

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Wulf
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Beeinflussung der Mivacurium-induzierten
Muskelrelaxation durch S(+)-Ketamin**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin dem
Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Ilona Christina Hescher-Jost, geb. Hescher

aus Frankfurt am Main

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 09. September 2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. L. Eberhart

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. F. Czubayko

Meiner Schwester gewidmet

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	I
2	Abbildungsverzeichnis.....	III
3	Tabellenverzeichnis	IV
4	Einleitung	5
4.1	Acetylcholinrezeptoren	5
4.2	Depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxantien	7
4.3	Interaktionen der Muskelrelaxantien mit anderen Medikamenten	8
4.4	Narkoseüberhang	10
4.5	Neuromuskuläres Monitoring	11
4.5.1	Klinisches Monitoring	11
4.5.2	Apparatives Monitoring	12
4.6	Ketamin	14
4.7	Fragestellung	17
5	Material und Methoden	18
5.1	Medikamente	18
5.1.1	S(+)-Ketamin	18
5.1.2	Mivacurium.....	19
5.1.3	Propofol	21
5.1.4	Sufentanil.....	24
5.2	Patientenkollektiv	26
5.3	Versuchsdurchführung	27
5.4	Relaxometrie.....	28
5.5	Statistik	30
6	Ergebnisse.....	32
6.1	Patientencharakteristika	32

6.2	Hämodynamik	33
6.3	Muskelrelaxation.....	34
6.4	Statistische Auswertung	38
7	Diskussion	41
7.1	Aktuelle Studienlage	41
7.2	Diskussion der eigenen Studienergebnisse	48
8	Zusammenfassung	53
9	Abstract	55
10	Literaturverzeichnis.....	57
11	Abkürzungsverzeichnis	67
12	Curriculum vitae	70
13	Verzeichnis der akademischen Lehrer	71
14	Danksagung	73
15	Ehrenwörtliche Erklärung.....	74

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite
Abb. 5.1: Strukturformel S(+)-Ketamin [89] mit Markierung des chiralen Zentrums.	18
Abb. 5.2: Strukturformel Mivacurium [89].	19
Abb. 5.3: Strukturformel Propofol [63].	21
Abb. 5.4: Strukturformel Sufentanil [89].	24
Abb. 6.1: Boxplotdarstellung der Zeiten in Minuten (y-Achse) bis zum Erreichen der Relaxierungsgrade DUR25 und T1_25%-75% (Ketamin- vs. Sufentanil-Gruppe). *Differenz statistisch signifikant.	37
Abb. 6.2: Boxplotdarstellung der Zeiten in Minuten (y-Achse) bis zum Erreichen der aufgeführten Relaxierungsgrade (Ketamin- versus Sufentanilgruppe). *Differenz statistisch signifikant.	38

3 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite
Tab. 6.1: Mittelwerte der biometrischen Daten des Patientenkollektivs	32
Tab. 6.2: Auflistung der intraoperativ applizierten Medikamente	33
Tab. 6.3: Auflistung der Gesamtmenge der intraoperativ applizierten hämodynamisch modulierenden Medikamente.....	34
Tab. 6.4: Angaben zur Relaxierungszeit der Ketamin- und Sufentanilgruppe.	34
Tab. 6.5: Mann-Whitney U-Test zur Berechnung der statistischen Signifikanz bei $p < 0,05$ sowie Berechnung der Prüfstärke Cohen's d.	38
Tab. 6.6: Mann-Whitney U-Test mit Darstellung einer Tendenz bei $p \leq 0,1$ bei fehlender statistischer Signifikanz ($p \geq 0,5$). Berechnung der Prüfstärke Cohen's d.	39
Tab. 6.7: Mann-Whitney U-Test mit Darstellung einer fehlenden statistischen Signifikanz bei $p \geq 0,05$ unter Angabe der Prüfstärke Cohen's d.	40

4 Einleitung

Bei einer Vollnarkose oder Allgemeinanästhesie handelt es sich um einen reversiblen Zustand eines Patienten, bei dem er während eines chirurgischen oder diagnostischen Eingriffs keine Schmerzen erfährt und zu keiner Reaktion fähig ist [95]. Bewusstsein, Schmerzempfinden, Reflexe, Muskelspannung und Erinnerung sind ausgeschaltet. Anästhetika sind entsprechend Medikamente, die einen Zustand aus „Analgesie, Anxiolyse, Amnesie, Bewusstlosigkeit und Muskelrelaxierung bis hin zur Unterdrückung von vegetativen und somatisch motorischen, kardiovaskulären und hormonellen Reflexen [...] reversibel und in definierten Konzentrationen hervorrufen“ [95]. Um den Zustand der absoluten Empfindungslosigkeit herbeizuführen, müssen diese verschiedenen Komponenten beachtet werden. So versteht sich die Allgemeinanästhesie als eine Kombination einzelner Substanzen. Neben Hypnotika (z. B. Propofol) sind dies Analgetika (Opioide z. B. Fentanyl, Nicht-Opioide z. B. Ketamin) und Muskelrelaxantien (z. B. Mivacurium) [11].

In der Regel wird die Vollnarkose intravenös eingeleitet und dann entweder mit einem Inhalationsanästhetikum (balancierte Anästhesie) oder einem intravenösen Anästhetikum fortgeführt (totale intravenöse Anästhesie, TIVA). Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde eine TIVA durchgeführt. Diese beinhaltet ein Opioid als Analgetikum, ein intravenöses Hypnotikum und ein Muskelrelaxans, das eine Intubation zur Sicherung der Atemwege aber auch intraoperativ optimale Operationsbedingungen ermöglichen soll [22, 36].

4.1 Acetylcholinrezeptoren

Die Innervierung der Muskelfasern erfolgt jeweils über die motorische Endplatte (neuromuskuläre Endplatte), die sich aus einer chemischen Synapse und einem strukturierten Membranabschnitt der Muskelzelle zusammensetzt, wobei Synapse und Muskelzelle durch den synaptischen Spalt voneinander getrennt sind. Als Neurotransmitter fungiert Acetylcholin (ACh), das aus den Nervenzellen der alpha-Motoneurone freigesetzt wird und spezifisch am postsynaptischen nikotinergen ACh-Rezeptor der Muskelzelle bindet [67, 71].

Beim ACh-Rezeptor handelt es sich um ein Transmembranprotein (eine N terminale extrazelluläre Domäne, vier Transmembranhelices und eine zytoplasmatische Domäne), das aus fünf ringförmig angeordneten Untereinheiten (α , β , γ , δ , ϵ) besteht und so einen Ionenkanal bildet. Die α -Untereinheit ist in acht weitere Subtypen untergliedert ($\alpha 1$ - $\alpha 8$). Insgesamt können durch verschiedene Kombinationen der Untereinheiten vielzählige Rezeptor-Isoformen gebildet werden, die durch unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften charakterisiert sind. Im Falle der neuromuskulären Endplatte (Rezeptor vom Muskeltyp) setzt sich der Ionenkanal aus zwei identischen $\alpha 1$ -Untereinheiten, einer β -, γ - und ϵ -Untereinheit zusammen (im fetalen Stadium γ statt ϵ) [67, 89].

Erreicht ein Aktionspotential die neuromuskuläre Endplatte, so werden spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle geöffnet, die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöht sich und ACh wird aus den präsynaptischen Vesikeln durch Exocytose in den synaptischen Spalt entleert [85]. Die Interaktion von ACh mit seinem postsynaptischen Rezeptor findet an den beiden α -Untereinheiten statt, wobei jeweils zwei ACh-Moleküle an den Rezeptor andocken müssen. Erst dann erfolgt eine allosterische Formänderung des Rezeptors, der Kanal öffnet sich, so dass nun Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle hinein- und K^+ (geringer) aus der Zelle herausströmt. Bei einer Depolarisation auf -60 mV wird wiederum ein Aktionspotential ausgelöst, das sich über die Muskelzellmembran bis hin zu den transversalen Tubuli ausbreitet. In der Folge wird Ca^{2+} intrazellulär aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt [63, 67, 89] und die Muskelkontraktion wird ausgelöst. Neben postsynaptischen existieren auch präsynaptische nikotinerge ACh-Rezeptoren, die in Form einer positiven Rückkopplung die ACh-Freisetzung verstärken [94].

ACh diffundiert wieder vom Rezeptor ab und wird durch das postsynaptische membranständige Enzym ACh-Esterase hydrolytisch in Cholin und einen Acetylrest gespalten. Beide Moleküle werden in die präsynaptische Nervenzelle wieder aufgenommen und zu ACh resynthetisiert. Der ACh-Rezeptor schließt [85, 94]. Die geschlossene Form kann jedoch vorübergehend in einem nicht-aktivierbaren Zustand verbleiben, solange bis die ACh-Moleküle weitestgehend abgebaut sind (< 10 nM). Erst dann regeneriert sich der Rezeptor zur wieder aktivierbaren Konformation [22].

4.2 Depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxantien

Die motorische Endplatte mit ihren postsynaptischen nikotinergen ACh-Rezeptoren ist der Hauptwirkungsort der Muskelrelaxantien. Dem Mechanismus der Muskelrelaxantien liegt dabei eine Blockade der ACh-Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte zu Grunde. Je nach Wirkmechanismus werden depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxantien unterschieden.

Depolarisierende Muskelrelaxantien (Succinylcholin) binden, wie ACh selbst, an den postsynaptischen ACh-Rezeptor und wirken hier zunächst agonistisch [63, 71]. Anders als ACh bewirkt das Relaxans aber eine länger anhaltende Membran-Depolarisation (Depolarisationsblock, Phase-I-Block) [39]. Dies liegt darin begründet, dass das Relaxans noch eine Zeitlang am Rezeptor bindet, da es trotz weitgehender struktureller Ähnlichkeit [89] nicht so schnell abgebaut wird wie ACh. Depolarisierende Muskelrelaxantien werden kaum durch die ACh-Esterase metabolisiert, das heißt, die Depolarisation mit fehlender Erregbarkeit des Muskels bleibt so lange bestehen wie das Relaxans am ACh-Rezeptor angedockt ist. Erst nach Rückdiffusion in das Plasma erfolgt die hydrolytische Spaltung durch eine unspezifische Cholinesterase, die Pseudocholinesterase [89].

Im Gegensatz dazu verdrängen nicht depolarisierende Muskelrelaxantien als kompetitive Antagonisten ACh vom Rezeptor und blockieren so die Erregungsweiterleitung [71]. Eine Depolarisation wird nicht ausgelöst (Nichtdepolarisationsblock). Zu der Gruppe der nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien zählen beispielsweise Pancuronium, Vecurorium, Atracurium, Rocuronium und Mivacurium. Erst durch eine hohe ACh-Konzentration im synaptischen Spalt kann das Muskelrelaxans kompetitiv vom Rezeptor verdrängt werden. Dies geschieht über eine Hemmung der ACh-Esterase, so dass der Abbau von ACh unterbunden wird. Die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt bzw. an der motorischen Endplatte steigt dann entsprechend an [89].

Primärer Angriffspunkt der nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien sind die beiden Alphauntereinheiten des ACh-Rezeptors an der Muskelzelle. Jonsson et al. [53] haben gezeigt, dass nicht depolarisierende Muskelrelaxantien auch eine präsynaptische Wirkung haben, indem sie die $\alpha_3\beta_2$ -nicotinergen ACh-

Rezeptoren der motorischen Nervenzelle reversibel hemmen. Durch die Interaktion mit diesem Rezeptor wird die Wiederaufnahme der ACh-Vesikel aus dem Speicher-Pool in den Release-Pool gehemmt und somit die Resynthese von ACh verhindert [53]. Jonsson et al. [53] vermuten hier eine mögliche Ursache für das Fading, das typisch für die nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ist und welches auch als sogenannte Ermüdungsreaktion bezeichnet wird, ähnlich einer Myasthenia gravis. Bei Mivacurium ist diese Eigenschaft jedoch am geringsten ausgeprägt [53].

Bezüglich der Wirkdauer lassen sich Gruppen der ultrakurzwirksamen (< 10 Min; Succinylcholin), der kurzwirksamen (< 20 Min; Mivacurium), der mittellangwirksamen (45-60 Min; z. B. Atracurium, Rocuronium) und der langwirksamen Medikamente (> 60 Min; Pancuronium) zusammenstellen.

Gemäß ihrer chemischen Struktur können nicht depolarisierende Muskelrelaxantien unterteilt werden in die Gruppe der Benzylisochinoline (Atracurium, Cis-Atracurium, Mivacurium) und die der Aminosteroide (Pancuronium, Vecuronium, Rocuronium) [89, 94].

4.3 Interaktionen der Muskelrelaxantien mit anderen Medikamenten

Durch eine Kombination von Muskelrelaxantien mit anderen Substanzen kann der relaxierende Effekt positiv oder negativ beeinflusst werden.

Diuretika vermögen beispielsweise den neuromuskulären Block zu verstärken, möglicherweise über eine Hemmung des präsynaptischen Ca^{2+} Einstroms [94]. Auch eine Verhinderung der präsynaptischen ACh-Synthese wird diskutiert [43, 65, 67].

Beschrieben ist weiterhin eine Verstärkung der Muskelrelaxation, die durch die kombinierte Gabe von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien mit volatilen Anästhetika bedingt ist. Anästhetika wirken per se zentral muskelrelaxierend sowie (moderat) hemmend auf die periphere neuromuskuläre Zellmembran [94]. Mechanistisch blockieren sie die präsynaptischen Ca^{2+} - und die prä- und postsynaptischen ACh-Rezeptoren [30], so dass insgesamt die freigesetzte

Menge an ACh reduziert wird [80]. Der Wirkmechanismus erklärt, warum Anästhetika die Wirkung von Muskelrelaxantien zeit- und konzentrationsabhängig zu erhöhen und verlängern vermag [66, 90]. Zu berücksichtigen ist ferner, dass Anästhetika durch die Herabsetzung der Nieren- und Leberperfusion die Elimination der Muskelrelaxantien verzögern und somit auch über diesen Prozess eine Wirkungsverlängerung induzieren [30, 94]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass unter Anästhetika geringere Dosen eines Muskelrelaxans nötig sind, um einen bestimmten Relaxationsgrad zu erzielen. Bei einer endexpiratorischen Konzentration von 1 MAC (Minimale alveoläre Konzentration) kann diesbezüglich der Verbrauch nichtdepolarisierender Relaxantien um bis zu 30 % gesenkt werden [30, 94].

Ähnlich verlängern auch trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepine die neuromuskulär blockierende Wirkung, indem sie dosisabhängig postsynaptische ACh-Rezeptoren blockieren [35, 49].

Auch Elektrolyte beeinflussen den Effekt von Muskelrelaxantien. So vermindert Magnesium die ACh-Freisetzung über eine präsynaptische Blockade von Ca^{2+} -Rezeptoren [56, 94, 101] und wirkt so additiv [4, 19, 42, 86]. Eine Hypercalcämie hingegen induziert die Freisetzung von ACh und supprimiert die neuromuskuläre Blockade [19, 39, 42, 56, 81, 86].

Antibiotika (Aminoglykoside, Polypeptide) vermindern präsynaptisch über eine Interaktion mit Ca^{2+} -Bindungsstellen die ACh-Freisetzung und reduzieren postsynaptisch die Sensitivität der ACh-Rezeptoren [62, 89]. Polypeptiden wird zusätzlich eine postsynaptische Blockade von Ionenkanälen zugeschrieben. In Gegenwart eines Antibiotikums kann somit der unter Anästhesie ausgelöste neuromuskuläre Block verlängert bzw. verstärkt sein [22, 29, 88, 89].

In Gegenwart von Antikonvulsiva stellt sich ein Wirkungsabfall der nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien ein [67, 89]. Ursächlich verantwortlich ist die Induktion des Cytochroms P450, die mit einem beschleunigten Abbau (v.a. die der Aminosteroidgruppe) und entsprechend einer verkürzten Wirkdauer der Muskelrelaxantien (v.a. die der Aminosteroidgruppe) einhergeht [45, 94]. Diskutiert wird zudem eine präsynaptische Reduktion der ACh-Freisetzung unter antiepileptischer Therapie [70].

Die zahlreichen medikamentösen Wechselwirkungen können in einer zu früh beendeten oder in einer unbeachteten neuromuskulären Restblockade, einem sogenannten Narkoseüberhang, resultieren und den Patienten gefährden. Es ist daher von Interesse, systematisch die Interaktionen zwischen Relaxantien und anderen im Rahmen der Anästhesie eingesetzten Medikamente zu untersuchen. In der vorliegenden Studie wurde die Frage aufgegriffen, inwieweit die Interaktion zwischen dem Relaxans Mivacurium und dem Opioid Sufentanil bzw. dem Substitut S(+)-Ketamin den muskelrelaxierenden Effekt von Mivacurium beeinflusst.

4.4 Narkoseüberhang

Die neuromuskuläre Restblockade kann zu erheblichen postoperativen Komplikationen führen, die durch einen abgeschwächten Husten- und Schluckreflex, sowie eine Verlegung der Atemwege und Minderung der Kraft der Atemmuskulatur bedingt sind [22, 36, 69, 74].

Die Folgen eines Relaxansüberhangs reichen von generellen Atemwegserkrankungen bis hin zu Pneumonien, oberer Atemwegskollaps und Atelektasen. Zudem werden die Symptome eines Relaxansüberhangs wie Artikulationsstörungen, Schluckstörungen, Lärmempfindlichkeit durch Ausfall des M. stapedius, Doppelbilder und Fokussierungsschwäche von den Patienten als höchst unangenehm empfunden [39]. Auch ist das Patientenwohlbefinden durch Angstgefühle stark beeinträchtigt [17].

Kritisch sind hypoxische Komplikationen [22, 36, 38, 39]. Unter Hypoxie steigert der Patient im Normalfall sein Atemzugvolumen und Minutenvolumen. Dieser Schutzmechanismus wird durch Chemorezeptoren aktiviert. Da die Chemorezeptoren jedoch sehr sensibel auf Relaxantien reagieren und zwar stärker als die periphere Muskulatur oder Atemmuskulatur, kann die hypoxiebedingte Steigerung der Ventilation durch eine Restblockade abgeschwächt oder sogar komplett geblockt sein. Folglich verstärkt sich die Atemdepression bis hin zur Entwicklung einer lebensbedrohlichen Hypoxie [11, 16, 39, 57].

Um die geschilderten Risiken zu minimieren ist die optimierte Steuerung der Relaxierung anzustreben. Empfohlen wird grundsätzlich eine quantitative Überwachung der neuromuskulären Blockade mit einem Nervenstimulator (neuromuskuläres Monitoring) [22, 89].

4.5 Neuromuskuläres Monitoring

Die Wirkdauer von Muskelrelaxantien kann mittels Relaxometrie gut kontrolliert werden. Die Grundlagen sollen hier kurz erläutert werden.

Die Wirkdauer der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien ist durch interindividuelle Unterschiede geprägt. Dies ist insbesondere bei langwirkenden Relaxantien der Fall. Aber nicht nur die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik eines Muskelrelaxans allein bedingen seine Wirkung. Weitere Pharmaka, die im Rahmen einer Narkose verwendet werden, Vorerkrankungen und eine bestehende Vormedikation der Patienten haben ebenso einen Einfluss auf mögliche agonistische oder auch antagonistische Wirkungen der verwendeten Anästhetika [38, 81]. Aufgrund der großen Streubreite der Relaxationsdauer ist daher eine Überwachung der Relaxierung notwendig, um das Ausmaß der neuromuskulären Erholung adäquat bewerten zu können. Neben klinischen Tests kommt dabei auch apparatives Monitoring zum Einsatz.

4.5.1 Klinisches Monitoring

Einfach durchzuführende klinische Testverfahren zur Bewertung eines Relaxansüberhangs bestehen darin, den Patienten aufzufordern, die Augen zu öffnen, die Zunge herauszustrecken, zu schlucken und/oder den Kopf anzuheben [22]. Alternativ können die Patienten auch versuchen, den Arm einschließlich des Ellbogens anzuheben [6]. Voraussetzung für die Beurteilung dieser Parameter ist jedoch eine ausreichende Vigilanz des Patienten, das heißt, die Analgosedierung muss adäquat abgeklungen sein, da ein Überhang eines Opioids und/oder eines Hypnotikums die Ansprechbarkeit und Kooperation deutlich einschränken kann. Nachteilig ist, dass anhand dieser Verfahren keine intraoperative Evaluierung des aktuellen Relaxationsmaßes erfolgen kann [36, 37].

Gerade bei nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien mit kurzen Halbwertszeiten wie z. B. Mivacurium klingt die Wirkung oft so rasch ab, dass die

Relaxation intraoperativ abgesichert bzw. kontrolliert werden muss. Auch lässt sich bei Patienten mit einer bestehenden Myasthenia gravis die Wirkung von Muskelrelaxantien nicht exakt vorhersehen. Auf Grund der reduzierten Anzahl von ACh-Rezeptoren ist hier mit einer verstärkten Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien auszugehen, so dass eine neuromuskuläre Blockade bereits mit geringeren Dosen, verglichen zu gesunden Patienten, erreicht wird [22, 87]. Physiologisch besteht hier eine enorme Sicherheitsreserve. Beim Gesunden können bis zu ca. 75% aller ACh-Rezeptoren blockiert sein, bis klinisch eine Beeinträchtigung der Kraft spürbar wird [89].

Entsprechend ist eine intraoperative Überwachung zur Vermeidung von Überdosierungen notwendig [24, 76]. Nicht zuletzt wird die klinische Beurteilung durch die subjektive Wahrnehmung des Untersuchers beeinflusst. Berücksichtigt werden muss zudem, dass zwar die Patienten die klinischen Tests bestehen, die maximale Muskelkraft also vorhanden ist, aber dennoch Zeichen einer Restrelaxierung vorhanden sein können, wenn die präsynaptische Nachlieferung von ACh beeinträchtigt ist. Es setzt dann eine frühe Ermüdung ein, wobei die äußere Augenmuskulatur, Kau- und Schlundmuskulatur am sensibelsten reagieren. Die Patienten klagen über Myasthenia-ähnliche Zeichen wie Sehen von Doppelbildern sowie Schluck- und Sprechbeschwerden [39, 51].

4.5.2 Apparatives Monitoring

Eine genauere Möglichkeit zur Beurteilung der Relaxation des Patienten liegt in der Relaxationsmessung, einem noninvasiven und kostengünstigen Verfahren. Das Prinzip liegt in der Kontrolle der neuromuskulären Reizübertragung an der motorischen Endplatte. Dabei wird ein peripherer Nerv mittels Elektroden stimuliert und die dadurch ausgelöste Muskelantwort ermittelt. Unter verschiedenen Methoden zählt die Train-of-Four (TOF)-Stimulation zu den am häufigsten eingesetzten Verfahren zur Evaluation einer möglichen Restblockade [69, 82, 89] und wurde auch in der hier durchgeführten Studie genutzt.

Nach elektrischer Stimulation eines peripheren Nerven, in der Regel des N. ulnaris, mit vier supramaximalen Reizen in Höhe von 60mA in einem zeitlichen Abstand von 0,5 Sekunden (entsprechend 2 Hz), wird das Ausmaß der Muskelantwort an einem Kennmuskel, meist der M. adductor pollicis, gemessen [87,94]. Das Messprinzip beruht dabei auf dem zweiten Newtonschen Gesetz,

demnach die Beschleunigung direkt proportional zur Kraft ist [41,94]. So erfährt der am Daumen des Patienten befestigte piezoelektrische Sensor durch die Muskelkontraktion eine Beschleunigung und erzeugt dadurch eine elektrische Spannung, die gemessen werden kann.

Unter Relaxation kommt es zum sogenannten Fading, d. h. zu einer zunehmenden Abnahme von der ersten bis zur vierten Reizantwort. Ist lediglich die vierte Reizantwort eingeschränkt, so bedeutet dies eine ca. 75-80%ige Blockade. Erst wenn auch die dritte, zweite und erste Muskelantwort ausbleibt, ist eine 100%ige Blockade erreicht [60]. Mindestens 75% der ACh-Rezeptoren müssen durch ein Relaxans geblockt sein, um klinisch wirksam zu sein [82, 89].

Das Verhältnis der ersten zur vierten Muskelantwort wird als TOF-Quotient bezeichnet [39, 89]. Bei einer nicht blockierten neuromuskulären Verbindung beträgt der TOF-Quotient ungefähr 1,0. Ein großer Vorteil der Nutzung eines TOF-Quotienten ist der Verzicht auf einen Referenzwert, der noch vor der Relaxation erhoben werden müsste.

Die Beurteilung des aktuellen Relaxationsmaßes kann zwar sowohl visuell als auch taktil erfolgen, ein objektives Monitoring durch ein Relaxometer bietet jedoch größere Sicherheit Restblockaden zu erkennen, gegebenenfalls zu antagonisieren und zu vermeiden [76]. Aufgrund ihres geringen technischen Aufwandes gilt die akzeleromyographische Relaxometrie als das Messverfahren der Wahl [69, 89].

Aktuell wird empfohlen, eine Extubation erst ab einem akzeleromyographischen TOF-Verhältnis von 1,0 durchzuführen. Ab diesem Zeitpunkt sei die Koordination der Larynx- und Pharynxmuskulatur deutlich verbessert und das Risiko postoperativer pulmonaler Komplikationen deutlich reduziert [16]. [31] [73].

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass das objektivierte Monitoring der Anpassung des Relaxans an den individuellen Patientenbedarf, der Optimierung der Operationsbedingungen sowie der Minderung eines postoperativen Relaxansüberhanges am Ende der Operation dient. Hierdurch können die Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen [22,

36] sowie hierdurch verursachte verlängerte Krankenhausaufenthalte, Kosten und eine erhöhte perioperative Morbidität reduziert werden [22, 39].

4.6 Ketamin

Ketamin wird als Anästhetikum und Analgetikum eingesetzt. Strukturell und pharmakologisch mit dem (nicht mehr eingesetzten) Narkotikum Phencyclidin verwandt, wurde es 1962 erstmals synthetisiert und 1970 als Arzneimittel zugelassen. Für seine Wirkung ist primär das rechtsdrehende S-Enantiomer (S(+)-Ketamin, Ketanest[®], Esketamin[®]) verantwortlich, das gegenüber dem R-Enantiomer dreifach, gegenüber dem Racemat zweifach so potent ist. Typisch ist die Erzeugung einer sogenannten dissoziativen Anästhesie, bei der Analgesie und Sedation eintritt, aber die Reflextätigkeit, insbesondere die Schutzreflexe, im Wesentlichen aufrechterhalten bleiben. 1997 wurde S(+)-Ketamin auf dem deutschen Markt eingeführt.

Die Wirkmechanismen von Ketamin sind bis heute noch nicht im Detail geklärt. Hinreichend identifiziert ist aber der Glutamat-NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorkomplex als hauptsächliches Target. Ketamin blockiert allosterisch den Rezeptor, der im Übrigen als Ionenkanal dem (nikotinergeren) ACh-Rezeptor ähnelt [95], und verhindert dadurch die Bindung des ZNS-Neurotransmitters Glutamat und nachfolgend den Na⁺-, K⁺- und vor allem den Ca²⁺- Einstrom in die Nervenzelle [58, 63]. Die Aktivierung intrazellulärer Ca²⁺-abhängiger Signale unterbleibt. Die Wirkung von Ketamin ist zeit-, konzentrations- und reizfrequenzabhängig [58].

Zu beachten ist, dass Mg²⁺ als physiologischer (endogener) Antagonist fungiert, der im Ruhezustand die Ketaminbindungsstelle (identisch mit der Phencyclidin- (PCP) Bindungsstelle) besetzt. Erst bei einer Depolarisation löst sich Mg²⁺ ab, diffundiert weg und gibt so die Bindungsstelle frei [63]. Der NMDA-Rezeptor stellt somit einen Koinzidenzdetektor dar, da die Aktivierung des Ionenkanals durch Neurotransmitter direkt mit dem Erregungszustand der Nervenzelle gekoppelt ist. Das heißt, die Interaktion von Ketamin mit seiner Bindungsstelle erfolgt stets am geöffneten, also aktivierten, NMDA-Rezeptor [99].

Infolge der NMDA-Rezeptorblockade tritt während der dissoziativen Anästhesie durch Ketamin eine Hemmung thalamokortikaler Leitungsbahnen bei

gleichzeitiger Stimulierung der Formatio reticularis und des limbischen Systems auf [59,96]. Die Suppression thalamocorticaler Bahnen ist mit dem Ausschalten der Schmerzempfindung, dem Bewusstsein sowie der Sinneswahrnehmungen assoziiert, wohingegen sich über die Aktivierung der Formatio reticularis das Aufrechterhalten von Schutz- und Abwehrreflexen erklären lässt [96]. Die Formatio reticularis ist zudem in die Regulation von Motorik, Schlaf und dem endogenen analgetischen System eingebunden. Aber auch Übelkeit und Erbrechen gehen mit einer erhöhten neuronalen Aktivität in diesem Areal einher.

Bei der Darstellung von Ketamin ist zu berücksichtigen, dass eine Unterfunktion des NMDA-Rezeptors Halluzinationen, schizophreneartige Symptome oder motorische und kognitive Störungen auslösen kann. Eine Überaktivierung des NMDA-Kanals kann zu einer Zellschädigung führen. Die aktuell vorliegende Literatur schreibt insofern Ketamin auch eine neuroprotektive Wirkung zu, als durch die Blockade von NMDA-Rezeptoren (aber auch von Nicht-NMDA-Rezeptoren) der massive Einstrom von Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen reduziert wird [49,96].

Nicht zuletzt wird Ketamin auch eine zentrale anticholinerge Wirkung zugeschrieben, wobei infolge einer Wechselwirkung mit dem NMDA-Rezeptor die ACh-Freisetzung im Bereich der Basalganglien gehemmt wird [59]. Hier finden sich Parallelen zu den Muskelrelaxantien. Allerdings induziert Ketamin eine hemmende Wirkung sowohl an den nikotinergen als auch an den muskarinergen Acetylcholinrezeptoren. An den nikotinergen Rezeptoren wirkt Ketamin postsynaptisch hemmend auf die neuromuskuläre Blockade, indem es dosisabhängig die mittlere Kanalöffnungszeit der Ionenkanäle verkürzt [64,94]. Durch die Hemmung der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren werden Begleiteffekte im Rahmen der Aufwachphase wie Gedächtnis- und Bewusstseinsverlust sowie Amnesie hervorgerufen. Klinisch kommt es allerdings eher zu einer Hypersalivation.

Neben NMDA wirkt Ketamin aber auch an anderen Glutamatrezeptoren. In hoher Konzentration steigert Ketamin durch Bindung an den GABA_A -Rezeptor den Chlorideinstrom [58], so dass an der Nervenzelle eine Hyperpolarisation erzeugt wird. Ketamin verfügt auch über eine agonistische Wirkung an den

Opiatrezeptoren [58]. Über diese Mechanismen lassen sich, zumindest teilweise, psychomimetische Effekte erklären.

S-Ketamin hemmt die zentrale und periphere Wiederaufnahme von Noradrenalin. Dies erhöht die Konzentration von Noradrenalin an der Synapse und bedingt die ausgeprägte Stimulation des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Steigerung des cardiac output, des systemisch vaskulären Widerstandes, der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Blutdruckes) [7, 55, 58, 92].

Neuronal hemmt es die Wiederaufnahme von Dopamin und 5HT₃. Durch diese Aufnahmehemmung wird die periphere monoaminerge – speziell dopaminerge – Übertragung verstärkt. Nach Kress [58] liegt hier ein weiterer möglicher Mechanismus vor, der das Auftreten angstbesetzter psychomimetischer Begleiteffekte erklären kann. Der zentrale dopaminerge Effekt hingegen ist eher für die euphorisierende Wirkung von Ketamin verantwortlich.

Adams [1] und Bornscheuer et al. [12] belegten in ihren Untersuchungen, dass chirurgischer Stress unter S(+)-Ketaminnarkosen endokrine Reaktionen hervorruft. Sie konnten einen Anstieg der Freisetzung von ACTH und Kortisol nachweisen.

Durch seine Wirkung auf die NO-cGMP-Synthetase wirkt S(+)-Ketamin relaxierend auf die glatte Muskulatur des Bronchialsystems, weshalb es zur Durchbrechung eines therapieresistenten Status asthmaticus eingesetzt werden kann [47, 58]. Hierfür sind jedoch deutlich höhere Dosierungen von bis zu 5mg/kg Körpergewicht notwendig.

Wenngleich noch nicht sämtliche Wirkmechanismen des S(+)-Ketamin exakt geklärt sind, gilt es jedoch als sicher, dass Ketamin keine eigene muskelrelaxierende Wirkung entfaltet [10, 64, 98]. Es finden sich aber laut aktueller Studienlage Hinweise auf einen unterstützenden muskelrelaxierenden Effekt von Ketamin und S(+)-Ketamin auf sowohl depolarisierende als auch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien [19, 56, 96]. Topcuoglu et al. [96] und später auch Kim et al. [56] belegten im Rahmen ihrer Studien, dass Ketamin Einfluß auf die Anschlagzeit des Muskelrelaxans Rocuronium hat und diese verkürzt. Mivacurium selbst war jedoch bislang noch nicht Gegenstand einer solchen Untersuchung.

4.7 Fragestellung

Die Bedeutung von S(+)-Ketamin auf depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxantien ist im Detail noch nicht geklärt. Im Rahmen der vorliegenden Studie soll die Wirkung des Hypnotikums S(+)-Ketamin auf die Muskelrelaxation untersucht werden, um die Hypothese, ob S(+)-Ketamin einen unterstützenden muskelrelaxierenden Effekt auf das nicht depolarisierende Muskelrelaxans Mivacurium hat, zu bestätigen oder gegebenenfalls zu widerlegen.

5 Material und Methoden

In der vorliegenden Studie wurde S(+)-Ketamin als Substitut für Sufentanil im Rahmen einer opioidfreien Anästhesie eingesetzt. Der Ansatz basierte auf der Arbeitshypothese, dass unter Ketamin postoperativ weniger Schmerzen aber auch weniger postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) auftreten [9]. Darauf aufbauend wurde als sekundäres Ziel festgelegt, die Interaktionen von Mivacurium mit S(+)-Ketamin versus Sufentanil vergleichend zu evaluieren. Sufentanil wurde bewusst ausgewählt, da im Gegensatz zu Ketamin keine Wechselwirkungen von Sufentanil mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien bekannt sind. Als Hypnotikum wurde Propofol verwendet, da auch hier keinerlei Einfluss auf die Relaxation bekannt ist. Eine zusätzliche Interaktion mit Mivacurium, die die Dateninterpretation erschwert hätte, konnte so mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

5.1 Medikamente

5.1.1 S(+)-Ketamin

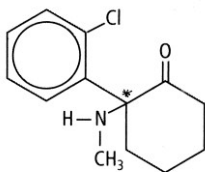


Abb. 5.1: Strukturformel S(+)-Ketamin [89] mit Markierung des chiralen Zentrums.

Ketamin [2-(O-Chloro-Phenyl)-Methylamino-Zyklohexanon; Abb. 5.1] leitet sich strukturell von Phencyclidin ab. Auf Grund seines chiralen Zentrums am zweiten Kohlenstoffatom liegt Ketamin als rechtsdrehendes S(+)- und als linksdrehendes R(-)-Enantiomer vor [89, 95]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde S(+)-Ketamin eingesetzt.

S-Ketamin besitzt eine vierfach höhere Rezeptor-Bindungsaffinität als R-Ketamin und wird entsprechend im klinischen Alltag gegenüber R-Ketamin

bevorzugt [58]. Die bisherige Studienlage belegt in der Tat, dass eine halbe Dosis von S(+)-Ketamin äquipotent zum Razemat Ketamin ist [47, 72, 80, 89]. Anhand enzephalographischer Ableitungen bei Patienten unter S(+)-Ketamin und Ketamin legen Hempelmann et al. [47] und Hering et al. [48] dar, dass die halbierte Dosierung des S(+)-Ketamin ausreichend ist, um ketamintypische Veränderungen im EEG hervorzurufen. Als unangenehm empfundene psychische Phänomene finden sich unter dem rechtsdrehenden Enantiomer seltener [32, 47].

Seine besondere Wertigkeit erhält S(+)-Ketamin durch seine gute analgetische und anamnestiche Wirkung bei gleichzeitig geringer hypnotischer Wirksamkeit („dissoziative Anästhesie“) [20]. Das heißt, Spontanatmung, laryngopharyngeale Reflexe sowie Schutzreflexe bleiben erhalten [13, 89].

Intravenöse Dosierungen des S(+)-Ketamin zur Analgesie beim Erwachsenen liegen bei 0,1 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v.. Zur Einleitung des Erwachsenen werden zwischen 1 und 2,5 mg/kg Körpergewicht empfohlen. Im Rahmen einer kontinuierlichen Applikation zur Analgosedierung liegt der durchschnittliche Verbrauch bei 0,4 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Wird eine intramuskuläre Gabe notwendig, empfiehlt sich die Verdoppelung der intravenösen Dosierung [77].

5.1.2 Mivacurium

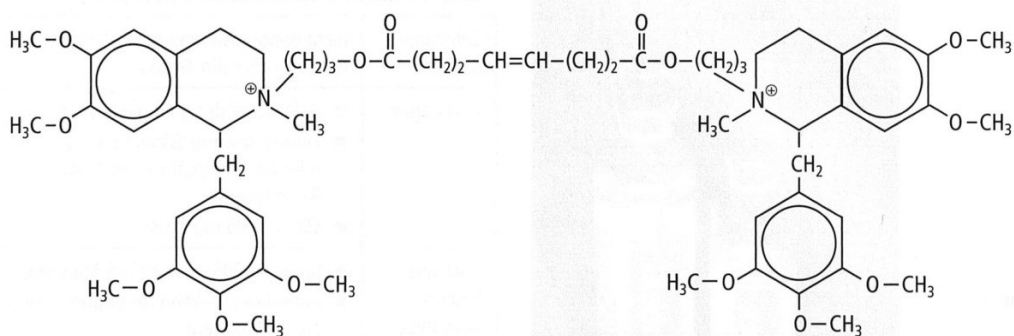


Abb. 5.2: Strukturformel Mivacurium [89].

Mivacurium ist als Mivacron® seit November 1996 in Deutschland zugelassen. Bei diesem Medikament handelt es sich um ein kurzwirksames

nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans [24]. Es zählt zu den Benzylisochinolininen [22, 24]. Strukturell stellt es sich als bisquaternäres Benzylisochinolinderivat dar (Abb. 5.2), wobei beide Hauptketten über eine Esterbindung miteinander verbunden sind [63]. Mivacurium ist ein Gemisch aus drei Stereoisomeren. Es besteht zu 52-62% aus einer trans-trans-Verbindung, zu 34-40% aus einer cis-trans-Verbindung und zu 4-8% aus einer cis-cis-Verbindung, wobei letzteres Isomer keinen klinisch relevanten muskelblockierenden Effekt induziert [22, 24, 67, 89]. Aufgrund seiner Größe und Polarität ist Mivacurium nicht plazentagängig und kann weder die Blut-Hirnschranke noch Zellmembranen überwinden [89].

Als einziges nicht depolarisierendes Muskelrelaxans werden 95-99% des Mivacurium hydrolytisch durch die Plasmacholinesterase in seine metabolisch unwirksamen beziehungsweise nicht toxischen Bestandteile, einen quaternären Alkohol und eine Dicarbonsäure gespalten [23, 24]. Weniger als 5% werden unverändert renal ausgeschieden [22, 67, 89].

Der Abtransport von Mivacurium im Plasma erfolgt allerdings schneller als der Abbau in der Muskulatur, so dass nach Striebel [89] letztlich der Abtransport vom Wirkort den wirklimitierenden Faktor für die Beendigung seiner Wirkung darstellt. Die rasche Spontanerholung von Mivacurium ist auch der Grund, dass seine Antagonisierung nur in Ausnahmefällen sinnvoll ist [23, 24].

Aufgrund seiner raschen Metabolisierung eignet sich Mivacurium auch zur kontinuierlichen Infusionsanwendung [23, 24, 67], wobei die durchschnittlich empfohlene Dosierung bei Erwachsenen im Rahmen einer intravenösen Anästhesie 6 µg/kg Körpergewicht beträgt [23, 67]. Allerdings unterliegt diese Dosierung einer hohen Streubreite [24].

Im Rahmen einer terminalen Niereninsuffizienz oder chronischen Leberinsuffizienz Stadium Child C kann es zu einer Wirkverlängerung des Mivacurium kommen. Ursache hierfür ist eine Aktivitätsminderung der Plasmacholinesterase mit nachfolgendem verlangsamtem Abbau des Mivacurium [22, 24, 89]. Auch die genetisch bedingte hetero- beziehungsweise homozygot vermittelte Aktivitätsreduktion der Plasmacholinesterase induziert eine Wirkverlängerung [89].

Die Anschlagszeit von Mivacurium beträgt zweieinhalb Minuten, die klinische Wirkdauer 15 bis 20 Minuten. Der Erholungsindex von Mivacurium liegt bei fünf bis sieben Minuten [43, 89]. Die ED₉₅ für Mivacurium wird mit 0,07 bis 0,08 mg/kg Körpergewicht angegeben. Als Intubationsdosis wird die zweieinhalbfache Dosierung der ED₉₅, also 0,2mg/kg KG, empfohlen [23, 89].

Mivacurium weist dosisabhängig histaminliberierende Effekte durch seine direkte Wirkung auf die Mastzellen auf [67]. Hierdurch kann es zu Hautrötung (Flush), Erythem, zu einem zwei bis drei Minuten anhaltendem Abfall des systolischen Blutdruckes und zur Bronchokonstriktion kommen [22, 24, 67]. Auch der muskelentspannende Effekt mit Abnahme des venösen Gefäßtonus und hierdurch bedingtem vermindertem venösem Rückfluss trägt zur Entstehung der Hypotonie bei [89]. Durch Verminderung der Dosierung und langsame Injektion von Mivacurium kann dieses Phänomen vermieden werden [22–24, 54, 67]. IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktionen treten insgesamt sehr selten auf.

Mivacurium verfügt über eine hohe autonome Sicherheitsreserve: In klinischer Dosierung finden sich kaum Wechselwirkungen mit dem ganglionären oder zentralen Nervensystem [23, 54, 67]. Dem Wirkspektrum des Mivacurium entsprechend wird diese Substanz für diagnostische und therapeutische Eingriffe mit einer 15 bis 60 minütigen Dauer sowie ambulante Eingriffe empfohlen.

Um die Wirkung von Mivacurium vollständig ausschöpfen zu können, empfehlen Diefenbach et al. [23] grundsätzlich eine quantitative Überwachung der neuromuskulären Blockade mit einem Nervenstimulator. Ebenso empfiehlt auch Striebel [89] die Relaxometrie bei Nutzung von Mivacurium, um ein frühzeitiges Nachlassen der muskelrelaxierenden Wirkung zu erfassen.

5.1.3 Propofol

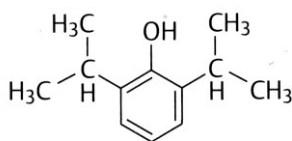


Abb. 5.3: Strukturformel Propofol [63].

Bei Propofol handelt es sich chemisch um ein 2,6-Diisopropylphenol, Abb. 5.3. Als kurzwirksames intravenöses Anästhetikum ist es seit 1989 unter dem Namen Disoprivan[®] auf dem deutschen Markt erhältlich [46, 102].

Propofol dient der Narkoseeinleitung und –aufrechterhaltung bei totalintra-venösen (TIVA) und oder intra-venösen (IVA) Narkosen, im Rahmen von Langzeitsedierungen auf der Intensivstation, der Sedierung bei diagnostischen und chirurgischen Maßnahmen sowie zur Supplementierung bei regionalanästhesiologisch geführten Anästhesien [46, 89, 102]. Es induziert eine Hypnose, häufig assoziiert mit als angenehm empfundenen Träumen sowie eine Apnoe [15, 34]. Auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften wird die maximale Hirnkonzentration bereits nach drei Minuten erreicht [89, 102].

Propofol wirkt an der α -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors. Hierdurch verstärkt es die Wirkung der Signalsubstanz γ -Aminobuttersäure, GABA [78, 79, 89, 95, 102], und hemmt die Freisetzung der exzitatorischen Aminosäure Glutamat [102]. GABA stellt den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter des zentralen Nervensystems dar [78, 79, 89]. Es wirkt zentral dämpfend und steht vor allem mit dem zentral erregend wirksamen NMDA-Rezeptor im Gleichgewicht [79, 89].

Der GABA_A-Rezeptor ist, ähnlich wie der ACh-Rezeptor, ein ligandengesteuerter Ionenkanal an der postsynaptischen Membran [78, 79, 89]. Aufgebaut ist der GABA_A-Rezeptor aus fünf Untereinheiten, welche aus zwei α -, zwei β - und einer γ -Untereinheit zusammengesetzt sind und einen Chloridionenkanal umgeben [78, 89]. Die GABA_A-Rezeptoren bieten unterschiedliche allosterische Bindungsstellen für die verschiedenen Hypnotika und Sedativa an ihren Untereinheiten [78]. Durch eine positiv allosterische Alteration an der α -Untereinheit wird unter Propofol die Durchlässigkeit für Chloridionen erhöht und deren Einstrom in die Zelle erleichtert [78, 89]. Folge hiervon ist, dass die Zelle hyperpolar und somit schwerer erregbar ist [89]. Auch wenn eine strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem ligandengesteuerten nikotiner-gen ACh-Rezeptor und dem GABA_A-Rezeptor besteht, gilt Propofol als inert gegenüber Muskelrelaxantien.

Propofol wirkt atemdepressiv. Nach Applikation der Intubationsdosis tritt die Wirkung schnell ein. Nach 30 bis 40 Sekunden wird eine circa einminütige Apnoe induziert und eine Bewusstlosigkeit von vier bis acht Minuten hervorgerufen [89]. Bedingt durch die kurze Wirkdauer und aufgrund seiner raschen Metabolisierung ist Propofol gut steuerbar [14, 46]. Die terminale Halbwertszeit liegt bei knapp 55 Minuten [46]. Die Metabolisierung von Propofol in der Leber erfolgt schnell durch Konjugation mit Glukuronsäure. Die inaktiven Substanzen werden zu 88% renal ausgeschieden, weniger als 0,3% werden unverändert renal, circa 2% unverändert über den Stuhl ausgeschieden [34, 46, 89, 102]. Im Plasma ist Propofol zu 98% an Plasmaproteine gebunden [34, 89].

Aufgrund seiner schnellen Anschlagszeit, der geringen Akkumulation und der schnellen Erholungszeit wird Propofol gerne im klinischen Alltag im Rahmen diagnostischer und therapeutischer Eingriffe verwendet. Dies gilt auch bei Langzeitsedierung von Patienten auf der Intensivstation, da auch das Weaningverfahren unter Propofol verkürzt ist [93].

Für Propofol wird eine neuronale Dämpfung beschrieben. Hierdurch kann eine Bronchokonstriktion gemindert [89] und der Atemwegswiderstand reduziert werden [46]. Propofol wirkt negativ inotrop und kann eine Bradykardie, Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes mit nachfolgender Hypotonie und Abfall des Herzminutenvolumens hervorrufen [41, 46, 89]. Hierdurch senkt Propofol auch die zentrale Perfusion sowie den intrakraniellen Druck um bis zu 51% bei gleichzeitiger Senkung des Sauerstoffverbrauchs um circa 36% [46, 89]. Daher ist vor allem bei kardial vorerkrankten Patienten, Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck, Patienten \geq ASA-Kategorie III, hypovolämen Patienten und Patienten mit Atem-, Leber- und Nierenfunktionsstörung eine bedarfsgerechte Dosierung zu beachten [34, 46, 89].

Die aktuelle Studienlage weist für Propofol eine antiemetische Wirkung nach. Dieser angenehme Nebeneffekt wird durch die Dämpfung subcorticaler und corticaler Afferenzen und Dämpfung des Brechzentrums, einer unspezifischen Wirkung auf den 5-HT₃-Rezeptor und einer verminderten Serotoninfreisetzung im zentralen Nervensystem erklärt [46, 89, 104].

Zur Narkoseeinleitung erhalten Erwachsene 1,5 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht Propofol. Zur Aufrechterhaltung einer TIVA beziehungsweise IVA wird eine kontinuierliche Infusion mit 4 bis 6 (bis 12) pro mg/kg Körpergewicht und Stunde empfohlen. Zur Sedierung ist eine kontinuierliche Infusion mit 1 bis 4 mg/kg Körpergewicht und Stunde angebracht [46, 89].

5.1.4 Sufentanil

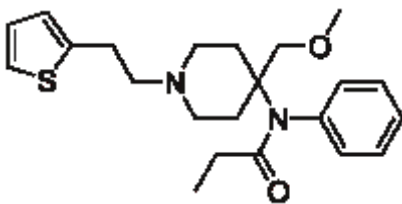


Abb. 5.4: Strukturformel Sufentanil [89].

Sufentanil wurde in der vorliegenden Studie Ketamin gegenübergestellt, da, im Gegensatz zu Sufentanil, von Ketamin mögliche Interaktionen bekannt sind. Bei Sufentanil handelt es sich um ein 4-Anilinopiperidin-Opioid (Abb. 5.4), das als Transmitter des antinozizeptiven Systems auf Ebene des Rückenmarks und des Thalamus die Schmerzafferenzen hemmt [63]. Es ist ein synthetisch hergestelltes Opioid, das der Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung sowie einer längerfristigen Analgosedierung beatmeter Patienten dient [89].

Bereits 1973 wurden die Opioidrezeptoren μ_1 , μ_2 , κ und δ identifiziert. Diese verteilen sich in unterschiedlicher Dichte im zentralen Nervensystem. Der σ -Rezeptor wird nicht mehr zu den Opioidrezeptoren gezählt, da er sich molekulargenetisch und strukturell von den anderen Rezeptoren unterscheidet und seine Wirkung nicht durch Naloxon antagonisierbar ist [63]. Klinisch sind die μ - und κ -Rezeptoren relevant. Letzterer ist auch als Angriffspunkt von Ketamin bekannt [46].

Nach Bindung von Opioidliganden an die μ -Rezeptoren kommt es zur Erhöhung der Kaliumpermeabilität der Zellmembran mit nachfolgender Zellhyperpolarisation. Die Bindung an κ -Rezeptoren wiederum ist mit einer

Blockade spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle gekoppelt [46, 63]. Exo- und auch endogene Opioide können durch den Antagonisten Naloxon, Narcanti®, gehemmt werden [63].

Sufentanil ist ein reiner μ -Agonist und weist von allen humanmedizinisch genutzten Opioiden die höchste Affinität zu den Subrezeptoren μ_1 und μ_2 im Gehirn und Rückenmark auf [89]. Allerdings bindet er auch an die κ -Rezeptoren. Sufentanil verfügt über die „höchste hypnotische Potenz“ [46]. Es ist 500 bis 1000 Mal potenter als das Vergleichsopiat Morphin und circa 10fach analgetisch wirksamer als Fentanyl. Somit ist es das aktuell potenteste humanmedizinisch genutzte Opioid [46, 89].

Über die μ_1 -Rezeptoren vermittelt Sufentanil einen starken analgetischen Effekt, Atemdepression, kardiovaskuläre Effekte wie zum Beispiel Bradykardie und Sedierung. Über die μ_2 -Rezeptoren vermittelt es gleichzeitig einen geringeren analgetischen Effekt. Diese Rezeptoren sind jedoch für Atemdepression, Euphorie und Suchtgefühl verantwortlich. Die Kapparezeptoren vermitteln nur einen geringen analgetischen Effekt und sind mitverantwortlich für Atemdepression und Sedierung [46, 89].

Sufentanil weist von allen Opioiden die höchste Lipidlöslichkeit auf, was die Membranpassage und damit Wirkungseintritt und Wirkdauer beeinflusst. Es weist das zweithöchste Verteilungsvolumen auf [46].

Die Eliminationshalbwertszeit liegt insgesamt bei 2,5 bis 2,7 Stunden [46]. Nach intravenöser Applikation entfaltet Sufentanil seine maximale Wirkung nach zwei bis drei Minuten, die Wirkdauer liegt bei annähernd 20 Minuten. Der proteingebundene Anteil von Sufentanil im Blut übersteigt mit Werten von 93% bis 95% die Plasmabindungswerte sämtlicher anderer Opioide [46, 89].

Sufentanil wird durch hepatische Metabolisierung zu metabolisch inaktiven oder schwach metabolisch wirksamen Substanzen abgebaut [46, 89] und sowohl renal als auch biliär eliminiert. Die unveränderte renale Ausscheidung liegt bei circa 5 bis 10 %. Die Gefahr der Kumulation muss bei Patienten mit einer Nieren- oder Leberinsuffizienz bedacht werden [46].

Zu berücksichtigen sind ferner Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. So ist bekannt, dass Sufentanil den MAC-Wert von Inhalationsanästhetika reduziert und so eine Einsparung der volatilen Anästhetika bewirken kann. Hinzuweisen ist auch auf das pulmonale first-pass uptake-Phänomen. Ein hoher Prozentsatz von Sufentanil wird bei seiner Passage durch die Lungenstrombahn dort gebunden und nur sukzessive wieder freigesetzt [89].

Bei der Narkoseeinleitung balanzierter Anästhesien oder einer (total) intravenösen Anästhesie beträgt die Initialdosis 0,2 bis 0,4 µg/kg Körpergewicht. Als Repetitionsdosis werden 0,15 bis 0,3 µg/kg Körpergewicht nach 30 bis 40 Minuten empfohlen [52, 89].

Bei kontinuierlicher Applikation wird mit einer Initialdosis von 0,2 bis 0,4 µg/kg Körpergewicht begonnen. Die Fortsetzung erfolgt danach mit einer kontinuierlichen Rate von 0,3 bis 1 µg/kg Körpergewicht und Stunde [89].

5.2 Patientenkollektiv

Die Erlaubnis zur Durchführung unserer Studie erhielten wir mit Genehmigung des Ethikantrags (Az. 137/02).

Die teilnehmenden Patienten unterzogen sich orthopädischen oder unfallchirurgischen Eingriffen an der Hüfte oder Wirbelsäule, wobei osteosynthetische und Weichteileingriffe eingeschlossen wurden. Die Aufklärung über den Inhalt der Studie und die Zustimmung der teilnehmenden Patienten erfolgte mindestens am Vorabend schriftlich. Insgesamt nahmen 120 Patienten teil. Hiervon waren 52 Patienten männlichen und 68 Patienten weiblichen Geschlechts. Die Patienten konnten insgesamt in die ASA-Kategorien I bis III eingeteilt werden.

Als Ausschlusskriterien für die Studie galten – entsprechend den relativen und absoluten Kontraindikationen der genutzten Narkosemedikamente - Patienten mit koronarer Herzkrankheit, unkontrolliertem arteriellem Hypertonus, Patienten mit einem zu erwartendem Blutverlust von über 500 ml und einer bekannten Unverträglichkeit gegen eines der Studienmedikamente. Zudem schlossen wir Patienten aus, die jünger als 18 Jahre und älter als 75 Jahre waren,

unter medikamentöser Vorbehandlung mit Psychopharmaka, insbesondere Anxiolytika, standen, zudem unter einer bekannten Dauertherapie mit Opiaten standen sowie Patienten, die geplant postoperativ auf die Intensivstation verlegt werden sollten.

5.3 Versuchsdurchführung

Alle Patienten erhielten am Vorabend des operativen Eingriffs eine gewichts- und bedarfsadaptierte medikamentöse Prämedikation mit Dikaliumclorazepat, Tranxilium[®], und erhielten die Instruktion, ab 22 Uhr am Vortag der Operation nüchtern zu bleiben. Hierbei sei darauf hingewiesen, dass die Datenerhebung 2003/2004 erfolgte und die Konzepte der präoperativen Benzodiazepingabe [21] bzw. des präoperativen Nüchternheitsgebotes mittlerweile gelockert wurden.

Am Operationsmorgen selbst erhielten die teilnehmenden Patienten erneut eine medikamentöse Prämedikation mit 20 mg Tranxilium[®] per os bevor sie in den OP gebracht und eingeschleust wurden. Jetzt erfolgte auch die randomisierte und für Untersucher und Patienten verblindete Zuteilung in die Sufentanil- oder S(+)-Ketamingruppe.

Alle Patienten erhielten zunächst in der Patienteneinleitung das Standardmonitoring bestehend aus der EKG-Überwachung, noninvasiver Blutdruckmessung und kontinuierlicher Pulsoxymetrie sowie einem intravenösen Zugang. Nach ausreichender Präoxygenierung der Patienten mit 100% Sauerstoff wurde die total-intravenöse Anästhesie, TIVA, begonnen.

Entsprechend ihrer Zuordnung zur jeweiligen Studiengruppe erhielten die Patienten zunächst einen gewichtsadaptierten Bolus des Analgetikums, entweder 0,4 µg/kg Körpergewicht Sufentanil (60 Patienten) oder 0,4 mg/kg Körpergewicht S(+)-Ketamin (60 Patienten).

Als Hypnotikum wurde einprozentiges Disoprovan[®] (Propofol) verwendet, welches mittels kontinuierlicher Applikation durch eine Spritzenpumpe appliziert wurde. Die für eine ausreichende Narkosetiefe notwendige Disoprivandosierung wurde mittels target controlled infusion-Technik, auch als TCI bezeichnet,

basierend auf Erfahrungswerten und anhand klinischer Parameter intraoperativ überwacht und aufrechterhalten [15].

Gleichzeitig wurde auch das für die jeweilige Studiengruppe gewählte Analgetikum mittels kontinuierlicher Infusionspumpe verabreicht. In der Sufentanilgruppe enthielt eine 50 ml Spritzenpumpe 100 µg Sufentanil, was einer Dosierung von 2 µg Sufentanil pro Milliliter entspricht. In der S(+)-Ketamingruppe enthielt eine 50 ml Spritzenpumpe 250 mg S(+)-Ketamin. Dies entsprach 5 mg S(+)-Ketamin pro Milliliter.

Die initiale Laufgeschwindigkeit der Analgetikaperfusoren betrug in beiden Gruppen 0,1 ml/kg Körpergewicht und Stunde. Dies entsprach in der Sufentanilgruppe 0,2 µg Sufentanil pro kg Körpergewicht und Stunde. In der S(+)-Ketamingruppe betrug die Laufrate 0,5 ml S(+)-Ketamin pro kg Körpergewicht und Stunde. Dies entsprach 2,5 mg S(+)-Ketamin pro kg Körpergewicht und Stunde. Entsprechend dem individuellen Bedarf wurde die Dosis der applizierten Analgetika intraoperativ angepasst.

Je nach Indikation und bevorstehendem operativen Eingriff wurde der Atemweg des Patienten mit einer Larynxmaske oder einem Endotrachealtubus gesichert. Die für die Intubation notwendige Relaxierung erfolgte mit Mivacurium. Die Intubationsdosis lag zwischen 0,2 und 0,25 mg/kg Körpergewicht als Bolus. Zur Aufrechterhaltung optimaler Operationsbedingungen wurde Mivacurium intraoperativ ebenfalls kontinuierlich mittels Perfusor appliziert. Hierbei betrug die Dosierung 2 mg Mivacurium pro Milliliter.

Intraoperativ wurden dem Patienten bei Bedarf noch vereinzelte Boli des Hypnotikums, des Analgetikums beziehungsweise des Muskelrelaxans appliziert.

5.4 Relaxometrie

Die Überwachung des Ausmaßes des Relaxierungsgrades erfolgte intraoperativ mittels Relaxometrie (siehe Kapitel 4.5). Kennnerv der Relaxometrie war der N. ulnaris. Zunächst wurden volarseitig am rechten Handgelenk über dem N. ulnaris die Stimulationselektroden mit möglichst geringem Abstand zueinander befestigt (Ag/AgCl-Elektroden; Firma megro® Wesel, Deutschland).

Der Akzeleromyographie-Sensor wurde am Daumen befestigt. Hierbei wurde auf eine möglichst freie Lagerung von Hand und Daumen geachtet [39]. Die Überwachung der neuromuskulären Blockade erfolgte mittels eines TOF-Watch SX® (Fa. Organon (Ireland) Ltd.).

Gereizt wurde mit vier supramaximalen Reizen in Höhe von 60 mA in einem zeitlichen Abstand von 0,5 Sekunden (entsprechend 2 Hz). Mittels der Train-of-four Stimulation wurde dann nach supramaximaler Vierfachreizung (alle 15 Sekunden mit je 2 Hz) des N. ulnaris die Muskelantwort des M. adductor pollicis akzeleromyographisch gemessen und die Amplitudenhöhe der ersten Reizantwort in Beziehung zur Amplitudenhöhe der vierten Reizantwort gesetzt [89]. Die Darstellung des TOF-Quotienten als Messgröße hatte den Vorteil, dass vorab keine Kalibrierung des TOF-Watch SX® durchgeführt und kein Referenzwert festgelegt werden musste [39].

In beiden Studiengruppen (Sufentanil versus Ketamin) wurde zunächst generell der TOF gemessen und dabei die jeweilige Zeitdauer in Minuten bis zum Erreichen der bestimmten Relaxierungsgrade ermittelt. Die Aufzeichnungsfrequenz betrug vier Datensätze pro Minute.

Jeweils für die Ketamin- und Sufentanilgruppe wurden folgende Messgrößen aufgezeichnet und ausgewertet:

- DUR25, d.h. die Zeitspanne vom Injektionsende des Muskelrelaxans bis zur 25%igen Erholung der neuromuskulären Blockade (entsprechend einer neuromuskulären Blockade von 75%). Sie entspricht der klinischen Wirkdauer des Relaxans und ist abhängig vom genutzten Relaxans und der genutzten Dosierung.
- T1_5%-25%, d. h. die Zeitspanne von einer 5%igen bis 25%igen Erholung der Relaxierung,
- T1_25%-75%, d. h. die Zeitspanne von einer zur 25%igen bis 75%igen Erholung der Relaxierung. Diese entspricht dem sogenannten Erholungsindex.
- TOF50%, d. h. die Zeitspanne bis zum Erreichen des 50%igen TOF-Wertes, entsprechend einer 50%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung,

- TOF70%, d. h. die Zeitspanne bis zum Erreichen des 70%igen TOF-Wertes, entsprechend einer 70%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung,
- TOF80%, d. h. die Zeitspanne bis zum Erreichen des 80%igen TOF-Wertes, entsprechend einer 80%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung,
- TOF90%, d. h. die Zeitspanne bis zum Erreichen des 90%igen TOF-Wertes, entsprechend einer 90%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung und
- TOF100%, d. h. die Zeitspanne bis zum Erreichen des 100%igen TOF-Wertes, entsprechend einer kompletten Erholung der neuromuskulären Relaxierung.

Das neuromuskuläre Monitoring wurde ab Ausbleiben des Lidreflexes bis zum Ende des Eingriffs bzw. mindestens bis zur Erholung der neuromuskulären Funktion auf eine TOF Ratio von 100% durchgeführt.

Die Applikation des Muskelrelaxans und des Analgetikums wurde circa 15 Minuten vor dem Ende der OP gestoppt. Circa 10 Minuten vor dem erwarteten OP-Ende wurde auch die Gabe von Ketamin bzw. Sufentanil beendet. Anschließend erfolgte die Extubation. Nach erfolgreicher Extubation der Patienten konnten diese zur weiteren postoperativen Überwachung in den Aufwachraum verlegt werden.

5.5 Statistik

Aus den mittels Relaxometrie ermittelten Daten wurden Mittelwert, Standardabweichung, Streuungen, Minimum, Maximum sowie die jeweiligen Mediane und der Interquartilenabstand als robuste Parameter berechnet.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Da die Daten nicht normalverteilt waren, erfolgte die Hypothesentestung mit dem Mann-Whitney-U-Test als nicht parametrischem Verfahren. Die Hypothesentestung erfolgte stets zweiseitig mit einem zugrundeliegenden Signifikanzniveau von 5%. Eine Alpha-Adjustierung für multiple Tests fand nicht statt. Die hier präsentierten Ergebnisse haben demnach einen explorativen und

beschreibenden Charakter. Die Effektstärke wurde mittels Cohens d berechnet, wobei folgende Zuordnung galt: 0,2 = gering, 0,5 = mittel, 0,8 = hoch. Zur Durchführung der statistischen Berechnungen wurde das Statistikprogramm JMP 8.0 eingesetzt.

6 Ergebnisse

6.1 Patientencharakteristika

In die Studie wurden insgesamt 120 Patienten aufgenommen. Ein nachträglicher Ausschluss ergab sich nicht. Die Randomisierung der Patienten in die S(+)-Ketamingruppe beziehungsweise die Sufentanilgruppe erfolgte am OP-Morgen während der Einleitung der Anästhesie, so dass jede Gruppe 60 Probanden beinhaltete. In Tab. 6.1 sind die Mittelwerte der biometrischen Patientendaten jeweils separat für die Sufentanil- und die S(+)-Ketamingruppe aufgelistet.

Tab. 6.1: Mittelwerte der biometrischen Daten des Patientenkollektivs

	S(+)-Ketamin-Gruppe	Sufentanil-Gruppe
Anzahl Probanden	n = 60	n = 60
Männliches Geschlecht	26 (43%)	26 (43%)
Weibliches Geschlecht	34 (57%)	34 (57%)
Körpergröße [in cm]	168,5	168,7
Gewicht [in kg]	78	80
BMI*	27	28
Alter [in Jahren]	66,1	63
Durchschnittliche ASA-Klassifikation	2	2,1
ASA 1	6 (10%)	5 (8%)
ASA 2	47 (78%)	45 (75%)
ASA 3	7 (12%)	10 (17%)

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; ASA: American Society of Anaesthesiologists.

Die Patientengruppen unterschieden sich bezüglich der oben aufgelisteten Parameter nicht signifikant in der Häufigkeit der Geschlechter, dem BMI, dem mittleren Alter und der ASA-Klassifikation voneinander.

Nachfolgend wird in Tab. 6.2 jeweils separat für die beiden Studiengruppen der intraoperative Verbrauch der Narkosedikamente Propofol, S(+)-Ketamin, Sufentanil und Mivacurium pro kg Körpergewicht und Stunde angegeben.

Tab. 6.2: Auflistung der intraoperativ applizierten Medikamente

	S(+)-Ketamin-Gruppe	Sufentanil-Gruppe
Anzahl Probanden	n=60	n=60
Kontinuierliche Propofol®-Infusion [in mg/kg KG/Std.]	9,4	8,8
Kontinuierliche S(+)-Ketamin-Infusion [in mg/kg KG/Std.]	1,5	0
Kontinuierliche Sufentanil-Infusion [in mg/kg KG/Std.]	0	0,7
Kontinuierliche Mivacurium-Infusion [in mg/kg KG/Std.]	0,4	0,4

Demnach waren die Verbräuche von S(+)-Ketamin- und Sufentanil vergleichbar. Die Laufrate des Relaxans Mivacurium war in beiden Stichproben gleich hoch.

6.2 Hämodynamik

Zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität kamen das Sympathomimetikum Akrinor (Akrinor®; Kombination aus Theodrenalin und Cafedrin), diverse Antihypertensiva und kolloidale Lösungen zur Anwendung. Akrinor erhielten 11 von 60 Patienten der Ketamingruppe und 15 von 60 Patienten der Sufentanilgruppe. Auch ergab sich bezüglich des Einsatzes von Antihypertensiva oder Kolloidlösungen ein höherer Prozentsatz in der Sufentanil-, verglichen zur Ketamin-Gruppe. Der Gruppenunterschied war jedoch in keinem der Fälle statistisch signifikant (Tab. 6.3).

Tab. 6.3: Auflistung der Gesamtmenge der intraoperativ applizierten hämodynamisch modulierenden Medikamente.

	S(+)-Ketamin-Gruppe	Sufentanil-Gruppe	p-Wert
Anzahl Probanden	n=60	n=60	
Gabe Akrinor, gesamt	11 (18%)	15 (25%)	0,37
Gabe kolloidaler Infusionslösungen, gesamt	2 (3%)	6 (10%)	0,13
Antihypotensiva, gesamt	10 (17%)	12 (20%)	0,63

6.3 Muskelrelaxation

Primäres Ziel der vorliegenden Studie war die Prüfung der Hypothese, ob S(+)-Ketamin einen unterstützenden muskelrelaxierenden Effekt auf das genutzte Muskelrelaxans Mivacurium hat. Die hierzu ermittelten Zeiten in Minuten bis zum Erreichen der einzelnen Relaxierungsgrade sind für die Ketamin- und für die Sufentanilgruppe in Tab. 6.4 aufgelistet. Die Angaben beinhalten jeweils Daten zum Mittelwert, zur Standardabweichung, Streuungsbreite mit Minimum und Maximum sowie zu den Medianen und den Perzentilenabständen. Ebenso aufgelistet sind die p-Werte der Relaxierungsgrade der jeweiligen Ketamin- und Sufentanilgruppen.

Tab. 6.4: Angaben zur Relaxierungszeit der Ketamin- und Sufentanilgruppe.

Relaxierungsgrad*	Mittelwert ± Standardabweichung (SD) in Minuten	Streuungsbreite Minimum – Maximum	Variabilität Median (IQR) in Minuten	p-Wert
DUR25 S(+)-Ketamin	22,1 ± 5,6	12 – 34	22 (9)	0,0284
DUR25 Sufentanil	19,8 ± 4,0	10 – 32	19 (6)	
T1_5-25% S(+)-Ketamin	3,9 ± 1,3	1,5 – 7,8	3,7 (1,6)	0,0662
T1_5-25% Sufentanil	3,5 ± 1,4	0,9 – 7,5	3,5 (1,8)	
T1_25-75% S(+)-Ketamin	7,9 ± 2,5	2,9 – 14,7	7,7 (3,3)	0,0654
T1_25-75% Sufentanil	6,9 ± 2,6	2,0 – 14,6	6,8 (3,1)	

TOF25% S(+)-Ketamin	7,7 ± 2,7	2,6 – 14,8	7,5 (3,9)	0,2214
TOF25% Sufentanil	7,1 ± 2,9	1,8 – 16,9	6,7 (3,5)	
TOF50% S(+)-Ketamin	13,4 ± 3,5	6,9 – 22,5	13,1 (4,3)	0,0165
TOF50% Sufentanil	11,9 ± 2,7	5,3 – 18,4	11,7 (3,4)	
TOF70% S(+)-Ketamin	18,8 ± 4,9	10,2 – 28,9	19,4 (7,6)	0,0212
TOF70% Sufentanil	16,7 ± 3,5	8,9 – 25,9	16,8 (4,3)	
TOF80% S(+)-Ketamin	20,2 ± 5,5	10,2 – 31,6	19,9 (8,7)	0,0496
TOF80% Sufentanil	18,2 ± 3,9	10,3 – 28,5	18,1 (5,9)	
TOF90% S(+)-Ketamin	22,0 ± 6,2	10,6 – 35,5	20,9 (9,5)	0,0636
TOF90% Sufentanil	19,7 ± 4,6	11,2 – 31,2	19,5 (5,9)	
TOF100% S(+)-Ketamin	24,2 ± 7,4	12,0 – 39,0	23,1 (11,5)	0,0988
TOF100% Sufentanil	21,1 ± 4,3	12,7 – 29,9	20,7 (5,8)	

**Die Angaben zur Relaxierungszeit beziehen sich auf Minuten und beinhalten den Mittelwert, die Standardabweichung, Streubreite (Minimum und Maximum) sowie die Auflistung von Median und Interquantilenabstand (IQR) als Maß für die Variabilität.*

Wie aus Tab. 6.4 ersichtlich, sind sowohl die Mittelwerte als auch die Standardabweichungen der einzelnen Relaxierungsgrade für die S(+)-Ketamingruppe im Vergleich zur Sufentanilgruppe erhöht. Auch die Mediane, Minima und Maxima der Ketamingruppe liegen über denjenigen der Sufentanilgruppe.

Der Gruppenvergleich macht deutlich, dass unter Ketamin die mittlere als auch mediane Zeit bis zum Erreichen des jeweiligen Relaxierungsgrades verlängert ist. So errechnete sich der Mittelwert für DUR25, der sogenannten klinischen Wirkdauer, in der Ketamingruppe auf 22,1 Minuten und war somit statistisch signifikant verlängert im Vergleich zum Mittelwert in der Sufentanilgruppe mit 19,8 Minuten, was einer Differenz von 11% entspricht ($p < 0,05$). Ebenso ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der mittleren TOF50%-Werte mit 13,4 (Ketamingruppe) versus 11,9 Minuten (Sufentanilgruppe) (11% Differenz; $p < 0,05$). Auch für TOF70% in der Ketamingruppe mit 18,8 Minuten war eine statistisch signifikante Verlängerung

der Wirkdauer im Vergleich zur Sufentanilgruppe mit 16,7 Minuten nachweisbar (11% Differenz; $p < 0,05$). Zuletzt wiesen auch die Mittelwerte für TOF80% in der Ketamingruppe mit 20,2 Minuten im Vergleich zur Sufentanilgruppe mit 18,2 Minuten eine statistisch signifikante Differenz auf (10% Differenz; $p < 0,05$).

Der errechnete Mittelwert für TOF25% betrug in der Ketamingruppe 7,7, der Mittelwert in der Sufentanilgruppe 7,1 Minuten. Die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Ebenso zeigten die Mittelwerte für TOF90% keine statistische Signifikanz (22,0 Minuten – Ketamingruppe vs 19,7 Minuten – Sufentanilgruppe). Auch bei vollständiger Erholung der neuromuskulären Blockade, TOF100%, wichen die Mittelwerte nicht statistisch signifikant voneinander ab (24,2 Minuten – Ketamingruppe vs 21,1 Minuten – Sufentanilgruppe; $p > 0,05$). Zwar ergaben sich auch Gruppen-Differenzen bezüglich der Erholungsindizes T1_5%-25% und T1_25%-75%, diese waren jedoch ebenfalls nicht signifikant. So betrug der mittlere T1_5%-25% Wert in der Ketamingruppe 3,9 Minuten, in der Sufentanilgruppe 3,5 Minuten ($p > 0,05$). Der T1_25%-75% Mittelwert in der Ketamingruppe lag bei 7,9 Minuten, der Mittelwert der Sufentanilgruppe lag dahingegen bei 6,9 Minuten ($p > 0,05$). Es kann jedoch für T1_5%-25%, T1_25%-75%, TOF90% und TOF100% von einem Trend mit $p \leq 0,10$ gesprochen werden.

In Abb. 6.1 sind die klinische Wirkdauer, DUR25, und der Erholungsindex, T1_25%-75%, im Gruppenvergleich abgebildet. Die Präsentation erfolgt als Boxplotdarstellung und bezieht sich auf die Zeiten in Minuten bis zum Erreichen der genannten Relaxierungsgrade. Die Werte wurden aus Tab. 6.4 transferiert. Statistische Signifikanz mit $p < 0,05$ ist jedoch nur für die DUR25 nachweisbar.

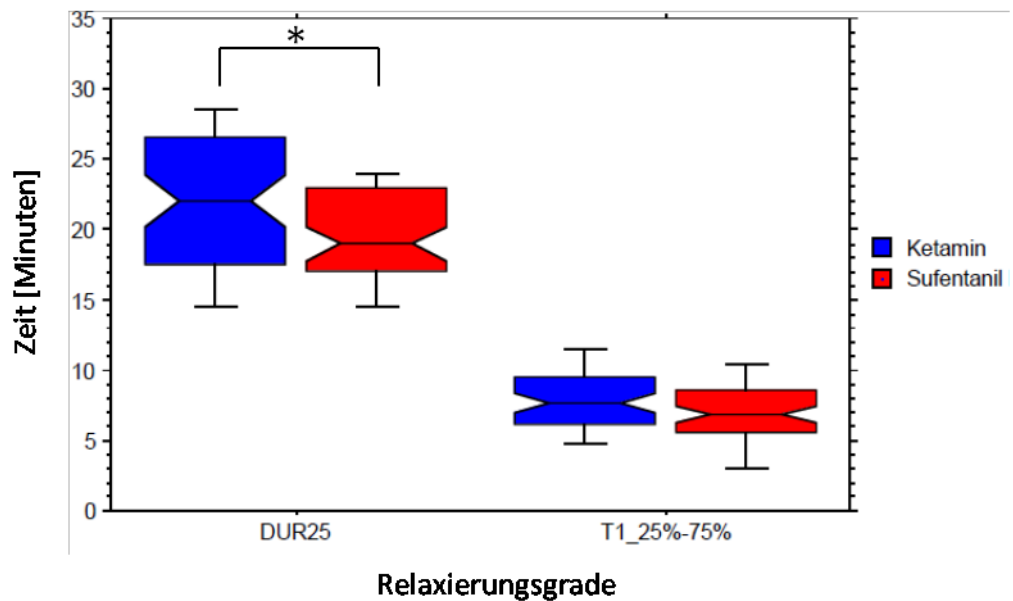


Abb. 6.1: Boxplotdarstellung der Zeiten in Minuten (y-Achse) bis zum Erreichen der Relaxierungsgrade DUR25 und T1_25%-75% (Ketamin- vs. Sufentanil-Gruppe). *Differenz statistisch signifikant.

Analog dokumentiert Abb. 6.2 TOF-Werte für Patienten in der Sufentanil-Mivacurium-Gruppe versus der Ketamin-Mivacurium-Gruppe (Boxplotdarstellung). Sämtliche Werte wurden Tab. 6.4 entnommen. Übereinstimmend mit Tab. 6.1 liegen die mittleren Zeiten in Minuten bis zum Erreichen der jeweiligen Relaxierungsgrade der Ketamingruppe über denjenigen der Sufentanilgruppe. Eine statistisch signifikante Differenz ($p < 0,05$) ergab sich hierbei für die Relaxierungsgrade DUR25, TOF50%, TOF70% und für TOF80%.

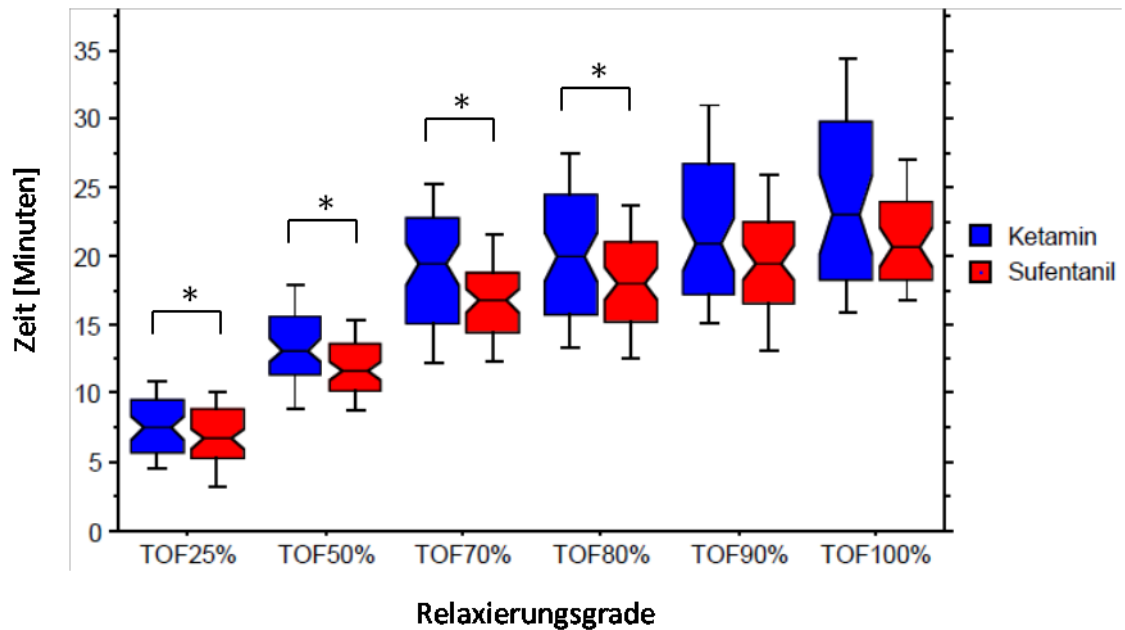


Abb. 6.2: Boxplotdarstellung der Zeiten in Minuten (y-Achse) bis zum Erreichen der aufgeführten Relaxierungsgrade (Ketamin- versus Sufentanilgruppe). *Differenz statistisch signifikant.

6.4 Statistische Auswertung

Zur genauen Ermittlung der statistischen Signifikanz wurden die ermittelten Werte zur Relaxierungszeit mittels Mann-Whitney U-Test analysiert. Für die Parameter DUR25, TOF50%, TOF70% und TOF80% ergaben sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede für die unterschiedliche Wirkdauer der Muskelrelaxation zwischen der Ketamin- und der Sufentanilgruppe ($p < 0,05$; siehe Tab. 6.5). Dieses Ergebnis stützt die aufgestellte Hypothese einer unterstützend muskelrelaxierenden Wirkung von S(+)-Ketamin in Verbindung mit Mivacurium, zumindest bei den hier genannten Relaxierungsgraden.

Tab. 6.5: Mann-Whitney U-Test zur Berechnung der statistischen Signifikanz bei $p < 0,05$ sowie Berechnung der Prüfstärke Cohen's d .

	DUR25	TOF50%	TOF70%	TOF80%
Z-Wert	-2,191	-2,399	-2,304	-1,963
p-Wert	0,0284	0,0165	0,0212	0,0496
Cohen's d	0,47	0,46	0,49	0,42

Die Prüfgröße Z befand sich jeweils außerhalb des Konfidenzintervalls und somit der Normalverteilung, so dass die Nullhypothese abgelehnt werden kann. Die Nullhypothese lautete, dass S(+)-Ketamin keine unterstützende Wirkung auf die neuromuskuläre Blockade von Mivacurium hat. Als Maß der Bewertung der Stärke des Ereignisses wurde die Prüfstärke Cohens'd berechnet. Hier wiesen alle aufgelisteten Parameter mit statistischer Signifikanz einen mittleren Effekt für die Prüfstärke auf ($0,3 > d < 0,5$).

Bezüglich der Parameter T1_5%-25%, T1_25%-75%, TOF90% und TOF100% ergaben sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen der Ketamin- und der Sufentanilgruppe, siehe Tab. 6.6 ($p > 0,05$). Allerdings verweisen die Daten auf eine tendenziell verlängerte Relaxationszeit in der Ketamin- versus Sufentanilgruppe ($p \leq 0,1$).

Tab. 6.6: Mann-Whitney U-Test mit Darstellung einer Tendenz bei $p \leq 0,1$ bei fehlender statistischer Signifikanz ($p \geq 0,5$). Berechnung der Prüfstärke Cohens's d.

	T1_5%-25%	T1_25%-75%	TOF90%	TOF100%
Z-Wert	-1,837	-1,842	-1,855	-1,651
p-Wert	0,0662	0,0654	0,0636	0,0988
Cohen's d	0,36	0,38	0,42	0,51

Bezüglich der Prüfstärke Cohens's d ergab sich ein mittlerer Effekt ($0,3 > d < 0,5$) für die Parameter T1_5%-25%, T1_25%-75% und TOF90%. Eine große Effektstärke hingegen zeigte sich für TOF100% ($d \geq 0,5$).

Für den Parameter TOF25% konnte im Vergleich der beiden Studiengruppen keine statistische Signifikanz ($p \geq 0,05$) belegt werden, siehe Tab. 6.7. Bei Betrachtung der Prüfstärke lag hier nur ein geringer Effekt für TOF25% vor ($d < 0,3$).

Tab. 6.7: Mann-Whitney U-Test mit Darstellung einer fehlenden statistischen Signifikanz bei $p \geq 0,05$ unter Angabe der Prüfstärke Cohen's d.

TOF25%	
Z-Wert	-1,233
p-Wert	0,2214
Cohen's d	0,24

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei vier von neun Relaxierungsgraden (DUR25, TOF50%, TOF70% und TOF80%) eine verlängerte Relaxationszeit in der Ketamingruppe verglichen zur Sufentanilgruppe vorlag. Dies entspricht der postulierten Hypothese eines unterstützenden muskelrelaxierenden Effektes durch S(+)-Ketamin. In weiteren vier von neun Relaxierungsgraden (T1_5%-25%, T1_25%-75%, TOF90% und TOF100%) fand sich keine statistische Signifikanz, es lag jedoch ein statistischer Trend ($p < 0,1$) für die unterstützende muskelrelaxierende Wirkung von S(+)-Ketamin vor.

Bei der Berechnung der Effektstärke der vorliegenden Studienergebnisse war in acht von neun der getesteten Relaxierungsgrade eine mittlere und bei einem Relaxierungsgrad sogar eine hohe praktische Relevanz für die unterstützende muskelrelaxierende Wirkung des S(+)-Ketamin nachweisbar.

7 Diskussion

7.1 Aktuelle Studienlage

In der vorliegenden Studie wurde die Fragestellung untersucht, ob S(+)-Ketamin einen unterstützenden muskelrelaxierenden Effekt auf das Muskelrelaxans Mivacurium ausübt. Hierzu wurden bei insgesamt 120 Patienten im Rahmen unfallchirurgischer bzw. orthopädischer Eingriffe die Zeiten in Minuten bis zum Erreichen eines bestimmten Relaxationsgrades erhoben. Die Zeitspannen der Kombination Sufentanil-Mivacurium wurden verglichen mit denen der opioidfreien Anästhesie mit S(+)-Ketamin-Mivacurium. Die Erhebung fand im Zeitraum 2003/2004 statt.

Die aufgeworfene Frage konnte im Rahmen der hier vorgelegten Resultate mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,05$ in vier von neun (44,4%) der erfassten Relaxierungsgrade (DUR 25%, TOF50%, TOF70% und TOF80%) im positiven Sinne beantwortet werden. So waren die neuromuskulären Relaxationszeiten in der Ketamin-Mivacurium-Gruppe um durchschnittlich 1,9 Minuten verlängert. Dies entspricht einer Verlängerung der Erholungszeit um im Mittel 10,75% jeweils verglichen zur Sufentanil-Mivacurium-Gruppe.

In weiteren vier von neun untersuchten Relaxierungsgraden (T1_5%-25%, T1_25%-75%, TOF90% und TOF100%) war ein statistischer Trend in Richtung einer verlängerten Muskelrelaxation unter Ketamin zu verzeichnen. Dies entspricht einer durchschnittlich verlängerten Relaxationszeit von 1,7 Minuten.

Es ist daraus zu folgern, dass die Ketamin-Mivacurium-Kombination in einem verlängerten neuromuskulären Block resultiert. Unter konsequenter Anwendung der Relaxometrie im klinischen Alltag ist das Resultat jedoch nicht unbedingt auch als klinisch relevant zu deuten.

Betrachtet man die aktuell zu diesem Thema vorliegende Befundlage, so finden sich zahlreiche Hinweise auf einen unterstützenden Effekt der Phencyclidinderivate Ketamin und S(+)-Ketamin auf sowohl depolarisierende als auch nicht depolarisierende Muskelrelaxantien. Das nicht depolarisierende Muskelrelaxans Mivacurium war bislang jedoch noch nicht Gegenstand einer solchen Untersuchung. Die häufige Anwendung dieser Substanz bei zugleich

unzureichender Wissenslage zu möglichen Interaktionen mit Ketamin diene somit als Rationale für die hier durchgeführte Untersuchung. Ziel war es, die Auswirkung von Mivacurium auf die Ketamin-induzierte neuromuskuläre Blockade zu evaluieren und diesbezüglich die Studienlage zu vervollständigen.

Wenngleich die Phencyclidinderivate über vielfältige Wirkungen verfügen, wobei die exakten Wirkmechanismen bis heute nicht gänzlich geklärt sind [58, 95], ergeben sich aus der aktuellen Studienlage insgesamt zwei Hauptansatzpunkte, die zur Erklärung des postulierten unterstützenden muskelrelaxierenden Effektes herangezogen werden können.

Zum einen wird eine direkte Wirkung der Phencyclidinderivate auf die nikotinergeren Acetylcholinrezeptoren der Muskelzelle angenommen. Dabei wird eine primär präsynaptische Wirkung [5] von einer postsynaptischen Wirkung differenziert [5, 10, 64, 100]. Zum anderen wird die unterstützende muskelrelaxierende Wirkung durch die hämodynamische Stabilität von Ketamin bzw. S(+)-Ketamin erklärt [2, 33, 55, 97].

Die Annahme ist spekulativ. Um eine mögliche Einflussnahme von Ketamin auf die prä- bzw. postsynaptische Wirkung besser einordnen zu können, sind weitere Studien einzufordern, um am Tier- und Zellkulturmodell die durch eine Ketamin-Monotherapie versus Ketamin-Mivacurium-Kombinationstherapie induzierten Ionenströme (Ca^{2+} , Na^{+}) im Detail zu evaluieren. Dies beinhaltet auch molekularbiologische Messungen zur ACh-Synthese, zur Aktivität der ACh-Rezeptoren sowie der ACh-Esterase.

Bei der Betrachtung der präsynaptischen Wirkung auf die nikotinergeren ACh-Rezeptoren kann zwischen einer präsynaptischen Hemmung der ACh-Synthese bzw. der Wiederaufnahmehemmung von ACh durch S(+)-Ketamin und einer Reduktion der ACh-Freisetzung unterschieden werden. So haben Amaki et al. [5] am Rattenmodell eine dosisabhängige verstärkende Wirkung von Ketamin auf verschiedene Muskelrelaxantien (Tubocurarin, Pancuronium, Succinylcholin und Dexamethonium) nachgewiesen. Sie vermuten als Ursache für dieses Phänomen eine durch Ketamin bedingte verringerte ACh-Freisetzung. Ihrer Auffassung nach vermag Ketamin zudem postsynaptisch die ACh abbauenden Enzyme ACh-Esterase und Pseudocholinesterase um 50% zu hemmen und somit

den Abbau von ACh einzuschränken. Demzufolge und im Einklang mit Amakis Studie verbleibt ACh verlängert im synaptischen Spalt, wodurch seine Wirkung verstärkt bzw. verlängert wird. Amaki und Mitarbeiter [5] begründeten ihre Ergebnisse entsprechend mit der präsynaptischen und postsynaptischen Wirkung des Ketamins. Ihrer Auffassung nach ist der wirkverstärkende Einfluss von Ketamin auf beide, depolarisierende und nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien, präsynaptisch in einer Reduktion der ACh-Freisetzung um 30% sowie postsynaptisch in einer drastischen Hemmung der Acetylcholinesterase bzw. Butyrylcholinesterase begründet.

Eine weitere Hypothese postuliert hingegen die Herabsetzung der Öffnungszeit von nikotinergen ACh-Kanälen, wenn diese bereits zuvor durch Muskelrelaxanzien aktiviert wurden. Hierdurch würde ebenfalls die Wirksamkeit von freigesetztem ACh herabgesetzt, wobei insbesondere auf den nachlassenden $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Influx hinzuweisen ist [100].

Die Arbeitsgruppe um Tsai [97] konnte zwar 1989 in vivo keinen muskelrelaxierenden Effekt von Ketamin nachweisen. Jedoch beobachteten sie in vitro eine blockierende Wirkung des Ketamin auf die ACh-Rezeptoren. Die Autoren führten ihre Ergebnisse zum einen auf einen präsynaptisch hemmenden Effekt auf die ACh-Freisetzung durch Ketamin und zum anderen auf einen postsynaptischen Einfluss von Ketamin zurück.

Im selben Jahr beschrieben Tsai et al. [98] am Primatenmodell einen dosisabhängigen postsynaptischen Einfluss von Ketamin auf die Phase-1 und 2-Blockade des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin, wobei Ketamin alleine allerdings auch hier keinen neuromuskulären Effekt auslöste.

Weiterführende Untersuchungen unter Verwendung der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien Vecuronium und Pancuronium bestätigten die vorausgegangenen Ergebnisse. Demnach präsentiert sich Ketamin als sekundär wirkendes Agens, wobei die Autoren von einer Interaktion mit aktivierten prä- oder postsynaptischen Ionenkanälen ausgingen, unabhängig vom postsynaptischen ACh-Rezeptor [99].

Weitere Autoren schlossen sich der Stellungnahme von Tsai et al. [98] im Wesentlichen an, vermuteten jedoch primär eine postsynaptische Wirkung des

Ketamin, so auch Bogdan [10] im Rahmen einer Ketamin-Succinylcholin-Interaktionsstudie. Analog zu Tsais Aussage beobachtete auch er keinen Ketamin-spezifischen muskelrelaxierenden Effekt.

Ähnlich ging die Arbeitsgruppe um Maleque et al. [64] von einer postsynaptischen Wirkung des Ketamins aus. Am N. sartorius des Frosches wurde die unterstützende muskelrelaxierende Wirkung des Ketamins durch Blockade von Ionenkanälen aufgezeigt. Die Kanäle waren zuvor mit ACh aktiviert worden, sodass eine Interaktion des Ketamin mit dem ACh-Rezeptor in seiner offenen Konformation realistisch erschien. Als Folgereaktion wurde ein verlängertes neuromuskuläres Aktionspotential, bedingt durch eine verlängerte Aktivität von Natriumkanälen, angenommen. Ausgeschlossen wurde eine durch Ketamin induzierte direkte muskelrelaxierende Wirkung.

Ebenso leitete auch die Studie von Wachtel aus dem Jahr 1988 [100] aus ihren Ergebnissen eine postsynaptische Wirkung von Ketamin ab. Ketamin verkürzte dosisabhängig die durchschnittliche Lebensdauer von ACh-Rezeptoren der Muskelzelle und setzte so die Wirksamkeit von freigesetztem ACh herab.

Kress [58] hingegen sah mehrere Ursachen der unterstützenden muskelrelaxierenden Wirkung des Ketamin. Auch er beschrieb eine postsynaptische Wirkung des Ketamins auf die mittlere Kanalöffnungszeit nikotinerger ACh-Rezeptoren der Muskelzelle, wobei diese Wirkung konzentrationsabhängig war. Er verwies jedoch gleichzeitig auf hämodynamische Effekte von Ketamin. Gemäß Tarnow et al. hat das Herzzeitvolumen (HZV) entscheidenden Einfluss auf die Ketaminverteilung bzw. -Umverteilung, so dass in Abhängigkeit vom HZV kreislaufaktivierende Effekte im Sinne eines Anstiegs von Herzfrequenz und Blutdruck und Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes ausgelöst werden können [91, 105]. Verantwortlich gemacht wird ein erhöhter Sympathikotonus. So wirkt Ketamin hemmend auf die Wiederaufnahme von Katecholaminen, Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin aus dem synaptischen Spalt.

Insgesamt wird durch den Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck die Muskulatur besser durchblutet, die Verteilungsgeschwindigkeit erhöht sich und Ketamin erreicht schneller seinen Wirkort, die motorische Endplatte. Die

Zeitspanne bis zum Erreichen des synaptischen Spalts ist unter anderem ausschlaggebend für die Anschlagszeit [68], d. h. der Zeitspanne zwischen der Injektion des Muskelrelaxans bis zum Erreichen der maximalen Wirkung [22]. Die Messung der Anschlagszeit war zwar nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, so dass hierzu keine Aussagen getroffen werden können. Allerdings vermag auch nach Donati et al. die erhöhte kardiale Auswurfleistung, die Kreislaufzeit, abhängig von Blutmenge, Blutfluss und Flussgeschwindigkeit und die Qualität der muskulären Durchblutung die Anschlagszeit von Muskelrelaxantien zu beeinflussen [28]. Bei der Dateninterpretation ist dennoch Vorsicht geboten. Zwar kann ein erhöhtes Herzminutenvolumen die Elimination von Mivacurium beschleunigen, allerdings ist hierunter – spekulativ - auch eine höhere Rückverteilung von gespeichertem Mivacurium aus tiefen Kompartimenten möglich. Tatsächlich äußerte sich gemäß Begec et al. [8] die hämodynamische Stabilität von Ketamin in einer signifikanten Erhöhung der myokardialen Kontraktilität und des peripheren Gefäßwiderstandes.

Die von Doenicke et al. [26] postulierte Hypothese einer sympathomimetischen Wirkung von Ketamin ist mittlerweile bestätigt und weiter vertieft worden. Laut der aktuellen Befundlage wird die Wiederaufnahmehemmung von Katecholaminen aus dem synaptischen Spalt durch Ketamin supprimiert und dadurch eine ausgeprägte hämodynamische Stabilität evoziert [63]. In der Tat dokumentierten Hempelmann et al. aus dem Jahr 1997 [47] und Himmelseher [50] den sympathomimetischen Effekt von S(+)-Ketamin, ausgelöst durch die Wiederaufnahmehemmung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit von Kress [58] vorgelegten Daten, demnach die geblockte bzw. verzögerte Wiederaufnahme von Noradrenalin als Ursache für den sympathomimetischen Effekt von Ketamin verantwortlich zu machen ist. Analog berichteten Rossaint et al. [80], dass im Rahmen des sympathoadrenergen Effektes eine Steigerung von Herzfrequenz und Blutdruck sowie ein Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes ausgelöst wird.

Es muss allerdings eingeräumt werden, dass die beschriebene Wirkung von Ketamin auf das Herzzeitvolumen (HZV) den unterstützenden

muskelrelaxierenden Effekt auf Mivacurium nicht zufriedenstellend erklärt. Studien zu dieser Problematik liegen nicht vor, so dass dies im Kontext anderer Literatur nur spekulativ diskutiert werden kann.

Ezri et al. [33] und andere Autoren [61] [68] belegten einen Zusammenhang zwischen der Anwendung des Sympathomimetikums Ephedrin, der Herz-Kreislauf-Situation und der Anschlagszeit des Muskelrelaxans Rocuronium oder Cis-Atracurium [61].

Dass Einleitungsanästhetika, die die kardiale Auswurfleistung und den Blutdruck aufrechterhalten, mit einer kürzeren Anschlagszeit von Rocuronium und somit auch mit besseren Intubationsbedingungen assoziiert sind, belegten auch Fuchs-Buder et al. [40] in ihrer Studie. Die unter Anwendung von Etomidate und Ketamin beobachteten verbesserten Intubationsbedingungen erklärten sie sich durch die hämodynamisch stabilisierende Wirkung der genutzten Hypnotika. Zudem seien die Intubationsbedingungen auch dadurch zusätzlich verbessert worden, dass die gewählten intravenösen Anästhetika die Narkose zusätzlich vertieften und somit den laryngealen und pharyngealen Intubationsstimulus dämpften.

Den gleichen Schluss lässt die Analyse von Ledowski et al. [59] zu. Bei analogem Studienprotokoll konnte sowohl unter Etomidate als auch Ketamin durch Aufrechterhaltung eines stabilen Kreislaufes eine schnellere Anschlagszeit des Muskelrelaxans Rocuronium nachgewiesen werden weisen. Ob allerdings Hypnotika per se über eine kardiovaskuläre Modulation Einfluss auf die Muskelrelaxation nehmen, ist eher unwahrscheinlich.

Die verkürzte Anschlagszeit von Muskelrelaxantien durch ihren beschleunigten Antransport an die motorische Endplatte war auch nach Topcuoglu et al. [96] durch einen sympathomimetischen Effekt infolge beschleunigter kardialer Auswurfleistung, Kreislaufzeit und hierdurch verbesserter muskulärer Durchblutung bedingt. Nach Einleitung einer Intubationsnarkose mit Ketamin und Propofol bewerteten die Autoren die Zeitspanne bis zur Intubation beziehungsweise die Intubationsbedingungen selbst als Ausdruck einer adäquaten Relaxation, die in dieser Studie mit Rocuronium durchgeführt wurde. Sie betrachteten die verbesserten Intubationsbedingungen als Folge der

analgetischen und hypnotischen Wirkung des Ketamin. Daher führt ihrer Darstellung nach auch Ketamin zu einer Verkürzung der Anschlagszeit von Muskelrelaxanzien.

Nicht zuletzt berichteten Hans et al. [44] in ihrer Vergleichsuntersuchung zur Bedeutung des Hypnotikums Thiopental versus Ketamin in Verbindung mit Rocuronium davon, dass zwar Patienten, die Ketamin erhalten hatten, problemlos zu intubieren waren, nicht jedoch Patienten unter Thiopentalnarkose. Auch dieser Befund spricht dafür, dass die hämodynamische Situation unter Ketamin möglicherweise ein spezifisches Charakteristikum von Ketamin darstellt, welches selektiv die beschleunigte Anschlagszeit von Rocuronium auslöst. Allerdings sind die Intubationsbedingungen von weiteren Faktoren abhängig. Propofol beispielsweise ist im Rahmen der Anästhesie sowohl Thiopental als auch Ketamin deutlich überlegen [75], induziert aber gleichzeitig eine signifikante hämodynamische Depression [18].

Inwieweit die verlängerte Anschlagszeit mit einer verkürzten Erholungszeit einhergeht, lässt sich anhand der zitierten Literatur nicht ableiten. Allerdings belegt eine kürzlich publizierte Untersuchung an 40 Patienten einen Zusammenhang zwischen dem HZV und der Erholungszeit unter Rocuronium [84]. Da unter Ketamin Veränderungen des HZV zu beobachten sind, erscheint eine Verlängerung des neuromuskulären Blocks durch Mivacurium in Gegenwart dieser Substanz realistisch. Ob Ketamin in diesem Falle aber ausschließlich über die Pharmakokinetik auf Mivacurium einwirkt oder ob weitere Wirkmechanismen zum Tragen kommen, kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

In Anbetracht der zitierten Literatur bleibt somit festzuhalten, dass ein schnelleres Anfluten von Ketamin am Wirkort möglicherweise die schnellere Interaktion von Ketamin mit Mivacurium erlaubt. Verschiedene Szenarien sind hierbei denkbar. Neben dem oben angesprochenen pharmakokinetischen Effekt sind dies zum einen eine mögliche additive Interaktion der beiden Substanzen an einem gemeinsamen Zielrezeptor oder Ionenkanal, zum anderen die additive intrazelluläre Signalweiterleitung bzw. Suppression. Auch lässt sich spekulieren, dass Ketamin spezifische Targetproteine derart zu prägen („Bahnung“) oder zu sensibilisieren vermag, dass unter Mivacurium eine Rezeptor/Protein-Aktivität

ausgelöst und/oder ein Verstärkereffekt eintritt, ohne dass Ketamin selbst diese Signale auslöst. In vitro-Studien wären diesbezüglich anzuregen, in der am Zellmodell mögliche Kommunikationsmechanismen evaluiert werden könnten.

7.2 Diskussion der eigenen Studienergebnisse

Wie aus der hier vorliegenden Studie hervorgeht, war die postulierte Hypothese einer unterstützenden muskelrelaxierenden Wirkung von S(+)-Ketamin auf Mivacurium nicht zu jedem Messzeitpunkt des Relaxierungsgrades nachzuweisen. Gegen ein zufälliges Ereignis spricht allerdings, dass der Effekt durchgehend vorhanden war. Im Folgenden sollen mögliche Ursachen und Einflussfaktoren dieses Befundes diskutiert werden. Da sich die postulierten Ergebnisse nicht durchgehend feststellen ließen, gilt es, die Unterschiede zwischen der hier vorgenommenen Untersuchung und der bereits angeführten Studienlage heranzuziehen.

In sämtlichen hier zitierten Publikationen basierten die Ergebnisse auf einheitlichen Patientengruppen. Dieser Sachverhalt lag auch in der aktuellen Studie vor. Hinsichtlich biometrischer Maße wie Alter, Verteilung der Geschlechter, BMI, also Körpergewicht in Relation zu Körpergröße sowie ASA-Einteilung, waren beide Patientengruppen nahezu identisch. Die kontinuierliche Perfusionsrate des Muskelrelaxans Mivacurium war mit durchschnittlich 0,4 mg/kg Körpergewicht und Stunde in beiden Studiengruppen gleich. Das Hypnotikum Propofol wurde in beiden Studiengruppen genutzt. Seine Laufrate betrug durchschnittlich in der S(+)-Ketamingruppe 9,4 ml/kg Körpergewicht und Stunde und in der Sufentanilgruppe 8,8 mg/kg Körpergewicht und Stunde. Beides war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$) [9]. Somit unterschieden sich die Patientengruppen lediglich in Bezug auf die Wahl des Analgetikums, was jedoch bewusst der Fragestellung geschuldet war.

Bei Betrachtung der aktuellen Befundlage kann festgestellt werden, dass in einigen der hier diskutierten Studien das Razemat Ketamin genutzt wurde. Seit seiner Einführung auf den deutschen Markt im Jahr 1997 wird vermehrt auch die rechtsdrehende Reinsubstanz S(+)-Ketamin therapeutisch eingesetzt, da es im

Vergleich zum Razemat oder dem linksdrehenden Enantiomer R(-)-Ketamin distinkte Vorteile aufweist.

So wirkt S(+)-Ketamin stärker an den Opiatrezeptoren, verglichen zum R-Enantiomer oder Razemat, besitzt eine zweifach stärkere analgetische sowie eine anderthalb bis zweifach stärkere hypnotische Wirksamkeit im Vergleich zu Ketamin [47, 50], wobei seine halbe Dosierung als äquipotent zum Ketamin-Razemat gilt [47, 50, 72, 80, 83]. Seine Wirkdauer ist um 30% verkürzt, so dass sich auch die Aufwachphase reduziert [3, 27, 83]. Auch psychomimetische Nebenwirkungen sind seltener unter S(+)-Ketamin zu beobachten [27, 72].

Während die pharmakodynamischen Effekte zwischen S(+)-Ketamin und seinem Razemat vergleichbar sind [3], dürfen die pharmakodynamischen Unterschiede nicht unbeachtet bleiben [25]. So weist S(+)-Ketamin eine höhere Rezeptoraffinität auf als das Razemat. Auch die Verteilung und die Verstoffwechslung des S(+)-Ketamin differieren [25], so dass eine uneingeschränkte Gleichsetzung beider Substanzen nicht möglich ist.

Auch wenn Doenicke et al. [27] und Adams et al. [3] Ketamin und S(+)-Ketamin einen vergleichbaren sympathomimetischen Effekt zuschreiben und diesbezüglich in diesem Kontext gleichartig zu interpretieren sind [2], so ist darauf zu verweisen, dass mit Ketamin erzielte Resultate nicht gleichzustellen sind mit solchen, die sich durch das rechtsdrehende Enantiomer ergeben haben.

In der vorliegenden Studie waren zur Aufrechterhaltung einer intraoperativen Kreislaufstabilität in beiden Studiengruppen einzelne Boli des Sympathomimetikums Akrinor® notwendig. Im Vergleich der beiden Studiengruppen miteinander war die Häufigkeit der Akrinor®-Gabe statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$), jedoch ist nicht auszuschließen, dass die durch Akrinor ausgelösten sympathomimetischen Effekte anstelle von Ketamin oder auch mit Ketamin interferierend die Hämodynamik und somit auch das Relaxationsmaß moduliert haben.

Für diese Möglichkeit spricht, dass die Anschlagszeit von zumindest Rocuronium [33] oder Cis-Atracurium [61] alleine durch die Gabe des Sympathomimetikums Ephedrin verkürzt werden konnte. Bezüglich Mivacurium und Akrinor liegen keine Daten vor, so dass die hier aufgestellte Annahme

spekulativ bleibt. Weitere Studien sind notwendig, um diese Hypothese vertiefend zu untersuchen.

Angesichts der Befunde bei einer stabilen Kreislaufsituation stellt sich weiterhin die Frage, ob nicht primär die stabile Hämodynamik die Anschlagszeit des Relaxans beeinflusst und, zeitlich verzögert, S(+)-Ketamin zusätzlich eine direkte prä- und postsynaptische Wirkung auf die nikotinergen Acetylcholinrezeptoren entfaltet, nachdem es seinen Wirkort, die motorische Endplatte, erreicht hat.

Auch diese Überlegung ist hypothetisch und bislang noch nicht durch adäquate Daten gestützt. An nachfolgende experimentelle und klinische Ansätze ergeht daher der Anspruch, die exakten Wirkmechanismen von S(+)-Ketamin weiter zu differenzieren. Sinnvoll erschien zudem ein Design, das anhand verschiedener, hämodynamisch stabilisierender Hypnotika die Parameter diastolischer, mittlerer und systolischer Blutdruck in Bezug zueinander setzt. Zudem sollte ein Verzicht auf Sympathomimetika und / oder kolloidale Volumenersatzmittel angedacht werden, sofern zu keinem Zeitpunkt eine mögliche Gefährdung des Patienten vorliegt, um eine weitere mögliche Einflussnahme dieser Pharmaka auszuschließen.

Generell sollten zukünftige Studien, die sich mit der Fragestellung einer unterstützenden Wirksamkeit von Phencyclidinderivaten auf Muskelrelaxantien beschäftigen, prinzipiell S(+)-Ketamin als Studienmedikament beinhalten, um ein einheitliches Studiendesign bzw. Behandlungsregime zu generieren und somit eine ausreichende Vergleichbarkeit der einzelnen Versuchsansätze zu gewährleisten.

Wie auch aus der vorliegenden Studienlage hervorgeht, war bislang das kurzwirksame und nichtdepolarisierende Muskelrelaxans [24] Mivacurium nicht Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen im Hinblick auf eine mögliche Einflussnahme auf seine Erholungszeit von einer neuromuskulären Blockade. Vielmehr waren die Testreihen auf das depolarisierende Relaxans Succinylcholin und die nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien aus der Gruppe der Aminosterioide, Pancuronium, Vecuronium und Rocuronium [24] sowie die der Benzylisochinolingruppe Atracurium und Cis-Atracurium [24] limitiert. Die

Ausweitung der Untersuchungen auf Mivacurium war insofern klinisch relevant und bedeutsam, als Mivacurium das einzige kurz wirksame Muskelrelaxans mit einer Wirkdauer von 15-20 Minuten repräsentiert, das zudem enzymatisch hydrolysiert wird [23, 24]. Seine Wirkdauer und sein Eliminierungsweg unterscheiden sich beträchtlich von den bislang getesteten lang- und mittellang wirksamen Muskelrelaxantien.

Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass Mivacurium das am kürzesten wirksame nichtdepolarisierende Muskelrelaxans ist und entsprechend als Mittel der Wahl bei kurzen Eingriffen verwendet wird. In diesem Falle, bei dem ein schneller Effekt gewünscht ist, wird die Kombination aus Mivacurium und Ketamin wahrscheinlich nicht zum Einsatz kommen.

Unabhängig davon sind unter dem oben genannten Aspekt ergänzende Studien notwendig, möglicherweise an einem größeren Patientenkollektiv oder bei zu operierenden Patienten mit einer von dieser Studie abweichenden Grunderkrankung, um die getätigten Schlussfolgerungen zur Kommunikation von S(+)-Ketamin mit Mivacurium gegebenenfalls replizieren zu können.

Auf mögliche Limitationen der Studie ist abschließend hinzuweisen. So könnte sich die Art und Weise der technischen Messung der Relaxierungsgrade, wie sie in der vorliegenden Studie durchgeführt wurde, ungünstig auf die Reliabilität der dadurch erfassten Messwerte ausgewirkt haben. Schließlich muss bei Messung des Relaxierungsgrades am M. adductor pollicis mithilfe der Relaxometrie bedacht werden, dass bei allen Probanden die Elektroden möglichst in gleichem Abstand zueinander liegen. Die zu untersuchende Hand sollte sich in Supinationsstellung befinden und der zu untersuchende Daumen hierbei möglichst frei liegen [39], damit die Bewegungen horizontal und somit vom Einfluss der Schwerkraft möglichst unbeeinflusst bleiben [103]. Technisch und methodisch bedingte Differenzen könnten somit zu unerwünschten, artefiziellen Schwankungen der Messergebnisse beigetragen haben. Allerdings ist auszuschließen, dass derartige Schwankungen das Gesamtergebnis unverhältnismäßig stark beeinflusst haben könnten, schließlich betreffen diese Variationen beide Studiengruppen gleichermaßen.

Ein möglicher Temperaturunterschied der zu untersuchenden Hand wie zum Beispiel durch Unterkühlung könnte ebenfalls nachfolgend zu unspezifischen, nicht Medikamenten-induzierten Änderungen des Hautwiderstandes führen, was wiederum die Ableitung des tatsächlichen Relaxationsmaßes verfälschen kann [39]. Auch hier ist jedoch darauf hinzuweisen, dass von dieser Möglichkeit beide Studiengruppen gleichermaßen betroffen wären, sich bei der statistischen Analyse der Fehler also aufheben würde.

Die Aspekte möglicher Messungenauigkeiten bedingt durch die Art und Weise der technischen Erfassung des Relaxierungsgrades wie eine reproduzierbare Anleitung zur Ableitung nach standardisiertem Schema, eine adäquate Lagerung der Hand sowie konsequenter Wärmeerhalt und dessen regelmäßige Sicherstellung sollten daher beim Design einer weiterführenden Studie bedacht werden und standardisiert erfolgen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass Ketamin die Wirkung des nicht depolarisierenden Muskelrelaxans Mivacurium verlängert. Inwieweit dieser Befund im Routinebetrieb bei konsequenter Anwendung der Relaxometrie klinisch relevant ist, ist nach der aktuellen Datenlage nicht abschließend zu beantworten. Möglicherweise sind andere Interaktionen bedeutsamer. Hinzuweisen ist hierbei auf die Wechselwirkung von Muskelrelaxantien mit anderen Medikamenten, die im Rahmen der Allgemeinanästhesie eingesetzt werden, z.B. mit volatilen Anästhetika. Hier kann in der Tat eine ausgeprägtere Verlängerung der Relaxationszeit gemessen werden, welche mit der Gefahr neuromuskulärer Restblockaden bzw. postoperativer Komplikationen assoziiert sein kann.

8 Zusammenfassung

Die Allgemeinanästhesie setzt sich aus einem Medikamentencocktail zusammen, das aus einem Hypnotikum, einem Muskelrelaxans sowie einem Analgetikum besteht. Die Analgetika sind der Opioidgruppe zugeordnet (z. B. Fentanyl oder Sufentanil). Alternativ kann das Opioid auch durch das Nicht-Opioid S(+)-Ketamin ersetzt werden. Studien der letzten Jahre verweisen allerdings auf mögliche unerwünschte Interaktionen zwischen Ketamin und einem Muskelrelaxans im Sinne einer verlängerten neuromuskulären Restblockade. Ziel der Studie war es daher, die Wirkung des Muskelrelaxans Mivacurium in Kombination mit S(+)-Ketamin versus Sufentanil auf die Muskelrelaxation zu evaluieren.

Eingeschlossen wurden 120 Patienten, welche sich unfallchirurgischen oder orthopädischen Eingriffen unterzogen. Im Rahmen der operativen Eingriffe wurde eine total intravenöse Anästhesie durchgeführt, wobei in beiden Gruppen Propofol als Hypnotikum und Mivacurium als Muskelrelaxans verwendet wurden. Als Analgetikum wurde in Gruppe A (60 Patienten) S(+)-Ketamin und in Gruppe B (60 Patienten) Sufentanil verabreicht. Die Patienten wurden dabei randomisiert in die beiden Gruppen A und B aufgeteilt. Ein Patientenausschluss war im Rahmen der Studie nicht notwendig. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht bezüglich biometrischer Daten und der Aufteilung in die Kategorien nach ASA.

Die mittlere Zeitspanne vom Injektionsende des Muskelrelaxans bis zur 25%igen Erholung der neuromuskulären Blockade (DUR25) betrug in der Ketamingruppe 22,1 Minuten und war damit statistisch signifikant verlängert im Vergleich zum Mittelwert in der Sufentanilgruppe mit 19,8 Minuten.

Die Relaxationsmessung zur Kontrolle der neuromuskulären Reizübertragung an der motorischen Endplatte (Train-of-Four, TOF, -Stimulation) ergab ebenfalls statistisch verlängerte Erholungszeiten um durchschnittlich 11%. Die mittleren TOF50%-Werte (50%ige Erholung der neuromuskulären Relaxierung) errechneten sich zu 13,4 (Ketamingruppe) vs 11,9 Minuten (Sufentanilgruppe), die mittleren TOF70%-Werte (70%ige Erholung der neuromuskulären Relaxierung) zu 18,8 (Ketamingruppe) vs 16,7 Minuten

(Sufentanilgruppe). Zuletzt wiesen auch die Mittelwerte für TOF80% (80%ige Erholung) in der Ketamingruppe mit 20,2 Minuten im Vergleich zur Sufentanilgruppe mit 18,2 Minuten eine statistisch signifikante Differenz auf.

In der vorliegenden Studie konnte nachgewiesen werden, dass sich in vier der neun erhobenen Relaxationsgraden (DUR 25%, TOF50%, TOF70%, TOF80%) die Ketamin-Mivacurium-Gruppe statistisch signifikant von der Sufentanil-Mivacurium-Gruppe unterscheidet. Gleichzeitig ergab sich ein statistischer Trend ($p \leq 0,10$) bezüglich der Relaxierungsgrade T1_5%-25%, T1_25%-75% (Erholungsindex), TOF90% und TOF100%. Die Resultate belegen somit die Hypothese eines verlängerten neuromuskulären Blocks durch Mivacurium in Gegenwart von S(+)-Ketamin. Als positiver Nebenbefund war unter S(+)-Ketamin eine stabile Kreislaufsituation zu verzeichnen, so dass hier möglicherweise ein Vorteil gegenüber anderen Therapieregimen erwächst.

Wenngleich die hier präsentierten Befunde klinisch womöglich nicht als bedeutsam einzustufen sind, sollte dennoch auf das potentielle Risiko unerwünschter neuromuskulärer Restblockaden bzw. die damit assoziierten postoperativen Komplikationen verwiesen werden. Aus diesem Grund erscheint eine routinierte objektivierte Messung der Relaxierung im klinischen Alltag sinnvoll.

Weiterführende Untersuchungen zur Vergleichbarkeit der muskelrelaxierenden Wirkung des Razemats Ketamin und seines Enantiomers S(+)-Ketamin sind wichtige zukünftige Projekte. Molekularbiologische Analysen sind zudem einzufordern, um die Wirkmechanismen der Mivacurium-Ketamin-Interaktion im Detail darzulegen.

9 Abstract

General anaesthesia is composed of a cocktail of drugs, including a hypnotic agent, a muscle relaxant and an analgesic. The analgesics belong to the opioid class of drugs (e.g. fentanyl or sufentanil). Alternatively, the opioid may also be replaced by the non-opioid drug, S(+)-ketamine. Studies over the past few years have demonstrated, however, that there may be undesirable interactions between ketamine and a muscle relaxant, leading to excessively prolonged neuromuscular blockage. The aim of this study, therefore, was to evaluate the effects of the muscle relaxant mivacurium in combination with S(+)-ketamine versus sufentanil with respect to muscular relaxation.

120 patients were included in the study who underwent surgery in either trauma or orthopaedic medicine. During the surgical procedures, an intravenous general anaesthesia was administered, with both groups receiving propofol as the hypnotic agent, and mivacurium as the muscle relaxant. As the analgesic, S(+)-ketamine was used in group A (60 patients) and sufentanil was used in group B (60 patients). The patients were randomly allocated to one of group A or group B. Patient exclusion criteria did not apply for this study. The two patient groups do not show differences with regards to biometric data or their distribution into categories according to the ASA.

The average time period from the end of muscle relaxant injection to a 25% recovery from the neuromuscular blockage (DUR25) was 22.1 minutes in the ketamine group; this showed significantly increased time when compared with the average time for the sufentanil group, at 19.8 minutes.

The relaxation measurement taken as a control of neuromuscular transfer of stimuli to the motor end plate (train-of-four; TOF stimulation) similarly produced a statistically significant increase in the recovery times, on average by 11%. The average TOF-50% value (50% recovery in neuromuscular relaxation) was calculated at 13.4 (for the ketamine group) vs. 11.9 minutes (for the sufentanil group); the average TOF-70% value (70% recovery in neuromuscular relaxation) was 18.8 (for the ketamine group) vs. 16.7 minutes (for the sufentanil group). Finally, the average values for TOF-80% (80% recovery) also

showed a significant difference, at 20.2 minutes in the ketamine group, compared with 18.2 minutes in the sufentanil group.

It could be proven in this study that there were statistical differences in four of the nine relaxation grades investigated (DUR-25%; TOF-50%; TOF-70%; TOF-80%) between the ketamine-mivacurium group and the sufentanil-mivacurium group. Similarly, there was a statistical trend ($p \leq 0.10$) with relation to the grade of relaxation T1_5%-25%, T1_25%-75% (recovery index), TOF-90% and TOF-100%. As such, the results provide evidence to support the hypothesis of prolonged neuromuscular block by mivacurium when used in combination with S(+)-ketamine. A positive, additional finding was that of a stable circulatory situation when S(+)-ketamine was used, such that this might represent an advantage over other treatment regimes.

Although the findings presented in this paper may not be classified as clinically significant, the possible risk of undesired prolonged neuromuscular blockade or the associated postoperative complications should be pointed out. For this reason, a routine objective measurement of the relaxation in routine clinical practice would be beneficial.

Further investigations on the comparability of muscle relaxant effects of the ketamine racemate and its enantiomer S(+)-ketamine represent important future projects. Molecular biological analyses should also be encouraged in order to determine the mechanisms of action of the mivacurium-ketamine interaction in detail.

10 Literaturverzeichnis

1. Adams H.A. Endokrine Reaktionen nach S-Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997 (46 [Suppl. 1]): S30 - S37.
2. Adams H.A. S-Ketamin: Kreislaufinteraktionen bei totaler intravenöser Anästhesie und Analgosedierung. *Der Anaesthesist* 1997 (46): 1081–7.
3. Adams H.A., Bauer R., Gebhardt B., Menke W., Balthes-Götz B. Total i.v. anesthesia with S-(+)-Ketamine in orthopedic geriatric surgery. Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery. *Anaesthesist* 1994 (43 (2)): 92–100.
4. Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ, Shin Y-S. The Infusion Rate of Mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in Magnesium-treated Parturients. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 523–6.
5. Amaki Y., Nagashima H., Radnay P.A., Foldes F.F. Ketamine interaction with neuromuscular blocking agents in the phrenic nerve-hemidiaphragm preparation of the rat. *Anesth. Analg.* 1978 (57): 238–43.
6. Bar ZG. The armlift test. *Anaesthesia* 1985; 40 (7): 630–3.
7. Begec Z, Demirbilek S, Onal D, Erdil F, Ilksen Toprak H, Ozcan Ersoy M. Ketamine or alfentanil administration prior to propofol anaesthesia: the effects on ProSeal™ laryngeal mask airway insertion conditions and haemodynamic changes in children. *Anaesthesia* 2009; 64 (3): 282–6.
8. Begec Z, Demirbilek S, Ozturk E, Erdil F, Ersoy MO. Remifentanil and propofol for tracheal intubation without muscle relaxant in children: the effects of ketamine. *European Journal of Anaesthesiology* 2009; 26 (3): 213–7.
9. Bepler S. Vergleich von Sufentanil mit S(+)-Ketamin zur Supplementierung einer total-intravenösen Anästhesie mit Propofol. Inaugural-Dissertation. Marburg, 2008.
10. Bogdan L.G., Glisson S.N., El-Etr A.A. The effect of ketamine upon depolarizing and non-depolarizing neuromuscular blockade in rabbit. *Arch. Pharmacol.* 1974, 1974: 223–31.
11. Boon M, Martini C, Dahan A. Recent advances in neuromuscular block during anesthesia. *F1000Research* 2018; 7: 167.

12. Bornscheuer A., Lübke N., Mahr K.H., Adams H.A., Piepenbrock S., Kirchner E. Endokrine Reaktionen, Kreislauf- und Aufwachverhalten bei Ketamin-Midazolam-Narkosen: Eine Vergleichstudie Ketamin-Razemat vs. (s)-Ketamin bei Eingriffen am Knie. *Der Anaesthesist* 1997 (46): 1043–9.
13. Bovill J.G., Coppel D.L., Dundee J.W., Moore J. Current status of ketamine anaesthesia. *The Lancet* 1971 (June 19): 1285–8.
14. Braun B. Propofol-Lipuro 1%: Weniger Injektionsschmerz dank modernem Wirkstoffträger Lipuro. *Anästh. Intensivmed* 2003, 30.10.2003: 680–1.
15. Bruhn J., Röpcke H., Bouillon T. Target-Controlled Infusion (TCI): Die Verabreichung intravenöser Anästhetika mit computergesteuerter Spritzenpumpe (CME 9/02). *Anästh. Intensivmed* 2002 (43): 547–57.
16. Capron F., Alla F., Hottier C., Meistelman C., Fuchs-Buder T. Can acceleromyographie detect low levels of residual paralysis?: A Probability Approach to Detect a Mechanomyographic Train-of-four Ratio of 0,9. *Anesthesiology* 2004 (100): 1119–24.
17. Cassel J, Staehr-Rye AK, Nielsen CV, Gätke MR. Use of neuromuscular monitoring to detect prolonged effect of succinylcholine or mivacurium: three case reports. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2014; 58 (8): 1040–3.
18. Cattai A, Rabozzi R, Ferasin H, Isola M, Franci P. Haemodynamic changes during propofol induction in dogs: new findings and approach of monitoring. *BMC veterinary research* 2018; 14 (1): 282.
19. Choi E-S, Jeong W-J, Ahn S-H, Oh A-Y, Jeon Y-T, Do S-H. Magnesium sulfate accelerates the onset of low-dose rocuronium in patients undergoing laryngeal microsurgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 2017; 36: 102–6.
20. Corssen G., Domino E.F., Arbor A. Dissociative Anesthesia: Further Pharmacologic Studies and First Clinical Experience with the Phencyclidine Derivate CI-581. *Anesth. Analg.* 1966; 45, No. 1: 29–40.
21. Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin: DAS Leitlinie 2015 2015: 1–217.
22. Diefenbach C. Muskelrelaxation und ihre Überwachung. *Anästh. Intensivmed* 2005 (46): 233–46.

23. Diefenbach C., Buzello W. Neue Muskelrelaxantien. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1996 (31): 2–8.
24. Diefenbach C., Mellinshoff H. Die klinische Pharmakologie von Mivacurium. *Anaesthesist* 1997 (46): 385–8.
25. DIO-Med Verlags GmbH. Analgosedierung mit Esketamin. *Anästhesiol. Intensivmed.* 176.
26. Doenicke A, Angster R, Mayer M. The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate. *Anaesthesist* 1992; 41 (10): 597–603.
27. Doenicke A, Kugler J, Mayer M. Ketamine racemate or S-(+)-ketamine and midazolam. The effect on vigilance, efficacy and subjective findings. *Anaesthesist* 1992; 41 (10): 597–603.
28. Donati F. Onset of action of relaxants. *Can J Anesth/J Can Anesth* 1988 (35:3): S 552 - S 558.
29. Dupuis JY, Martin R, Tétrault JP. Atracurium and vecuronium interaction with gentamicin and tobramycin. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 1989; 36 (4): 407–11.
30. Eikermann M, Renzing-Köhler K, Peters J. Sevofluran verstärkt den maximalen Effekt und verkürzt die Anschlagzeit von Rocuronium bei Kindern. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie AINS* 2001; 36 (12): 754–8.
31. Eikermann M., Blobner M., Groeben H., Rex C., Grote T., Neuhäuser M., Beiderlinden M., Peters J. Postoperative Upper Airway Obstruction After Recovery of the Train of Four Ratio of the Adductor Pollicis Muscle from Neuromuscular Blockade. *Anesth. Analg.* 2006 (102): 937–42.
32. Engelhardt W. Aufwachverhalten und psychomimetische Reaktionen nach S-(+)-Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997 (46 [Suppl. 1]): S38 - S42.
33. Ezri T., Szmuk P., Warters R.D., Gebhard R.E., Pivalizza E.G., Katz J. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol - the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 (47): 1067–72.
34. Fresenius Kabi Austria G. Propofol, Online: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/84/1-22484.pdf>.

35. Fryer JD LRJ. Antidepressants Noncompetitively Inhibit Nicotinic Acetylcholine Receptor Function. *Journal of Neurochemistry* 1999; 72: 1117–24.
36. Fuchs-Buder T. Überwachung der neuromuskulären Erholung. *Anaesthesist* 2000 (49 [Suppl1]): S20-S22.
37. Fuchs-Buder T, Fink H., Hofmockel R., Geldner G., Ulm K., Blobner M. Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland. *Anaesthesist* 2008 (57): 908–14.
38. Fuchs-Buder T, Larsen R. Neuromuskuläres Monitoring: Spielzeug oder unverzichtbares Werkzeug. *Anaesthesist* 2000 (49 [Suppl1]): 51.
39. Fuchs-Buder T, Mencke T. Neuromuskuläres Monitoring. *Anaesthesist* 2001 (50): 129–38.
40. Fuchs-Buder T, Sparr H.J., Ziegenfuß T. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium? *Br. J. Anaesth.* 1998 (80): 504–6.
41. Galletly D.C., Buckley D.H.F., Robinson B.J. CT. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1994 (72): 219–20.
42. Ghoneim MM, Long JP. The Interaction between Magnesium and Other Neuromuscular Blocking Agents. *Anesthesiology* 1970; 32: 23–6.
43. GlaxoSmithKline AG. Gebrauchs- und Fachinformation Mivacurium, Online: <http://generika.cc/dt/generika/fachinfo/reg/52290>.
44. Hans P., Brichant J.F., Hubert B., Dewandre P.Y., Lamy M. Influence of induction of anaesthesia on intubating conditions one minute after rocuronium administration: comparison of ketamine and thiopentone. *Anaesthesia* 1999 (54): 276–9.
45. HATTA V, SAXENA A, KAUL HL. Phenytoin reduces suxamethonium-induced myalgia. *Anaesthesia* 1992; 47 (8): 664–7.
46. Heck M., Fresenius M., Busch C. (Hrsg.). *Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom*. 6. Aufl.: Springer Berlin Heidelberg, 2010.
47. Hempelmann G., Kuhn D.F.M. Klinischer Stellenwert des S-(+)-Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997 (46 [Suppl. 1]): S3-S7.
48. Hering W., Geisslinger G., Kamp H.D., Dinkel M., Tschaikowsky K., Rügheimer E., Brune K. Changes in the EEG power spectrum after midazolam

- anaesthesia combined with racemic or S-(+)-Ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 1004 (38): 719–23.
49. Hertle I, Scheller M, Bufler J, Schneck HJ, Stocker M, Kochs E, Franke C. Interaction of Midazolam with the Nicotinic Acetylcholine Receptor of Mouse Myotubes. *Anesth. Analg.* 1997; 85: 174–81.
50. Himmelseher S, Pfenninger E. Die klinische Anwendung von S-(+)-Ketamin - eine Standortbestimmung. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* 1998 (33): 764–70.
51. Hutton P., Burchett KR., MADDEN AP. Comparison of recovery after neuromuscular blockade by atracurium or pancuronium. *British Journal of Anaesthesia* 1988; 60 (1): 36–42.
52. Janssen-Cilag Pharma W. Gebrauchs- und Fachinformation Sufentanil, Online: <http://www.pharmazie.com/graphic/A/47/1-18247.pdf>.
53. Jonsson M., Gurley D., Dabrowski M., Larsson O., Johnson E., Eriksson L.I. Distinct Pharmacologic Properties of Neuromuscular Blocking Agents on Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors: A Possible Explanation for the Train-of-four Fade. *Anesthesiology* 2006 (105): 521–33.
54. Kampe S., Krombach J.W., Diefenbach C. Muscle relaxants. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2003 (17, No. 1): 137–46.
55. Kim JY, Lee JS, Park HY, Kim YB, Kwon Y, Kwak HJ. The effect of alfentanil versus ketamine on the intubation condition and hemodynamics with low-dose rocuronium in children. *Journal of anesthesia* 2013; 27 (1): 7–11.
56. Kim M-H, Oh A-Y, Han S-H, Kim J-H, Hwang J-W, Jeon Y-T. The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia* 2015; 27 (7): 595–601.
57. Konietzko N. *Erkrankungen der Lunge*. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1995.
58. Kress H.G. Wirkmechanismen von Ketamin. *Der Anaesthesist* 1997 (46 [Suppl. 1]): S8 - S 19.
59. Ledowski T., Wulff H. The influence of fentanyl vs. s-ketamine on the intubating conditions during induction of anaesthesia with etomidate and rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology* 2001 (18): 519–23.

60. LEE C-M. Train-of-4 Quantitation of Competitive Neuromuscular Block. *Anesthesia & Analgesia* 1975; 54 (5): 649-653.
61. Leykin Y, Dalsasso M, Setti T, Pellis T. The effects of low-dose ephedrine on intubating conditions following low-dose priming with cisatracurium. *Journal of Clinical Anesthesia* 2010; 22 (6): 425–31.
62. Lippmann Maurice, Yang Elaine, Au Eileen, Lee Chingmuh. Neuromuscular blocking effects of tobramycin, gentamycin, and cefazolin. *Anesth. Analg.* 1982; 61 (9): 767–70.
63. Lüllmann H, Mohr K, Hein L., Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Kuschinsky G. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen ; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker ; 130 Tabellen. 17. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme, 2010.*
64. Maleque M.A., Warnick J.E., Albuquerque E.X. The mechanism and site of action of ketamine on skeletal muscle. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1981; 219 (No. 3): 638–45.
65. Miller R.D., Sohn YJ, Matteo RS. Enhancement of d -Tubocurarine Meeting Abstracts by Diuretics in Man. *Anesthesiology* 1976; 45 (4): 442–5.
66. Motamed C, Donati F. Sevoflurane and isoflurane, but not propofol, decrease mivacurium requirements over time. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2002; 49 (9): 907–12.
67. Motsch J., Böttiger B.W., Bock M. Muskelrelaxantien - Pharmakologie und klinischer Einsatz (CME 2/01). *Anästh. Intensivmed* 2001 (42): 237–53.
68. Munoz H.R., Gonzalez A.G., Dagnino J.A., Gonzalez J.A., Perez A.E. The effect of ephedrine on the onset time of Rocuronium. *Anesth. Analg.* 1997 (85): 437–40.
69. Murphy GS. Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. *Anesthesia and analgesia* 2018; 126 (2): 464–8.
70. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Silverberg PA, Young WL, Diaz J. The Effect of Phenytoin on the Magnitude and Duration of Neuromuscular Block Following Atracurium or Vecuronium. *Anesthesiology* 1987; 67: 191–6.

71. Ortega R, Brull SJ, Prielipp R, Gutierrez A, La Cruz R de, Conley CM. Monitoring Neuromuscular Function. *The New England journal of medicine* 2018; 378 (4): e6.
72. Pfenninger E., Baier C., Claus S., Hege G. Psychomimetic changes as well as analgesic action and cardiovascular adverse affects of ketamine racemate versus S-(+)-Ketamine in subanaesthetic dose. *Anaesthesist* 1994 (43 Suppl. 2): S. 68-75.
73. Piccioni F, Mariani L, Bogno L, Rivetti I, Tramontano GTA, Carbonara M, Ammatuna M, Langer M. An acceleromyographic train-of-four ratio of 1.0 reliably excludes respiratory muscle weakness after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 2014; 61 (7): 641–9.
74. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112 (4): 1013–22.
75. Prassinis NN, Galatos AD, Raptopoulos D. A comparison of propofol, thiopental or ketamine as induction agents in goats. *Veterinary anaesthesia and analgesia* 2005; 32 (5): 289–96.
76. Pühringer F.K., Rex C., Renner M. Neuromukuläres Monitoring - was ist sinnvoll in der klinischen Praxis? Reutlingen, 2004.
77. ratiopharm GmbH. Gebrauchsinformation und Fachinformation: Ketamin-ratiopharm® 50 mg O.K. Injektionslösung.
78. Reiner GN, Delgado-Marin L., Olguin N., Sanchez-Redondo S., Sanchez-Borzone M., Rodriguez-Farre E., Sunol C., Garcia D.A. Gabaergic Pharmacological Activity of Propofol Related Compounds as Possible Enhancers of General Anesthetics and Interaction with Membranes. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67 (2): 515–25.
79. Reiner GN, Perillo MA, García DA. Effects of propofol and other GABAergic phenols on membrane molecular organization. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces* 2013; 101: 61–7.
80. Rossaint R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.). *Die Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012.
81. Roy M, Morissette N, Girard M, Robillard N BP. Postoperative awake paralysis in the intensive care unit after cardiac surgery due to residual neuromuscular

- blockade: a case report and prospective observational study. *Can J Anesth/J Can Anesth* 2016; 63: 725–30.
82. Schlaich N., Fuchs-Buder T. Die Wahl des Stimulationsmusters. *Anaesthesist* 2000 (49 [Suppl1]): S11-S13.
83. Schüttler J., Stansky D.R., White P.F., Trevor A.J., Horai Y., Verotta D., Sheiner L.B. Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man. *J Pharmacokinet. Biopharm* 1987; 3 (15): 241–53.
84. Shiraishi N, Aono M, Kameyama Y, Yamamoto M, Kitajima O, Suzuki T. Effects of cardiac output on the onset of rocuronium-induced neuromuscular block in elderly patients. *Journal of anesthesia* 2018; 32 (4): 547–50.
85. Silbernagl S, Despopoulos A, Gay R. Taschenatlas der Physiologie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2001.
86. Sinatra RS, Philip BK, Naulty JS, Ostheimer GW. Prolonged Neuromuscular Blockade with Vecuronium in a Patient Treated with Magnesium Sulfate. *Anesthesia & Analgesia* 1985; 64 (12): 1220-1222.
87. Smith CE, Donati F., Bevan DR. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anesth/J Can Anesth* 1989; 36 (4): 402–6.
88. Sokoll MD, Gergis SD. Antibiotics and Neuromuscular Function. *Anesthesiology* 1981; 55: 148–59.
89. Striebel H.W., Striebel HW (Hrsg.). Die Anästhesie: Grundlagen und Praxis. 2. Aufl. Stuttgart: Schattauer, 2010.
90. TAIVAINEN T, MERETOJA OA. The neuromuscular blocking effects of vecuronium during sevoflurane, halothane and balanced anaesthesia in children. *Anaesthesia* 1995; 50 (12): 1046–9.
91. Tarnow J., Heß W., Schmidt D., Eberlein J. Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin, Fentanyl: Eine haemodynamische Untersuchung. *Anaesthesist* 1979 (28): 9–19.
92. Tarquinio KM, Howell JD, Montgomery V, Turner DA, Hsing DD, Parker MM, Brown III CA, Walls RM, Nadkarni VM, Nishiaki A. Current medication practice and tracheal intubation safety outcomes from a prospective multicenter observational cohort study. *Pediatr Crit Care Med*: 210–8, Online: DOI: 10.1097/PCC.0000000000000319.

93. Theilen HJ, Adam S, Albrecht MD, Ragaller M. Propofol in a Medium- and Long-Chain Triglyceride Emulsion: Pharmacological Characteristics and Potential Beneficial Effects. *Anesthesia & Analgesia* 2002; 95 (4): 923–9.
94. Thiel H, Roewer N. *Anästhesiologische Pharmakotherapie: Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*. 3. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG, 2014.
95. Tonner P.H. Wirkmechanismen von Anästhetika. *Anästh. Intensivmed* 2006 (47): 265–82.
96. Topcuoglu PT, Uzun S, Canbay O, Pamuk G, Ozgen S. Ketamine, but not priming, improves intubating conditions during a propofol-rocuronium induction. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 2010; 57 (2): 113–9.
97. Tsai S.K., Lee C. Ketamine potentiates nondepolarizing neuromuscular relaxants in a primate. *Anesth. Analg.* 1989 (68): 5–8.
98. Tsai S.K., Lee C., Tran B. Ketamine enhances Phase I and Phase II neuromuscular block of succinylcholine. *Can J Anesth/J Can Anesth* 1989 (36:2): 120–3.
99. Tsai S.K., Liao K.-T., Lee C. Modification by ketamine on the neuromuscular actions of magnesium, vecuronium, pancuronium and alpha-bungarotoxin in the primate. *Can J Anesth/J Can Anesth* 1992 (39:1): 79–82.
100. Wachtel R.E. Ketamine decreases the open time of single channel currents activated by Acetylcholine. *Anesthesiology* 1988 (68): 563–70.
101. Wang H, Liang Q-s, Cheng L-r, Li X-h, Fu W, Dai W-t, Li S-t. Magnesium sulfate enhances non-depolarizing muscle relaxant vecuronium action at adult muscle-type nicotinic acetylcholine receptor in vitro. *Acta pharmacologica Sinica* 2011; 32 (12): 1454–9.
102. Wappler F. Das Propofol-Infusionssyndrom: Klinik, Pathophysiologie und Therapie einer seltenen Komplikation. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103 (11): A 705 - 710.
103. Wissing H. Objektives Monitoring im klinischen Alltag. *Anaesthesist* 1997 (49 [Suppl1]): S23-S25.
104. Yoo Y-C, Bai S-J, Lee K-Y, Shin S, Choi EK, Lee JW. Total Intravenous Anesthesia with Propofol Reduces Postoperative Nausea and Vomiting in

- Patients Undergoing Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Prospective Randomized Trial. *Yonsei Med J* 2012; 53 (6): 1197–202.
105. Zielmann S, Kazmaier S, Schnüll S, Weyland A. S-(+)-Ketamin und Kreislauf. *Anaesthesist* 1997; 46 (S1): S43-S46.

11 Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
Anschlagszeit	„time of onset“ Zeitspanne von Injektionsende des Relaxans bis zu 95%igen Unterdrückung der ersten Reizantwort, abhängig von Muskelrelaxans und Dosierung
ASA	American Society of Anaesthesiologists Einteilung der Patienten unter Berücksichtigung des körperlichen Zustandes
Cohen`s d	robuste Prüfstärke als Mass der Bewertung für die praktische Relevanz
DUR₂₅	entspricht der Klinischen Wirkdauer: Zeitspanne vom Injektionsende des Muskelrelaxans bis zur 25%igen Erholung der neuromuskulären Blockade; abhängig vom genutzten Relaxans und der Dosierung.
DUR_{0,9}	siehe auch Gesamtwirkungsdauer: Zeitspanne von Injektionsende des Muskelrelaxans bis zur 90%igen Erholung der neuromuskulären Blockade
ED₉₅	Effektive Dosis eines Relaxans, die notwendig ist, eine 95%ige neuromuskuläre Blockade hervorzurufen.
Erholungsindex	„recovery index“ = „RI“ Zeitspanne zwischen 25%iger und 75%iger Erholung der ersten Reizantwort; abhängig vom ausgewählten Relaxans
Gesamtwirkungsdauer	siehe auch DUR _{0,9}
Intubationsdosis	zweieinhalbfache ED ₉₅
IQR	Interquantilenabstand

IVA	intravenöse Anästhesie
Klinische Wirkdauer	„clinical duration of action“ ; siehe auch DUR25
mSek	Millisekunde
mAch-Rezeptor	muskarinerges Acetylcholinrezeptor
nAch-Rezeptor	nikotinerges Acetylcholinrezeptor
PONV	postoperative nausea and vomiting = postoperative Übelkeit und Erbrechen
Q₂₅	25. Quantile
Q₇₅	75. Quantile
RI	recovery index, siehe Erholungsindex
SD	standard deviation (<i>engl.</i>), Standardabweichung
T1_5%-25%	Zeitspanne von einer 5%igen bis 25%igen Erholung der Relaxierung
T1_25%-75%	entspricht dem sogenannten Erholungsindex; Zeitspanne von einer zur 25%igen bis 75%igen Erholung der Relaxierung
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TOF	Vierfachreizung, Train-of-Four
TOF50%	Zeitspanne bis zum Erreichen des 50%igen TOF- Wertes, entsprechend einer 50%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung
TOF70%	Zeitspanne bis zum Erreichen des 70%igen TOF- Wertes, entsprechend einer 70%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung

TOF80%	Zeitspanne bis zum Erreichen des 80%igen TOF-Wertes, entsprechend einer 80%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung.
TOF90%	Zeitspanne bis zum Erreichen des 90%igen TOF-Wertes, entsprechend einer 90%igen Erholung der neuromuskulären Relaxierung
TOF100%	Zeitspanne bis zum Erreichen des 100%igen TOF-Wertes, entsprechend einer kompletten Erholung der neuromuskulären Relaxierung

12 Curriculum vitae

Der Lebenslauf enthält persönliche Daten und ist nicht Bestandteil der elektronischen Veröffentlichung.

Der Lebenslauf enthält persönliche Daten und ist nicht Bestandteil der elektronischen Veröffentlichung.

13 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Prof. Dr. med. Arnold, Prof. Dr. G. Aumüller, Prof. Dr. T. Bach, Prof. Dr. P.J. Barth, Prof. Dr. phil. Dr. med. habil. H.-D. Basler, Prof. Dr. med. E. Baum, PD Dr. H. Becker, PD Dr. med. Christiansen, Prof. Dr. Dr. J. Daut, Prof. Dr. M. Eilers, Dr. B. Feuser, Prof. Dr. A. Geus, Prof. Dr. med. L. Gotzen, Prof. Dr. med. Griess, Prof. Dr. R. Happle, PD OA Dr. med. A. Hellinger, OA PD Dr. med. L. Hesse, Prof. Dr. med. R. Hofmann, Prof. Dr. H. Jungclas, Prof. Dr. H.F. Kern, Prof. Dr. med. H.-D. Klenk, Prof. Dr. J. Koolmann, Prof. Dr. J.-C. Krieg, Prof. Dr. med. P. Kroll, Prof. Dr. E. Lammel, Prof. Dr. R.E. Lang, Prof. Dr. R. Moll, Prof. Dr. R. Mutters, Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt, Prof. Dr. med. H. Renz, Prof. Dr. H. Schäfer, Prof. Dr. S. Schmidt, Prof. Dr. G. Suske, Prof. Dr. W.H. Oertel, Prof. Dr. med. E. Weihe, HD Dr. R. Westermann, Prof. Dr. med. H. Wulf

Meine akademischen Lehrenden waren in Koblenz:

Prof. Dr. med. Bozkurt, Prof. Dr. med. Eisenhauer, Dr. med. Hutzelmann, Prof. Dr. med. B.H. Markus, Prof. Dr. med. H. Müller

14 Danksagung

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die mich tatkräftig bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Hierbei gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. L. Eberhart. Seine Geduld und Unterstützung sowie seine Anregungen und die konstruktive Kritik waren wesentliche Stützpfiler während dem Erstellen dieser Arbeit.

Besonders danke ich meiner Schwester, die mich stets motiviert und mir beigestanden hat. Ihr offenes Ohr und ihre Ideen für den einen oder anderen Lösungsansatz waren eine elementare Unterstützung für mich.

Ich möchte meinem Sohn danken. Er hat mir mit der Freude, die er in mein Leben gebracht hat, die Kraft geschenkt, mich mit ganzem Eifer diesem Projekt zu widmen. Der emotionale Rückhalt durch meinen Mann und meinen Sohn, ihre Geduld und ihr Verständnis während des Schreibens waren meine Stützpfiler und meine Motivation.

Und natürlich danke ich meinen Eltern. Nicht nur für die Unterstützung während des Schreibens, sondern auch für den emotionalen Rückhalt und die Motivation während meines Studiums. Ohne sie wäre ich nicht so weit gekommen.

15 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Beeinflussung der Mivacurium-induzierten Muskelrelaxation durch S(+)-Ketamin“ in der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie unter Leitung von Prof. Dr. med. L. Eberhart ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum, Unterschrift Referent
