen untersucht werden.

1. Kann Mivacurium als kurzwirksames NDMR für die Durchführung von starren Bronchoskopien eine Alternative zu Succinylcholin eingesetzt werden?
2. Bietet die Verwendung des kurzwirksamen Muskelrelaxans Mivacurium und dessen Antagonisierung klinische und / oder zeitliche Vorteile gegenüber dem bisherigen Verfahren?
3. Sind durch den Ersatz von Succinylcholin durch Mivacurium postoperative Myalgien und die daraus mutmaßlich resultierenden Einschränkungen vermeidbar?
4. Sind Differenzen bezüglich Untersuchungsdauer, Narkosezeiten, Intubations- und Untersuchungsbedingungen zwischen beiden Regimen auszumachen?

2 . Material und Methoden

Bei der klinischen Studie handelte es sich um eine prospektive, randomisierte, monozentrische und einfach verblindete Studie.

2.1. Ethikantrag

Der Ethikantrag wurde bei der medizinischen Ethikkommission der Ruprecht Karls Universität Heidelberg, der Medizinischen Fakultät Mannheim und der Universitätsklinik Mannheim eingereicht.

Das Aktenzeichen lautet: 2012-265AWB-MA.

2.2. Studienort und -design

Die Studie wurde in der Dr. Horst-Schmidt-Klinik Wiesbaden, Klinik für Anästhesie, Rettungsmedizin und Schmerztherapie durchgeführt.

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte per Losverfahren zu einer der zwei Studiengruppen (Mivacurium-Gruppe mit Antagonist vs. Succinylcholin-Gruppe). Hierfür befanden sich jeweils 60 Lose mit der Aufschrift „Succinylcholin“ bzw. „Mivacurium“ in einer Box. Die Lose wurden von einer zweiten Person nach Abschluss der Prämedikationsvisite und Studienaufklärung gezogen. Die Gruppe, welche Succinylcholin als Muskelrelaxans erhielt, stellte die Kontrollgruppe dar.

Bei einer Gesamtzahl von 120 Studienteilnehmern wurden 52 Patienten in die Succinylcholin-Gruppe und 48 Patienten in die Mivacurium-Gruppe eingeschlossen. Auf eine Mivacurium-Gruppe ohne Antagonisierung mit Neostigmin wurde aufgrund der Pharmakokinetik des Mivacuriums und der sicher längeren Spontanerholung der neuromuskulären Blockade verzichtet (Dudziak 2001).

20 Patienten wurden aus der Studie aufgrund unvollständiger Datensätze oder Rücktritt auf Patientenwunsch ausgeschlossen.

Die Verblindung sollte die Voreingenommenheit der Studienteilnehmer, aber auch des bronchoskopierenden Untersuchers ausschließen. Die Studienteilnehmer kannten bis zum Ende der Evaluationsperiode das verwendete Muskelrelaxans nicht. Auch der bronchoskopierende Untersucher hatte bis zur Freigabe der Untersuchung keinen diesbezüglichen Kontakt zum Studienteilnehmer, so dass Faszikulationen als Rückschluss für die Verwendung von Succinylcholin nicht erkannt werden konnten.

Die verwendeten Medikamente wurden durch das Anästhesie-Team (Anästhesist und Fachkrankenschwester für Anästhesie) vorbereitet und nach Studienprotokoll appliziert.

2.3. Studienkollektiv

In die Studie wurden aufklärungsfähige Patientinnen und Patienten ab dem achtzehnten Lebensjahr eingeschlossen, welche sich einer diagnostischen Bronchoskopie in der Klinik für Thoraxchirurgie unterziehen mussten.

Aus Datenschutzgründen wurden die gesamten Studienunterlagen in einem separaten und verschlossenen Schrank aufbewahrt.

Für die Teilnahme musste die schriftliche Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten nach erfolgtem Aufklärungsgespräch vorliegen.

2.4. Ausschlusskriterien

Wurden die o.g. Einschlusskriterien formal nicht erfüllt, war eine Teilnahme an der Studie nicht möglich.

Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Ausschluss durch den Untersucher der Klinik für Thoraxchirurgie
 - Rücktritt der Patientin / des Patienten aus der Studie zu jedem Zeitpunkt
 - Erweiterte Untersuchung während der Bronchoskopie (z.B. endobronchiale Ultraschalluntersuchung, Nadel- oder Zangenbiopsien, Laserabtragungen)
 - Schwangere bzw. stillende Mütter
 - Allergien gegen die verwendeten (Studien-) Medikamente
 - Kontraindikationen gegen die verwendeten (Studien-) Medikamente
- Ausgeschlossen wurden ebenfalls Patienten mit Asthma bronchiale. Die Verwendung von Neostigmin kann eine Bronchoobstruktion induzieren. Ebenso wurden Patienten mit einer Disposition für maligne Hyperthermie aufgrund des Einsatzes von Succinylcholin nicht zugelassen. Dasselbe galt für Studienteilnehmerinnen/-teilnehmer, welche Anwendungsbeschränkungen für Succinylcholin aufwiesen (Hyperkaliämie, vorbekannter Cholinesterasemangel, neuromuskulären Erkrankungen, Glaukom).

2.5. Studienablauf

2.5.1. Prestudy Phase

Diese Zeitperiode begann 24 Stunden vor der Untersuchung (Bronchoskopie) und beinhaltete die Prämedikationsvisite. Diese umfasste die Eigen- und Familienanamnese anhand eines standardisierten Fragebogens, die Medikamentenanamnese und die körperliche Untersuchung. Es wurden die Körpergröße, das Gewicht, die Vitalparameter, das metabolische Äquivalent (MET) und mit Hilfe des volumetrischen Atemtrainers (Voldyne 5000, Hudson RCI) die Vitalkapazität erhoben und dokumentiert.

Die studienspezifische Aufklärung und das Einholen der schriftlichen Einwilligung erfolgten durch den Studienarzt.

2.5.2. Instudy Phase

Dieser Zeitraum beinhaltete die Dauer vom Einschleusen in die Untersuchungsräume bis zum Verlassen des Aufwachraumes.

2.5.2.1. Vorbereitung und Überwachung

Für die anstehende diagnostische Bronchoskopie erhielten die Studienteilnehmer keine Prämedikation.

Für die Untersuchung wurden die Patientinnen bzw. Patienten auf einem OP-Tisch gelagert. Nach Prüfung der Patientenidentität, sowie Kontrolle der Nüchternheit und der Richtigkeit des Eingriffes wurde das Basismonitoring (3-Kanal-EKG, nicht-invasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie) angeschlossen. Nach Anlage einer peripheren Kanüle wurde der rechte Unterarm auf einer Armstütze in Supinationsstellung ausgelagert. Anschließend wurde die Stimulationselektrode im Verlauf des Nervus ulnaris angebracht und das Relaxometer angeschlossen. Der Arm wurde immobilisiert und die Finger der rechten Hand (D2 - D5) wurden in ausgestreckter Position mit einem Pflasterstreifen fixiert. Der Daumen blieb frei beweglich. Der Beschleunigungssensor wurde auf der Daumeninnenseite befestigt. Alle Kabel waren mit Schlaufen spannungsfrei angelegt. Aufgrund möglicher Bewegungsartefakte muss auf eine sorgfältige Immobilisierung geachtet werden.

Für die gesamte Dauer der Untersuchung wurde der Relaxationsgrad mithilfe des Nervenstimulators (Abb. 1) überwacht.

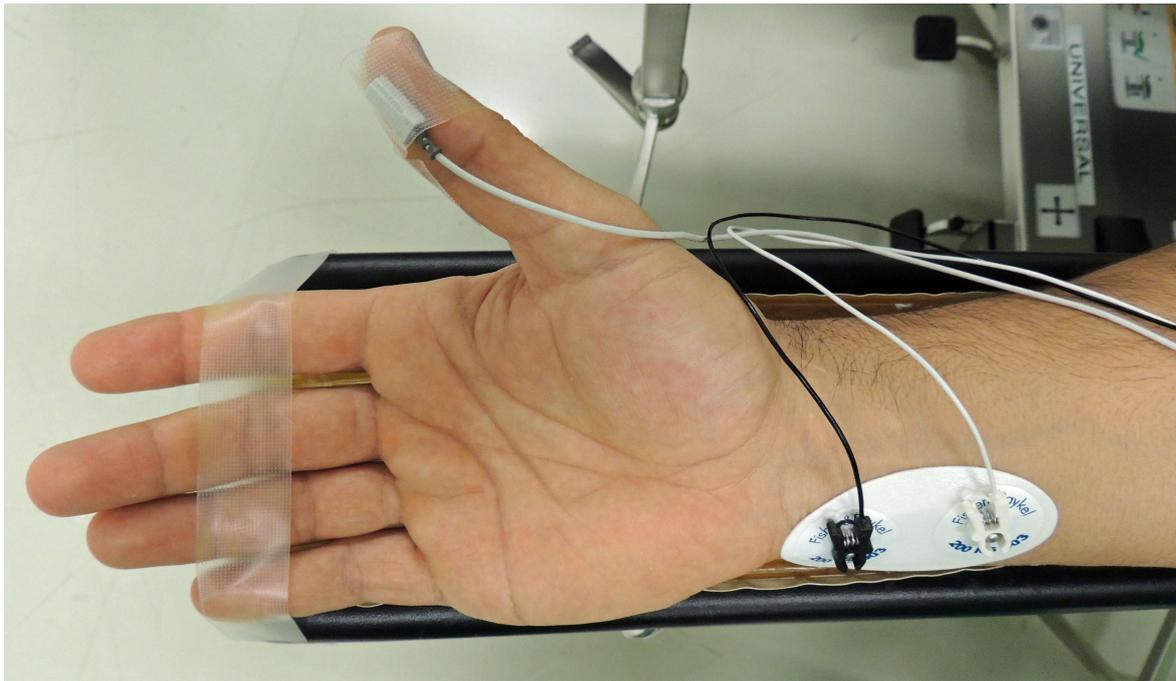


Abbildung 1. Handposition, Lagerung für Kalibrierung und Messung

2.5.2.2. Neuromuskuläre Überwachung

1996 wurden von einer internationalen Expertengruppe Forschungsstandards für pharmakodynamische Untersuchungen mit Muskelrelaxantien festgelegt. Da es zu wenige vergleichende Untersuchungen zwischen den damals etablierten Verfahren (Mechanomyographie (MMG) bzw. Elektromyographie (EMG)) und der Akzeleromyographie (AMG) gab, wurde dieses bereits klinisch genutzte Verfahren der neuromuskulären Überwachung in den ersten Empfehlungen nicht berücksichtigt. In den 2007 erschienenen überarbeiteten Empfehlungen wurde der Akzeleromyographie ein höherer Stellenwert eingeräumt. Das Verfahren wurde für die Forschung mit Muskelrelaxantien zugelassen und gleichzeitig festgelegt, wie es anzuwenden ist.

Für wissenschaftliche Zwecke wird in den Good Clinical Research Practice Guidelines (GCRP) (Fuchs-Buder 2007) gefordert, dass eingesetzte Relaxometer die „TOF-Ratio“ aus dem Quotienten T_4/T_1 berechnen. Dies ist aktuell mit den Geräten TOF-Guard und TOF-Watch[®] SX möglich. Für die neuromuskuläre Überwachung setzten wir das Modell TOF-Watch[®] SX der Firma Organon und Stimulationselektroden der Firma Fisher & Paykel (Modell 200NS003) ein. Vorteil vorkonfektionierter Stimulationselektroden ist sowohl die richtige Größe als auch der korrekte Abstand zwischen den Kontaktflächen.

Nach Einleitung der Narkose wurde der neuromuskuläre Stimulator beim nicht-relaxierten Patienten kalibriert. Hierfür verwendeten wir den Kalibrationsmodus „Cal 2“. Dieser ist werksseitig vorprogrammiert und erlaubt die Bestimmung der supramaximalen Stimulationsstromstärke sowie die Kalibration des Gerätes in einem Arbeitsschritt.

2.5.2.3. Narkoseinduktion und Aufrechterhaltung

Nach stattgehabter Präoxygenierung mit dichtsitzender Beatmungsmaske und reinem Sauerstoff erfolgte die Narkoseinduktion.

Diese und die Aufrechterhaltung wurden nach Studienprotokoll gewichtsadaptiert über TIVA-Pumpen vorgenommen. Verwendet wurde das idealisierte Körpergewicht nach Berechnung des Broca-Index ($m_{\text{norm}} = (I - 100\text{cm}) \text{ kg/cm}$). Die TIVA-Pumpen wurden gleichzeitig gestartet.

TIVA-Einstellungen für Remifentanyl:

- Konzentration: 50 µg/ml
- Induktionsdosis: 1,5 µg/kg KG
- Induktionszeit: 120 Sekunden
- Erhaltungsdosis: 0,4 µg/kg KG/min
- Bolus: 0,5 µg/kg KG

TIVA-Einstellungen für Propofol:

- Konzentration: 10 mg/ml
- Induktionsdosis: 2,0 mg/kg KG
- Induktionszeit: 120 Sekunden
- Erhaltungsdosis: 5 mg/kg KG/min
- Bolus: 0,3 mg/kg KG

Die Narkosetiefe wurde rein klinisch (Pupillenstatus, Lidreflex, Herzfrequenz und Blutdruck) durch den Anästhesisten beurteilt. Konnte eine suffiziente kontrollierte Beutel-Masken-Beatmung durchgeführt werden und waren vegetative Reaktionen nicht mehr auslösbar, wurde das nach Randomisierung zugeordnete Muskelrelaxans als Bolusinjektion appliziert.

In der Succinylcholin-Gruppe waren es 1,0 mg Succinylcholin pro Kilogramm des idealisierten Körpergewichtes nach Broca. In der Mivacurium-Gruppe entsprach die Dosierung von 0,08 mg Mivacurium der einfachen ED₉₅ und wurde pro Kilogramm des idealisierten Körpergewichtes appliziert. Die niedrige Dosierung für Mivacurium sollte eine rasche Erholung der neuromuskulären Blockade zur Folge haben.

Die Stärke der aufgetretenen Muskelfaszikulationen nach Succinylcholingabe wurde nach Mingus (Mingus et al. 1990) entsprechend der dargestellten Tabelle erfasst.

Tabelle 1: Stärke der Faszikulationen (nach Mingus)

Keine Faszikulationen	0
Feine Fingerspitzenbewegungen oder Bewegungen der Gesichtsmuskulatur	1
Geringe Faszikulationen von Stamm und oder Extremitäten	2
Ausgeprägte Faszikulationen von Stamm und Extremitäten	3

2.5.2.4. Starre Bronchoskopie

Die Freigabe für die Bronchoskopie erfolgte für den Untersucher nach ausreichender Relaxierung bei Erreichen eines „twitch“ $\leq 25\%$. Mit der Durchführung der starren Bronchoskopie waren unterschiedliche Kollegen der Klinik für Thoraxchirurgie beauftragt. Bei allen Untersuchern handelte es sich um erfahrene Kollegen mit langjähriger Expertise. Der Untersucher beurteilte bei der Intubation mit dem starren Rohr gleichzeitig die Intubationsbedingungen nach dem Copenhagen-Scoring-System (vorgeschlagen von Viby-Mogensen et al. 1996) (Tab. 2).

Tabelle 2: Copenhagen Intubationsscore (nach Viby-Mogensen)

Variable	Intubationsbedingungen		
	Klinisch akzeptabel		Klinisch nicht akzeptabel
	exzellent	gut	schlecht
Laryngoskopie			
Kieferrelaxation	vollständig	teilweise	schlecht
Laryngoskopiewiderstand	keiner	leicht	stark
Stimmbänder			
Stellung	abduziert	intermediär	geschlossen
Bewegung	keine	vorhanden	schließend
Reaktion auf Intubation			
Extremitätenbewegung	keine	leicht	stark
Husten	kein	leicht	anhaltend

Um eine Vergleichbarkeit zeitlicher Zusammenhänge zu haben, wurden folgende Zeiten dokumentiert.

- **Einleitung** = Zeit vom Start der TIVA-Pumpen bis zum Beginn der neuromuskulären Kalibrierung
- **Freigabe** = Zeit zwischen der Injektion des Muskelrelaxans bis zum Erreichen eines „twitch“ $\leq 25\%$
- **Bronchoskopiedauer** = Zeit zwischen erfolgter Freigabe und Ende der Bronchoskopie
- **Erholung der neuromuskulären Blockade**
 - für Succinylcholin = Zeit zwischen Ende der BRSK bis „twitch“ $\geq 90\%$
 - für Mivacurium = Zeit zwischen Ende der BRSK, Antagonisierung und Abwarten bis „twitch“ $\geq 90\%$
- **Einsetzen der Spontanatmung** = Zeit zwischen Start der TIVA Pumpen und Einsetzen der Spontanatmung
- **Gesamtdauer** = Zeit zwischen Start der TIVA-Pumpen und Beginn der Spontanatmung

2.5.2.5. Antagonisierung von Mivacurium

Wie bereits in Abschnitt 1.2.3. näher beschrieben, können NDMR wie Mivacurium antagonisiert werden. Bei der Antagonisierung macht man sich ihre kompetitive Bindung an den Acetylcholinrezeptor zu Nutze. Ist eine beginnende spontane Erholung der neuromuskulären Blockade zu verzeichnen („TOF-Ratio“ $\geq 25\%$), kann zur Beschleunigung der neuromuskulären Erholung die Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren wie Neostigmin oder Physostigmin erfolgen. Hohe Konzentrationen von Acetylcholin wiederum haben systemische Nebenwirkungen (Bronchospasmus, Mydriasis, Hypersalivation, Bradykardie, gesteigerte Darmmotilität und abdominelle Krämpfe). Diese Nebenwirkungen können durch die Gabe eines Parasympatholytikums (z.B. Atropin oder Glykopyrronium) gedämpft werden.

In unserer Studie erfolgte die Antagonisierung von Mivacurium ab einer „TOF-Ratio“ von $\geq 25\%$. Hierfür verwendeten wir als Einmalgabe Neostigmin in einer Dosierung von 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und Atropin in einer Dosierung von 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Beide Dosierungen bezogen sich auf das idealisierte Körpergewicht.

2.5.2.6. Narkoseausleitung

Nach Beendigung der Bronchoskopie wurde für das Anästhesieende eine Erholung der neuromuskulären Blockade auf einen „twitch“ $\geq 90\%$ gefordert.

2.5.3. Poststudy Phase

Die poststudy Phase begann mit der Entlassung des Patienten aus dem Aufwachraum und erstreckte sich über die ersten drei postinterventionellen Tage. In dieser Zeit erfolgte die Evaluation über einen Fragebogen, welcher den Patientinnen bzw. den Patienten ausgehändigt wurde. Der Fragebogen war in unterschiedliche Themenkomplexe gegliedert.

Ein Komplex fragte nach der postinterventionellen Heiserkeit. Die Ausprägung der Heiserkeit konnte in vier Stufen eingeteilt werden, wobei „null“ einer fehlenden Heiserkeit gleichkam und „vier“ einer Aphonie gleichgesetzt wurde.

Im nächsten Komplex wurden etwaige Halsschmerzen abgefragt und ebenfalls einer vierstufigen Einteilung zugeordnet.

Die Fragenkomplexe 5. und 6. des Evaluationsbogens erfassten aufgetretene Myalgien (Skala zur Beurteilung von Myalgien nach White 1962) und daraus

resultierende Bewegungseinschränkungen. Zur Beantwortung war auch hier eine graduelle Einteilung möglich.

Im einem weiteren Komplex erfassten wir mit Hilfe eines volumetrischen Atemtrainers (Voldyne 5000) die Vitalkapazität (VC) während atemtherapeutischer Übungen.

Während der poststudy Phase berichteten Studienteilnehmer der Mivacurium-Gruppe über postinterventionelle krampfartige abdominelle Beschwerden. Aufgrund dieser Beobachtung wurde im Verlauf der Studie der Fragebogen um die Frage nach abdominellen Beschwerden erweitert. Es stand „ja“ oder „nein“ als Antwortmöglichkeit zur Verfügung. Wurde die Frage bejaht, erfolgte jedoch keine weitere Unterteilung.

2.6. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Statistikprogramm SPSS® (SPSS Version 12 für Windows; SPSS Inc., Chicago Illinois, USA) vorgenommen.

Für die deskriptive Auswertung nominal skaliertes Merkmale wurden Häufigkeitstabellen erstellt mit Angabe der Anzahl. Ordinal skalierte Merkmale wurden mittels der statistischen Kennzahlen Median, 25. und 75. Perzentil beschrieben. Für normalverteilte metrisch skalierte Daten wurden der arithmetische Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Für die explorative Auswertung nominal skaliertes Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und für ordinal skalierte Parameter der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die Ergebnisse wurden als signifikant angesehen, wenn der p-Wert $< 0,05$ war und als sehr signifikant, wenn der p-Wert $< 0,01$ war.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten

In die klinische prospektive Studie wurden insgesamt 120 Patienten randomisiert, wovon n = 100 Patienten eingeschlossen wurden. Davon waren n = 48 in der Mivacurium-Gruppe und n = 52 in der Succinylcholin-Gruppe.

20 Patienten wurden aufgrund freiwilligen Austrittes aus der Studie, einer kurzfristigen Änderung der geplanten Untersuchung (z.B. endobronchiale Ultraschalluntersuchung, Probenentnahme, Laserabtragung, usw.) oder unvollständiger Datensätze ausgeschlossen.

Beide Gruppen waren in der Alters-, der Geschlechterverteilung und der ASA-Klassifikation gleich (Tab. 3).

Tab. 3: Demografische Daten

	Succinylcholin n=52	Mivacurium n=48
Alter (Jahre)	64,6 ± 8,63	60,6 ± 10,3
Geschlecht (m/w)	40 / 12	31 / 17
ASA Klassifikation (1/2/3/4)	0 / 15 / 32 / 5	0 / 10 / 32 / 6

3.2. Zeiten

3.2.1. Einleitung

In der Mivacurium-Gruppe dauerte es 161,57 ± 39,93 Sekunden, in der Succinylcholin-Gruppe 160,23 ± 26,75 Sekunden bis zur Kalibrierung des Nervenstimulators. Die Zeitspanne von Beginn der Narkoseinduktion bis zur Kalibrierung des neuromuskulären Monitorings unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (p = 0,843).

3.2.2. Freigabe

Bei Erreichen eines „twitch“ $\leq 25\%$ erfolgte die Freigabe zur Bronchoskopie.

In der Succinylcholin-Gruppe wurde die Freigabe nach $65,88 \pm 34,10$ Sekunden erteilt, in der Mivacurium-Gruppe nach $186,15 \pm 69,87$ Sekunden. Hier unterschieden sich die Gruppen hochsignifikant voneinander ($p < 0,001$) (Abb. 2).

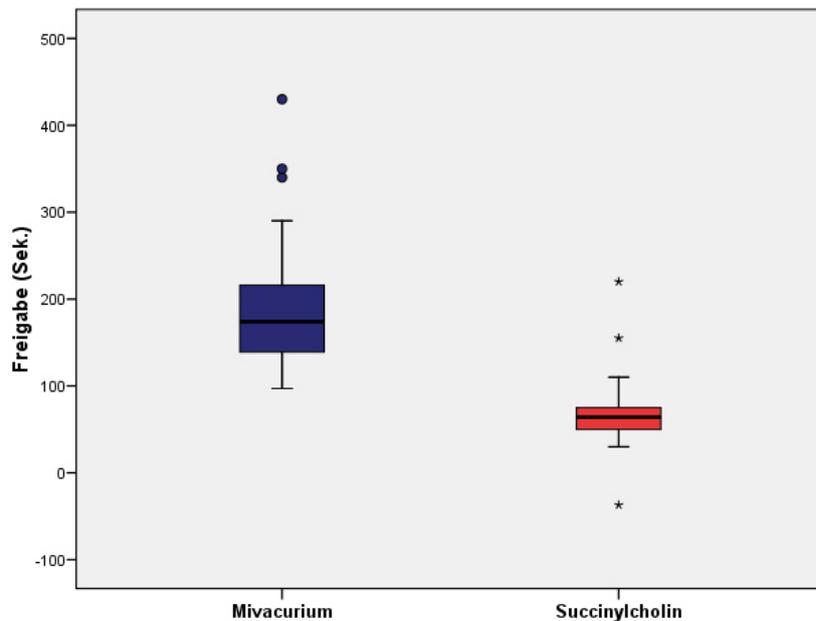


Abb. 2: Freigabe zur Bronchoskopie

3.2.3. Bronchoskopiedauer

In der Mivacurium-Gruppe dauerten die Bronchoskopien $294,44 \pm 321,01$ Sekunden, in der Succinylcholin-Gruppe $260,42 \pm 176,50$ Sekunden. Die Untersuchungsdauer ist zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,546$) different.

3.2.4. Erholung der neuromuskulären Blockade

In der Succinylcholin-Gruppe dauerte die Spontanerholung (Ende der BRSK bis „twitch“ $\geq 90\%$) $238,67 \pm 221,35$ Sekunden. In der Mivacurium-Gruppe dauerte es nach Antagonisierung hingegen $924,43 \pm 425,73$ Sekunden bis der „twitch“ $\geq 90\%$ war. Es liegt ein hochsignifikanter Unterschied mit $p < 0,001$ vor (Abb. 3).

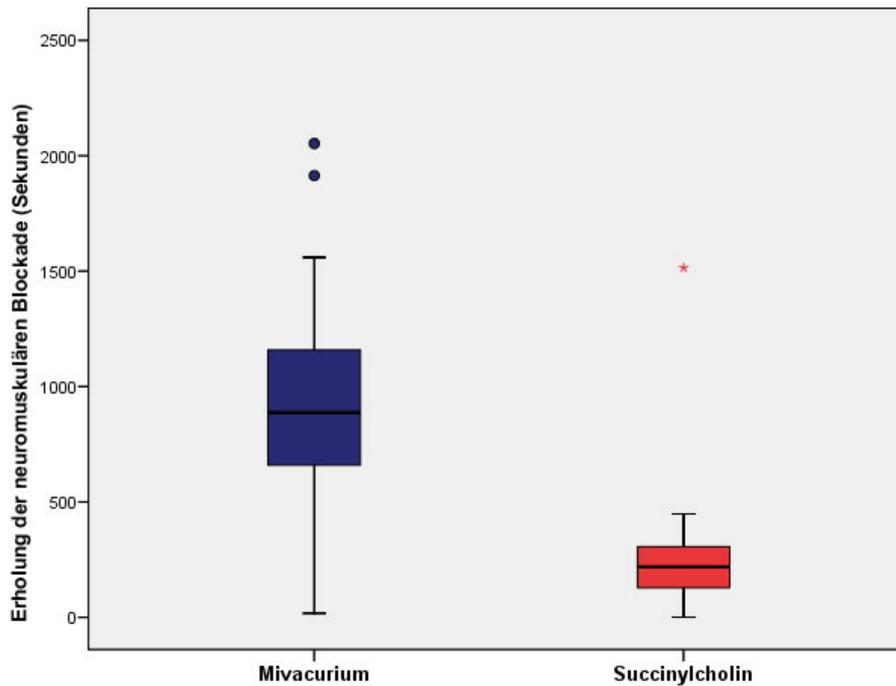


Abb. 3: Erholung der neuromuskulären Blockade

3.2.5. Einsetzen der Spontanatmung

In der Succinylcholin-Gruppe setzte die Spontanatmung nach $14,4 \pm 5,7$ Minuten ($861,69 \pm 341,17$ Sekunden) ein. In der Mivacurium-Gruppe dauerte es $22,8 \pm 7,25$ Minuten ($1369,08 \pm 435,39$ Sekunden) bis die Patienten spontan atmeten.

Die Dauer bis zum Einsetzen der Spontanatmung ist im Gruppenvergleich mit $p < 0,001$ hochsignifikant (Abb. 4).

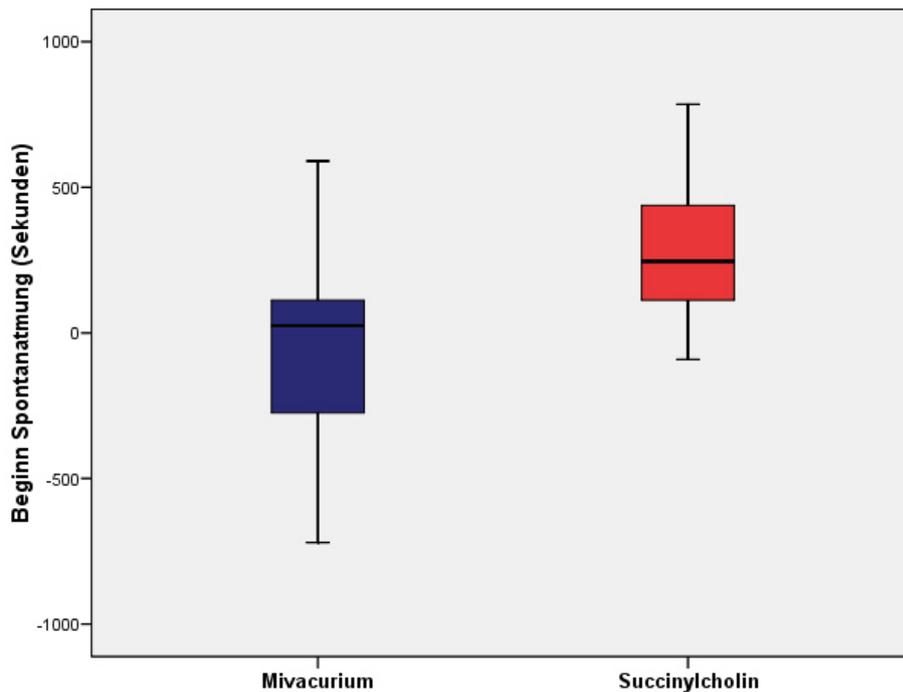


Abb. 4: Einsetzen der Spontanatmung

3.2.6. Gesamtdauer

In der Mivacurium-Gruppe betrug die Gesamtdauer (Zeit zwischen Start der TIVA Pumpen bis Beginn der Spontanatmung) $23,8 \pm 6,67$ Minuten ($1430,21 \pm 400,49$ Sekunden). Dagegen betrug die Gesamtdauer in der Succinylcholin-Gruppe $9,82 \pm 4,37$ Minuten ($589,00 \pm 262,28$ Sekunden). Im Vergleich der Gesamtuntersuchungsdauer zeigte sich mit $p < 0,001$ ein hochsignifikantes Ergebnis zwischen beiden Gruppen (Abb. 5).

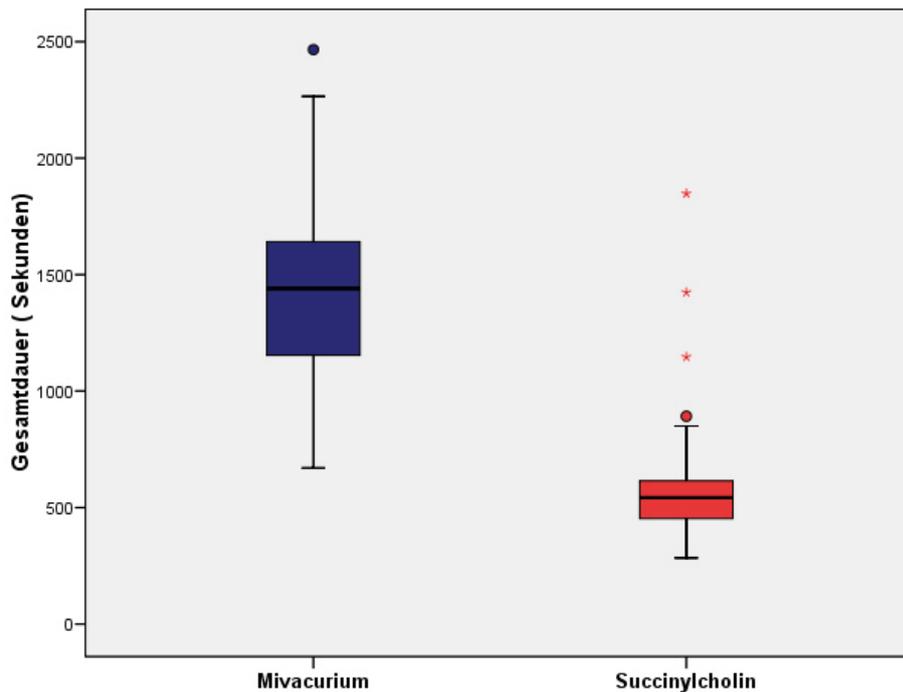


Abb. 5: Gesamtdauer

3.3. Faszikulationen

Von 52 Probanden der Succinylcholin-Gruppe hatten 50% (26 Probanden) „keine“, 11,5% (6 Probanden) „leichte“, 15,4% (8 Probanden) „mäßige“ und 23,1% (12 Probanden) „starke“ Faszikulationen nach Applikation von Succinylcholin.

In der Mivacurium-Gruppe traten nach Applikation des Relaxans keine Muskelfaszikulationen auf (Abb. 6).

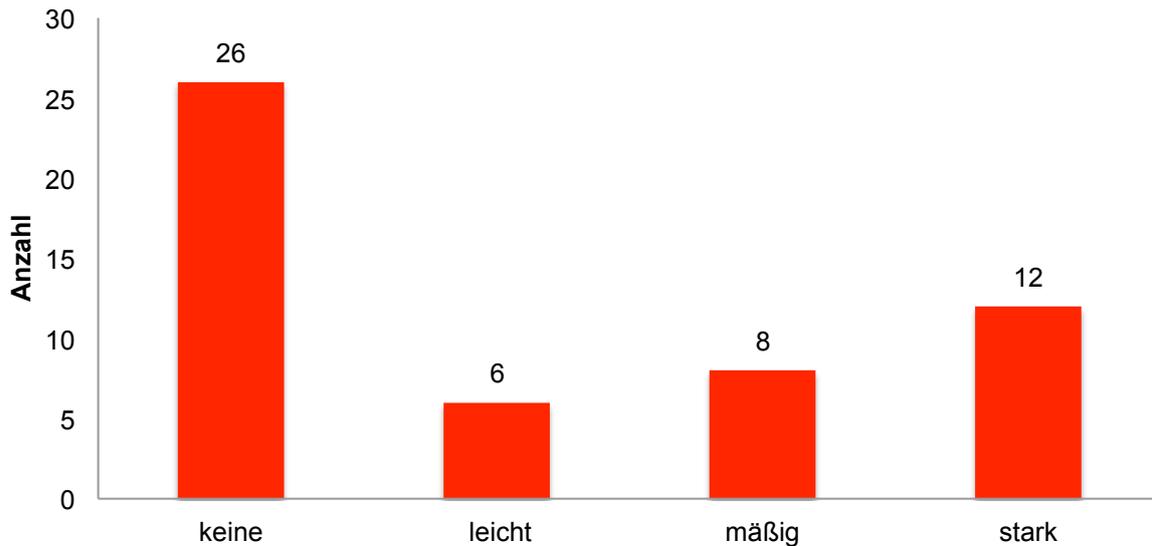


Abb. 6: Faszikulationen in der Succinylcholin-Gruppe

3.4. Intubationsbedingungen

Alle Patienten der Studie konnten mit einem starren Bronchoskop durch den Untersucher intubiert werden.

Bezüglich der Qualität der Intubationsbedingungen war im Gruppenvergleich zwischen der Succinylcholin- und der Mivacurium-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p = 0,725$) feststellbar (Tab. 4).

Tab. 4: Gruppenvergleich, Copenhagen-Intubations-Score nach Viby-Mogensen

Intubationsbedingungen	Succinylcholin n=52	Mivacurium n=48
exzellent	26	22
gut	20	22
schlecht	6	4
akzeptabel	46	44
nicht akzeptabel	6	4

3.4.1. Kieferrelaxation

In der Succinylcholin-Gruppe hatten 92,3% eine vollständige Kieferrelaxation vs. 95,7% in der Mivacurium-Gruppe. 3,8% der Probanden der Succinylcholin-Gruppe zeigten eine teilweise vorhandene Kieferrelaxation vs. 4,3% in der Mivacurium-Gruppe. In der Succinylcholin-Gruppe hatten 3,8% eine schlechte Kieferrelaxation, hingegen 0% in der Mivacurium-Gruppe. Vergleicht man die Kieferrelaxation beider Gruppen miteinander zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,397$) (Abb. 7).

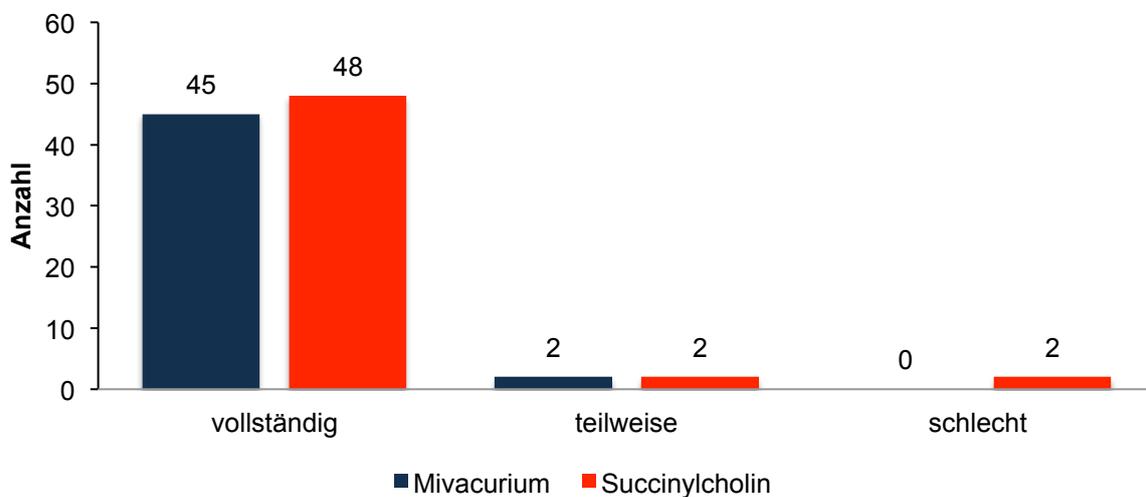


Abb. 7: Kieferrelaxation, Copenhagen-Intubations-Score nach Viby-Mogensen

3.4.2. Laryngoskopiewiderstand

Bei 86,5% der Probanden der Succinylcholin-Gruppe konnte „kein“ Laryngoskopiewiderstand festgestellt werden vs. 83,0% in der Mivacurium-Gruppe. Ein „leichter“ Widerstand bei der Laryngoskopie war bei 11,5% der Probanden der Succinylcholin-Gruppe zu verzeichnen vs. 17,0% in der Mivacurium-Gruppe. Ein „starker“ Laryngoskopiewiderstand war nur bei 1,9% der Probanden der Succinylcholin-Gruppe zu verzeichnen. In der Mivacurium-Gruppe trat ein „starker“ Laryngoskopiewiderstand nicht auf. Im Gruppenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,481$) zwischen den Studiengruppen (Abb. 8).

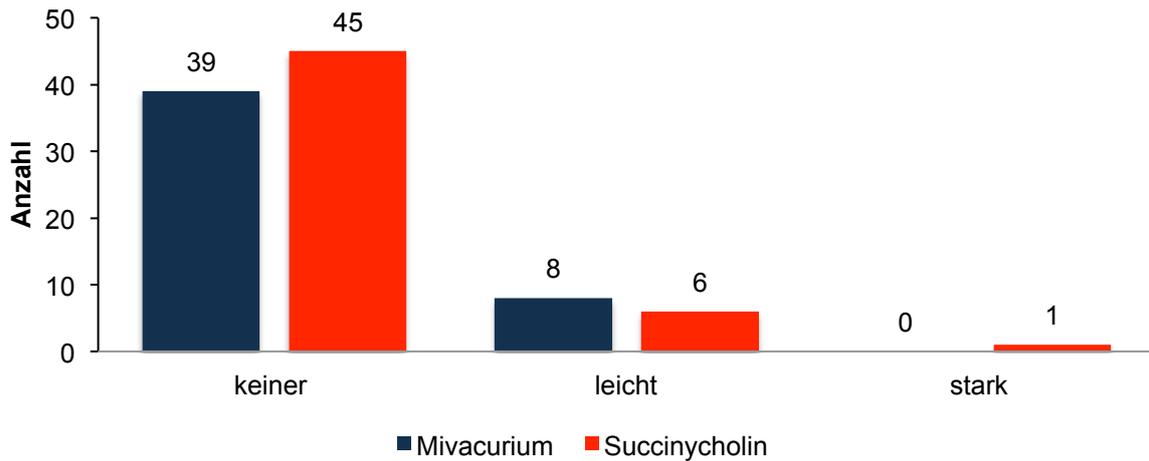


Abb. 8: Laryngoskopiewiderstand

3.4.3. Stimmbandstellung

Eine „abduzierte“ Stimmbandstellung fand sich zum Zeitpunkt der Laryngoskopie bei 84,6% der Probanden der Succinylcholin-Gruppe vs. 80,9% der Mivacurium-Gruppe. Eine „intermediäre“ Stellung der Stimmbänder war bei 11,5% in der Succinylcholin-Gruppe vorhanden vs. 17,0% in der Mivacurium-Gruppe. 2 Probanden der Succinylcholin-Gruppe hatten eine geschlossene Stimmbandstellung was 3,8% entspricht vs. 1 Probanden in der Mivacurium-Gruppe was 2,1% entspricht. Der Vergleich beider Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,668$) in Bezug auf die Stimmbandstellung nach Relaxation (Abb. 9).

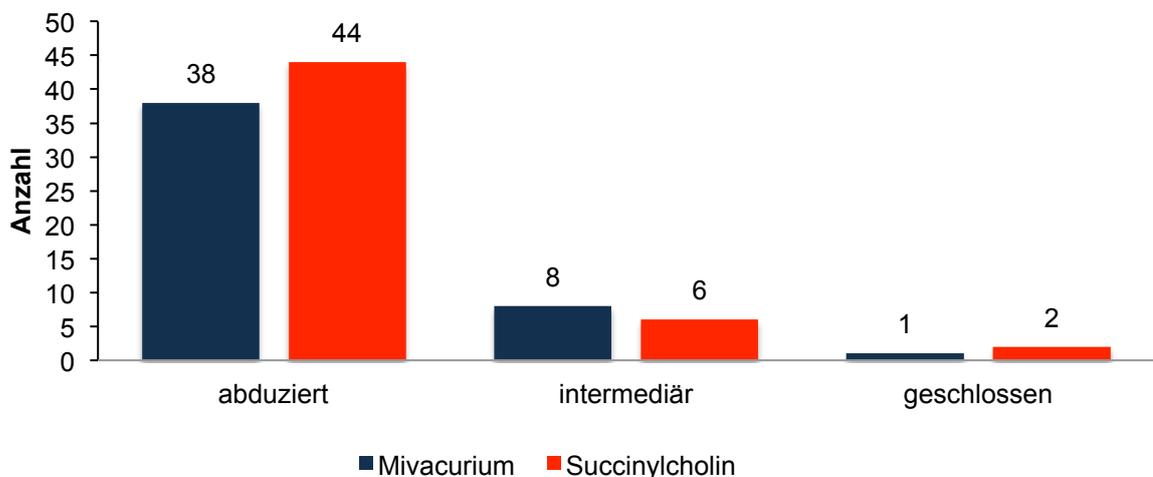


Abb. 9: Stimmbandstellung

3.4.4. Stimmbandbewegung

In der Succinylcholin-Gruppe zeigten 94,2% der Probanden „keine“ Stimmbandbewegung vs. 83,0% in der Mivacurium-Gruppe. Bewegungen der Stimmbänder waren bei 5,8% der Probanden der Succinylcholin-Gruppe vorhanden vs. 14,9% der Mivacurium-Gruppe. Lediglich 1 Proband der Mivacurium-Gruppe zeigte eine schließende Stimmbandbewegung (= 2,1% des Gruppenkollektivs). In Bezug auf die Stimmbandbewegung besteht zwischen der Succinylcholin- und Mivacurium-Gruppe kein signifikanter Unterschied ($p = 0,174$) (Abb. 10).

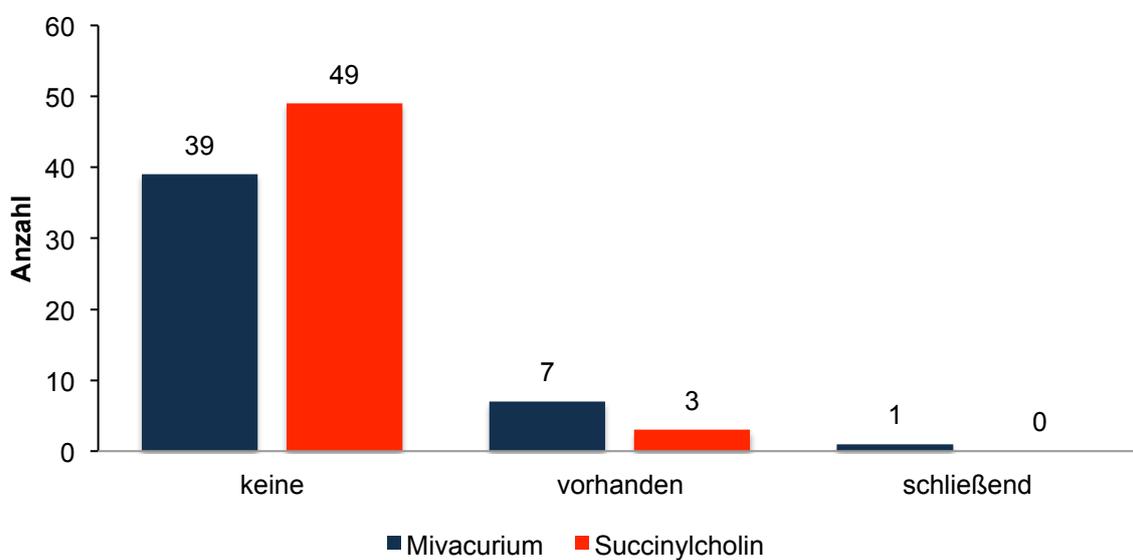


Abb. 10: Stimmbandbewegung

3.5. Postoperative Evaluation

3.5.1. Postoperative Heiserkeit

Der Vergleich beider Studiengruppen zeigte in Bezug auf die postinterventionelle Heiserkeit zu keinem Untersuchungszeitpunkt (weder nach 12, 24 oder 36 Stunden) einen signifikanten Unterschied. Die postoperative Evaluation erbrachte folgende Ergebnisse: Für das 12h-Intervall $p = 0,249$, für das 24h-Intervall $p = 0,486$ und für das 36h-Intervall $p = 0,487$ (Abb. 11-13).

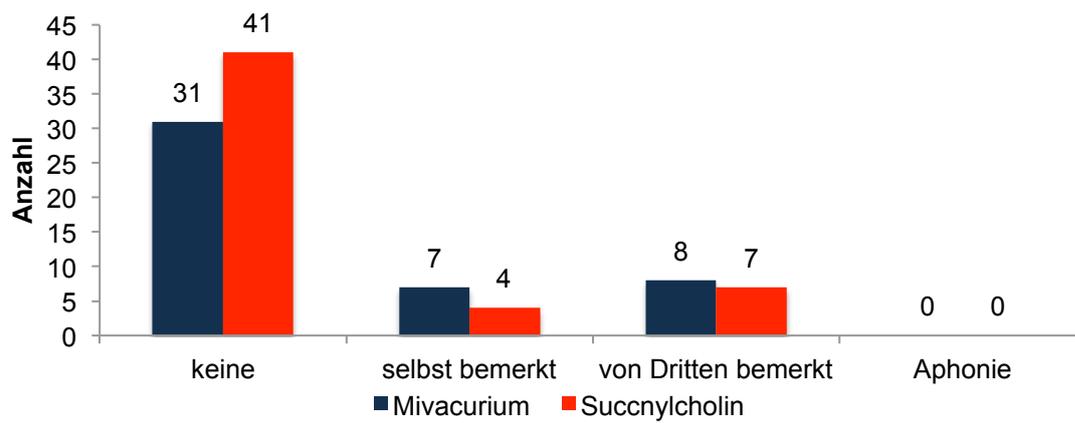


Abb. 11: postoperative Heiserkeit (12h-Intervall)

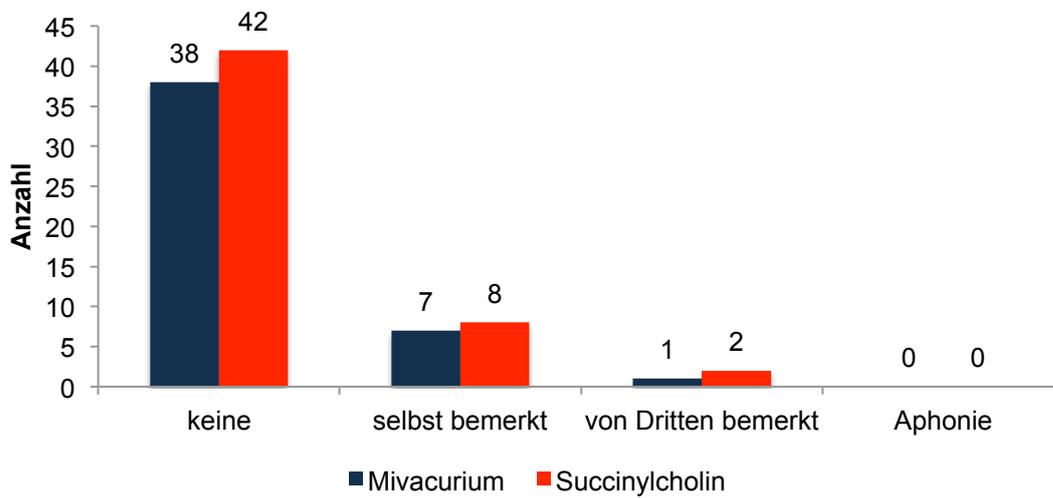


Abb. 12: postoperative Heiserkeit (24h-Intervall)

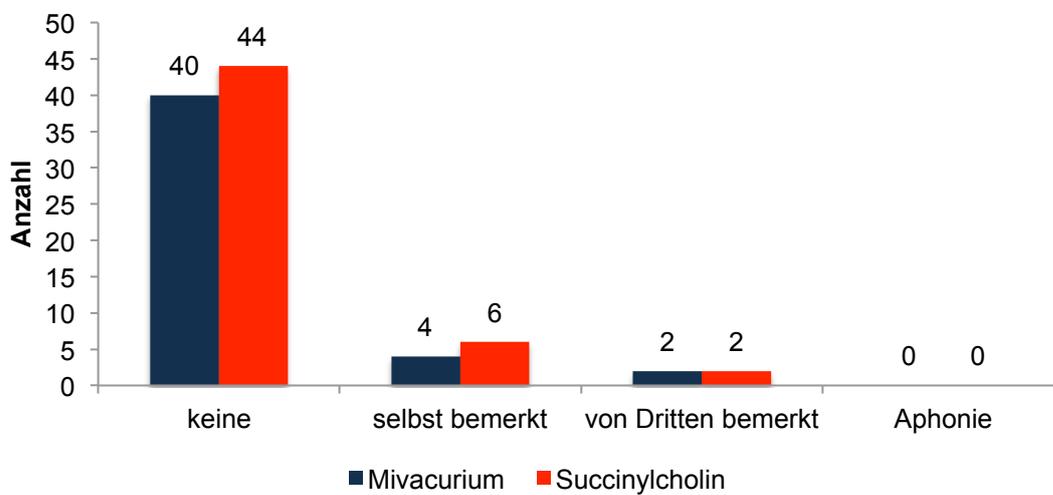


Abb. 13: postoperative Heiserkeit (36h-Intervall)

3.5.2. Postoperative Halsschmerzen

Postoperative Halsschmerzen traten in keiner der beiden Studiengruppen signifikant häufiger auf (Abb. 14-16).

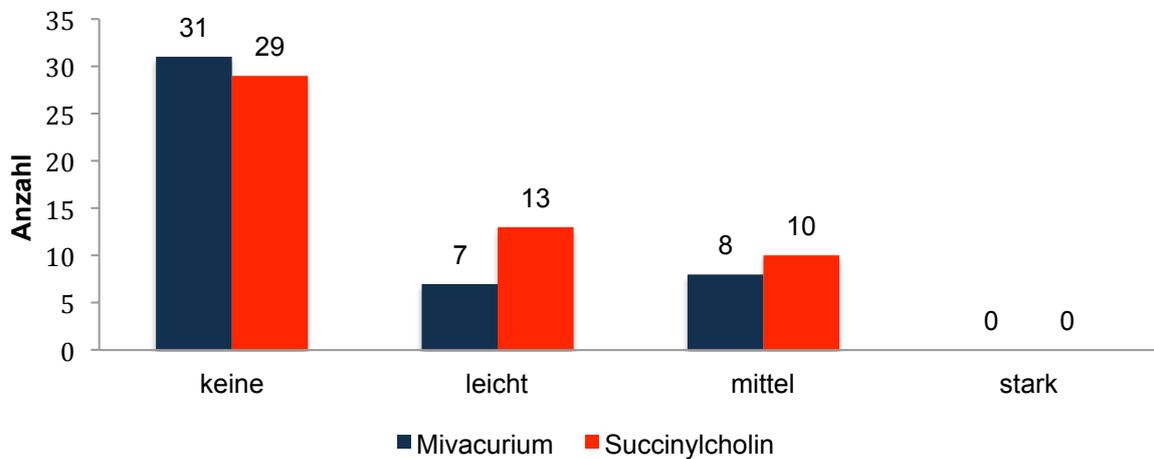


Abb. 14: postoperative Halsschmerzen (12h-Intervall)

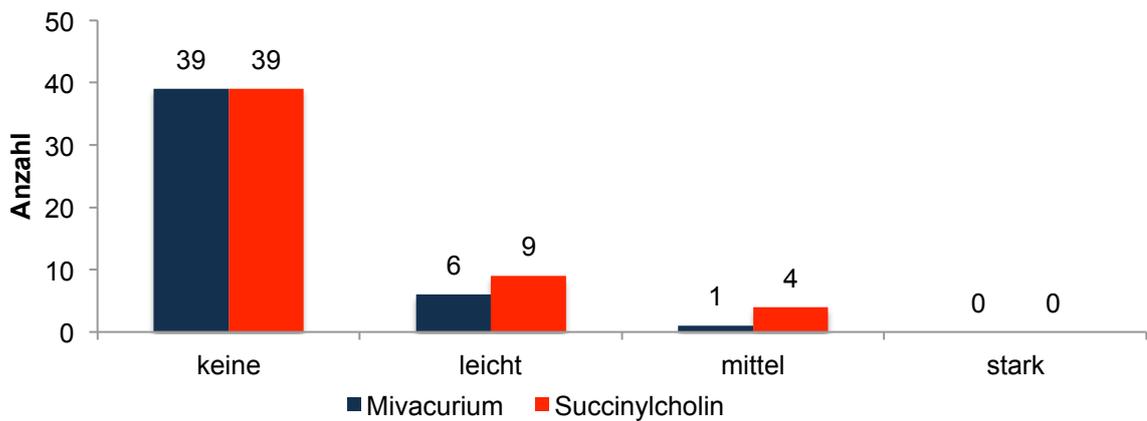


Abb. 15: postoperative Halsschmerzen (24h-Intervall)

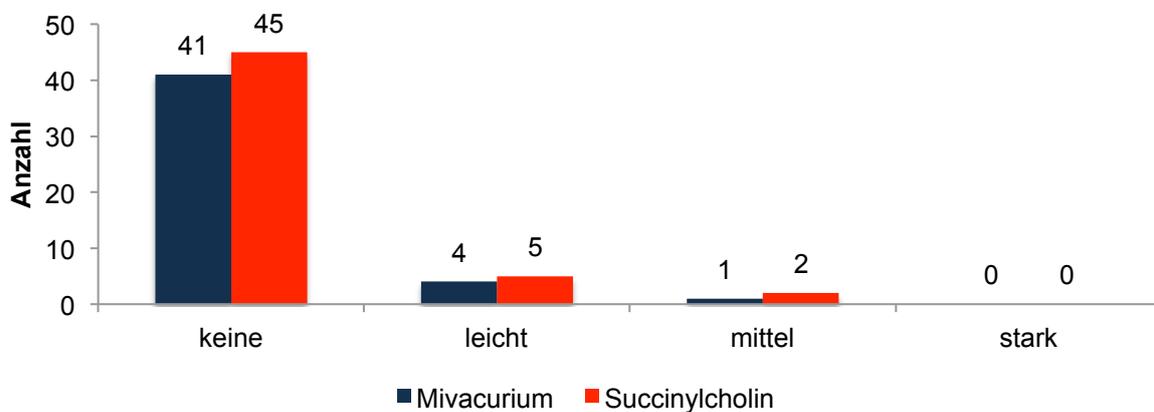


Abb. 16: postoperative Halsschmerzen (36h-Intervall)

3.5.3. Postoperative Myalgien (POM)

Die Erhebung postoperativer Myalgien erfolgte im 12-, 24- und 36-Stundenintervall.

Im 12h-Intervall (Abb. 17) gaben 80% der Patienten in der Succinylcholin-Gruppe und 66% in der Mivacurium-Gruppe keine POM an. Beidseitige Myalgien bemerkten 13 Patienten in der Mivacurium-Gruppe und 8 Patienten in der Succinylcholin-Gruppe.

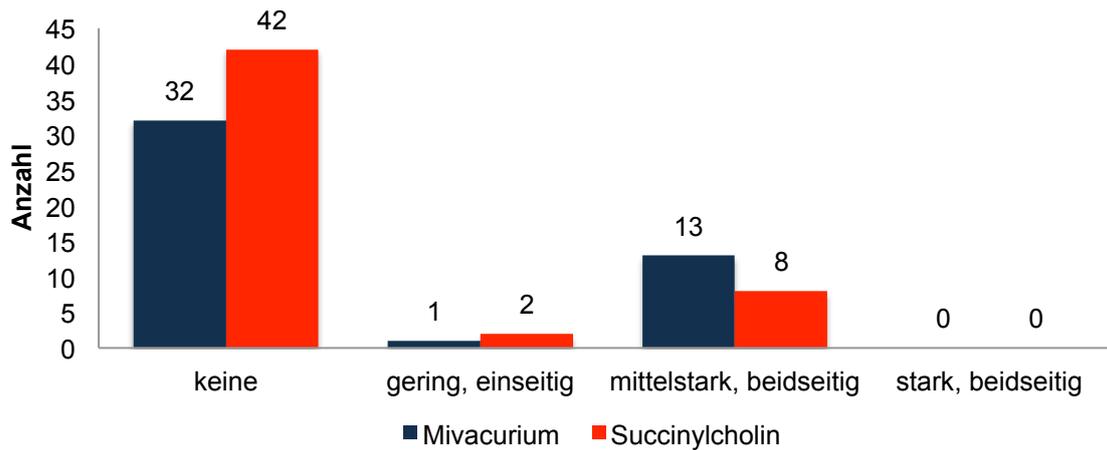


Abb. 17: Postoperative Myalgien (24h-Intervall)

Im 24h-Intervall (Abb. 18) gaben 77% der Patienten in der Succinylcholin-Gruppe und knapp 92% der Patienten in der Mivacurium-Gruppe keine POM an. Beidseitige mittelstarke Myalgien gaben nur noch 7 Patienten aus der Succinylcholin-Gruppe an.

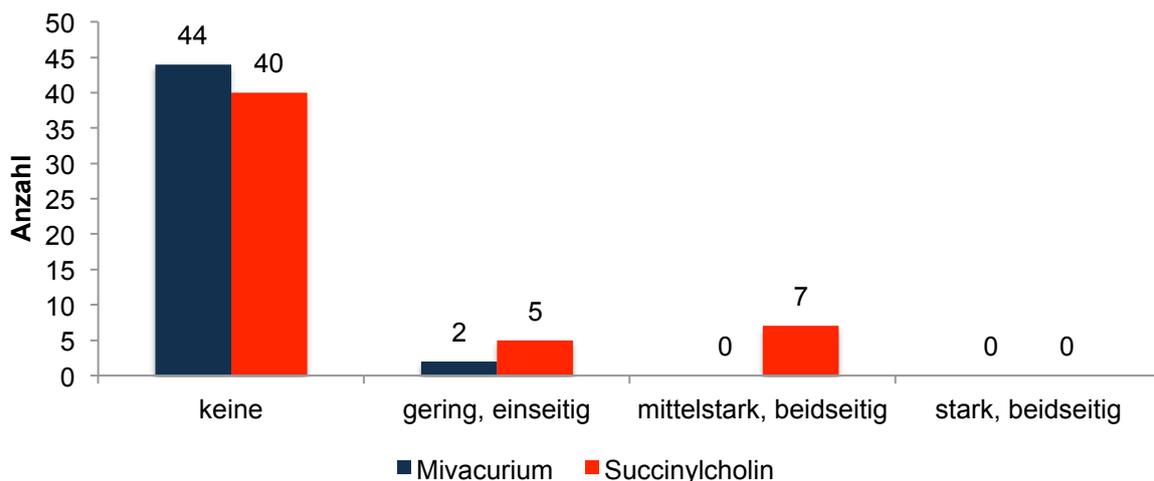


Abb. 18: Postoperative Myalgien (24h-Intervall)

Im 36h-Intervall verneinten 80% der Patienten in der Succinylcholin-Gruppe und knapp 92% derer in der Mivacurium-Gruppe postoperative Myalgien.

3.5.4. Volumetrische Atemübungen (Coachvolumen)

Im Vergleich zwischen den präoperativen volumetrischen Atemübungen (Coachvolumen) und den postinterventionellen Messungen nach 12h, 24h und 36h in der jeweiligen Studiengruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abb. 19). Auch im Gruppenvergleich bestand kein signifikanter Unterschied.

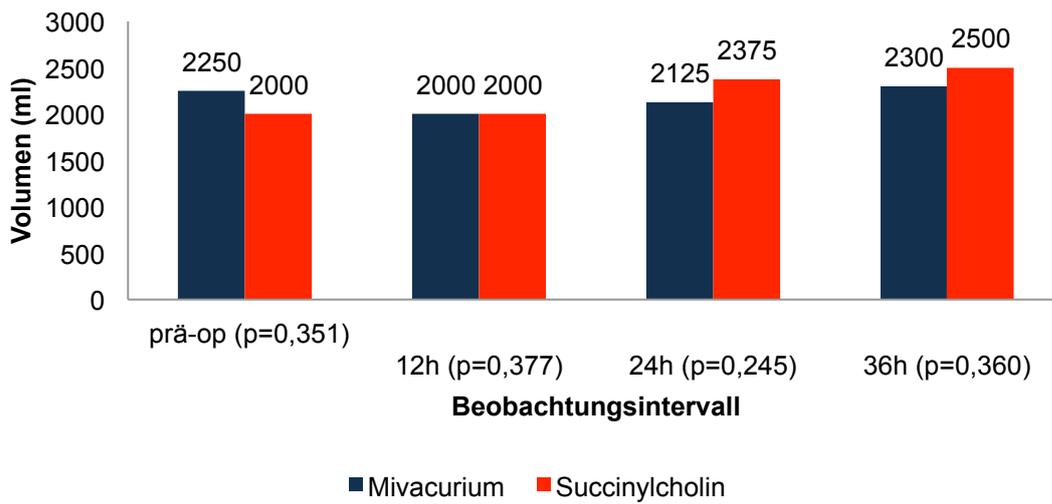


Abb. 19: Coachvolumen gemessen mit Voldyne 5000

4. Diskussion

4.1. Relaxantien

In der vorliegenden Studie wurden für relaxierungsrelevante Kurzeingriffe zwei Muskelrelaxantien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus, Pharmakodynamik- und Kinetik verglichen. Aufgrund der Kürze des Eingriffs wurde für Mivacurium die einfache ED₉₅ verwendet, für Succinylcholin die klinisch übliche Dosierung von 1 mg/kg eingesetzt. Aufgrund der zu erwartenden längeren Wirkdauer wurde nach Mivacuriumapplikation mit Neostigmin antagonisiert.

Beide Studiengruppen waren in der Alters- und der ASA-Klassifikation gleich.

In der vorliegenden Arbeit ist die Geschlechterverteilung zwischen Männern und Frauen 2,4 : 1. Diese Verteilung deckt sich annähernd mit der Neuerkrankungsrate des Bronchialkarzinoms, welche ein Verhältnis Männer zu Frauen von 3 : 1 zeigt.

Starre Bronchoskopien müssen in Vollnarkose und unter vollständiger Muskelrelaxation durchgeführt werden. Für die Relaxierung wurde bisher in unserer Klinik Succinylcholin als Standardrelaxans eingesetzt. Das Nebenwirkungsprofil und die Anwendungseinschränkungen von Succinylcholin sind jedoch relevant sowie limitierend und erforderten die Suche nach einem alternativen Präparat.

Aufgrund der Kürze des Eingriffes fiel die Wahl auf das kurzwirksame, nicht-depolarisierende Präparat Mivacurium.

Liegen Kontraindikationen (Hyperkaliämie, Disposition für maligne Hyperthermie, Immobilisation oder neurologische Affektionen) für Succinylcholin vor, aber auch um POM zu vermeiden, wird Mivacurium aufgrund seiner Pharmakokinetik als geeignete Alternative angesehen (Fredmann et al. 1994; Heinke et al. 2010; Grundmann et al. 2013). Dies gilt nicht nur für Kurzeingriffe wie den starren Bronchoskopien, sondern auch für ambulante zahnärztliche Eingriffe (Deehan et al. 2000) und die Elektrokrampftherapie (Fredman et al. 1994; Grundmann und Oest 2007; Grundmann et al. 2013).

Wie alle NDMR verursacht Mivacurium im Vergleich zu Succinylcholin keine initiale Depolarisation der Muskelzellen. Aufgrund fehlender Muskelkontraktionen und Faszikulationen sollte auch keine POM induziert werden (Deehan et al. 2000). Mögliche Nebenwirkungen wie Hautrötungen, Urtikaria, Bronchospasmus oder Hypotonien nach Mivacuriuminjektion sind meist dosisabhängig und durch die Histaminliberation bedingt.

Sonst zeigt das Präparat in niedriger Dosierung ($ED_{95} = 0,08 \text{ mg/kg KG}$) keine relevanten Herzkreislaufbeeinträchtigungen (Fredmann et al. 1994).

Savarese et al. führten 1988 (Savarese et al. 1988) an 72 Patienten der ASA-Klassifikation I und II eine Dosisfindungsstudie für Mivacurium durch. In einer Titrationsreihe untersuchten sie Intubationsdosierungen von $0,03 \text{ mg/kg}$ bis $0,3 \text{ mg/kg}$ und berechneten anhand ihrer Ergebnisse eine ED_{95} von $0,08 \text{ mg/kg}$. Auch die Dauer der Spontanerholung der neuromuskulären Blockade wurde in Abhängigkeit der applizierten Mivacuriumdosierung untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass durch eine Erhöhung der Intubationsdosierung zwar die Anschlagszeit reduziert werden konnte, sich aber dadurch die Dauer der spontanen Erholung signifikant verlängerte. Bei einer Intubationsdosierung von $0,07 \text{ mg/kg}$ konnte die Intubation erst nach $4,2 \pm 0,3$ Minuten erfolgen. Die Intubation konnte nach Applikation von $0,1 \text{ mg/kg}$ Mivacurium nach $3,8 \pm 0,5$ Minuten, nach Applikation von $0,2 \text{ mg/kg}$ nach $2,5 \pm 0,3$ Minuten und nach Applikation von $0,3 \text{ mg/kg}$ bereits nach $1,9 \pm 0,3$ Minuten erfolgen.

Hingegen zeigten sich dosisabhängig folgende Zeitintervalle für die Spontanerholung bis zu einer „TOF-Ratio“ von 95%. Nach $0,07 \text{ mg/kg}$ vergingen $18,6 \pm 2,8$ Minuten, nach $0,1 \text{ mg/kg}$ waren es $24,5 \pm 1,6$ Minuten, nach $0,2 \text{ mg/kg}$ $30,6 \pm 2,4$ Minuten und nach $0,3 \text{ mg/kg}$ waren es bereits $36,7 \pm 4,3$ Minuten bis zur vollständigen Erholung der neuromuskulären Blockade.

Die spontane Erholung der neuromuskulären Blockade unter Mivacurium von einem „twitch“ von 25% auf 95% beträgt dosisabhängig circa 13 Minuten (Ali et al. 1988). Durch die Antagonisierung mit Neostigmin konnten Arbeitsgruppen eine signifikante Beschleunigung der neuromuskulären Erholung bis zu einer „TOF-Ratio“ von 95% nachweisen. Curran et al. (Curran et al. 1988) verglichen 1988 bei 22 Patienten der ASA Klassifikation I und II die Dauer der spontanen Erholung der neuromuskulären Blockade nach Mivacuriumapplikation mit derjenigen nach Antagonisierung mit Neostigmin und Atropin. Die Mivacuriumdosierung betrug in der Untersuchung von Curran die zwei- bzw. zweieinhalbfache ED_{95} . Die Antagonisierung erfolgte ab einer „TOF-Ratio“ von 5% mit $60 \text{ } \mu\text{g/kg}$ Neostigmin und $30 \text{ } \mu\text{g/kg}$ Atropin. Die Antagonisierung beschleunigte die Erholung der neuromuskulären Blockade im Vergleich zur Spontanerholung signifikant. Die Spontanerholung der „TOF-Ratio“ von

25% auf 95% dauerte $11,7 \pm 0,7$ Minuten und nach Antagonisierung $5,9 \pm 0,4$ Minuten.

Begründet auf den oben genannten Daten verwendeten wir in der vorliegenden Arbeit zur Intubation mit dem starren Rohr ebenfalls die einfache ED_{95} (0,08 mg/kg) für Mivacurium. Die Antagonisierung erfolgte in unserer Arbeit mit 50 µg/kg Neostigmin. Begründet auf den Arbeiten von Savarese und Curran (Savarese et al. 1988; Curran et al. 1988), sollten sowohl die niedrige Dosierung, als auch die Antagonisierung eine rasche Erholung der neuromuskulären Blockade zur Folge haben.

Gemäß den geforderten Standards der „Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents“ (Fuchs-Buder 2008) für wissenschaftliche Untersuchungen mit Muskelrelaxantien verwendeten wir einen Nervenstimulator der Firma Organon, Model TOF-Watch[®] SX.

Die Akzeleromyometrie ist ein seit Jahrzehnten zu wissenschaftlichen Zwecken zugelassenes und etabliertes Verfahren. Nichtsdestotrotz hat es im klinischen anästhesiologischen Alltag nicht den selben Stellenwert wie z.B. das Basismonitoring bestehend aus EKG, nicht-invasiver Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie, da es trotz der technischen Reife ein stör- und artefaktanfälliges Messverfahren ist. Auch die Entwicklung kurzwirksamer und gut steuerbarer NDMR suggeriert im Alltag die Erwartung auf das NMT verzichten zu können. Wiederholt fordern jedoch Autoren (Fuchs-Buder et al. 2017, Blobner 2009) auch nach einmaliger Gabe eines kurzwirksamen Muskelrelaxans den routinemäßigen Einsatz des neuromuskulären Monitorings um Restblockaden sicher auszuschließen.

Die Ergebnisse der Kalibration des Nervenstimulators spiegeln den konsequent eingehaltenen Versuchsaufbau und die gute Immobilisierung der Extremität wieder. In der Mivacurium-Gruppe dauerte es $161,57 \pm 39,93$ Sekunden, in der Succinylcholin-Gruppe $160,23 \pm 26,75$ Sekunden bis zur Kalibrierung des Nervenstimulators.

Die standardisierte Narkoseeinleitung und Narkoseführung erreichten wir unter Verwendung von TIVA-Infusionspumpen, welche für alle Patienten nach

Studienprotokoll eingestellt wurden. Die Zeitspanne von Beginn der Narkoseinduktion bis zur Kalibrierung des neuromuskulären Monitorings unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,843$).

Die Intubationsbedingungen wurden in der vorliegenden Studie für beide Studiengruppen mithilfe des Copenhagen-Intubations-Score (Viby-Mogensen 1996) klassifiziert. Der Score unterteilt Intubationsbedingungen in drei Kategorien: „exzellente“, „gute“ und „schlechte“ Intubationsbedingungen. „Exzellente“ und „gute“ Bedingungen werden unter „akzeptabel“ subsumiert, wo hingegen die „schlechten“ Intubationsbedingungen als „nicht akzeptabel“ angesehen werden.

Um die Güte der Intubationsbedingungen festzulegen, bedient sich der Anwender des etablierten Copenhagen-Intubations-Scores vier weiterer klinischer Beobachtungen. Diese sind die Kieferrelaxation, der Laryngoskopiewiderstand, die Stimmbandstellung und die Stimmbandbewegung. Diese Kriterien unterliegen einer subjektiven Beurteilung durch den Untersucher und sind nicht absolut objektivierbar.

4.2. Narkosezeiten und Untersuchungsdauer

In der vorliegenden Studie zeigten sich zwischen den beiden eingesetzten Muskelrelaxantien signifikante Unterschiede in Bezug auf die Zeit bis zur Freigabe zur Bronchoskopie.

Dieser Umstand ist durch die schnellere Anschlagzeit des Succinylcholin im Vergleich zum Mivacurium zu erklären. Die zeitliche Differenz war statistisch signifikant.

Will man die Anschlagzeit von Mivacurium verkürzen, müsste die ED_{95} um das zwei- bzw. zweieinhalbfache erhöht werden. Damit assoziiert ist allerdings auch eine relevant verlängerte spontane Erholungszeit (Savarese et al. 1988), die es in unserer Studie und zur Absicherung guter OP-Abläufe zu vermeiden galt. Stellt man die Anschlagzeit und die spontane Erholung der neuromuskulären Blockade nach unterschiedlichen Mivacuriumdosierungen gegenüber, so zeigt sich eine unverhältnismäßige Änderung zu Ungunsten der spontanen Erholung.

Der zeitliche Gewinn bis zum Erreichen eines „twitch“ $< 25\%$ zwischen der einfachen ED_{95} und der doppelten ED_{95} ist marginal. Für die einfache ED_{95} beträgt die Anschlagzeit $4,2 \pm 0,3$ Minuten und für die doppelte ED_{95} $3,3 \pm 0,2$ Minuten. Hingegen verlängert sich die spontane Erholung der neuromuskulären Blockade von

18,6 ± 2,8 Minuten (unter der einfachen ED₉₅) auf 26,9 ± 1,6 Minuten nach Applikation der zweifachen ED₉₅ und auf 30,4 ± 2,2 Minuten nach Gabe der zweieinhalbfachen ED₉₅ (Savarese et al. 1988).

Deehan (Deehan et al. 2000) gelang es in ihrer Arbeit mit der doppelten ED₉₅ von Mivacurium im Vergleich zu Succinylcholin klinisch exzellente Intubationsbedingungen für nasale Intubationen in 2,5 Minuten zu erzeugen. In ihrer Studie spielte die spontane Erholungszeit allerdings eine untergeordnete Rolle. Die durchgeführten Eingriffe (Extraktion der Molaren) dauerten länger als 20 Minuten, so dass die spontane Erholung abgewartet werden konnte.

In unserer Studie war auch in Bezug auf die Erholung der neuromuskulären Blockade und die Gesamtdauer der Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studiengruppen auszumachen. Dieser Gruppenunterschied kommt durch die sehr kurze spontane Erholungszeit der neuromuskulären Blockade unter Succinylcholin zu Stande. Diese beträgt bei einer üblichen Dosierung von 1 mg/kg lediglich 3 bis 5 Minuten (Dudziak 2001). Für die Antagonisierung von Mivacurium muss erst eine spontane Erholung auf einen „twitch“ ≥ 25% abgewartet werden. Auch wenn mit der Antagonisierung eine Beschleunigung der Erholung erreicht werden kann, ist diese insgesamt langsamer als die Spontanerholung nach Succinylcholin-injektion.

Dieser Aspekt erklärt, weshalb die Erholung der neuromuskulären Blockade und die Gesamtdauer in der Mivacuriumgruppe signifikant länger waren als in der Succinylcholingruppe.

Der Operateur hat in unserer Arbeit keinen signifikanten Einfluss auf die Bronchoskopiedauer gehabt. In der Mivacuriumgruppe dauerten die Bronchoskopien 294,44 ± 321,01 Sekunden, in der Succinylcholingruppe 260,42 ± 176,50 Sekunden (p = 0,546). Dieses Ergebnis ist durch die Erfahrung der Kollegen und deren routiniertem Untersuchungsablauf zu erklären. Des Weiteren beschränkte sich die Durchführung auf lediglich drei Untersucher.

4.3. Intubationsbedingungen

Die vorliegenden Intubationsbedingungen wurden mithilfe des Copenhagen-Intubations-Scores klassifiziert.

In unserer Studie konnten wir mit der einfachen ED₉₅ von Mivacurium in nahezu 90% der Fälle (43 von 48 Patienten) „klinisch akzeptable“ Intubationsbedingungen herstellen. Eine Unterlegenheit im Vergleich zum Succinylcholin war statistisch nicht auszumachen ($p = 0,725$); auch, wenn die Anzahl exzellenter Intubationsbedingungen in der Succinylcholingruppe höher war.

Ähnlich kurze Eingriffe finden sich im Bereich der Zahn-Mund-Kiefer-Chirurgie. Dort kann es notwendig sein, Zahnextraktionen in Vollnarkose und nasaler Intubation durchzuführen. Deehan et al. (Deehan et al. 2000) griffen in ihrer Arbeit ebenfalls anästhesiologische Aspekte bei Kurzeingriffen in Vollnarkose auf. Sie verglichen die kurzwirksamen Muskelrelaxantien Succinylcholin und Mivacurium in Bezug auf die Intubationsbedingungen und das Auftreten von POM miteinander. Sie zeigten, dass mit beiden Substanzen innerhalb von zweieinhalb Minuten „akzeptable“ Intubationsbedingungen herzustellen waren. Betrachtet man die Ergebnisse jedoch genauer, so zeigten sich in 42 Fällen der Mivacuriumgruppe exzellente Intubationsbedingungen vs. 22 Fälle in der Succinylcholingruppe. Dieses statistisch signifikante Ergebnis hatten die Autoren selbst nicht erwartet. Es zeigte jedoch eindrucklich, dass mit Mivacurium bessere Intubationsbedingungen als mit Succinylcholin erzeugt werden können. Fasst man hingegen die „exzellenten“ und „guten“ Intubationsbedingungen als „klinisch akzeptabel“ zusammen, so wiesen ihre Studiengruppen keinen signifikanten Unterschied (Mivacuriumgruppe 46 vs. Succinylcholin 44) mehr auf.

Dass in der Studie von Deehan et al. im Vergleich zur vorliegenden Studie signifikant häufiger „exzellente“ Intubationsbedingungen mit Mivacurium als mit Succinylcholin erzielt werden konnten, lag an der deutlich höheren Mivacuriumdosierung von Deehan. Diese betrug bei ihnen 0,2 mg/kg und entsprach damit der zweieinhalbfachen ED₉₅. Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Studie mit 0,08 mg/kg Mivacurium lediglich die einfache ED₉₅ verwendet.

Das erklärt auch, weshalb es Deehan et al. gelang in 150 Sekunden die o.g. Intubationsbedingungen zu etablieren, wohingegen in der vorliegenden Studie die Freigabe in der Mivacuriumgruppe erst nach 186 ± 70 Sekunden erfolgen konnte.

Dass auch mit einer deutlich geringeren Mivacuriumdosierung als der zweieinhalbfachen ED_{95} gleichgute Intubationsbedingungen herzustellen waren, zeigte die Auswertung des Copenhagen-Intubations-Scores (Kieferrelaxation, Laryngoskopiewiderstand, Stimmbandstellung und -bewegung). Zwischen der Mivacurium- und Succinylcholingruppe waren in unserer Studie in Bezug auf die Bewertungskriterien keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Entgegen der Aussage von Dudziak, dass nur mit Succinylcholin schnelle und exzellente Intubationsbedingungen herzustellen sind, konnte gezeigt werden, dass auch mit Mivacurium gleichgute Intubationsbedingungen erzielbar sind.

Dafür müssen aber bei niedriger Mivacuriumdosierung längere Anschlagzeiten in Kauf genommen werden. Für die einfache ED_{95} für Mivacurium vs. der zweieinhalbfachen ED_{95} sind es $4,2 \pm 0,3$ Minuten vs. $2,5 \pm 0,3$ Minuten (Savarese et al. 1988).

Für die in der vorliegenden Studie erzielten guten Intubationsbedingungen mit niedrigdosiertem Mivacurium sind einerseits die konsequente Anwendung der Akzeleromyometrie und das Abwarten der vollständigen Relaxierung bis zu einem „twitch“ $\leq 25\%$ maßgeblich verantwortlich.

Wäre die Freigabe nur nach der klinischen Einschätzung erfolgt, wäre sie in der Mivacuriumgruppe vermutlich früher passiert, was auch mit schlechteren Intubationsbedingungen verbunden gewesen wäre. Die tägliche Praxis zeigt, dass bei nicht Verwendung einer Akzeleromyometrie eine raschere Intubationsfreigabe erfolgt als bei deren Einsatz. Patienten bewegen sich dann unter dem Intubationsreiz, husten bei Passage der Glottis und Blockung des Cuffs. Das spiegelt die unzureichende neuromuskuläre Blockade wider. Untersuchungen, die diesen Aspekt als „human Factor“ beleuchten, liegen nicht vor.

4.4. Faszikulationen

Von 52 Probanden der Succinylcholingruppe hatten 50% (26 Probanden) „keine“, 11,5% (6 Probanden) „leichte“, 15,4% (8 Probanden) „mäßige“ und 23,1% (12 Probanden) „starke“ Faszikulationen nach Applikation von Succinylcholin. In der Mivacuriumgruppe traten, wie erwartet, keine Muskelfaszikulationen auf.

In der von Schreiber et al. publizierten Metaanalyse (Schreiber 2005) konnte keinerlei Korrelation zwischen der Ausprägung von Faszikulationen und der verzeichneten Intensität postoperativer Myalgien nach Succinylcholinapplikation aufgezeigt werden.

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich damit durch Adjuvantien Faszikulationen und POM zu reduzieren. Die Studiengruppe um Yun (Yun et al. 2010) konnte nachweisen, dass Succinylcholin induzierte Muskelfaszikulationen durch Remifentanil reduziert werden können. Im Umkehrschluss ist eine Reduktion der Succinylcholin-induzierten Muskelfaszikulationen nicht gleichbedeutend mit einer Reduktion postoperativer Myalgien. Somit spielt die Reduktion der Muskelfaszikulationen eine untergeordnete Rolle.

4.5. postoperative Evaluation

Um die subjektiven postoperativen Beschwerden und Einschränkungen objektivieren und evaluieren zu können, wurde anhand eines Fragebogens die Evaluation mehrerer Qualitäten durchgeführt.

4.5.1. Postoperative Heiserkeit und Halsschmerzen

Erfragt wurde die postoperative Heiserkeit in einem 12-, 24- und 36-stündigen Zeitintervall. Zu keinem Zeitpunkt konnten wir Patienten mit einer Aphonie ausfindig machen. Weder zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten noch zwischen den beiden Gruppen konnten signifikante Unterschiede aufgezeigt werden.

Die Befragungen in Bezug auf postoperative Halsschmerzen zeigten weder zwischen den Studiengruppen noch den einzelnen Beobachtungszeitpunkten signifikante Unterschiede.

Zieht man von diesen Beobachtungen Rückschlüsse auf die Intubationsbedingungen und auf die Stimmbandstellung, so kann davon ausgegangen werden, dass bei einem Großteil der Patienten eine abduzierte Stimmbandstellung vorlag. Wäre dies nicht der Fall gewesen, so hätte eine stärkere mechanische Irritation der Glottis bei

der Insertion und Extraktion des starren Rohres stattgefunden. Dies hätte sich mit hoher Wahrscheinlichkeit in einer ausgeprägten Heiserkeit und intensiveren postinterventionellen Halsschmerzen widergespiegelt.

Verifiziert man diese Vermutung mit den aus dem Copenhagen-Intubations-Score gewonnenen Daten, so zeigt sich, dass 80% der Patienten in der Mivacuriumgruppe bzw. 84% in der Succinylcholingruppe eine abduzierte Stimmbandstellung und damit sehr gute Intubationsbedingungen aufwiesen.

4.5.2. Postoperative Myalgie

Die häufig von Klinikern und Patienten beschriebene postoperative Myalgie (POM) nach Verwendung von Succinylcholin konnte in der vorliegenden Studie nicht aufgezeigt werden.

Knapp 80% der Patienten in der Succinylcholingruppe hatten im ersten Beobachtungsintervall (12h nach Intervention) keine POM. Während des zweiten Beobachtungsintervalls (nach 24h) hatten knapp 13% beidseitige muskelkaterartige Schmerzen, während es im dritten Intervall (nach 36h) nur noch 7,5% der Patienten waren.

Im Vergleich zu anderen Studien, die eine hohe Variabilität und Inzidenz für POM zwischen 5% und 83% (Pace 1990) angeben, liegt diese in unserer Arbeit im unteren Erwartungsbereich.

Bereits kurz nach Einführung von Succinylcholin wurde 1954 von Churchill-Davidson (Churchill-Davidson 1954) die erste Arbeit publiziert, die Succinylcholin-induzierte Myalgien untersuchte.

Seitdem suchten zahlreiche Arbeitsgruppen alternative Möglichkeiten Faszikulationen und Myalgien effektiv zu reduzieren oder zu verhindern (Schreiber et al. 2005).

Untersucht wurden:

- die Prä-Curarisierung mit NDMR
- die Dosisanpassungen von Succinylcholin
- die Gabe von Calcium-Kanalblockern (Lidocain)
- die Gabe von NSAR (Diclofenac, Aspirin)
- die Gabe von Dexamethason
- die Gabe von Remifentanil oder Gabapentin.

In der von Schreiber et al. 2005 publizierten Metaanalyse finden sich Daten, die eine Reduktion von Myalgien durch höhere Succinylcholidosierungen (1,5 mg/kg) nachweisen. Auch die Prä-Curarisierung mit NDMR scheint die Inzidenz von Faszikulationen und postoperativer Myalgien zu reduzieren. Die gegenseitige Wirkverstärkung der Relaxantien ist jedoch nicht zu unterschätzen.

Neue Ansätze sehen im Ketamin eine effektive Chance postoperative Myalgien nach Applikation von Succinylcholin zu reduzieren. Die von Nasser (Nasser und Arvien 2016) publizierten Ergebnisse seiner Studie zeigten, dass Ketamin in einer Dosierung von 0,5 mg/kg die Inzidenz von POM signifikant verringerte.

Trotz oben genannter vielfältiger Ansätze gelang es jedoch bisher nicht, Myalgien wirkungsvoll zu vermeiden. Was jedoch mit Ketamin und anderen Adjuvantien auch nie gelingen wird, ist das gesamte Nebenwirkungsprofil von Succinylcholin zu vermeiden. Dieses und die daraus resultierenden Anwendungseinschränkungen können nur durch den Einsatz eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans umgangen werden. Myalgien und weitere Succinylcholin-eigene Komplikationen bleiben mit der Anwendung von Succinylcholin unweigerlich vergesellschaftet. Auf der Erkenntnis, dass NDMR keine POM induzieren, können Muskelrelaxans bedingte Myalgien nur durch den konsequenten Verzicht auf Succinylcholin vermieden werden.

Die Elektrokrampftherapie (EKT) bedient sich – bei vergleichbar kurzer Therapiedauer und Durchführungsbedingungen – ebenfalls einer totalen intravenösen Anästhesie. Die vollständige Muskelrelaxierung soll Patienten einerseits davor schützen unter der EKT Frakturen und Luxationen zu erleiden. Andererseits sollen keine Myalgien nach dem iatrogenen generalisierten Krampfanfall auftreten. Um die Nebenwirkungen von Succinylcholin und postinterventionelle Myalgien zu vermeiden, wird hier ebenfalls zunehmend die Anwendung von Mivacurium empfohlen (Heinke und Thieme 2010; Grundmann und Schneider 2013).

Warum es allerdings im ersten Beobachtungsintervall bei 13 Patienten der Mivacuriumgruppe zu muskelkaterartigen Schmerzen kam, können wir nur mutmaßen. Eine Medikamentennebenwirkung des Mivacuriums kann nach aktueller

Literatur (Deehan et al. 2000) und eigenen Erfahrungen in anderen Einsatzgebieten wie z.B. der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ausgeschlossen werden.

Deehan et al. machten in ihrer Vergleichsstudie mit NDMR (Präparat: Mivacurium) bei nasalen Intubationen für kieferchirurgische Eingriffe dieselbe Beobachtung: 9,5% ihrer Patienten in der Mivacuriumgruppe hatten postoperativ muskelkaterartige Kieferschmerzen.

Nimmo et al. (Nimmo et al. 1995) konnten nachweisen, dass auch bei Verzicht auf ein Muskelrelaxans, Kieferschmerzen nach nasalen Intubationen wiederzufinden waren. Sowohl Deehan et al. als auch Nimmo et al. erklären diese unerwarteten Beobachtungen mit der Art des Eingriffes und der intraoperativen Lagerung.

Ähnliche Ergebnisse erlangten auch Mingus et al. (Mingus et al. 1995), die Intubationsbedingungen und das Auftreten von postoperativen Myalgien nach ambulanten Narkosen mit und ohne Succinylcholinapplikation untersuchten. 30% der Patienten in der Kontrollgruppe (ohne Succinylcholininjektion) berichteten von Myalgien bis zum dritten postoperativen Tag. Ebenfalls 30% der Patienten hatten nach 1 mg/kg Succinylcholin Myalgien angegeben.

Um das starre Rohr einführen zu können, muss im Vergleich zu kieferchirurgischen Eingriffen sogar eine maximale Reklination und Mundöffnung erfolgen. Diese Umstände könnten für die Myalgien, die in dieser Studie in der Mivacuriumgruppe beobachtet wurden, verantwortlich sein.

Um belegen zu können, dass Myalgien als alleinige Folge der starren Bronchoskopie bzw. der besonderen Lagerung auftreten können, müsste in einer Folgestudie diese Prozedur in einer Kontrollgruppe ohne Applikation eines Muskelrelaxans durchgeführt werden.

Mingus et al. (Mingus et al. 1996), die Intubationsbedingungen mit und ohne Muskelrelaxation untersuchten, konnten zeigen, dass der Intubationserfolg nach Succinylcholininjektion in ihrer Studienpopulation 100% betrug. In der Kontrollgruppe konnten ohne Muskelrelaxans nur 85% der Patienten intubiert werden. 2 von 20 Patienten konnten gar nicht orotracheal intubiert werden. Auch die Inzidenz von Husten in der Kontrollgruppe lag mit 70% signifikant höher als in den beiden anderen Gruppen (6% bzw. 0% Husten).

Bezugnehmend auf die Arbeit von Mingus et al. ist die Durchführung starrer Bronchoskopien ohne Muskelrelaxation aufgrund des hohen Risikos tracheobronchialer Verletzungen nicht vertretbar.

4.5.3. Einschränkung durch POM

In Bezug auf die empfundene Schmerzintensität (Messung in Ruhe) gaben 73% der Patienten in der Succinylcholingruppe keine Schmerzen an. Circa 23% von ihnen hatten leichte Schmerzen, gleichbedeutend mit einem Niveau zwischen 1 bis 3 auf der Numerischen Analogskala (NAS). Innerhalb des gesamten Beobachtungsintervalls hatten somit zwischen 96% und 98% der Patienten keine bzw. geringe Myalgie-bedingte Schmerzen nach der Bronchoskopie.

98% der Patienten der Succinylcholingruppe verneinten eine körperliche Einschränkung durch POM. Daraus kann ebenfalls geschlossen werden, dass auch diejenigen mit geringen Schmerzen (NAS 1 bis 3) keine körperliche Einschränkung empfanden.

4.6. Volumetrische Atemübungen

Eine signifikante Korrelation zwischen dem verwendeten Muskelrelaxans und einen Effekt auf atemtherapeutische Übungen konnte nicht belegt werden.

Die Literaturrecherche ergab keine verwertbaren Daten, die einen Zusammenhang zwischen dem Einfluss eines Muskelrelaxans und volumetrischen Atemübungen herstellen ließe.

4.7. Limitationen

4.7.1. Bispectral Index Monitoring (BIS)

Die von uns gewählte Induktions- und Erhaltungsdosis für Propofol und Remifentanyl entspricht der klinischen Dosierung unter Bispectral Index Monitoring (BIS), welche wir zum Beispiel für Thorakotomien verwenden. Um das Risiko einer Awareness zu reduzieren, wird bei Einsatz einer TIVA eine Narkosetiefemessung gefordert. Dies kann z.B. mit Hilfe des BIS erfolgen. Im Fall der Ultrakurznrkosen verzichteten wir aufgrund der gewählten Medikamentendosierung für Propofol und Remifentanyl auf ein solches Monitoring. Da wir aus diesem Grund zu keinem Zeitpunkt eine objektive Aussage zur Narkosetiefe treffen können, kann deren Einfluss auf die Intubationsbedingungen nicht quantifiziert werden.

Die Potenz nicht-doplarisierender Muskelrelaxantien erhöht sich sowohl unter Einsatz von volatilen Anästhetika, als auch nach längerer Propofolinfusion. Die kanadische Arbeitsgruppe um Hemmerling (Hemmerling et al. 2008) konnte nachweisen, dass bei einer Propofolinfusionsdauer von 20 Minuten die Potenz von Mivacurium um 50% höher ist als nach einer Infusionsdauer von 5 Minuten (ED_{95} von $101,1 \pm 20,2 \mu\text{g/kg}$ vs. $146,6 \pm 27,6 \mu\text{g/kg}$). Dabei lagen die Zielwerte des BIS zwischen 40 - 45.

Lowry et al. (Lowry et al. 1999) konnten dieselben Effekte unter Propofol-TIVA aufzeigen. Sie ermittelten allerdings eine ED_{95} für Mivacurium von $95 \mu\text{g/kg}$. Diese ist niedriger als die von Hemmerling angegebene ED_{95} , jedoch durch die höhere Propofoldosierung von 6 bis 10 mg/kg/h zu erklären. Hierbei zeigt sich der dosisabhängige, verstärkende Effekt des Propofols auf die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien. Ob es sich dabei um zentrale oder periphere Effekte handelt, ist noch nicht vollständig geklärt.

Der Verzicht auf die Bispectral Index Messung kann als methodische Schwäche angesehen werden. Bei jedoch knapp 2000 durchgeführten starren Bronchoskopien jährlich verfügte die Arbeitsgruppe über viel klinische Erfahrung aus den vorausgegangenen Jahren. Eine Awareness wurde kein einziges Mal beobachtet. Um jedoch objektiv eine ausreichend tiefe Narkose gewährleisten zu können und andererseits einen möglichen Einfluss der Propofol-TIVA auf die Muskeler schlaffung detektieren zu können, sollte bei der Wiederholung des Versuchsaufbaus ein Neuromonitoring eingesetzt werden.

4.7.2. Applikationsgeschwindigkeit

Die Applikationsgeschwindigkeit der Muskelrelaxantien hat Einfluss auf deren Anschlagsverhalten. Bezüglich wissenschaftlicher Arbeiten ist in einem internationalen Konsens die Applikationsgeschwindigkeit auf 5 Sekunden festgelegt worden (GCRP Fuchs-Buder 2008).

Da für die medizinische und technische Assistenz nicht immer dieselbe Person zuständig war, sind unterschiedliche Applikationsgeschwindigkeiten nicht auszuschließen. So kann es durchaus zu einer Unterschreitung gekommen sein, eine länger als 5 Sekunden dauernde Applikationsgeschwindigkeit kann nahezu ausgeschlossen werden.

Dass es durch eine rasche Injektion jedoch zu einer relevanten Beschleunigung der Anschlagzeit bei der Applikation von Mivacurium gekommen sein soll, können wir anhand unserer Daten sicher ausschließen. Nach Applikation der Studiendosierung von Mivacurium dauerte es $186,15 \pm 69,87$ Sekunden (circa $3,1 \pm 1,2$ Minuten) bis zum Erreichen eines „twitch“ $\leq 25\%$. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Savarese et al. (Savarese et al. 1988), die für eine Mivacuriumdosierung von $0,07$ mg/kg eine Anschlagzeit von $4,2 \pm 0,3$ Minuten ermittelten.

Auch für Succinylcholin bleibt die Anschlagzeit mit $65,88 \pm 34,10$ Sekunden im Literaturvergleich unverändert (Thiel und Roewer 2009).

4.8. Ausblicke

Das starre Bronchoskopierohr behält auch heute neben dem flexiblen Bronchoskop seine Daseinsberechtigung.

Angelehnt an die Meinungen von Gupta et al. (Gupta et al. 2015) sollte unter manchen diagnostischen und therapeutischen Aspekten vielleicht ein Umdenken in Bezug auf die Notwendigkeit starrer Bronchoskopien erfolgen. Die flexiblen Techniken wie z.B. des endobronchialen Ultraschalls (EBUS), der transbronchialen Nadelbiopsie (TBNA) oder Stenteinlagen sind heutzutage der starren Technik nicht nur überlegen, sondern auch ungefährlicher und komfortabler für die Patienten.

Die „British Thoracic Society Guidelines for Advanced Diagnostic and Therapeutic Flexible Bronchoscopy in Adults“ (Du Rand et al. 2013) gibt sowohl Pulmologen und Thoraxchirurgen als auch betreuenden Anästhesisten sehr gute SOPs an die Hand. Mit der Aufgabe starrer Untersuchungstechniken könnte gleichzeitig auf die obligatorische Vollnarkose, vor allem aber auf die Relaxierung verzichtet werden. Situativ angepasste Analgo-Sedierungen sind risikoärmer und führen zu einer ausreichend hohen Toleranz, welche für die Durchführung flexibler Bronchoskopien nötig ist.

Mit der Einführung von Sugammadex im Jahre 2008 steht seitdem ein Präparat zur Reversierung nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien vom Steroidtyp wie z.B. Rocuronium zur Verfügung. Mit dieser Medikamentenkombination, mit der sowohl eine rasche vollständige Relaxierung zu erzielen, aber auch eine zügige Reversierung der neuromuskulären Blockade möglich ist, wären starre Bronchoskopien zeiteffizient ebenfalls sicher durchführbar. Die noch hohen Kosten

(circa € 80,00 / 200 mg) des Sugammadex lassen aber auf seinen regelhaften und häufigen klinischen Einsatz warten.

Im Gegenzug dazu stellt die Relaxierung mit Mivacurium und dessen Antagonisierung mit Neostigmin eine kostengünstige und nebenwirkungsarme Alternative dar.

5. Zusammenfassung

Mivacurium ist eine echte Alternative zu Succinylcholin zur Muskelrelaxation für die Durchführung starrer Bronchoskopien unter totaler intravenöser Anästhesie.

Unsere Daten haben gezeigt, dass keine Reduktion in der Untersuchungsqualität zu verzeichnen war. Für keines der vier Bewertungskriterien des Copenhagen-Intubations-Scores traten im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede auf. Signifikanzen zeigten sich hingegen in der Dauer bis zu Freigabe der Bronchoskopie und in der Erholung der neuromuskulären Blockade. Die Freigabe der Bronchoskopie nach Applikation von Succinylcholin gelang schneller als nach Relaxierung mit Mivacurium. Trotz der Antagonisierung von Mivacurium war die spontane Erholung der neuromuskulären Blockade unter Succinylcholin rascher. Die als Gesamtdauer erhobene Zeit unterschied sich zwischen beiden Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$). Im Vergleich zu anderen Studien, die eine hohe Variabilität und Inzidenz für POM zwischen 5% und 83% angeben, liegt diese in unserer Arbeit mit circa 20% im unteren Erwartungsbereich.

Mivacurium ist ein nebenwirkungsarmes und kurzwirksames Muskelrelaxans. Es hat den Vorteil, dass im Vergleich zu Succinylcholin die Antagonisierung durch Cholinesterasehemmer möglich ist. Es kann als alternatives Präparat eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für eine Succinylcholinapplikation vorliegen.

Es ist für Kurzeingriffe mit einer Dauer von circa 20 Minuten geeignet, die einer vollständigen Relaxierung bedürfen. Es eignet sich z.B. für starre Bronchoskopien, denen sich zusätzliche Prozeduren wie EBUS, TBNA oder Abtragungen mit Laser anschließen. Dies erfordert jedoch im Vorfeld eine gute Absprache und Planung zwischen den beteiligten Kliniken.

Ein rascher und zeiteffizienter Untersuchungsablauf vieler aufeinander folgender kurzer Eingriffe wie den Bronchoskopien ist mit Mivacurium nicht wie mit Succinylcholin zu erreichen. In heutiger Zeit, in der wirtschaftliches Arbeiten auch einen hohen Stellenwert hat und Operationssäle teuer vergütete Arbeitsplätze sind, ist Succinylcholin als Muskelrelaxans für ultrakurze und kurze Eingriffe zeitlich allen

nicht-depolarisierenden Relaxantien weiterhin überlegen. Eine regelhafte Anwendung von Succinylcholin für Ultrakurzeingriffe ist unter strenger Beachtung der Kontraindikation und möglicherweise zusammen mit definierten Adjuvantien wie z.B. Ketamin weiterhin akzeptabel.

Postoperative Myalgien sind unter Anwendung von Succinylcholin trotz aller Bemühungen aktuell nicht effektiv vermeidbar.

Wichtiger als der Komfortaspekt sind jedoch die unerwünschten Nebenwirkungen, die von Succinylcholin ausgehen. Diese waren und sind stets nur durch einen konsequenten Verzicht auf Succinylcholin vermeidbar (Cook 2000). Für die Patientensicherheit ist der Einsatz eines NDMR wie z.B. Mivacurium statt des routinemäßigen Einsatzes von Succinylcholin ein großer Zugewinn.

6. Literaturverzeichnis

Ali H.H., Savarese J.J., Embree P.B., Basta S.J., Stout R.G., Bottros L.H. und Weakly J.N. (1988) Clinical Pharmacology of Mivacurium Chloride Infusion: Comparison with Vecuronium and Atracurium. *British Journal of Anaesthesia*, Bd. 61, S. 541-546

Allen T.K., Habib A., Dear G., White W., Lubarsky D.A., Gan T.J., (2007). How much are patients willing to pay to avoid postoperative muscle pain associated with succinylcholine?. *Journal of clinical anesthesia*, Bd. 19(8), S. 601-608, doi: 10.1016/j.jclinane.2007.07.005.

Bauer T. und Berkheim D.B. (2016) In: *Surgical Oncology Clinics Of North America*. Hrsg. Krasna, M.J., 25 Auflage, Elsevier, Philadelphia, S. 481-487

Becker H.D. (2010). *Bronchoscopy: The Past, the Present and the Future*. *Clin Chest Med*, Bd. 31, S. 1-18, doi: org/10.1016/j.ccm.2009.11.001

Biro P., Wiedemann K. (1999) Jetventilation und Anästhesie für diagnostische und therapeutische Eingriffe an den Atemwegen. *Der Anästhesist*, Bd. 48, S. 669-685, doi: org/10.1007/s001010050770

Blanco Ramos M., Botana-Rial M., García-Fontán E., Fernández-Villar A., Gallas Torreira M. (2016) Update in the Extraction of Airway Foreign Bodies in Adults. *J Thorac Dis*, Bd. 8, S. 3452-3456, doi: 10.21037/jtd.2016.11.32

Blobner M. (2009) Short Acting Muscle Relaxants: Is Neuromuscular Monitoring Still Necessary? *AINS*, Bd. 44(5), S. 348-356, doi: 10.1055/s-0029-1224782

Bürkle H., Van Aken H. (2009) Neue Erkenntnisse eines zeitlosen Themas. *AINS*, Bd. 44(5), S. 346-347, doi: 10.1055/s-0029-1224781

Cassel J., Staehr-Rye A.K., Nielsen C.V. und Gätke M.R. (2014). Butyrylcholinesterase Deficiency. *Acta Anaesthesiol Scand*, Vol. (58), S. 1040-1043, doi:10.1111/aas.12357

Churchill-Davidson H. C. (1954) Suxamethonium (Succinylcholine) Chloride and Muscle Pains. *British Medical Journal*, Bd.1(4853), S. 74-75

Cook R.D. (2000). Can Succinylcholin Be Abandoned? *Anesthesia Analgesia*, Bd. (90), S. 24-28

Curran M.J., Shaff L., Savarese J.J., Ali H.H., Risner M (1988) Comparison of Spontaneous Recovery and Neostigmin-accelerated Recovery From Mivacurium Neuromuscular Blockade. In: *Muskelrelaxantien – Ein Kompendium*. Dudziak, R. (2001), Steinkopff, Darmstadt

Deehan S., Henderson D., Stewart K. (2000) Intubation Conditions and Postoperative Myalgia in Outpatient Dental Surgery: A Comparison of Succinylcholine with Mivacurium. *Anaesthesia and Intensive Care*, Bd. 28(2), S. 146-150

Drings P., Vogt-Moykopf I. (1998). *Thoraxtumoren*. 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, S. 118-122

Dudziak R. (2001) *Muskelrelaxantien – Ein Kompendium*. Steinkopff, Darmstadt, S. 59, Tab.12

Dudziak R. (2001) *Muskelrelaxantien – Ein Kompendium*. Steinkopff, Darmstadt, S. 55, Tab. 8

Dudziak R. (2001) *Depolarisierende Muskelrelaxantien*. *Muskelrelaxantien – Ein Kompendium*. Steinkopff, Darmstadt, S. 33-41

Fredman B., Smith J., d'Etienne J., White P.F. (1994) Use Of Muscle Relaxants for Electroconvulsive Therapy: How Much Is Enough? *Anesthesia Analgesia*, Bd. (78)190-199

Fuchs-Buder T., Claudius C., Skovgaard L. T., Eriksson L. I., Mirakhur R.K. und Viby-Mogensen J. (2007) Good Clinical Research Practice in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents II: The Stockholm Revision. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Bd. 51(7), S. 789-808, doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01352.x

Fuchs-Buder T. (2008) *Grundlagen des neuromuskulären Monitorings*. In: *Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 25-74

Fuchs-Buder T. (2017) Neuromuskuläre Restblockade. *Anaesthesist*, Bd. (66), S465-476, doi: 10.1007/s00101-017-0325-1

Grundmann U. und Oest M. (2007) Anästhesiologische Aspekte bei Elektrokrampftherapie. *Anaesthesist*, Bd. 56, S. 202-211, doi: org/10.1007/s00101-007-1140-x

Grundmann U. und Schneider S. (2013) Narkose zur Elektrokrampftherapie. *Anaesthesist*, Bd. (62), S. 311-322, doi: org/10.1007/s00101-013-2152-3

Gupta A. A., Sehgal I. S., Dhooria S., Singh N., Aggarwal A. N., Gupta D., Behera D. und Agarwal R. (2015) Indications for performing flexible bronchoscopy: Trends over 34 years at a tertiary care hospital. *Lung India*, Bd. (32), S. 211-215, doi: 10.4103/0970-2113.156213

Heinke W., Hokema F., Thieme V., Kaisers U.X. (2010) Anästhesie außerhalb des Operationssaals. *Anästhesie und Intensivmedizin*, Bd. (51), S 467-483

Hemmerling T.M., Le N., Decarie P. (2008). Canadian Journal of Anesthesia, Bd. (55), S. 351, doi: org/10.1007/BF03021490

Kern M., Niemeyer D., Kerner T., Tank S. (2015) Anästhesie in der interventionellen Pneumologie – Bronchoskopie und Jetventilation. AINS, Bd. 50(1), S. 8-18, doi: 10.1055/s-0040-100378

Lowry D.W., Mirakhur R.K., Carroll M.T. (1999). Canadian Journal of Anesthesia, Bd. 46 (1), S. 29-33, doi: org/10.1007/BF03012510

Mangen J., Ghezel-Ahmadi V., Beck G. (2013) Verlängerte neuromuskuläre Blockade durch Succinylcholin nach Ultrakurz наркоse. AINS, Bd. 54, S. 254-257

Martinot A., Closset M., Marquette C.H., Hue V., Deschildre A., Ramon P., Remy J., Leclerc F. (1997) Indications for flexible versus rigid bronchoscopy in children with suspected foreign-body aspiration. AJRCCM, Bd. 155, doi: org/10.1164/ajrccm.155.5.9154875

Mastronardi P., de Vivo P., Esposito O., Giangreco R., Biancogiglio I.G., Mazarella B. (1991) Intubazione tracheale. In: Muskelrelaxantien – Ein Kompendium, Dudziak R., (2001). Steinkopff, Darmstadt, S. 60-62

Minambres E., Burón J., Ballesteros M.A., Llorca J., Munoz P., González-Castro A. (2009) Tracheal Rupture After Endotracheal Intubation: A Literature Systematic Review. European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery. S. 1056-1062, doi: org/10/1016/j.ejcts.2009.01.053

Mingus M.L., Herlich A., Eisenkraft J.B. (1990) Attenuation of Suxamethonium Myalgias. Effect of Midazolam and Vecuronium. Anaesthesia, Bd. 45, S 834-837

Mingus M.L., Shamsi A.K., Recant J.F. und Eisenkraft J.B. (1996) Propofol Permits Tracheal Intubation But Does Not Affect Postoperative Myalgias. Journal of Clinical Anesthesia, Bd. (8), S. 220-224

Nasseri K., Arvien S. (2016) Effects of Low-dose Ketamine on Succinylcholine-induced Postoperative Myalgia in Outpatient Surgeries: A Randomized, Double-blind Study. Journal Of Pain Research, Bd. 9, S. 503-508

Nimmo S.M., McCann N., Broome I.J. und Robb H. M. (1995) Effectiveness and Sequelae of Very Low-dose Suxamethonium for Nasal Intubation. British Journal of Anaesthesia, Bd. 74(1), S. 31-34

Pace N.L. (1990) Prevention of Succinylcholine Myalgias: A Meta-Analysis. Anesthesia Analgesia, Bd. (70), S. 477-483

Du Rand I. A., Blaikley J., Booton R. (2013) British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. Thorax. Bd. (68), Suppl. 1, S. i1-i44. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203618

Savarese J.J., Ali H.H., Basta S.J., Embree P.B., Schwartz A., Hallem-Bottros L., Weakly J.N., Batson B.S. (1986) Ninety and 120-second Tracheal Intubation with BW B1090U. In: Muskelrelaxantien – Ein Kompendium, Dudziak R., (2001). Steinkopff, Darmstadt, S. 60-62

Savarese J.J., Ali H.H., Basta S.J., Embree P.B., Scott, R.P.F., Sunder N., Weakly J.N. (1986). The Clinical Neuromuscular Pharmacology of Mivacurium Chloride (BW B1090U). *Anesthesiology*, Bd. 08), S. 723-732

Schneider T., Storz, K., Dienemann, H., Hoffmann H. (2007) Management Of Iatrogenic Tracheobronchial Injuries: A Retrospective Analysis of 29 Cases. *The Annals Of Thoracic Surgery*, Bd. 83(6), S. 1960-1964

Schreiber J.U., Mencke T., Biedler A., Fürst O., Kleinschmidt S., Buchinger H. und Fuchs-Buder T. (2003) Postoperative Myalgia after Succinylcholine: No Evidence for An Inflammatory Origin. *Anesthesia Analgesia*, Bd. 96(6), S 1640-1644

Schreiber J.U., Lysakowski C., Fuchs-Buder T. und Trämer M.R. (2005) Prevention of Succinylcholine-induced Fasciculation and Myalgia: A Meta-analysis of Randomized Trails. *Anesthesiology*, Bd. 103(4), S. 877-884

Thiel H., Roewer N. (2009) Muskelrelaxantien. In: *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 213, Tab. 99

Viby-Mogensen J., (2002) Is Postoperative Residual Curarization Still a Problem? *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, Bd. 21(2), S. 130-134, doi : org//10.1053/sane.2002.34129

Viby-Mogensen J., Engbæk J., Eriksson L.I., Gramstad L., Jensen E., Jensen F.S., Koscielniak-Nielsen Z., Skovgaard L.T. und ØStergaard D. (1996). Good Clinical Research Practice (GCRP) in Pharmacodynamic Studies of Neuromuscular Blocking Agents. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, Bd. 40, S. 59-74, doi:10.1111/j.1399-6576.1996.tb04389.x

Welter S., Hoffmann H. (2013) Verletzungen des Tracheobronchialbaums. *Zentralblatt für Chirurgie*, Bd. 138(1), S. 111-116, doi: 10.1055/s-0032-1328269

White D.C. (1962) Observations on the prevention of muscle pains after suxamethonium. *British Journal of Anaesthesia*, Bd. 34, S. 332-335

Wong S.F., Chung F. (2000) Succinylchoil-associated Postoperative Myalgia. *Anaesthesia*, Bd. 55, S. 144-152

Yun M.J., Kim Y. H., Go Y.K., Shin J.E., Ryu C.G., Kim W., Jung W.S. (2010). Remifentanil Attenuates Muscle Fasciculations by Succinylcholine. *Yonsei Medical Journal*, Bd. 51(4), S. 585-589, doi: org/10.3349/ymj.2010.51.4.585

7. Lebenslauf

Stefan-Andrei Groseanu

Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 12. 07. 1978
Geburtsort: Bukarest, Rumänien
Familienstand: verheiratet
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulische Ausbildung

1985 – 1989 Industrial - Lyzeum Nr. 34, Bukarest
1989 – 1991 Georg Büchner Schule, Frankfurt am Main
1991 – 1998 Gutenberg Gymnasium, Wiesbaden
24. 06. 1998 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung

1999 – 2000 Rettungssanitäter

Hochschulausbildung

WS 2002 – WS 2008 Studium der Humanmedizin
Johannes Gutenberg Universität, Mainz
14. 09. 2004 Ärztliche Vorprüfung
19. 11. 2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Note: gut

Sonstige Tätigkeiten

2000 – 2002 Hauptamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst
Johanniter-Unfall-Hilfe, Wiesbaden
2002 – 2008 Studentische Teilzeitkraft im Rettungsdienst
Johanniter-Unfall-Hilfe, Wiesbaden
2004 – 2005 Tätigkeit als Hilfwissenschaftler
Anatomisches Institut der JoGu Universität, Mainz

Ärztliche Tätigkeit / Qualifikationen

2009 - 2015	Assistenzarzt Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden
2011	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin der LÄK Hessen
2015	Facharzt für Anästhesiologie
2015	Advance Life Support - Kursinstructor HELIOS Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden Arbeiter-Samariter-Bund, Landesschule Wiesbaden
2015	Bestallung als Leitender Notarzt Landeshauptstadt Wiesbaden
2016	Funktionsoberarzt Klinik für Anästhesiologie, Rettungsmedizin und Schmerztherapie HELIOS Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden
2017	Oberarzt Klinik für Anästhesiologie, Rettungsmedizin und Schmerztherapie HELIOS Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden

8. Danksagung

Mein Dank gilt den Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, sowie den folgenden Personen, die mich während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. Beck und Frau Dr. Ghezel-Ahmadi für die Idee dieser Arbeit und für ihre Betreuung.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. Ghezel-Ahmadi für seinen Beistand bei der statistischen Auswertung der Daten.

Frau Bönick danke ich für ihre Unterstützung bei der Datensammlung, Herrn Dr. Obenhaus und Herrn Dr. Schnobrich für ihre organisatorische Hilfe.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie danken, die stets an meiner Seite steht.

9. Kurzfassung

Muskelrelaxation mit Mivacurium bei starren Bronchoskopien - Eine Alternative zu Succinylcholin?

Autor: Stefan-Andrei Groseanu
Klinik: Klinik für Anästhesie, Rettungsmedizin und Schmerztherapie
HELIOS Dr. Horst-Schmidt-Klinik Wiesbaden
Doktormutter: Prof. Dr. med. Grietje Beck

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Optimierung der Muskelrelaxation für starre Bronchoskopien. Diese sind diagnostische oder therapeutische Eingriffe, welche zum Schutz vor tracheobronchialen Läsionen obligat in einer totalen intravenösen Kurznaarkose mit vollständiger Muskelrelaxation durchgeführt werden müssen. Das in unserer Klinik bisher als Standardrelaxans dazu eingesetzte Succinylcholin hat jedoch eine Reihe von Nebenwirkungen, welche dessen Einsatz einschränken. Dazu zählen die Induktion einer malignen Hyperthermie, einer Hyperkaliämie, die Auslösung von Arrhythmien oder der Anstieg des intraoculären und intracraniellen Druckes. Faszikulationen und postoperative Myalgien (POM) treten in unterschiedlichem Ausmaß nach Succinylcholinapplikation auf und beeinträchtigen das Wohlbefinden der Patienten.

Wir untersuchten für die oben genannten Eingriffe als Alternative zu Succinylcholin das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans Mivacurium mit Antagonisierung durch Neostigmin.

Unter Zuhilfenahme der Akzelerometrie wurden die Relaxationsqualität und die Intubationsbedingungen sowie das Auftreten von POM evaluiert.

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Freigabe zur Bronchoskopie signifikant schneller nach Applikation von Succinylcholin im Vergleich zu Mivacurium erfolgte. Die Dauer der Bronchoskopien zeigte zwischen den beiden Studiengruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Erholung der neuromuskulären Blockade war nach Succinylcholingabe signifikant schneller als nach Relaxierung mit Mivacurium. Auch die Spontanatmung setzte nach Erholung der neuromuskulären Blockade in der

Succinylcholin-Gruppe signifikant schneller ein. Die als Gesamtdauer erhobene Zeit unterschied sich zwischen beiden Gruppen hochsignifikant ($p < 0,001$).

Von 52 Probanden der Succinylcholin-Gruppe hatten 50% „keine“, 11,5% „leichte“, 15,4% „mäßige“ und 23,1% „starke“ Faszikulationen nach Applikation von Succinylcholin. In der Mivacurium-Gruppe traten nach Applikation des Relaxans keine Muskelfaszikulationen auf.

Die Intubationsbedingungen wurden mithilfe des Copenhagen-Intubations-Scores anhand der Kriterien *Kieferrelaxation*, *Laryngoskopiewiderstand*, *Stimmbandstellung* und *Stimmbandbewegung* erfasst und bewertet. Die Gruppenvergleiche der vier aufgestellten Kriterien zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die erfassten postoperativen Kriterien *Heiserkeit*, *Halsschmerzen* und *volumetrische Atemübungen* zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen. Im Vergleich zu anderen Studien, die eine hohe Variabilität und Inzidenz für POM zwischen 5% und 83% angeben, liegt diese in unserer Arbeit im unteren Erwartungsbereich.

Die signifikant schnellere Freigabe zur Bronchoskopie nach Succinylcholingabe ist durch die schnellere Anschlagzeit des Präparates zu erklären. Um die Anschlagzeit von Mivacurium zu verkürzen, müsste die von uns verwendete Dosierung um das Zweieinhalbfache erhöht werden. Damit ist allerdings auch eine relevant verlängerte spontane Erholungszeit assoziiert.

Der signifikante Gruppenunterschied bezüglich der spontanen Erholung der neuromuskulären Blockade kommt durch die sehr kurze spontane Erholungszeit unter Succinylcholin zu Stande. Diese beträgt bei einer üblichen Dosierung von 1 mg/kg lediglich 3 bis 5 Minuten. Für die Antagonisierung von Mivacurium muss erst eine spontane Erholung auf einen „twitch“ $\geq 25\%$ abgewartet werden. Auch wenn mit der Antagonisierung eine Beschleunigung der Erholung erreicht werden kann, ist diese insgesamt langsamer als die Spontanerholung nach Succinylcholinapplikation. In unserer Studie konnten wir mit der einfachen ED_{95} von Mivacurium in nahezu 90% der Fälle „klinisch akzeptable“ Intubationsbedingungen herstellen.

Eine Unterlegenheit im Vergleich zum Succinylcholin war statistisch nicht auszumachen ($p = 0,725$), auch wenn die Anzahl exzellenter Intubationsbedingungen in der Succinylcholingruppe höher war. Für die in der vorliegenden Studie erzielten guten Intubationsbedingungen mit niedrigdosiertem Mivacurium sind

einerseits die konsequente Anwendung der Akzeleromyometrie und das Abwarten der vollständigen Relaxierung bis zu einem „twitch“ $\leq 25\%$ maßgeblich verantwortlich.

Mivacurium ist eine echte Alternative zur Muskelrelaxation für die Durchführung starrer Bronchoskopien unter totaler intravenöser Anästhesie.

Unsere Daten haben gezeigt, dass keine Reduktion in der Untersuchungsqualität zu verzeichnen war. Es kann als alternatives Präparat eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen für eine Succinylcholinapplikation vorliegen. Es besteht der Vorteil, dass im Vergleich zu Succinylcholin die Antagonisierung durch Cholinesterasehemmer möglich ist.

Es ist für Kurzeingriffe mit einer Dauer von ca. 20 Minuten geeignet, die einer vollständigen Relaxierung bedürfen. Ein rascher und zeiteffizienter Untersuchungsablauf vieler aufeinander folgender kurzer Eingriffe wie den Bronchoskopien ist mit Mivacurium nicht in dem Maße wie mit Succinylcholin zu erreichen.

Postoperative Myalgien sind unter Anwendung von Succinylcholin trotz aller Bemühungen aktuell nicht effektiv vermeidbar.

Wichtiger als der Komfortaspekt sind jedoch die unerwünschten Nebenwirkungen, die von Succinylcholin ausgehen. Diese waren und sind stets durch einen konsequenten Verzicht auf Succinylcholin vermeidbar.