

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Th. Hachenberg)

Totale intravenöse Anästhesie zur videoassistierten thorakoskopischen Thymektomie
bei Myasthenia gravis

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
aus
Magdeburg

Jörg Werner
Bad Schmiedeberg
2005

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Werner, Jörg:

Totale intravenöse Anästhesie zur videoassistierten thorakoskopischen Thymektomie bei Myasthenia gravis. – 2005. – 77 Bl. : 15 Abb., 16 Tab., 6 Diagr., 6 Bilder

Kurzreferat

Patienten mit einer Myasthenia gravis stellen eine anästhesiologische Herausforderung dar. Der Einfluss volatiler und intravenöser Anästhetika auf die neuromuskuläre Endplatte kann postoperativ zu einer myasthenen Krise führen. Die Anwendung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien wird kontrovers diskutiert. Eine operative Therapiemöglichkeit der Myasthenie stellt die videoassistierte thorakoskopische Thymektomie (VATT), in Ein-Lungen-Anästhesie, dar. Ein weiteres klinisches Problem besteht in der effizienten postoperativen Schmerztherapie bei Myasthenia gravis nach VATT.

Zwischen Februar 2000 und Dezember 2003 wurden 80 Patienten der Klinik für Allgemein-und Thoraxchirurgie Berlin-Lichtenberg thorakoskopisch thymektomiert. Alle Patienten waren an einer Myasthenia gravis pseudoparalytica erkrankt. Die VATT wurde in einer Total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol, Remifentanil und cis-Atracurium durchgeführt. Die postoperative Schmerztherapie auf der Intensivtherapiestation erfolgte kontinuierlich mittels Remifentanil.

Alle Patienten waren kardiopulmonal stabil unter TIVA und konnten postoperativ extubiert werden. Die intravenöse Schmerztherapie mit Remifentanil war effektiv ohne erhöhte Inzidenz respiratorischer oder myasthener Komplikationen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1	
1.1	Entwicklung der Thymektomie	1
1.2	Pathophysiologische Aspekte der Myasthenia gravis	1
1.3	Therapiemöglichkeiten der Myasthenia gravis	2
1.3.1	Perioperatives Management der VATT	2
1.4	Hypothesen der vorliegenden Arbeit	4
2. Material und Methoden	5	
2.1	Patientengut	5
2.2	Beschreibung der perioperativen Variablen	5
2.3	Anästhesiologisches Management	6
2.3.1	Intraoperative Messzeitpunkte	8
2.4	Postoperatives Management	9
2.4.1	Postoperative Messzeitpunkte	10
2.4.2	Nebenwirkungen der postoperativen Schmerztherapie	11
2.4.3	Postoperative Komplikationen	11
2.5	Statistik	12
3. Ergebnisse	13	
3.1	Allgemeine perioperative Daten	13
3.2	Intraoperative Daten	16
3.3	Postoperative Daten	23
4. Diskussion	36	
4.1	Myasthenia gravis	36
4.1.1	Pathophysiologie der Myasthenia gravis	37
4.1.2	Klinische Symptomatik	39

4.1.3	Stadieneinteilung Myasthenia gravis nach Ossermann und Genkins	40
4.1.4	Allgemeine Therapierichtlinien	40
4.1.4.1	Pyridostigmin	41
4.1.5	Anästhesiologisches Procedere der Thymektomie	42
4.1.5.1	Intraoperatives neuromuskuläres Monitoring	45
4.2	Pharmakologische Kurzbeschreibungen der verwendeten Anästhetika	46
4.2.1	Remifentanyl	46
4.2.2	Propofol	48
4.2.3	cis-Atracurium	49
4.3	Pyridostigmindosierung und cis-Atracuriumverbrauch in Abhängigkeit von der Ossermann-Klassifikation	50
4.4	Intraoperativer Verlauf	54
4.5	Remifentanyl zur postoperativen Schmerztherapie	56
4.5.1	Nebenwirkungen der postoperativen Schmerztherapie	58
4.6	Komplikationen und postoperative Morbidität	59
4.7	Schlussfolgerungen	61
5. Zusammenfassung		62

Abkürzungsverzeichnis

- **A.** Arteria
- **AchR** Azetylcholinrezeptor
- **AG** Aktiengesellschaft
- **ASA** American Society of Anesthesiologists
- **BMI** Body-Mass-Index
- **bzw.** beziehungsweise
- **ca.** zirka
- **CO₂** Kohlendioxid
- **DAP** diastolischer arterieller Blutdruck
- **ED** Erhaltungsdosis
- **EKG** Elektrokardiogramm
- **ELV** Ein-Lungen-Ventilation
- **HF** Herzfrequenz
- **HZV** Herzzeitvolumen
- **ITS** Intensivtherapiestation
- **kg** Kilogramm
- **KG** Körpergewicht
- **kPa** Kilopascal
- **l** Liter
- **mA** Milliampere
- **MAP** mittlerer arterieller Blutdruck
- **mg** Milligramm
- **µg** Mikrogramm
- **min** Minute
- **ml** Milliliter
- **mmHg** Millimeter Quecksilbersäule
- **NAS** Numerische Analogskala
- **O₂** Sauerstoff
- **OP** Operation
- **Oss.** Ossermann

- **paCO₂** arterieller Kohlendioxidpartialdruck
- **pCO₂** endexpiratorischer Kohlendioxidpartialdruck
- **paO₂** arterieller Sauerstoffpartialdruck
- **PEEP** positive endexpiratory pressure
- **p. o.** postoperativ
- **s** Sekunde
- **SAP** systolischer arterieller Blutdruck
- **SpO₂** periphere Sauerstoffsättigung
- **SPSS** Statistical Package for the Social Sciences
- **TIVA** Totale intravenöse Anästhesie
- **TOF** Train-of-Four
- **TOFR** Train-of-Four-Ratio
- **u. a.** unter anderem
- **V.** Vena
- **VAS** Visuelle Analogskala
- **VATT** Videoassistierte thorakoskopische Thymektomie
- **z. B.** zum Beispiel
- **ZVK** Zentralvenöser Katheter

1. Einführung

1.1 Entwicklung der Thymektomie

Zu den ältesten wissenschaftlich beschriebenen neuromuskulären Erkrankungen zählt die Myasthenie. Thomas Willis dokumentierte vor über 300 Jahren erstmals typische Symptome dieser Erkrankung. 1895 bezeichnete Friedrich Jolly sie als „Myasthenia gravis pseudoparalytica“ und empfahl eine Therapie mittels Physostigmin.

An einer 21-jährigen Patientin, die an Morbus Basedow und einer Myasthenie litt, führte Ferdinand Sauerbruch 1912 eine der ersten Thymektomien durch. Er entfernte ein Thymom, wodurch sich im Krankheitsverlauf die myasthene Symptomatik verbesserte. Erst mit Einführung der symptomatisch wirkenden Acetylcholinesterase-Hemmer im Jahre 1934 konnten die schweren Verlaufsformen dieser Erkrankung (Letalität 30-70 %) gemildert werden.

Der amerikanische Chirurg Alfred Blalock führte 1936 die Thymektomie als eine Behandlungsform der Myasthenia gravis ein. Die transsternale Thymektomie stellt das Standardverfahren der operativen Vorgehensweise dar.

Neben anderen operativen Methoden hat sich in den letzten Jahren die videoassistierte thorakoskopische Thymektomie (VATT) zunehmend etabliert (L. Kaiser, 1994).

1.2 Pathophysiologische Aspekte der Myasthenia gravis

Es kommt zu einer immunologisch verursachten Störung der neuromuskulären Signalübertragung an der motorischen Endplatte durch eine Verringerung der postsynaptischen Azetylcholinrezeptoren und einer Verbreiterung des synaptischen Spaltes. Ursache ist die Bildung von polyklonalen Autoantikörpern gegen die nikotinergen Azetylcholinrezeptoren der quergestreiften Muskulatur [11,32]. Die Folge ist eine belastungsabhängige Ermüdung der quergestreiften Muskulatur und eine Abschwächung der Muskeleigenreflexe.

Mit einer weiteren Ausprägung dieser Symptomatik kann es zum Auftreten einer myasthenen Krise kommen. In deren Verlauf führt die respiratorische Insuffizienz durch eine

Erschöpfung der Atemmuskulatur zu einer vitalen Bedrohung. Es besteht bei verstärkten Schluckstörungen und reduziertem Hustenstoß Aspirationsgefahr.

Nur noch selten führen vital bedrohliche Komplikationen wie respiratorische Insuffizienz und Aspirationspneumonie in zwei bis drei Prozent der Fälle bei Myastheniepatienten zum Tod [3]. Es erkranken überwiegend junge Frauen im Alter von ca. 25 Jahren.

1.3 Therapiemöglichkeiten der Myasthenia gravis

Der medikamentösen Behandlung der Myasthenia gravis liegen folgende Therapieprinzipien zugrunde. Die muskuläre Schwäche wird mittels Cholinesteraseinhibitoren symptomatisch behandelt. Allerdings ist die Ansprechbarkeit der verschiedenen betroffenen Muskelgruppen auf Cholinesterasehemmer hinsichtlich ihrer Dosierung und der damit auftretenden muskarinergen Nebenwirkungen sehr unterschiedlich. Aus diesem Grunde werden bei generalisierten Myasthenieverläufen häufig Kombinationen mit immunsuppressiven Medikamenten wie Kortikosteroiden und / oder Zytostatika (Azathioprin) erforderlich. Plasmapherese mit Albuminsubstitution beziehungsweise die Immunadsorption mit Immunglobulin G-Antikörpern bleiben der Akuttherapie von krisenhaften Krankheitsverläufen vorbehalten [24].

Die Operation ist ein Teil des Gesamttherapieplanes im Behandlungskonzept der Myasthenia gravis. Die Operationsindikationen der VATT liegen in der Thymushyperplasie, den gekapselten und nichtinvasiv wachsenden Thymomen und der Myasthenia gravis vom Typ I, IIa und IIb. Die postoperativen Therapieergebnisse der thorakoskopischen Thymektomie sind mit denen der transsternalen Vorgehensweise vergleichbar. Zusätzlich zeigt die VATT ein ästhetisch besseres Operationsergebnis.

Therapieziel der Thymektomie ist, die Bildung von Autoantikörpern gegen die Azetylcholinrezeptoren zu verhindern.

1.3.1 Perioperatives Management der VATT

Myastheniker stellen eine anästhesiologische Herausforderung hinsichtlich des perioperativen Verlaufes dar. Da es sich bei der Thymektomie vorwiegend um einen Elektiveingriff handelt, muss der unmittelbare perioperative Ablauf sorgfältig hinsichtlich der

operativen Vorbereitung, der Narkoseführung und der postoperativen Nachbetreuung aufeinander abgestimmt werden. Eine gute medikamentöse Einstellung des Patienten in Bezug auf seine neurologische Beschwerdesymptomatik stellt eine wichtige Voraussetzung für eine Risikoverminderung der operativen Therapie dar. Ist dies nicht der Fall, sollte präoperativ durch den behandelnden Neurologen eine Optimierung der medikamentösen Therapie erfolgen. Die perioperative Therapie mit Cholinesterasehemmern wird sehr kontrovers diskutiert. Der Einfluss von Anästhetika auf die neuromuskuläre Endplatte kann, neben anderen Faktoren wie Stress und verschiedenen Medikamenten, postoperativ (p. o.) myasthene Krise auslösen.

Die Wahl des Anästhesieverfahrens orientiert sich an den spezifischen Erfordernissen von Patient und Operation. Eine Besonderheit der VATT liegt im operativen Zugangsweg, der über die linke Thoraxseite erfolgt. Eine Voraussetzung ist hierzu die Einlungen-Ventilation (ELV) unter Einsatz eines Doppellumentubus (DLT). Dies bedingt den Einsatz von Muskelrelaxanzien um eine ausreichende Erschlaffung der Muskulatur und damit gute Intubations- und Beatmungsmöglichkeiten zu gewährleisten.

Über viele Jahre war die Allgemeinanästhesie unter Verwendung von Inhalationsanästhetika das am häufigsten angewandte Narkoseverfahren zur Thymektomie. Allerdings sind hierbei tiefe Stadien der Inhalationsanästhesie zur Intubation und Muskelrelaxierung erforderlich. Volatile Anästhetika hemmen in höherer Dosierung unspezifisch die neuromuskuläre Erregungsübertragung und sind damit schlechter steuerbar [5,34].

Von klinischer Bedeutung sind aber auch die Verletzungsgefahr des Kehlkopfes durch die Intubation und die hämodynamische Instabilität bei hohen Konzentrationen dieser Anästhetika. Die Einführung neuer nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien (cis-Atracurium), deren Metabolismus unabhängig von der Pseudocholinesterase ist, ermöglichen in individuell angepassten Dosierung und unter Einsatz eines neuromuskulären Monitorings eine gute Steuerbarkeit [2,14,29,46].

Es besteht grundsätzlich das Risiko einer Überdosierung der Cholinesterasehemmer bedingt durch die verminderte Aktivität des Patienten, weniger durch einen Früherfolg der Thymektomie. Neben der oralen Dosisanpassung der Cholinesterasehemmer steht eine suffiziente postoperative Schmerztherapie im Vordergrund. Hierbei erweist sich die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl als analgetisch wirksames und nebenwirkungsarmes Verfahren. Aus diesen Gründen sollte die p. o. Betreuung auf einer Intensivtherapiestation (ITS) erfolgen.

1.4 Hypothesen der vorliegenden Arbeit

Auf der Grundlage der bisherigen Ausführungen lassen sich folgende Hypothesen für die vorliegende Arbeit formulieren.

1. Die Totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mittels Propofol und Remifentanil zur VATT ermöglicht eine frühzeitige Extubation und kurze intensivmedizinische Nachbetreuung.
2. Das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans (cis-Atracurium) kann auch zur TIVA bei der VATT eingesetzt werden.
3. Die kontinuierliche Infusion von Remifentanil auf der ITS ist ein effektives und sicheres Verfahren der postoperativen Schmerztherapie bei Myasthenia gravis.

2. Material und Methoden

2.1 Patientengut

Die Datenerhebung dieser retrospektiven Studie erfolgte nach Zustimmung der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (Aktenzeichen 751, 13.07.2004). Da die Patientenauswertung anonymisiert erfolgte, war nach entsprechender Rücksprache kein Votum des Datenschutzbeauftragten erforderlich [Allgemeine Vertragsbedingungen § 16 (4, 5) Arzt-Patienten-Vertrag des Klinikums]. Es wurde die chirurgische, anästhesiologische und intensivmedizinische Patientendokumentation ausgewertet. Von Februar 2000 bis Dezember 2003 wurden 80 Patienten (20 männlich, 60 weiblich) der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Oskar-Ziethen-Krankenhauses Berlin-Lichtenberg thorakoskopisch thymektomiert. Alle Patienten waren an einer Myasthenia gravis pseudoparalytica erkrankt.

2.2 Beschreibung der perioperativen Variablen

Ausgewertet wurden die anästhesiologischen, intensivmedizinischen und chirurgischen Unterlagen aller Patienten, die sich einer VATT bei Myasthenia gravis unterzogen. Ausgenommen von den Auswertungen wurden 9 Patienten bei denen im operativen Verlauf die Konversion zur transsternalen Thymektomie auf Grund einer erheblichen Lipomatose oder eines malignen Tumors der Thymusdrüse erfolgte. Die Angaben zur Begleitmedikation und ihrer entsprechenden Dosierung hinsichtlich der myasthenen Grunderkrankung wurden erfasst und in Tabelle (4) dargestellt. Das Narkoserisiko für die Patienten wurde anhand des Schemas der American Society of Anesthesiologists (ASA) festgelegt. Die Angaben zur ASA-Klassifikation sind in der Tabelle (2) dargestellt.

Die VATT erfolgte unter Ein-Lungen-Ventilation (ELV) und kontinuierlicher Gabe von Propofol, Remifentanyl und cis-Atracurium. Operationsdauer, Narkosezeit, Dauer der ELV und die Aufwachzeit sind in der Tabelle (8) aufgeführt.

2.3 Anästhesiologisches Management

Im Rahmen der Prämedikationsvisite am Vortag der Operation erfolgte die Aufklärung der Patienten hinsichtlich der Narkoseführung und der bestehenden Risiken aller erforderlichen Maßnahmen zur Durchführung der Allgemeinanästhesie. Es wurde eine ärztliche Untersuchung mit Beurteilung der bereits erhobenen Befunde durchgeführt. Die neurologische Einstufung, Befundung und medikamentöse Einstellung des Patienten hinsichtlich seiner neuromuskulären Grunderkrankung durch den behandelnden Neurologen wurden übernommen.

Die medikamentöse Therapie der Patienten wurde bis zum Vorabend der Operation beibehalten. Bei Patienten mit einer unzureichenden medikamentösen Einstellung ihrer neuromuskulären Erkrankung erfolgte die Rücküberweisung zur Therapieoptimierung an den behandelnden Neurologen.

Die Prämedikationsvisite beinhaltete im Einzelnen:

- Erhebung der Krankengeschichte (Begleiterkrankungen, demographische Daten, Medikation, Nikotin-, Alkohol- und Drogenanamnese, Allergien)
- Körperliche Untersuchung
- Beurteilung von EKG, Lungenfunktionstest und Thoraxröntgenbild
- Beurteilung klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter (u.a. Elektrolyte, Blutzucker, Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Blutgruppe).

Am Vorabend der Operation erhielten die Patienten 50 mg Promethazin per os zur Sedierung. Eine Stunde vor Narkoseeinleitung erfolgte die orale Prämedikation mit 0,75 bis 1 mg/kg/KG Promethazin. Die Früh dosis Pyridostigminbromid wurde nicht appliziert, da Patienten zur VATT an erster Stelle des Operationsprogrammes des jeweiligen Tages positioniert waren.

Nach Anlage eines peripheren venösen Zuganges und des notwendigen anästhesiologischen Standardmonitorings (EKG, nichtinvasive Blutdruckmessung, periphere Sauerstoffsättigung, Relaxometrie) erfolgte die standardisierte Narkoseeinleitung des Patienten mit Bolusgaben von Propofol ($2,5 \pm 0,5$ mg/kg/KG in 90 Sekunden) und Remifentanyl ($0,5-1$ µg/kg/KG in 30 Sekunden).

Vor Verabreichung der Intubationsdosis an cis-Atracurium ($30 \pm 13 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$ in 30 Sekunden) wurde der Ausgangswert der Kraft des M.adductor pollicis der rechten Hand nach Train-of-Four-Stimulation (TOF) des N. ulnaris (40 mA) registriert. Es wurde ein Nervenstimulator TOF-Watch (Firma ORGANON TEKNIKA) verwendet.

Die Intubation mit einem linksseitigen Doppellumentubus nach Robertshaw (Firma MALLINCKRODT) erfolgte erst nach Relaxierung und Lokalanästhesie des Kehlkopfeinganges mit Xylocainspray 5 % bei optimalen Intubationsbedingungen. Die korrekte linksendobronchiale Position des Doppellumentubus (DLT) wurde auskultatorisch und fiberoptisch (Bronchoskop LF-2, Firma OLYMPUS) kontrolliert.

Die hämodynamische Überwachung erfolgte mittels eines 3-Kanal-EKG, Kanülierung der A. radialis dextra und Anlage eines ZVK der V. subclavia sinistra über Seldinger-Technik.

Zur Aufrechterhaltung der TIVA wurden über Infusionsspritzenpumpen (P-6002-TIVA, Firma ALARIS) Propofol kontinuierlich mit einer Infusionsrate von $5 \pm 0,7 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$, Remifentanyl mit $0,25 \pm 0,04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und cis-Atracurium mit $0,2 \pm 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ verabreicht. Die kontinuierliche Infusion von cis-Atracurium erfolgte unter fortlaufendem neuromuskulären Monitoring. Hierbei wurde eine maximale TOF-Ratio (TOFR) von 25 % angestrebt.

Bei korrekter Tubuslage erfolgte die volumenkontrollierte Beatmung über das Narkosegerät (Cato, Firma DRÄGER AG, Lübeck).

Alle unmittelbar am Patienten angewandte Gerätetechnik unterliegt den Bestimmungen der medizinischen Geräteverordnung bzw. des Medizinproduktegesetzes und erfüllt deren Richtlinien.

Vor Operationsbeginn wurden die Patienten mittels eines Lagerungskeiles in einer rechten Halbseitenlage positioniert und erhielten jeweils 1500 mg Cefuroxim intravenös zur perioperativen antibiotischen Abschirmung. Nach der Lagerung der Patienten wurde durch Blockierung des linksendobronchialen Anteils des DLT zur ELV übergegangen. Nachfolgend sind die Beatmungsparameter während der ELV aufgeführt:

- O_2 / Luftgemisch von 50:50
- Volumenkontrollierte Beatmung der rechten Lunge
- PEEP der ventilierten rechten Lunge von 5 cm H_2O
- Endexpiratorischer CO_2 -Wert von 35-40 mmHg.

Unterschritt die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration 35 mmHg erfolgte eine entsprechende Anpassung des Beatmungsregimes.

Die intraoperative Infusionsmenge betrug maximal 1000 ml Elektrolytlösung pro Patient. Zum Zeitpunkt der endoskopischen Bergung der Thymusdrüse wurde via Magensonde die jeweilige Fröhddosis an Pyridostigmin verabreicht und nach Bergung der Thymusdrüse (ca. 10 Minuten vor Operationsende) die kontinuierlichen Propofol- und cis-Atracuriumgaben beendet. Mit Beginn der Hautnaht wurde Remifentanil auf eine Dosisrate von 0,01 bis maximal 0,05 µg/kg/min reduziert.

Vor der Extubation erfolgte eine fiberoptische Bronchialtoilette. Die Extubation erfolgte bei suffizienter Spontanatmung und Ansprechbarkeit der Patienten. Zum Zeitpunkt der Extubation sollte die TOFR mindestens 70 % oder den ermittelten Ausgangswert vor Relaxierung betragen.

Der jeweilige Verbrauch der verwendeten intravenösen Anästhetika konnte anhand der ALARIS-Perfusoren ermittelt werden und wurde entsprechend im Anästhesieprotokoll dokumentiert.

Die Verlegung des kooperativen und spontanatmenden Patienten zur weiteren Betreuung auf die ITS erfolgte unter kontinuierlicher hämodynamischer Überwachung, Verabreichung von 3 l/min O₂ via Nasensonde und der Infusion von maximal 0,05 µg/kg/min Remifentanil über Perfusor.

2.3.1 Intraoperative Messzeitpunkte

An den nachfolgend aufgeführten Messzeitpunkten wurden die Herzfrequenz (HF) in Schläge pro Minute, der systolische arterielle Druck (SAP), der mittlere arterielle Druck (MAP) und der diastolische arterielle Druck (DAP) in mmHg gemessen. Des Weiteren wurden die periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) in Prozent und der endexpiratorische CO₂-Gehalt in mmHg erfasst.

Zur Datenerhebung konnte der Vitalzeichen-Monitor PM 8060 vitara (Cato, Firma DRÄGER AG, Lübeck) genutzt werden. Die gemessenen Werte wurden im jeweiligen Anästhesieprotokoll ANDOK (Anästhesiedokumentationssystem, DATAPEC) entsprechend dokumentiert.

Messzeitpunkte zur Bestimmung der oben genannten Parameter:

1. Messung präoperativ vor Narkoseeinleitung (ohne etCO₂)
2. Messung nach erfolgter Intubation
3. Messung nach Übergang zur ELV
4. Messung am Operationsende.

2.4 Postoperatives Management

Nach der Aufnahme der Patienten auf die ITS erfolgte die weitere hämodynamische Überwachung über das stationäre Monitoring mit dem Vitalzeichenmonitor (SMU 612, Firma HELLIGE, Böblingen). Die ermittelten Werte (HF, SAP, DAP, MAP, SpO₂) wurden in der ITS-Verlaufskurve dokumentiert.

Die linksseitig liegende Bülau-Drainage wurde bei einem Sog von 20-25 cm H₂O umgehend an eine Thoraxsaugung angeschlossen. Durch ein p. o. Röntgenbild des Thorax wurden die Entfaltung der Lungen und die Lage der Thoraxsaugdrainage dokumentiert. Die Patienten erhielten 3 l/min Sauerstoff über eine Nasensonde und bei Bedarf 1000 mg Novaminsulfon bzw. 150 µg Clonidin in die Restinfusion.

Unmittelbar nach der Übernahme auf die ITS wurde ein Milliliter (ml) Blut aus dem arteriellen Katheter zur Bestimmung der Blutgaswerte (pH, paO₂, paCO₂, Standardbikarbonat, O₂-Sättigung, Basenüberschuss), des Hämoglobin- und Hämatokritwertes und der Elektrolytwerte (Kalium, Natrium) entnommen. Die Bestimmung erfolgte mit dem Blutgasanalysator (ABL 510, Firma RADIOMETER, Kopenhagen).

Im Rahmen eines Kurzstatus wurde die neurologische Situation hinsichtlich der myasthenen / cholinergen Symptomatik eingeschätzt. Entsprechend wurde die orale Standardmedikation von Pyridostigmin und / oder Prednisolon bzw. Azathioprin fortgesetzt.

Die p. o. Schmerztherapie wurde mittels visueller Analogskala (VAS) bzw. numerischer Analogskala (NAS) geführt, um den Schmerzverlauf der Patienten zu beurteilen und in der ITS-Verlaufskurve bzw. einem Schmerzprotokoll dokumentiert. Analog der VAS wird die Schmerzempfindung des Patienten einer Zahl zwischen 0 (kein Schmerz) und 10 (unerträgliche Schmerzen) zugeordnet. Entsprechend der Patientenangaben erfolgte die Dosisanpassung der kontinuierlichen Infusion von Remifentanyl in einem Dosierungsbereich von minimal 0,01 bis maximal 0,16 µg/kg/min bei einer mittleren Dosis-

zung von $0,06 \pm 0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Zur kontinuierlichen Verabreichung von Remifentanil wurden Infusionsspritzenpumpen (P-6002-TIVA, Firma ALARIS) genutzt.

Zum jeweiligen Zeitpunkt der routinemäßigen Kontrollen der arteriellen Blutgasanalysen wurden der NAS-Wert, die hämodynamischen Parameter (SAP, MAP, DAP), die Herzfrequenz, SpO_2 , die Remifentanildosisrate und die eventuell auftretenden Medikamentennebenwirkungen erhoben und in der ITS-Verlaufskurve dokumentiert.

Neben der routinemäßigen Anwendung des Atemtrainers erhielten die Patienten achtstündlich eine Inhalationstherapie mit Mucosolvan zur Pneumonieprophylaxe.

Die Infusionsmenge einer isotonen Elektrolytlösung (einschließlich der intraoperativen Infusionsmenge) wurde auf durchschnittlich zwei Liter in 24 Stunden beschränkt. Zusätzlich betrug die Trinkmenge bei Bedarf maximal 750 ml Tee oder stilles Wasser. Eine wiederholte Röntgenthoraxkontrolle erfolgte am ersten p. o. Tag 06.00 Uhr.

Die Verlegung der Patienten erfolgte bei unauffälliger neurologischer Symptomatik auf die chirurgische Normalstation mit liegender Thoraxsaugdrainage.

Die kontinuierliche Schmerztherapie mit Remifentanil wurde auf der ITS ausschleichend beendet. Bei Bedarf wurden in dieser Phase zusätzlich Metamizol (Einzeldosis 0,5-1,0 g) und Clonidin (Einzeldosis 75-150 μg) als Kurzinfusion verabreicht.

Gleichzeitig erfolgte die Umstellung der Schmerztherapie auf ein orales Schema mittels Pentazocin und Metamizol.

2.4.1 Postoperative Messzeitpunkte

An den nachfolgend aufgeführten Messzeitpunkten wurden SAP, MAP, DAP, Herzfrequenz, SpO_2 , NAS-Wert und die Remifentanildosisrate ermittelt.

Weiterhin wurde aus den Werten der arteriellen Blutgasanalyse der pH-Wert, der paO_2 (kPa) und der paCO_2 (kPa) erfasst. Diese lagen als Ausdruck des Blutgasanalysegerätes ABL 510 vor und wurden zusätzlich in der täglichen Patientenverlaufskurve dokumentiert.

Die erhobenen Daten wurden entsprechend in den jeweiligen Patientenunterlagen der ITS erfasst.

Die Zeitpunkte der erfolgten Messkontrollen entsprechen dem täglichen Routineablauf und sind in den ITS-Standards der Klinik fixiert:

1. Messung unmittelbar postoperativ nach Übernahme auf die ITS
2. Messung 16.00 Uhr
3. Messung 20.00 Uhr
4. Messung 24.00 Uhr
5. Messung 06.00 Uhr (1. postoperativer Tag).

2.4.2 Nebenwirkungen der postoperativen Schmerztherapie

Nebenwirkungen im p. o. ITS-Verlauf wurden anhand der Patientenangaben entsprechend ihres Umfangs sowie der Art und Dauer der Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens in der Patientenverlaufskurve dokumentiert. Die Symptome umfassten Übelkeit, Erbrechen, Unruhe, Sedierung Hitzegefühl und Shivering.

2.4.3 Postoperative Komplikationen

Aus der vorliegenden Patientendokumentation wurden die nachfolgend aufgeführten postoperativen Komplikationen erfasst und ausgewertet.

- Postoperative Nachbeatmung
- Pneumonie
- Auftreten von cholinergen Symptomen
- Verstärkung der präoperativ bestehenden myasthenen Symptomatik bzw. neuauftretende myasthene Symptome des Patienten
- Myasthene Krise mit Beatmungstherapie.

2.5 Statistik

Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet und graphisch dargestellt. Um die ermittelten Daten auf statistische Signifikanz zu prüfen, wurden verschiedene Tests des Statistikprogrammes „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS Inc., Chicago, USA) benutzt.

Zunächst wurde die Normalverteilung geprüft. Zur Überprüfung der Häufigkeiten (u. a. Geschlecht, Osseman-Klassifikation, Medikamentendosierungen, Altersstruktur oder Komplikationen) wurde der χ^2 -Test für unabhängige Stichproben genutzt.

Lagen ordinal skalierte Daten vor, kamen entweder der Kruskal-Wallis-Test beim Vergleich von mehr als zwei Gruppen oder der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von zwei Gruppen zum Einsatz.

Bei metrisch skalierten Daten (u. a. OP-Dauer, Anästhesiedauer, ELV-Dauer) wurde der student-t-Test für unverbundene Stichproben benutzt.

Wegen der nichtvorhandenen Normalverteilung wurden parameterfreie Testverfahren verwendet. Die Überprüfung einer Signifikanz innerhalb von Gruppierungen (Osseman-Klassifikation) erfolgte durch die Brunner-Analyse. Bei fehlender Signifikanz wurde das Auftreten eines Trends überprüft. Zur Prüfung eines Trends zwischen mehreren Gruppen erfolgte der Jonckheere-Terpstra-Test.

Auf Grund der Unbalanciertheit der Stichproben wurden die entsprechenden exakten Testverfahren (Monte-Carlo-Signifikanz) verwendet. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine perioperative Daten

Die untersuchten Patienten wiesen im Mittel ein Alter von 35 Jahren und ein Körpergewicht von 71 kg bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 170 cm und einem Body-Mass-Index (BMI) von 24,2 auf.

Die demographischen Daten und die Einstufung der Patienten entsprechend ihres neurologischen Schweregrades nach Osseman und Geschlecht sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben.

Tabelle 1: Angaben zu Alter, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI)

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m²)
Mittelwert	35 ±13,2	170 ± 9	71 ± 17	24,2 ± 4,4
Minimum	13	155	44	16,73
Maximum	82	200	120	39,18

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Patienten bezogen auf ASA-Klassifikation und Geschlecht

	ASA 1	ASA 2	ASA 3	ASA 4
männlich (n=20)	25 %	35 %	40 %	-
weiblich (n=60)	52 %	38 %	8 %	2 %
Gesamt (n=80)	45 %	37,5 %	16,25 %	1,25 %

Durch obige Tabelle (2) wird die prozentuale Verteilung der Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht und ASA-Klassifikation beschrieben. Auf Grund von schwerwiegenden Begleiterkrankungen, die mit einer massiven Leistungseinschränkung und einem sehr

hohen anästhesiologischen Risiko einhergingen, musste eine Patientin der ASA-Klassifikation 4 zugeordnet werden.

Die nachfolgende Tabelle (3) beschreibt die prozentuale Verteilung der thorakoskopisch thymektomierten Patienten in Abhängigkeit von Geschlecht und neurologischer Einstufung entsprechend ihrer Osseman-Klassifikation.

	Oss. I	Oss. IIa	Oss. IIb	Oss. III
männlich (n=20)	45 %	20 %	30 %	5 %
weiblich (n=60)	21,66 %	45 %	28,33 %	5 %
Gesamt (n=80)	27,5 %	38,75 %	28,75 %	5 %

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der Patienten bezogen auf Osseman-Klassifikation (Oss.) und Geschlecht

Die Gesamtheit der Patienten wies einen medianen Schweregrad IIa (I-III) nach Osseman und Genkins auf. Der Anteil von Patienten der Osseman-Klassifikation III betrug 5 % (3 weiblich / 1 männlich).

Tabelle 4: Gesamttagesdosis der neurologischen Standardmedikation (in mg)

	Pyridostigmin	Prednisolon	Azathioprin
Mittelwert (mg)	226,82	27,53	122,22
Standardabweichung	125,64	21,84	31,96
Minimum (mg)	10	5	50
Maximum (mg)	660	75	150

Aus Tabelle (4) ist die medikamentöse Einstellung der operierten Patienten bezüglich ihrer neuromuskulären Grunderkrankung ersichtlich. 74 von 80 Myastheniepatienten waren mit einer täglichen mittleren Pyridostigmindosierung von 226,82 mg eingestellt.

Der Minimalwert lag bei 10 mg und der Maximalwert bei 660 mg Pyridostigmin / Tag. Lediglich sechs Patienten erhielten kein Pyridostigmin. Prednisolonpräparate erhielten zusätzlich 15 Patienten in einer mittleren Dosierung von 27,53 mg / Tag. Die Minimaldosierung betrug fünf und die Maximaldosierung 75 mg / Tag.

18 Patienten waren neben der Pyridostigminbehandlung zusätzlich immunsuppressiv mit Azathioprin bei einer mittleren Tagesdosis von 122,22 mg eingestellt. Die Minimaldosierung betrug 50 mg und die Maximaldosis 150 mg / Tag.

Eine Dreifachkombination von Pyridostigmin, Prednisolon und Azathioprin fand sich bei insgesamt acht Patienten.

Aus der nachfolgenden Tabelle (5) ist die medikamentöse Grundeinstellung der Myastheniepatienten mit Pyridostigmin in Abhängigkeit von ihrer neurologischen Einstufung ersichtlich. Die Dosierungsangaben geben die mittlere Gesamttagesdosis in mg pro Tag bzw. bezogen auf Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg/KG) wieder.

Tabelle 5: Pyridostigmindosierungen bezüglich der Ossermann- Klassifikation

Ossermann I		Pyridostigmin (mg/Tag)	Pyridostigmin (mg/kg/KG)
(n = 22)	Mittelwert	126	1,70
	Standardabweichung	108	1,43832
	Minimum	0	0
	Maximum	380	4,93
Ossermann IIa	Mittelwert	220	3,24
	Standardabweichung	114	1,86451
	Minimum	0	0
	Maximum	450	7,76
Ossermann IIb	Mittelwert	258	3,88
	Standardabweichung	151	2,42470
	Minimum	0	0
	Maximum	660	8,57
Ossermann III	Mittelwert	315	5,08
	Standardabweichung	124	2,26025
	Minimum	180	3,1
	Maximum	420	8,24

Innerhalb der Osseman-Klassifikation I (n=22 Patienten) betrug die tägliche mittlere Pyridostigmin-Dosis 126 mg bzw. 1,70 mg/kg/KG. Die tägliche Maximaldosis lag bei 380 mg bzw. 4,93 mg/kg/KG. Drei Patienten der Osseman-Klassifikation I erhielten keine medikamentöse Behandlung mit Pyridostigmin.

Die Patienten der Osseman-Klassifikation IIa (n=31) erhielten eine mittlere Tagesdosis von 220 mg bzw. 3,24 mg/kg/KG. Die Tagesmaximaldosis betrug 450 mg bzw. 7,76 mg/kg/KG. Zwei Patienten waren nicht auf Pyridostigmin eingestellt.

Die mittlere Tagesdosis von 23 Patienten der Osseman-Klassifikation IIb betrug 258 mg bzw. 3,88 mg/kg/KG. Hierbei lag die tägliche Maximaldosis bei 660 mg bzw. 8,57 mg/kg/KG. Ein Patient erhielt kein Pyridostigmin.

Die vier Patienten der Osseman-Klassifikation III erhielten eine mittlere Tagesdosis von 315 mg bzw. 5,08 mg/kg/KG. Im Minimum betrug die tägliche Dosis 180 mg bzw. 3,1 mg/kg/KG. Die tägliche Maximaldosis lag bei 420 mg bzw. 8,24 mg/kg/KG.

Mit zunehmender Osseman-Klassifikation (I bis III) war im Mittel ein signifikant erhöhter Verbrauch an Pyridostigmin (Monte-Carlo-Signifikanz $p < 0,001$), in der Gesamttagesdosis (mg pro Tag) und bezogen auf den Bedarf in mg/kg/KG, zu verzeichnen.

3.2 Intraoperative Daten

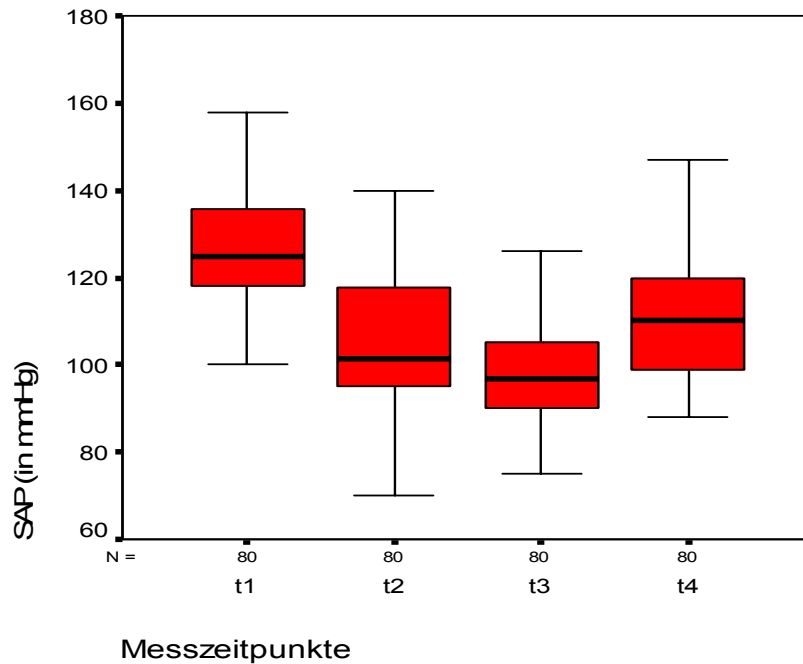
Die intraoperative Datenerhebung erfolgte an vier aufeinander folgenden Messzeitpunkten (t1 bis t4). Am Messzeitpunkt t1 (Beginn der Narkoseeinleitung) wurden die Werte der Herzfrequenz (HF), des systolischen arteriellen Blutdruckes (SAP), diastolischen arteriellen Blutdruckes (DAP), mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) und der peripheren Sauerstoffsättigung (SpO_2) gemessen.

An den folgenden Messzeitpunkten (t2 bis t4) wurden zusätzlich noch die Werte der endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrücke (pCO_2) erhoben. Der Messzeitpunkt t2 lag zum Zeitpunkt der Intubation des Patienten mit einem DLT vor.

Mit dem Beginn der ELV konnten die Daten des Messzeitpunktes t3 erhoben werden. Das Operationsende kennzeichnete den Messzeitpunkt t4.

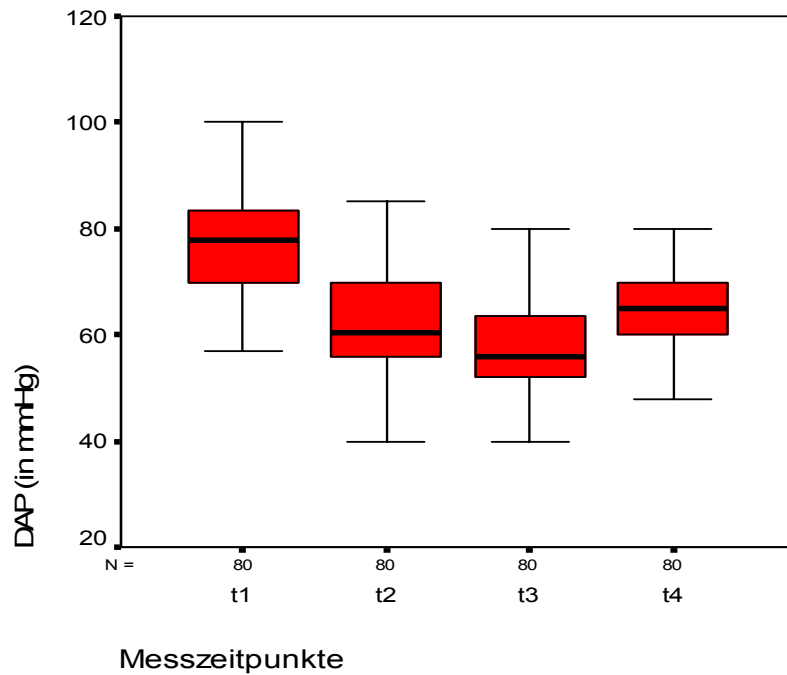
Die nachfolgenden Abbildungen enthalten eine Darstellung der Mittelwerte, Standardabweichung, Minimum- und Maximumwerte der jeweiligen Parameter an ihren entsprechenden intraoperativen Messzeitpunkten.

Abbildung 1: Intraoperativer hämodynamischer Verlauf des systolischen arteriellen Blutdruckes (SAP) in mmHg



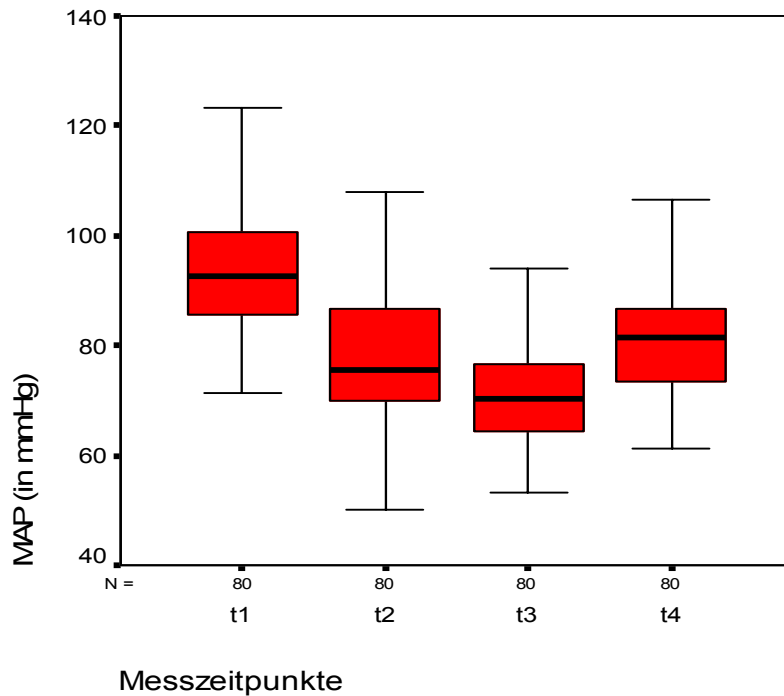
Der intraoperative Verlauf des systolischen arteriellen Blutdruckes erwies sich als hämodynamisch stabil. Die Mittelwerte der Patienten lagen zu allen Zeitpunkten im Normbereich. Zum Zeitpunkt der Intubation (t2) und mit dem Beginn der ELV (t3) lagen Minimalwerte mit jeweils 75 mmHg vor. Der Maximalwert von 178 mmHg trat zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung (t1) auf.

Abbildung 2: Intraoperativer hämodynamischer Verlauf des diastolischen arteriellen Blutdruckes (DAP) in mmHg



Der intraoperative hämodynamische Verlauf der diastolischen arteriellen Blutdruckmittelwerte aller Patienten zeigte sich an den aufgeführten Messzeitpunkten stabil. Das Maximum lag mit 115 mmHg zum Beginn der Narkoseeinleitung (t1) vor. Minimalwerte von 40 mmHg lagen zum Zeitpunkt der Intubation (t2) und dem Beginn der ELV (t3) vor.

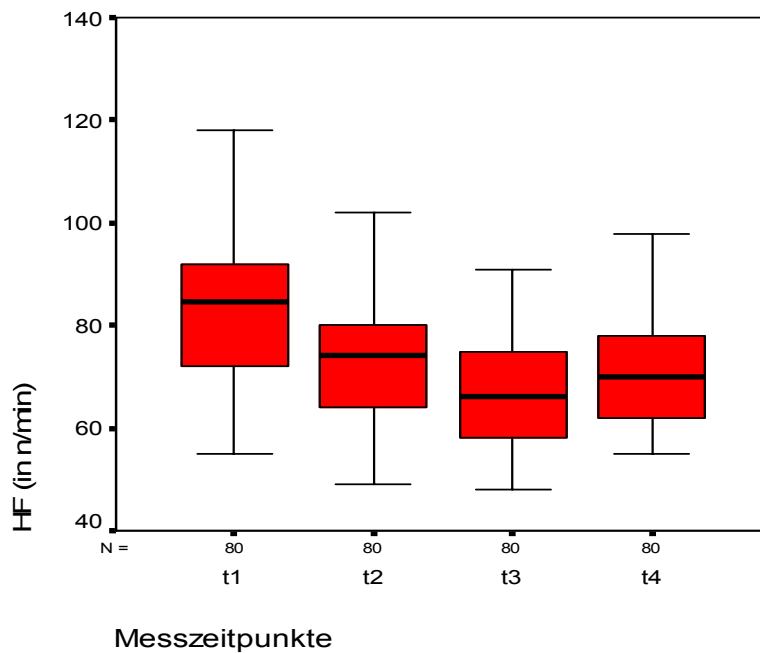
Abbildung 3: Intraoperativer hämodynamischer Verlauf des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAP) in mmHg



Der intraoperative Verlauf der mittleren arteriellen Blutdruckwerte erwies sich an allen Messzeitpunkten als hämodynamisch stabil.

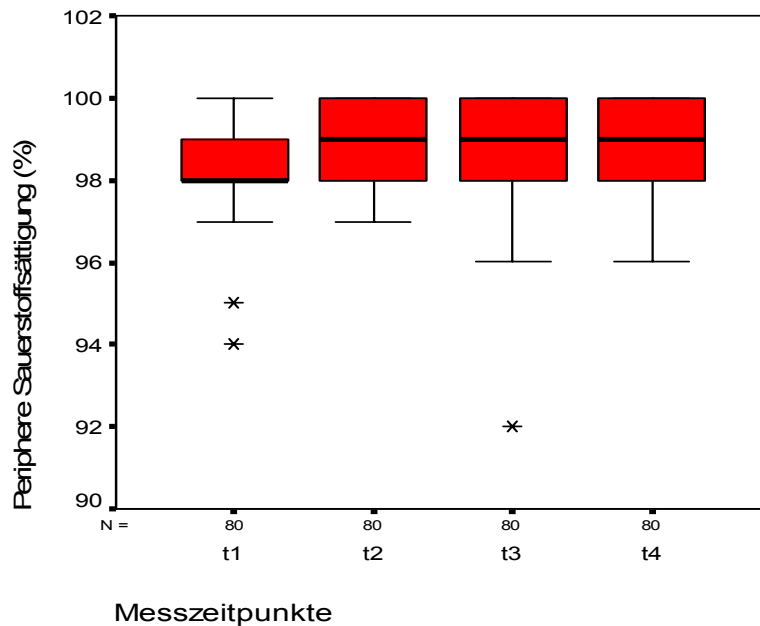
Die berechneten Mittelwerte lagen im Normwertbereich. Ein Maximalwert von 130 mmHg trat am Zeitpunkt t1 auf. Der Minimalwert von 50 mmHg lag zum Zeitpunkt der Intubation (t2) vor.

Abbildung 4: Darstellung des intraoperativen Verlaufes der Herzfrequenz (HF) in Schlägen pro Minute



An allen intraoperativen Messzeitpunkten lagen die Mittelwerte der Herzfrequenz im Normwertbereich. Der Maximalwert von 118 Schlägen / Minute lag zur Narkoseeinleitung (t1) vor. Ein Minimalwert von 48 Schlägen / Minute trat zu Beginn der ELV (t3) auf.

Abbildung 5: Darstellung der intraoperativen Werte der peripheren Sauerstoffsättigung (SpO₂) in %



Die Mittelwerte der peripheren Sauerstoffsättigung lagen an allen intraoperativen Messzeitpunkten im Normalwertbereich. Der Maximalwert betrug an allen Messzeitpunkten 100 %. Ein Minimalwert von 92 % trat zu Beginn der ELV (t3) auf.

In der nachfolgenden Tabelle (6) erfolgte die Darstellung der intraoperativ endexpiratorisch gemessenen Kohlendioxidpartialdrücke. Die Messung erfolgte am maschinell beatmeten Patienten an den Messzeitpunkten t2, t3 und t4.

Tabelle 6: Darstellung der intraoperativen endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrücke (pCO₂) in mmHg

Messzeitpunkte	pCO ₂ t2	pCO ₂ t3	pCO ₂ t4
Mittelwert (mmHg)	36	37	36
Standardabweichung	3,70	8,01	3,45
Minimum (mmHg)	28	29	28
Maximum (mmHg)	45	44	45

Alle Mittelwerte der endexpiratorischen Kohlendioxidpartialdrücke befanden sich an den jeweiligen Messzeitpunkten im Normwertbereich. Minimalwerte von 28 mmHg tra-

ten nach der Intubation (t2) bzw. zum Operationsende (t4) auf. Maximalwerte von 45 mmHg lagen an den gleichen Messzeitpunkten (t2 und t4) vor.

Die nachfolgende Tabelle (7) zeigt die Dosierungen von cis-Atracurium in Abhängigkeit von der jeweiligen Osseman-Klassifikation in Bezug auf die Intubations- und die erforderliche Gesamtdosis.

Die Dosierungsangaben geben die mittlere Gesamt- und Intubationsdosis in mg bzw. bezogen auf Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (mg/kg/KG) wieder.

Tabelle 7: cis-Atracurium-Dosierungen bezüglich der Osseman-Klassifikation / Gesamtdosis bzw. Intubationsdosis jeweils in (mg bzw. mg/kg/KG)

Osseman-Klassifikation		Intubationsdosis (mg)	Intubationsdosis (mg/kg/KG)	Gesamtdosis (mg)	Gesamtdosis (mg/kg/KG)
I	Mittelwert	2,106	0,029	3,861	0,052
	Standardabweichung	1,270	0,016	2,496	0,268
	Minimum	0,940	0,019	1,100	0,021
	Maximum	6,000	0,091	11,88	0,101
Ila	Mittelwert	1,919	0,026	3,402	0,046
	Standardabweichung	1,290	0,012	2,067	0,022
	Minimum	1,060	0,018	1,280	0,021
	Maximum	8,000	0,072	10,25	0,115
Ilb	Mittelwert	1,721	0,024	3,615	0,051
	Standardabweichung	0,880	0,009	2,105	0,028
	Minimum	0,900	0,016	1,325	0,021
	Maximum	4,400	0,050	8,040	0,110
III	Mittelwert	1,327	0,021	2,746	0,047
	Standardabweichung	0,260	0,002	1,246	0,029
	Minimum	1,020	0,020	1,700	0,025
	Maximum	1,640	0,024	4,510	0,088

Innerhalb der Osseman-Klassifikation I betrug die mittlere Gesamtdosis 3,861 mg, bei einer mittleren Intubationsdosis von 2,106 mg.

Die mittlere Gesamtdosis in der Osseman-Klassifikation Ila lag bei 3,402 mg. Die mittlere Intubationsdosis betrug in dieser Patientengruppe 1,919 mg. Der Mittelwert der Ge-

samtdosis innerhalb der Ossermann-Klassifikation IIb betrug 3,615 mg, bei einer mittleren Intubationsdosis von 1,721 mg.

Eine mittlere Gesamtdosis von 2,746 mg lag bei den Patienten der Ossermann-Klassifikation III vor. Die mittlere Intubationsdosis betrug in dieser Gruppe 1,327 mg.

Die mittlere Gesamtdosis an cis-Atracurium aller 80 Patienten betrug $0,05 \pm 0,025$ mg/kg/KG bei einer mittleren Intubationsdosis von $0,03 \pm 0,013$ mg/kg/KG.

Tabelle 8: Intraoperative Zeitangaben (Angabe in Minuten berechneter Mittelwert)

	Narkose- dauer	OP- Dauer	ELV- Dauer	Aufwachzeit
Mittelwert (min)	126±24,3	66±21	63±19,8	6±3
Minimum (min)	90	30	25	2
Maximum (min)	200	135	127	19

Aus dieser Tabelle sind die Mittelwerte für die Dauer der Narkose, Operation, ELV bzw. Aufwachphase aller 80 Patienten ersichtlich.

3.3. Postoperative Daten

Die verwendete Schmerzskala erstreckte sich in einem Bereich von 0 (kein Schmerz) bis 10 (der für den jeweiligen Patienten am stärksten vorstellbare Schmerz).

Die Mittelwerte aller Patienten lagen in einem Bereich von 1,34 (Messzeitpunkt t4 / 24.00 Uhr) bis 2,12 (Messzeitpunkt t1 / bei p. o. Übernahme auf die ITS). Im Minimum lagen an allen Messzeitpunkten die ermittelten Werte bei 0 (kein Schmerz). Die ermittelten Extremwerte betragen zum Zeitpunkt t1 bzw. t3 (20.00 Uhr) 6. An den Messzeitpunkten t4 bzw. t5 (06.00 Uhr) lagen die jeweiligen Extremwerte bei 4. Im subjektiven Schmerzempfinden der Patienten ist in Form der NAS kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Messzeitpunkten feststellbar.

Der mittlere NAS-Wert aller 80 Patienten betrug $2,0 \pm 0,6$ in einem Bereich von minimal 0 bis maximal 6 des subjektiven Schmerzempfindens (nach VAS/NAS-Skala).

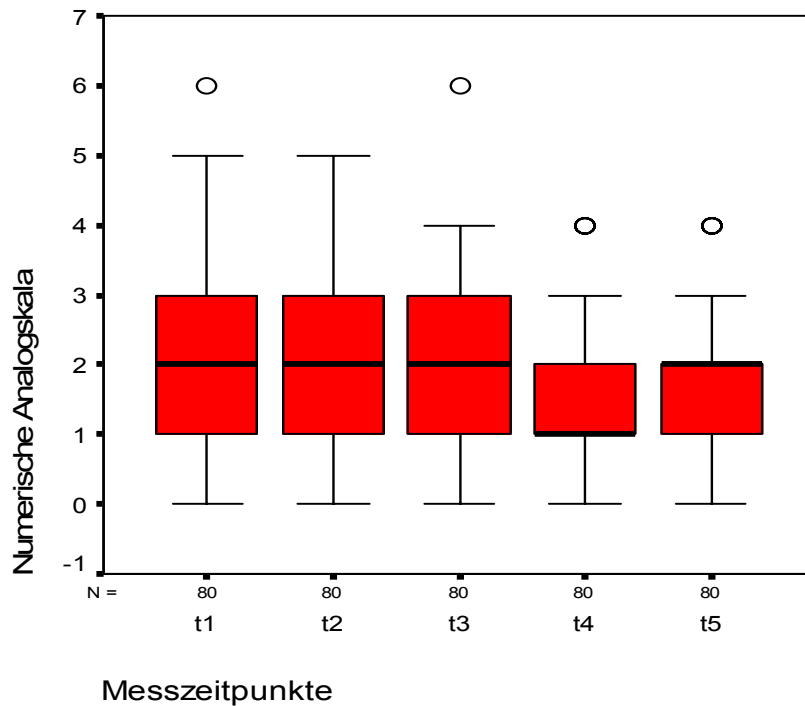
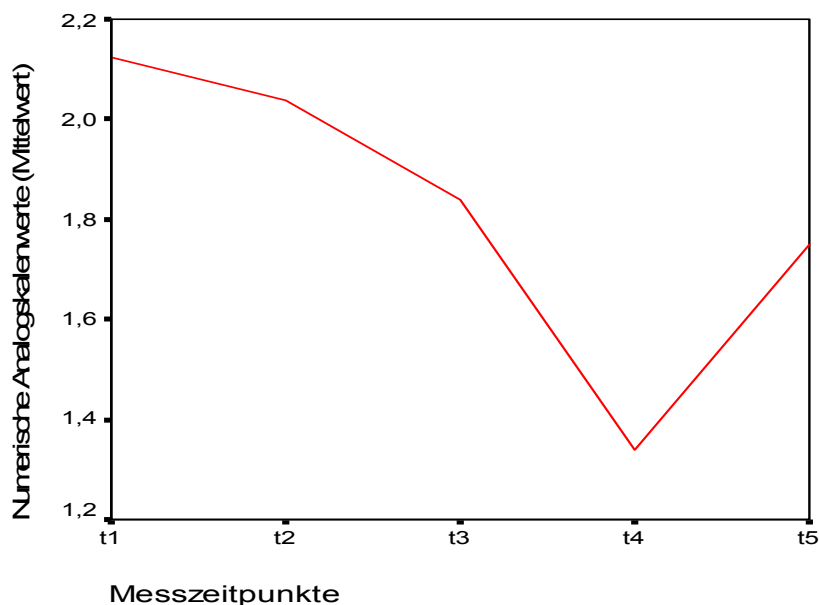


Abbildung 6: Darstellung der Mittelwerte der NAS aller Patienten im Verlauf auf der ITS an den jeweiligen p. o. Messzeitpunkten.

Diagramm 1: Darstellung der postoperativen Schmerzverlaufskurve



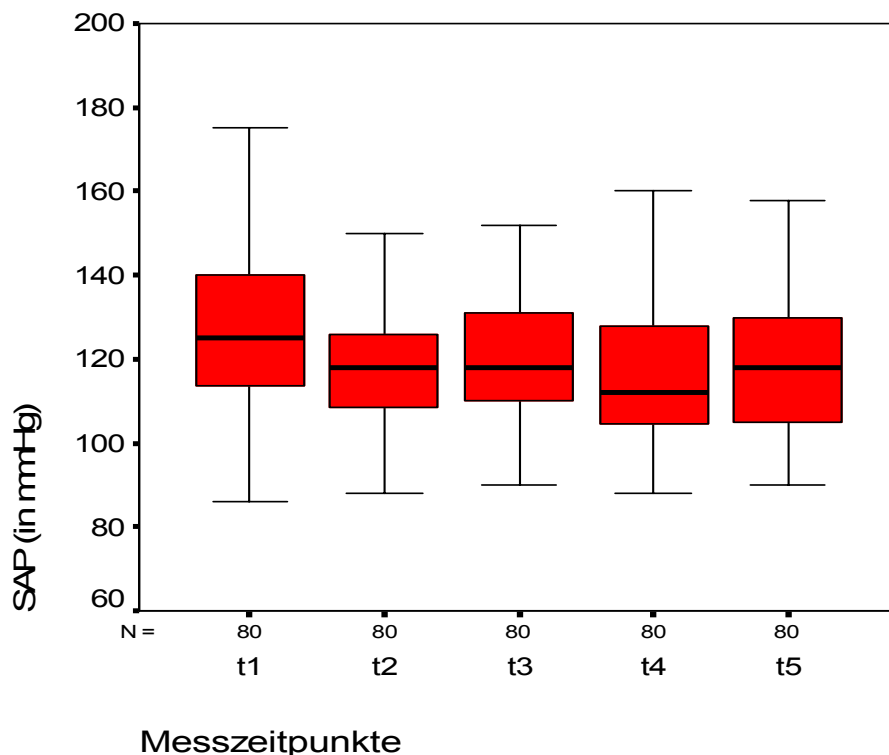
Die mittlere p. o. Remifentanildosierung aller 80 Patienten lag bei $0,06 \pm 0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Die nachfolgende Tabelle (9) zeigt die mittleren Remifentanildosierungen (in $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) im Rahmen der kontinuierlichen p. o. Schmerztherapie an den jeweiligen Messzeitpunkten.

Der mittlere Bedarf an Remifentanyl lag an den Messzeitpunkten t1 bis t4 zwischen 0,058 und 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ und fiel am ersten p. o. Tag 06.00 Uhr auf durchschnittlich 0,044 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ab. Im Minimum lagen die Dosierungen aller Patienten bei 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ Remifentanyl an allen ausgewerteten Zeitpunkten. Der Maximalwert betrug 0,16 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ zum Zeitpunkt der Übernahme auf die ITS.

Messzeitpunkte	t1	t2	t3	t4	t5
Mittelwert ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,059	0,059	0,06	0,058	0,044
Standardabweichung	0,029	0,026	0,025	0,025	0,026
Minimum ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Maximum ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	0,16	0,14	0,12	0,11	0,11

Tabelle 9: Darstellung der Dosisraten von Remifentanyl ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) zur p. o. Schmerztherapie

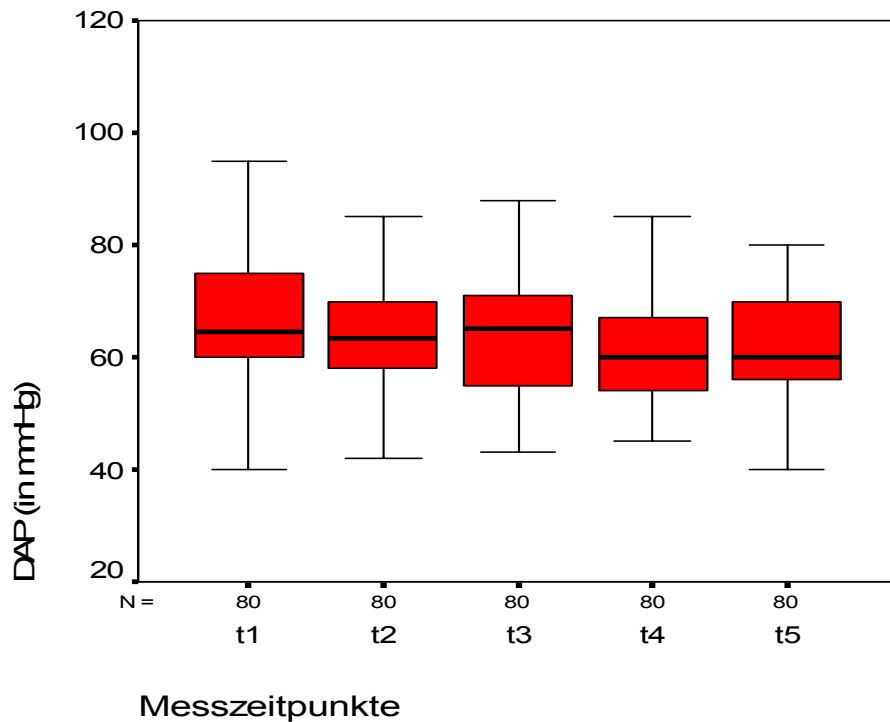
Abbildung 7: Postoperativer hämodynamischer Verlauf des SAP (in mmHg)



Der p. o. Verlauf erwies sich als hämodynamisch stabil. Die Mittelwerte der systolischen Blutdrücke befanden sich an allen Zeitpunkten im Normwertbereich. Das Maximum lag

mit 188 mmHg zum Zeitpunkt der Übernahme auf die ITS (t1) vor. Der Minimalwert betrug 86 mmHg zum gleichen Zeitpunkt (t1).

Abbildung 8: Postoperativer hämodynamischer Verlauf des DAP (in mmHg)



Der p. o. hämodynamische Verlauf der diastolischen arteriellen Blutdruckmittelwerte aller Patienten zeigte sich an den aufgeführten Messzeitpunkten stabil. Das Maximum lag mit 112 mmHg zum Zeitpunkt der Patientenübernahme auf die ITS (t1) vor. Minimalwerte von 40 mmHg lagen bei t1 und t3 (20.00 Uhr) vor.

Aus der nachfolgenden Abbildung (9) ist der p. o. hämodynamische Verlauf der mittleren arteriellen Blutdruckwerte ersichtlich.

Der Verlauf erwies sich an allen Messzeitpunkten als hämodynamisch stabil. Die berechneten Mittelwerte lagen im Normwertbereich. Ein Maximalwert von 137 mmHg trat am Zeitpunkt t1 auf. Der Minimalwert von 57 mmHg lag am ersten p. o. Tag 06.00 Uhr (t5) vor.

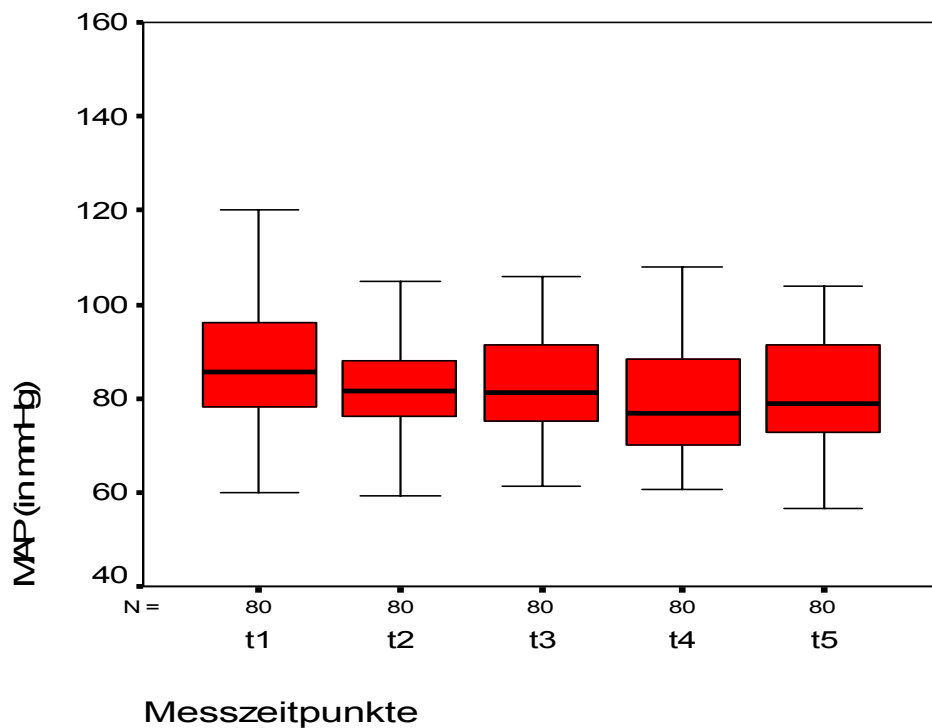
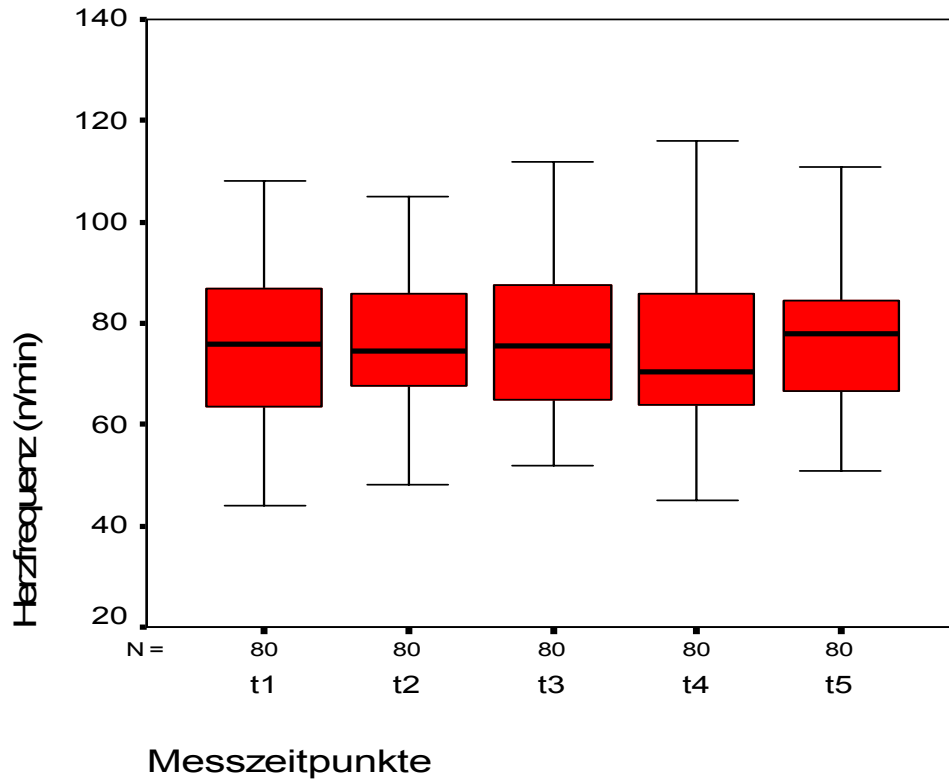


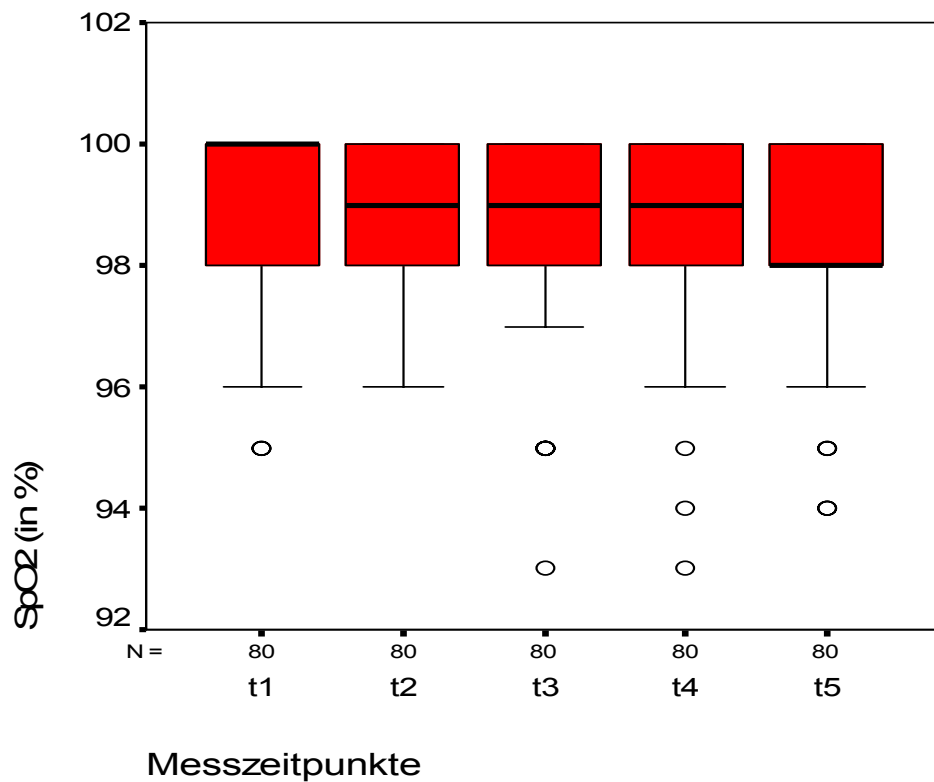
Abbildung 9: Postoperativer hämodynamischer Verlauf des MAP (in mmHg)

Abbildung 10: Darstellung des p. o. Verlaufes der Herzfrequenz in Schlägen / Minute



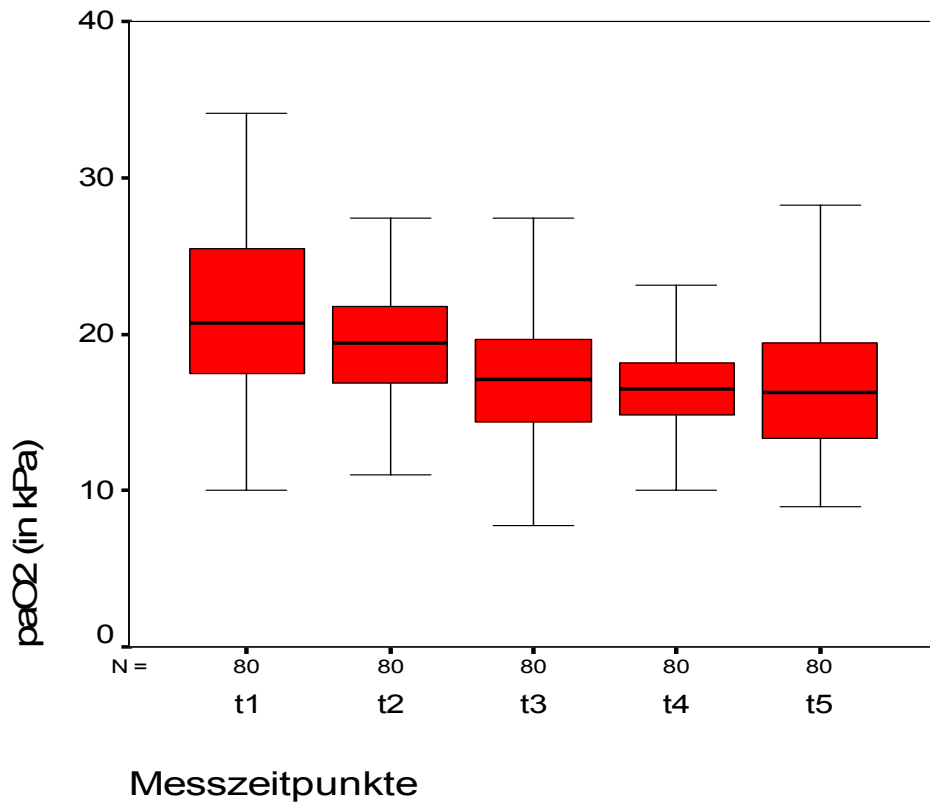
An allen p. o. Messzeitpunkten lagen die Mittelwerte der Herzfrequenz im Normwertbereich. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Messwerten auf. Der Maximalwert von 112 Schlägen pro Minute lag am Punkt t5 vor. Ein Minimalwert von 44 Schlägen pro Minute trat bei Übernahme auf die ITS auf (t1).

Abbildung 11: Darstellung der postoperativen Werte der SpO₂ (in %)



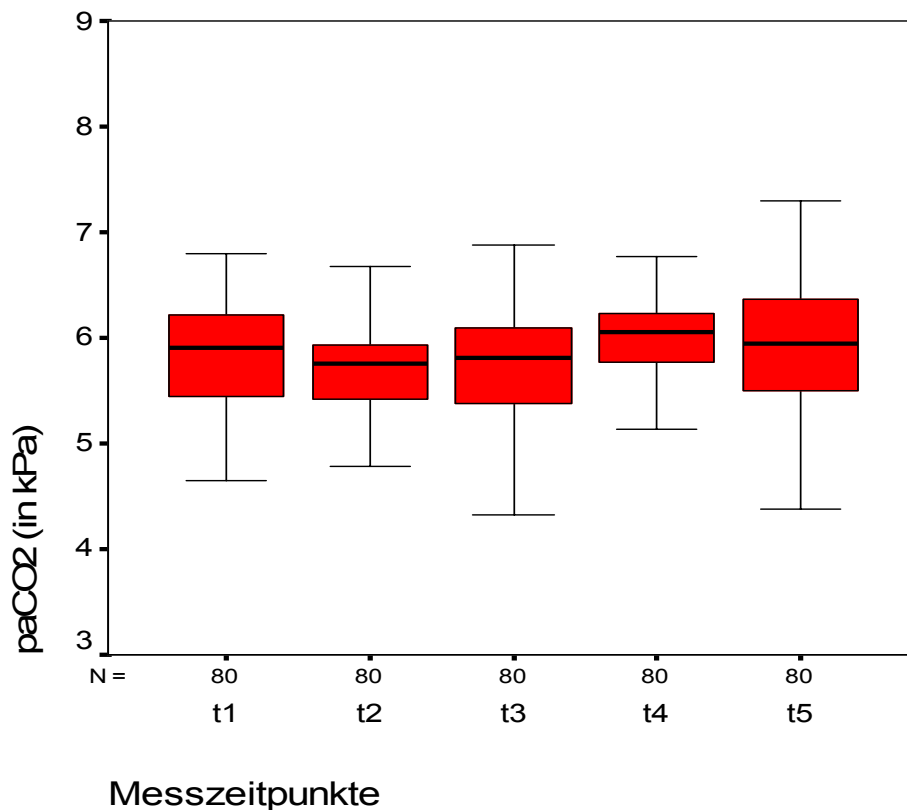
Die Mittelwerte der peripheren Sauerstoffsättigung lagen an allen p. o. Messzeitpunkten im Normalwertbereich. Der Maximalwert betrug an allen Messpunkten 100 %. Minimalwerte von 93 % traten bei t3 (20.00 Uhr) und t4 (24.00 Uhr) auf.

Abbildung 12: Darstellung der postoperativen arteriellen Sauerstoffpartialdrücke (paO₂) in Kilopascal (kPa)



Die Mittelwerte der arteriellen Sauerstoffpartialdrücke lagen an allen Messzeitpunkten über den Werten des Referenzbereiches. Der Minimalwert von 7,78 kPa trat um 20.00 Uhr (t 3) auf. Ein Maximum von 34,1 kPa lag bei Übernahme auf die ITS (t 1) vor. Eine Signifikanz zwischen den einzelnen Messwerten lag nicht vor.

Abbildung 13: Darstellung der p. o. arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke (paCO₂) in Kilopascal (kPa)



Alle Mittelwerte der arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke befanden sich an den jeweiligen Messzeitpunkten im Normbereich. Ein Minimum von 3,53 kPa trat 20.00 Uhr (t 3) auf. Ein Maximum von 7,91 kPa lag bei Übernahme auf die ITS (t 1) vor.

Tabelle 10: Postoperative ITS-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der jeweiligen Osseman-Klassifikation (in Stunden)

Osseman-Klassifikation	Patienten	Mittelwert	Standard-Abweichung	Minimum	Maximum
I	22	29,55	18,15	21	94
Ila	31	26,16	9,02	20	47
Ilb	23	39,00	26,86	20	118
III	4	22,00	0,00	22	22
Gesamt	80	30,58	18,75	20	118

Die mittlere p. o. ITS-Aufenthaltsdauer von 22 Patienten der Ossermann- Klassifikation I betrug 29,55 Stunden. Das Minimum lag bei 21 und das Maximum bei 94 Stunden. 31 Patienten der Ossermann-Klassifikation IIa verweilten im Mittel 26,16 Stunden auf der ITS. Der Minimalwert lag bei 20, der Maximalwert bei 47 Stunden. Die mittlere ITS-Verweildauer von 23 Patienten der Ossermann-Klassifikation IIb lag bei 39 Stunden, mit einem Minimum von 20 und einem Maximum von 118 Stunden. Im Mittel verweilten die vier Patienten der Ossermann-Klassifikation III 22 Stunden auf der ITS.

Tabelle 11: Postoperative ITS-Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit von der jeweiligen ASA-Klassifikation (in Stunden)

ASA-Klassifikation	Patienten	Mittelwert	Standard-Abweichung	Minimum	Maximum
1	36	25,58	8,99	20	60
2	30	34,63	23,95	20	118
3	13	33,69	23,28	21	94
4	1	48,00	0,00	48	48
Gesamt	80	30,58	18,75	20	118

Die mittlere p. o. ITS-Aufenthaltsdauer von 36 Patienten der ASA-Klassifikation 1 betrug 25,58 Stunden. Das Minimum lag bei 20 und das Maximum bei 60 Stunden. 30 Patienten der ASA-Klassifikation 2 verweilten im Mittel 34,63 Stunden auf der ITS. Der Minimalwert lag bei 20, der Maximalwert bei 118 Stunden. Die mittlere ITS-Verweildauer von 13 Patienten der ASA-Klassifikation 3 lag bei 33,69 Stunden, mit einem Minimum von 21 und einem Maximum von 94 Stunden. Im Mittel verweilte ein Patient der ASA-Klassifikation 4 für 48 Stunden p. o. auf der ITS.

Insgesamt betrug die mittlere p. o. ITS-Aufenthaltsdauer unabhängig von der ASA- oder Ossermann-Klassifikation 30,58 Stunden. Die minimale Aufenthaltsdauer lag bei 20 Stunden. Die maximale Verweildauer betrug 118 Stunden.

In den nachfolgenden Tabellen sind die im p. o. Verlauf aufgetretenen Komplikationen aufgeführt. Die Komplikationen (cholinerge Symptomatik, myasthene Symptomatik, myasthene Krise, Reintubation im OP, Pneumonie bzw. Beatmung auf der ITS) wurden hinsichtlich ihres geschlechtsspezifischen Auftretens und ihrer Verteilung innerhalb der Zuordnung der Ossermann-Klassifikation erfasst und dargestellt.

Es erfolgte eine prozentuale Angabe der Mittelwerte der einzelnen Komplikationen.

Postoperative Komplikationen (%)	Ossermann I	Ossermann IIa	Ossermann IIb	Ossermann III
Cholinerge Symptomatik	-	-	-	-
Myasthene Symptomatik	-	3,7 %	17,65 %	-
Myasthene Krise	-	-	5,88 %	-
Reintubation (im OP)	-	3,7 %	-	-
Pneumonie	-	-	5,88 %	-
Beatmung (ITS)	-	3,7 %	5,88 %	-

Tabelle 12: Postoperative Komplikationen (Mittelwerte in %) der weiblichen Patienten (n=60) entsprechend ihrer Ossermann-Klassifikation

Bei den weiblichen Patienten der Ossermann-Klassifikation I und III traten keine Komplikationen im weiteren p. o. Verlauf auf.

Bei einer Patientin der Ossermann-Klassifikation IIa war auf Grund einer unmittelbar p. o. aufgetretenen verstärkten myasthenen Symptomatik (3,7 %) eine Reintubation im OP (3,7 %) und eine nachfolgende Beatmung auf der ITS (3,7 %) erforderlich.

In 17,65 % der Fälle kam es bei 3 Patientinnen der Ossermann-Klassifikation IIb zu einer verstärkten myasthenen Symptomatik im p. o. Verlauf. Eine dieser Patientinnen erkrankte an einer Pneumonie (5,88 %), die im weiteren Verlauf zu einer myasthenen Krise (5,88 %) führte und eine Beatmungstherapie auf der ITS (5,88 %) erforderte.

Die männlichen Patienten der Ossermann-Klassifikation IIa und III zeigten keine Komplikationen im p. o. Verlauf.

Ein Patient der Ossermann-Klassifikation I wies p. o. eine Verstärkung der präoperativ bekannten myasthenen Symptomatik (11,11 %) auf.

Innerhalb der Ossermann-Klassifikation IIb traten bei einem Patienten eine cholinerge Symptomatik (16,67 %) und bei einem weiteren Patienten eine verstärkte myasthene Symptomatik (16,67 %) auf. Bei einem Patienten erforderte das Auftreten einer myasthenen Krise (16,67 %) eine Beatmungstherapie auf der ITS (16,67 %). Ein Patient erkrankte p. o. an einer Pneumonie (16,67 %).

Tabelle 13: Postoperative Komplikationen (Mittelwerte in %) der männlichen Patienten (n=20) entsprechend ihrer Osseman-Klassifikation

Postoperative Komplikationen (%)	Osseman I	Osseman IIa	Osseman IIb	Osseman III
Cholinerge Symptomatik	-	-	16,67 %	-
Myasthene Symptomatik	11,11 %	-	16,67 %	-
Myasthene Krise	-	-	16,67 %	-
Reintubation (im OP)	-	-	-	-
Pneumonie	-	-	16,67 %	-
Beatmung (ITS)	-	-	16,67 %	-

In der nachfolgenden Tabelle (14) sind die Nebenwirkungen der p. o. Schmerztherapie mit Remifentanyl beschrieben. Die aufgetretenen Nebenwirkungen (Sedierung, Unruhe, Übelkeit, Shivering, Erbrechen und Hitzegefühl) wurden hinsichtlich ihres geschlechtsspezifischen Auftretens und ihrer Verteilung innerhalb der Zuordnung der Osseman-Klassifikation erfasst. Es erfolgte eine prozentuale Angabe der Mittelwerte der einzelnen Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen (%)	Osseman I	Osseman IIa	Osseman IIb	Osseman III
Unruhe	7,7 %	-	17,6 %	-
Übelkeit	15,4 %	7,4 %	-	-
Erbrechen	15,4 %	14,8 %	5,9 %	-
Shivering	-	7,4 %	-	-
Hitzegefühl	-	3,7 %	5,9 %	-
Sedierung	-	-	-	-

Tabelle 14: Nebenwirkungen der p. o. Schmerztherapie mit Remifentanyl (Mittelwerte in %) der weiblichen Patienten (n=60) entsprechend ihrer Osseman-Klassifikation

Übelkeit und Erbrechen traten bei jeweils 15,4 % der weiblichen Patienten der Osseman-Klassifikation I auf. In 7,7 % der Fälle kam es innerhalb dieser Patientengruppe zu einem Unruhegefühl. Innerhalb der Osseman-Klassifikation IIa aller weiblichen Pa-

tienten traten in 14,8 % der Fälle Erbrechen, in jeweils 7,4 % Übelkeit bzw. Shivering und in 3,7 % der Fälle ein Hitzegefühl auf.

Die Patientinnen der Ossermann-Klassifikation IIb gaben in 17,6 % der Fälle ein Unruhegefühl an und es trat in 5,9 % der Fälle ein Hitzegefühl bzw. Erbrechen auf. In der Ossermann- Klassifikation III der weiblichen Patienten traten keine Nebenwirkungen der p. o. Schmerztherapie auf.

Tabelle 15: Nebenwirkungen der p. o. Schmerztherapie mit Remifentanyl (Mittelwerte in %) der männlichen Patienten (n=20) entsprechend ihrer Ossermann-Klassifikation

Nebenwirkungen (%)	Ossermann I	Ossermann IIa	Ossermann IIb	Ossermann III
Unruhe	22,2 %	-	-	-
Übelkeit	-	-	16,7 %	-
Erbrechen	-	-	33,3 %	-
Shivering	11,1 %	-	16,7 %	-
Hitzegefühl	-	-	-	-
Sedierung	11,1 %	-	-	-

Die männlichen Patienten der Ossermann-Klassifikation I gaben in 22,2 % der Fälle ein Unruhegefühl und in 11,1 % ein Shivering an. In ebenfalls 11,1 % der Fälle trat in dieser Patientengruppe ein Sedierungszustand auf.

Innerhalb der Ossermann- Klassifikation IIb aller männlichen Patienten traten in 33,3 % der Fälle Erbrechen und in jeweils 16,7 % Übelkeit bzw. Shivering auf.

Die männlichen Patienten der Ossermann- Klassifikation II a und III zeigten keine p. o. Nebenwirkungen.

4. Diskussion

4.1 Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine Autoimmunerkrankung, die durch eine belastungsabhängige Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur gekennzeichnet ist. Unter anhaltender Belastung der betroffenen Muskelgruppen nimmt die muskuläre Schwäche zu und ist häufig asymmetrisch ausgeprägt. Charakteristisch für diese Erkrankung ist eine Zunahme der Muskelschwäche durch Infekte, seelische Belastung, bestimmte Medikamente (u.a. Antibiotika, Analgetika, Anästhetika) und bei hormonellen Veränderungen aber auch eine Erholung der muskulären Kraft in Ruhe.

Die Myasthenie weist eine Prävalenz von 25 bis 100 pro eine Million Einwohner in Europa und eine jährliche Inzidenz von 3-4 / Million auf [16,37]. Diese Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Bevorzugt manifestiert sie sich jedoch bei Frauen mit 25 Lebensjahren bzw. bei Männern mit einem Altersgipfel von über 55 Jahren. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Die Sterblichkeitsrate von Myastheniepatienten ist in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zurückgegangen. Die Gründe liegen in der Einführung der immunsuppressiven Therapie und den immer besseren intensivmedizinischen Therapiemöglichkeiten der myasthenen Krise [15].

In früheren Jahren führte die Myasthenia gravis häufig auf Grund ihrer lebensbedrohlichen Komplikationen (Aspirationspneumonie und respiratorische Insuffizienz) zum Tod. Betrug die Letalität im Zeitraum 1935-39 noch ca. 40 %, so lag sie in den Jahren 1965-85 nur noch bei 7 % (siehe Abbildung 14).

Diese Komplikationen treten auf Grund der medikamentösen Therapie heute nur noch selten auf (2-3 %). Auch dadurch haben Myastheniepatienten eine deutlich verbesserte Lebenserwartung und sind somit auch öfter in anästhesiologischer Betreuung. Da viele Anästhetika die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinflussen, weisen Narkosen bei Patienten mit Myasthenia gravis anästhesiologische Besonderheiten auf [6].

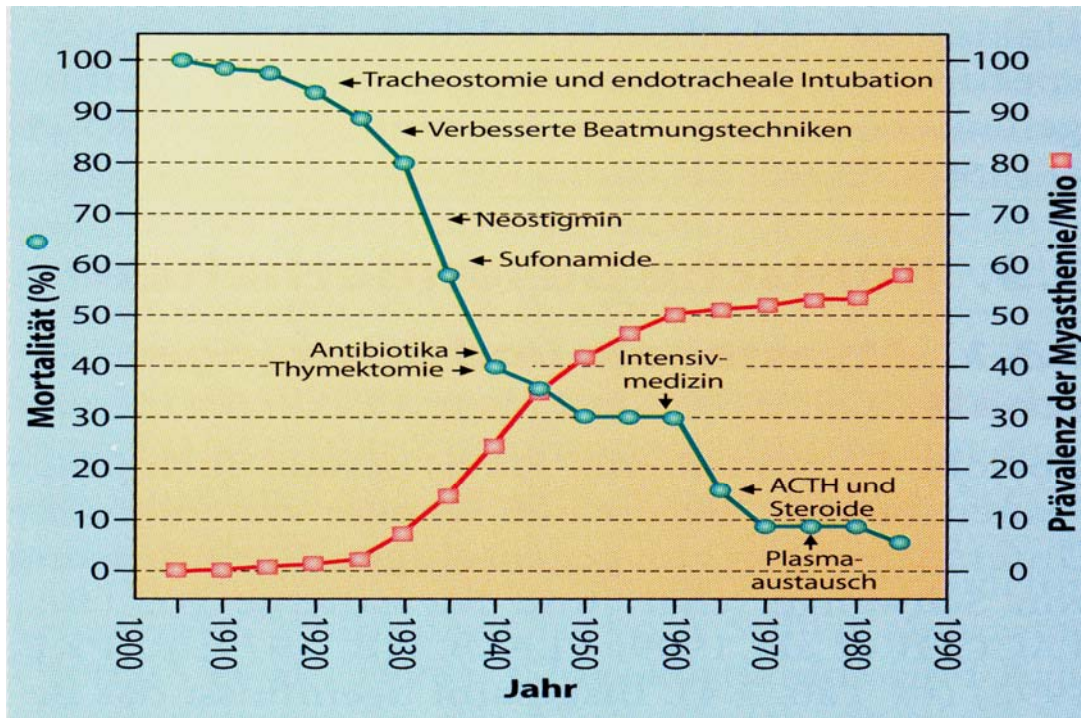


Abbildung 14: Entwicklung von Prävalenz und Letalität der Myasthenia gravis in Relation zur Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten [15].

4.1.1 Pathophysiologie der Myasthenia gravis

Pathophysiologisch beruht die muskuläre Schwäche bei Myasthenia gravis auf einer Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte. Es kommt zu einer Verringerung der postsynaptischen Azetylcholinrezeptoren durch die Bildung von polyklonalen Immunglobulin G-Antikörpern. Die Ursache für die Bildung dieser Autoantikörper ist noch nicht vollständig geklärt. Die Thymusdrüse scheint hierbei jedoch eine wichtige Bedeutung zu haben. Bei der Mehrzahl der Myastheniepatienten ist der Thymus morphologisch verändert (Thymitis ca. 70 %, Thymom ca. 5-15 %). Ein Viertel der Thymompatienten erkranken wiederum an einem hochdifferenzierten Thymuszellkarzinom [32].

Bei der Thymitis ist die Produktion der Azetylcholinrezeptor-spezifischen Autoantikörper die Folge einer klassischen Antigen- ausgelösten Immunreaktion, die vollständig im Thymus abläuft.

Bei ca. 85-90 % der Myastheniepatienten lassen sich Antikörper gegen neuromuskuläre nikotinische postsynaptische Azetylcholinrezeptoren nachweisen. Sie können die Azetylcholinrezeptoren komplement-vermittelt zerstören, ihre Anzahl durch Endozytose und Lyse verringern oder auch den Ionenkanal des Azetylcholinrezeptors direkt blockieren [7]. Das Komplementsystem verursacht an der postsynaptischen Membran Mikroläsionen, die zu einer Glättung der postsynaptischen Membran und damit zu einer Verbreiterung des Synapsenspaltes führen.

Die Zerstörung der motorischen Endplatte erklärt unter anderem auch die begrenzten Behandlungserfolge bei einer schon länger andauernden Myasthenie.



Bild 1: OP-Präparat Thymus

(Bildquelle: Krankenhaus Berlin-Lichtenberg, Klinik für Allgemein-u.Thoraxchirurgie, Chefarzt: Prof. Dr. K. Gellert)

Technisch kann man nur die Antikörper gegen die α -Untereinheit des Azetylcholinrezeptors nachweisen. Die individuell wirksamen spezifischen Antikörper gegen eine der anderen drei Untereinheiten des adulten Azetylcholinrezeptors (β , δ , ϵ), sind nicht immer nachweisbar. Dies erklärt das Auftreten „antikörpernegativer“ Myasthenien [6,26].

Die neuromuskuläre Erregungsübertragung erfordert eine bestimmte kritische Rezeptorenanzahl, die eine Bindung mit Azetylcholin eingehen kann. Die Zahl der Azetylcholinrezeptoren kann bei vielen Muskeln bis auf 25 % des Normwertes sinken, ohne dass die neuromuskuläre Erregungsüberleitung beeinträchtigt wird („Sicherheitsreserve“).

Eine dauerhafte Muskelkontraktion erfordert eine wiederholte Stimulation und somit eine vermehrte präsynaptische Ausschüttung von Azetylcholin. Hierbei wird mehr Azetylcholin ausgeschüttet als wieder aufgenommen und synthetisiert werden kann. Auf

Grund der vorhandenen Sicherheitsreserve macht sich ein Abfall der Azetylcholinausschüttung nach wiederholter Nervenstimulation im Normalfall klinisch nicht bemerkbar. Beim Myastheniepatienten verursacht die geringere Rezeptorenanzahl nach repetitiver Nervenstimulation das charakteristische Ermüdungsphänomen. Durch die geringere Anzahl an Azetylcholinrezeptoren ist es relativ wahrscheinlich, dass ein Azetylcholinmolekül hydrolysiert wird, bevor eine Rezeptorbindung erfolgen kann. Außerdem hat die Verbreiterung des Synapsenspaltes eine vermehrte Diffusion des Azetylcholin aus dem synaptischen Spalt zur Folge. Dadurch wird die benötigte Depolarisationsschwelle für ein Endplattenpotential nur knapp erreicht. Tritt präsynaptisch auch noch eine verminderte Azetylcholinfreisetzung auf, kann das Endplattenpotential nicht ausgelöst werden und es findet keine Erregungsübertragung statt [11].

4.1.2 Klinische Symptomatik

Sie kann sich vollständig oder größtenteils auf bestimmte Muskelgruppen beschränken. Es werden okuläre Verlaufsformen von bulbären oder Extremitätenmuskulatur betonten Verlaufsformen beschrieben. Übergangsformen oder eine wechselnde Symptomatik sind möglich.

Belastungsabhängig tritt eine Ermüdung der quergestreiften Muskulatur der Extremitäten, Gesicht, Mund, Rachen sowie der Augen- und Lidmuskulatur auf. Der Krankheitsverlauf beginnt meist schleichend mit leichter Ermüdbarkeit und nimmt im Tagesverlauf zu. Zu den häufigen Symptomen gehören die Ptosis oder Diplopie. Die Progredienz der Erkrankung ist durch Paresen vor allem im faziopharyngealen Bereich und eine Abnahme der Muskeleigenreflexe charakterisiert.

Die myasthene Krise ist ein neurologischer Notfall, der durch eine akute respiratorische Insuffizienz, schwere bulbäre Störungen und eine schwere muskuläre Schwäche gekennzeichnet ist. Weiterhin sind diese Patienten durch Aspiration bei eingeschränktem Hustenstoß und massiven Schluckstörungen gefährdet [47].

Die cholinerge Krise stellt die wichtigste Differenzialdiagnose in einer akuten Krisensituation dar. Sie wird durch eine Überdosierung von Azetylcholinesterasehemmern ausgelöst. Reine cholinerge Krisen treten selten auf.

Häufiger finden sich vor allem bei medikamentös unzureichend eingestellten Patienten Zeichen einer Überdosierung als auch Hinweise auf einen Azetylcholinmangel (gemischte Krise).

Der neurologische Schweregrad der Myasthenia gravis wird durch die Klassifikation nach Ossermann und Genkins beschrieben.

4.1.3 Stadieneinteilung Myasthenia gravis nach Ossermann und Genkins [35]

Typ I	Okuläre Symptomatik
Typ IIa	Leichte, generalisierte Form
Typ IIb	Schwere generalisierte Form mit Beteiligung der faziopharyngealen und Atemmuskulatur
Typ III	Akute, rasch progrediente generalisierte Form mit Beteiligung der Atemmuskulatur
Typ IV	Spätform mit generalisierter Symptomatik, die in 2 Jahren aus Typ I oder II entstanden ist
Typ V	Defektmyasthenie, Entwicklung aus Typ II oder III

4.1.4 Allgemeine Therapierichtlinien

Nach Köhler und Sieb [24] basiert die Therapie der Myasthenia gravis auf vier Säulen. Grundsätzlich soll eine Verbesserung der neuromuskulären Übertragung durch Azetylcholinesterase-Inhibitoren erzielt werden. Damit wird eine symptomatische Verbesserung der bestehenden Muskelschwäche durch die verlängerte Verweildauer des Azetylcholins an der Synapse erreicht. Auf Grund der muskarinergen Nebenwirkungen und der unterschiedlichen Wirkungsstärke bei verschiedenen Muskelgruppen, ist eine funktionell ausreichende Dosierung nicht in jedem Fall möglich. Insbesondere weist die Augenmuskulatur eine schlechtere Ansprechbarkeit auf Cholinesterasehemmer auf. Dies ist mitunter die Ursache für eine weiterhin bestehende okuläre Restsymptomatik. Bei der Wahl des Testmuskels für das intraoperative neuromuskuläre Monitoring ist diese Besonderheit von Bedeutung.

Ein weiterer Therapieansatz besteht in der immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Behandlung des zugrunde liegenden Autoimmunprozesses. Ziel ist hierbei die Verringerung des Antikörpertiters um somit die Zerstörung der Azetylcholinrezeptoren zu verhindern. Zur Therapie von akuten Verschlechterungen bzw. krisenhaften Verläufen kommen interventionelle Maßnahmen wie die Plasmapherese mit Albuminsubstitution oder die Immunadsorption zum Einsatz.

Die Thymektomie ist ein Teil des Gesamttherapieplanes. Dadurch soll die Bildung von Antikörpern gegen die Azetylcholinrezeptoren verhindert werden. Es ist erforderlich auf diesen Grundlagen individuell für jeden Myastheniepatienten einen spezifischen Therapieplan zu entwickeln, der den klinischen Besonderheiten jeweils angepasst wird.

4.1.4.1 Pyridostigmin

Pyridostigmin (Mestinon) wird als Cholinesterasehemmer u.a. zur symptomatischen Therapie der Myasthenia gravis eingesetzt, um den Abbau von Acetylcholin zu verlangsamen. Anticholinesterasen hemmen die enzymatische Aktivität der Acetylcholinesterase. Dadurch werden die Acetylcholinmenge im synaptischen Spalt und ihre Verweildauer erhöht. Pyridostigmin ist eine quaternäre Ammoniumverbindung und wird als wasserlösliche, ionisierte Substanz primär renal eliminiert und durch die Acetylcholinesterase hydrolysiert. Cholinesterasehemmer wirken an der motorischen Endplatte und auch an den anderen nikotin- und muskarinartigen Rezeptoren. Entsprechend können folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Bradykardie durch vagale Stimulation,
- Bronchokonstriktion,
- Zunahme der Darmmotorik / Spasmen,
- Zunahme der Speichel- und Bronchialsekretion,
- Kontraktion der Harnblase,
- Konstriktion der Pupillen.

Die Dosierung erfolgt individuell angepasst und über den ganzen Tag verteilt (Gesamtdosierung bis zu 300 mg und mehr). Sie sollte möglichst niedrig erfolgen, um Komplikationen (z.B. cholinerge Krise) zu vermeiden.

In Abgrenzung zur myasthenen Krise zeichnet sich die cholinerge Krise neben einer verstärkten muskulären Ermüdung durch folgende Symptomatik aus:

- Faszikulationen und Muskelkrämpfe,
- Hypersalivation, Schweißausbruch,
- Tränen- und Nasenfluss,
- Bronchospastik und abdominelle Koliken,
- Ängstlichkeit und Verwirrtheit.

4.1.5 Anästhesiologisches Procedere der Thymektomie

Da es sich bei der Thymektomie überwiegend um einen elektiven Eingriff handelt, lassen sich viele typische anästhesiologische Risiken durch eine sorgfältige und gezielte präoperative Vorbereitung minimieren.

Primär muss auf Grund der aktuellen neurologischen Problematik geklärt werden, ob die bestehende medikamentöse Behandlung ausreichend ist. Dies geschieht immer in Übereinstimmung mit dem behandelnden Neurologen.

Die präoperative Fortführung der Medikation, insbesondere der Azetylcholinesterasehemmer, wird kontrovers diskutiert. Durch ein präoperatives Absetzen dieser Medikamente oder einer perioperativen Dosisreduzierung soll das Risiko einer postoperativen Überdosierung verringert werden [31]. Allerdings kann durch das perioperative Aussetzen der Azetylcholinesterasehemmer eine Verstärkung der bestehenden myasthenen Symptomatik bzw. das Risiko einer postoperativen myasthenen Krise bestehen [18].

Weiterhin muss präoperative eine Lungenfunktionsprüfung erfolgen und ein Elektrolytstatus erhoben werden, da Veränderungen im Elektrolythaushalt auch zu einer Verschlechterung der Erregungsüberleitung führen können.

Der Einsatz von Benzodiazepinen in der Prämedikation sollte wegen der bekannten myotonolytischen Wirkung nicht erfolgen. Prinzipiell besteht bei Patienten mit Myasthenia gravis, auch bei optimaler präoperativer Vorbereitung und Narkoseführung, das Risiko einer postoperativen respiratorischen Insuffizienz.

In Tabelle (16) sind die Risikofaktoren für eine postoperative Beatmung aufgeführt [6, 16,25].

Tabelle 16: Risikofaktoren für eine postoperative Beatmung

- Myasthenia gravis länger als sechs Jahre bestehend
- Chronisch respiratorische Erkrankungen
- Pyridostigmindosis über 750 mg pro Tag
- Präoperative Vitalkapazität unter 2,9 Liter
- Patienten der Osseman-Klassifikation III und IV.

Die Allgemeinanästhesie ist das am häufigsten angewandte Narkoseverfahren bei der Thymektomie. Die Wahl der geeigneten Anästhetika wird allerdings kontrovers diskutiert. In der Vergangenheit wurde auf den Einsatz von Muskelrelaxanzien konsequent verzichtet. Rowbottom [41] und Ruiz-Neto [42] empfehlen tiefe Stadien der Inhalationsnarkose um für eine Intubation eine ausreichende Muskelrelaxierung zu erreichen. Allerdings weisen verschiedene Autoren [5,34] auf die Möglichkeit der unspezifischen Hemmung der neuromuskulären Überleitung durch Inhalationsanästhetika und der damit verbundenen weniger guten Steuerbarkeit im Vergleich zu nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien hin. Außerdem sind die kardiovaskulären Nebenwirkungen hoher Konzentrationen von Inhalationsanästhetika hinsichtlich der Hämodynamik der Patienten zu beachten. Ein weiteres Risiko besteht in der Intubation ohne Anwendung von Muskelrelaxanzien und der damit verbundenen Verletzungsgefahr am Larynx.

Eine Besonderheit stellt das anästhesiologische Vorgehen bei der VATS dar. Da das thorakoskopische Operationsverfahren hierbei immer eine seitentrennte Beatmung erfordert, muss die Intubation mit einem DLT erfolgen. Optimale Intubations- und Operationsverhältnisse lassen sich hierbei nur durch eine ausreichende Muskelrelaxation des Patienten erzielen. Ebenfalls können plötzliche Bewegungen des Patienten intraoperativ zu Verletzungen durch das chirurgische Instrumentarium führen.

Die Ein-Lungen-Beatmung erfordert somit eine Allgemeinanästhesie, denn aktive Atembewegungen können zu einer paradoxen Atmung und Mediastinalpendeln mit hämodynamischer und respiratorischer Beeinträchtigung führen [39].

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die operative Lagerung einer Patientin zur VATS, die Trokarpositionen bei kollabierter linker Lunge und das postoperative Ergebnis nach entfernter Thoraxsaugdrainage.



Bild 2: OP-Lagerung

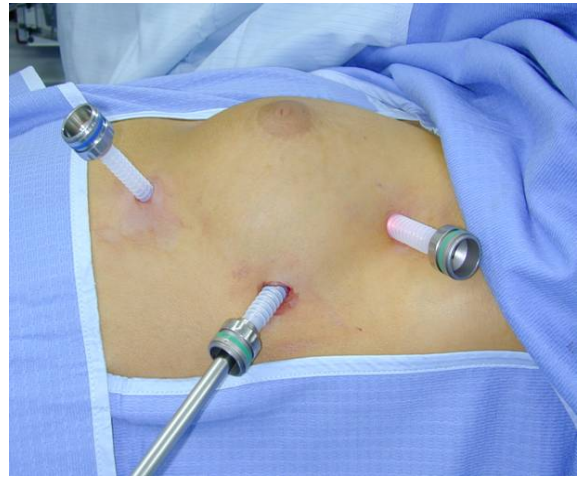


Bild 3: operative Trokarpositionen



Bild 4: Thoraxdrainage (p. o.)



Bild 5: postoperatives Ergebnis

(Bildquelle: Krankenhaus Berlin-Lichtenberg, Klinik für Allgemein-u.Thoraxchirurgie, Chefarzt: Prof. Dr. K. Gellert)

Durch die Zerstörung der Azetylcholinrezeptoren sind Myastheniepatienten sehr sensibel gegenüber nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien. Für eine messbare neuromuskuläre Blockade müssen 75 % der AChR einer gesunden motorischen Endplatte durch ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans blockiert werden. Über die klinische Wirkung entscheidet aber die absolute Anzahl an nichtblockierten AChR und nicht der Anteil der blockierten AChR. Es kommt zu einer Linksverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve bei der Myasthenia gravis, die gleichbedeutend mit einer gesteigerten Sensibilität gegenüber nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien ist [14,17].

Allerdings ist auch die klinische Wirkung von Succinylcholin bei Myasthenikern unsicher. Es besteht auf Grund der verringerten Zahl an AChR die Möglichkeit, dass Succinylcholin die motorische Endplatte nicht effektiv depolarisiert. Dadurch kann es zu einer etwas verlängerten Anschlagzeit und einer Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Beziehung kommen [14]. Eine der Ursachen kann im Einfluss der therapeutisch eingesetzten Cholinesterasehemmer liegen. Sie wirken ebenfalls auf die Plasmacholinesterase. Hierdurch kann Succinylcholin verzögert hydrolysiert und somit die neuromuskuläre Blockade verlängert werden [3].

4.1.5.1 Intraoperatives neuromuskuläres Monitoring

In der klinischen Praxis hat sich die Train-of-Four-Stimulation (TOF) zur intraoperativen Überwachung einer nichtdepolarisierenden neuromuskulären Blockade bewährt. Dieses Verfahren, das repetitive Stimulationsmuster verwendet, beschreibt das Ermüdungsphänomen der neuromuskulären Signalübertragung.

Der TOF besteht aus einer Serie von 4 Einzelreizen, die mit einer Frequenz von 2 Hertz (Hz) bzw. 4 Stimulationen in 2 Sekunden aufeinander folgen. Der Abstand zwischen zwei TOF-Stimulationen sollte mindestens 12 s betragen [10]. Die Abnahme von der vierten zur ersten Reizantwort bezeichnet man in der Anästhesiologie als „Fading“. In der neurologischen Terminologie entspricht dies dem „Dekrement“ und wird in der klinisch-neurologischen Beurteilung der Myasthenia gravis verwandt [30,23].

Klinisch bedeutsam für die Beurteilung der Relaxationstiefe, ist die Ausprägung der neuromuskulären Ermüdung. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis der vierten zur ersten Reizantwort und wird als TOF-Quotient (T_4/T_1) oder TOF-Ratio (TOFR) bezeichnet.

Grundsätzlich ist es schwierig die neuromuskuläre Funktion bei Myasthenia gravis klinisch sicher einzuschätzen. Ebenso ist die objektive Beurteilung der neuromuskulären Funktion hinsichtlich der Dosierung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien bei Patienten mit Myasthenia gravis ausgesprochen schwierig. Daher empfiehlt es sich, ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans (z. Bsp. cis-Atracurium) in reduzierter Dosierung zur Narkoseeinleitung vorsichtig und unter Anwendung eines neuromuskulären Monitorings zu titrieren [2,46].

Obwohl Myastheniepatienten ein unterschiedliches Befallsmuster der betroffenen Muskulatur aufweisen, hat sich der M. adductor pollicis als Testmuskel bewährt [8,33].



Bild 6: Nervenstimulator TOF-Watch

Verschiedene Autoren [2,8,30,46] empfehlen unmittelbar vor Narkoseeinleitung die Bestimmung der TOFR zur Abschätzung des zu erwartenden Verbrauchs eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans. Hierbei soll ein TOF-Quotient unter 0,9 auf eine erhöhte Sensibilität gegenüber nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien hinweisen.

Mittellange, nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien wie Atracurium, Vecuronium oder Rocuronium weisen in individuell angepasster Dosierung bei Myasthenia gravis keine verlängerte Wirkdauer auf, da ihr Metabolismus von der Pseudocholinesterase unabhängig verläuft.

Die Wirkungen von Propofol und Remifentanyl auf die motorische Endplatte sind auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften klinisch vernachlässigbar und damit zur Einleitung bzw. Aufrechterhaltung einer TIVA bei Myastheniepatienten gut geeignet.

4.2 Pharmakologische Kurzbeschreibungen der verwendeten Anästhetika

4.2.1 Remifentanyl

Remifentanyl (Ultiva) ist ein intravenöses Opioid mit rein antagonistischer Wirkung am μ -Opiatrezeptor und einer geringen Rezeptorbindung an die κ -, δ - und ω -Rezeptoren. Die

analgetische Potenz entspricht etwa der von Fentanyl. Remifentanyl weist im Vergleich zu anderen Opioiden bislang einzigartige pharmakokinetische Eigenschaften auf. Die Plasmaproteinbindung ist geringer als die anderer Opiode (ca. 70 %). Die Fettlöslichkeit ist ebenfalls geringer. Dadurch kann sich rascher ein Gleichgewicht zwischen Blut und zentralem Nervensystem einstellen (Halbwertszeit der Gleichgewichtseinstellung ca. 1 bis 1,5 min). Die Metabolisierung von Remifentanyl erfolgt, unabhängig von der Aktivität der Cholin- und Pseudocholinesterasen, kontinuierlich im Blut und Gewebe durch Hydrolyse von unspezifischen Plasma- und Gewebeesterasen. Sie ist ebenfalls unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion.

Aktivität und analgetische Wirkung der beiden Hauptmetaboliten sind äußerst gering (etwa 1000fach geringere Wirksamkeit). Die ultrakurze Kontext-sensitive Halbwertszeit beträgt 3-4 min [19]. Die Kontext-sensitive Halbwertszeit beschreibt die Zeitdauer nach Beendigung der Infusion, die erforderlich ist, um die Plasmakonzentration eines intravenösen Wirkstoffes auf die Hälfte zu reduzieren. Diese bleibt im Gegensatz zu anderen Opioiden selbst nach mehrstündiger Infusion unverändert. Es kommt zu keiner klinisch relevanten Kumulation.

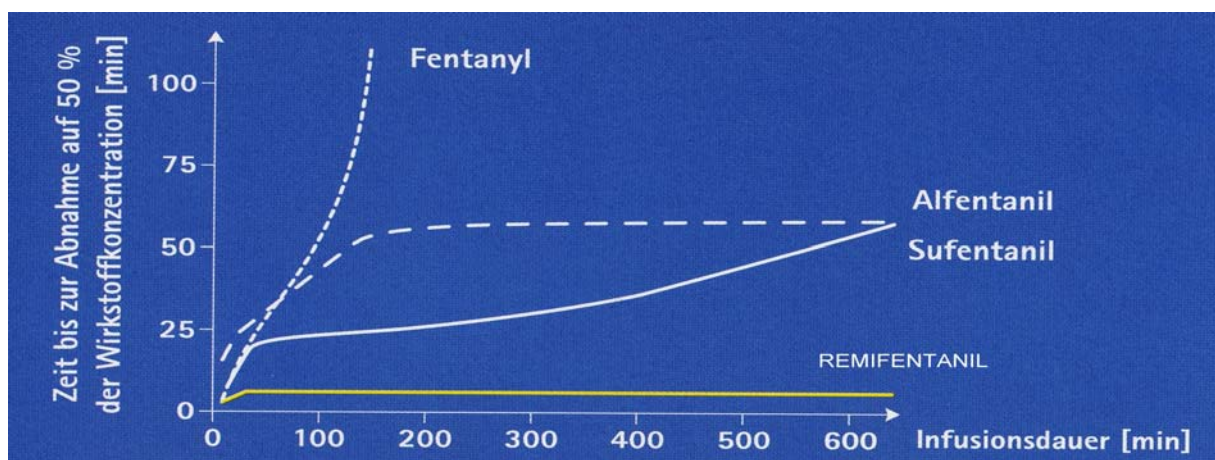


Abbildung 15: Kontext-sensitive Halbwertszeit verschiedener Opiode (modifiziert nach Egan et al.) [13]

Die Elimination erfolgt unabhängig von der Infusionsdauer und Dosierung. Die Remifentanyldosierung kann somit schnell an den entsprechenden Bedarf adaptiert werden. Hohe Dosierungen bis zum Operationsende verlängern nicht die Aufwachphase bzw. erfordern keine postoperative Nachbeatmung. Für die TIVA wird die Dosierungsempfehlung von Remifentanyl mit 1-3 µg/kg (initiale Bolusgabe) und zur Aufrechterhaltung mit

einer kontinuierlichen Infusionsrate von 0,1-0,5 µg/kg/min gegeben. Bei alten Patienten bzw. bei Adipositas (mehr als 30 %) sollte eine Reduzierung der Dosierung erfolgen. Alter, Gewicht und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Gesamtclearance von Remifentanyl (250-300 l/h). Bedingt durch die höchste Clearance, die schnelle Gleichgewichtseinstellung zwischen Blut und Gehirn und die kürzeste Eliminationshalbwertszeit aller Opiode ergibt sich eine sehr gute Steuerbarkeit von Remifentanyl [13]. Die pharmakologischen Wirkungen von Remifentanyl sind im Wesentlichen mit denen anderer Opiode (Fentanyl, Alfentanyl und Sufentanyl) vergleichbar:

- Analgesie und Sedierung
- Atemdepression
- Bradykardie und Blutdruckabfall
- Abnahme des systemischen Widerstandes
- Rigidität der Skelettmuskulatur
- postoperative Übelkeit, Erbrechen und Muskelzittern.

Auf Grund des sehr schnellen Abbaus der analgetischen Wirkung können bereits frühzeitig mitunter heftige postoperative Schmerzen auftreten. Dies erfordert eine rechtzeitige postoperative Schmerztherapie. Ein umfassendes und suffizientes Schmerztherapiekonzept existiert derzeit noch nicht.

4.2.2 Propofol

Propofol (Disoprivan) ist ein schnell und kurz wirkendes intravenöses Hypnotikum. Es wird vor allem zur Narkoseeinleitung bzw. als hypnotischer Bestandteil bei der TIVA verwendet. Diese Substanz ist als alkyliertes Phenol wasserunlöslich und liegt in einer isotonen Öl-in-Wasser-Emulsion vor. Sie weist keine analgetischen Eigenschaften auf. Propofol wird größtenteils in der Leber durch Konjugation und Glukuronidierung inaktiviert. Die hypnotisch unwirksamen Metaboliten werden über die Niere ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei hoher Plasmaproteinbindung (98 %) etwa 55 min. Einschränkungen der Leber- oder Nierenfunktion beeinträchtigen die Pharmakokinetik von Propofol nur unwesentlich. Die Clearance beträgt 20 bis 30 ml/kg/min.

Zur Narkoseeinleitung sind Dosen von 1,5-2,5 mg/kg/KG erforderlich, für die Narkoseaufrechterhaltung 3-12 mg/kg/h. Die Wirkung tritt nach etwa 15 bis 45 Sekunden ein. Die Wirkdauer beträgt ca. 5 bis 10 min. Vorteilhaft ist die für den Patienten rasche und angenehme Aufwachphase und gute antiemetische Wirkung der Substanz. Spezifische Wechselwirkungen mit anderen Anästhetika werden nicht beschrieben. Im Vergleich zu anderen Hypnotika werden pharyngeale und laryngeale Reflexe durch Propofol besser unterdrückt. Propofol zeigt keine Beeinträchtigung der Kortisolsynthese sowie eine fehlende Histaminfreisetzung.

Aufgrund eines dosisabhängigen negativ-inotropen Effektes und einer vasodilatierenden Wirkung kommt es zu Blutdruckabfällen, die bei kardiovaskulären Vorerkrankungen insbesondere bei eingeschränkter Ventrikelfunktion und bei geriatrischen Patienten klinisch bedeutsam sein können. Der Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks beträgt durchschnittlich 10-20 bzw. 5-15 mmHg und beruht vor allem auf einem Abfall des Herzzeitvolumens. Der Pulmonalarteriendruck nimmt ebenfalls ab.

Die Wirkung von Propofol auf die Herzfrequenz ist variabel. Hauptsächlich verursacht durch die negativ-inotrope Wirkung fallen Schlagvolumen und Herzzeitvolumen unter Propofol signifikant ab (bis zu 35 %). Blutdruckabfall, Bradykardie und negative Inotropie bewirken eine Abnahme des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und einen Abfall der Koronardurchblutung. Intravenöse Injektionsschmerzen geben bis zu 80 % der Patienten an.

4.2.3 cis-Atracurium

cis-Atracurium – Nimbex ist ein R, cis-R¹, cis-Stereoisomer des Atracuriums. Dieses nichtdepolarisierende Muskelrelaxans ist etwa 5fach stärker wirksam als Atracurium. Eine muskelrelaxierende Wirkung tritt bei einer Dosis von 0,05 mg/kg auf.

Für die endotracheale Intubation ist eine Dosierung von 0,1 mg/kg/KG erforderlich bei einer Anschlagzeit von 2-3 min. Die kontinuierliche Infusionsrate beträgt 1-2 µg/kg/min. Die Wirkdauer beträgt 45 min und die Eliminationshalbwertszeit ca. 22 min.

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen treten selten auf. Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigen keine Veränderungen des arteriellen Blutdruckes, einen minimalen Abfall von Herzzeitvolumen und Herzfrequenz und einen geringen Anstieg des systemischen

Widerstandes. Bei kardial gesunden Patienten treten keine hämodynamischen Veränderungen auf [21].

Im Vergleich zu Atracurium wird durch cis-Atracurium kein Histamin freigesetzt. Der Plasmahistaminspiegel zeigt auch nach sehr hohen Dosierungen (8 x ED 95) keine Veränderungen [27]. Auch bei ausgeprägten Störungen der Leber- und Nierenfunktion ist die Wirkung von cis-Atracurium, im Gegensatz zu anderen nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien, nur unwesentlich verlängert und kumuliert nicht.

Der Abbau erfolgt organunabhängig durch die Hofmann-Elimination und zusätzlich durch hydrolytische Spaltung der Esterbindung mittels unspezifischer Plasmacholinesterasen. Laudanosin entsteht als Spaltprodukt der Hofmann-Elimination. Ein monoquaterer Alkohol und Monoacrylat sind die Abbauprodukte der Hydrolyse [12].

4.3 Pyridostigmindosierung und cis-Atracuriumverbrauch in Abhängigkeit von der Osseman-Klassifikation

Wie auch schon von anderen Autoren [2,46] empfohlen, wurde nach der Narkoseeinleitung und TOF-Messung cis-Atracurium mittels Spritzenpumpe in individuell angepasster Dosierung (etwa 1/5 der normalen Dosis) titriert. Die Intubation mittels DLT erfolgte erst bei optimalen Intubationsbedingungen. Diese lassen sich durch eine einfache, unproblematische Laryngoskopie und Einführung des DLT, erschlaffte und unbewegliche Stimmbänder, kein Husten und keine Extremitätenbewegungen charakterisieren.

Die mittlere cis-Atracurium-Gesamtdosis aller Patienten betrug $0,05 \pm 0,025$ mg/kg/KG bei einer mittleren Anästhesiedauer von 126 Minuten und einer mittleren Operationsdauer von 66 Minuten.

Hierbei lag die mittlere Intubationsdosis an cis-Atracurium bei $0,03 \pm 0,013$ mg/kg/KG. Die große zeitliche Diskrepanz zwischen Anästhesie- und Operationsdauer lassen sich mit einer relativ zeitaufwendigen Narkoseeinleitung, Lagerung und OP-Vorbereitung des narkotisierten Patienten erklären.

Andere Autoren [8,33] weisen ebenfalls daraufhin, dass die ED 95 von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien auf 1/10 der normalen Dosis vermindert sein kann. Nilsson et al [33] untersuchten 11 Patienten mit Myasthenia gravis und ermittelten eine ED 95 von 17 µg/kg für Vecuronium. Bei 7 Kontrollpatienten lag die durchschnittliche ED 95 um

250 % höher. Diese Autoren empfehlen eine Reduzierung der Vecuronium-Dosis bei Myastheniepatienten.

Baraka et al. [4] geben bei einem Patienten (Ossermann IIb) eine Dosis von 0,05 mg/kg/KG cis-Atracurium an. Damit erreichten sie eine vollständige neuromuskuläre Blockade (97-98 %) in einer schnelleren Anschlagszeit als bei 5 normalgesunden Patienten.

In einer Untersuchung von 20 Myastheniepatienten geben Mann et al. [30] für Atracurium eine ED 95 bei 6 Patienten von $0,07 \pm 0,03$ mg/kg mit einer TOF-Ratio $< 0,9$ und eine ED 95 von $0,24 \pm 0,11$ bei einer TOF-Ratio $> 0,9$ an. Einen Zusammenhang hinsichtlich der neurologischen Einstufung und der Atracurium-Dosis geben die Autoren nicht an.

In einer Auswertung von Smith et al. [46] wurden 5 Patienten mit einer leichten bis generalisierten Myasthenieverlaufsform hinsichtlich ihrer Atracurium-Dosierung untersucht. Die Autoren ermittelten u.a. eine ED 95 von $0,14 \pm 0,04$ mg/kg. Im Vergleich zu 10 normalen Patienten erwies sich Atracurium um 1,7-1,9 fach wirksamer und zeigte keine verlängerte Wirkdauer.

Die aufgeführten Veröffentlichungen anderer Autoren mit jeweils mehreren Myastheniepatienten treffen keine Aussagen hinsichtlich der neurologischen Einstufung (Ossermann-Klassifikation) und der Dosierungen von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien bzw. einem Zusammenhang zur präoperativen Pyridostigmindosierung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen jedoch eine Abnahme der erforderlichen Intubationsdosis an cis-Atracurium (mg/kg/KG) mit zunehmender Ossermann-Klassifikation. Patienten der Ossermann-Klassifikation I benötigten im Mittel $0,029$ mg/kg/KG cis-Atracurium. Im Vergleich der Ossermann-Einstufungen kommt es mit zunehmender neurologischer Symptomatik zu einem nichtsignifikanten Abfall der mittleren Intubationsdosen (Ossermann IIa $0,026$ mg/kg/KG, Ossermann IIb $0,024$ mg/kg/KG, Ossermann III $0,021$ mg/kg/KG).

Im mittleren Gesamtverbrauch an cis-Atracurium (mg/kg/KG) findet sich mit zunehmender Ossermann-Klassifikation kein signifikanter Unterschied in der Dosierung.

Aus dem nachfolgenden Diagramm (2) ist ersichtlich, dass zwar mit zunehmendem neurologischem Beschwerdebild (Ossermann I bis III) die mittleren präoperativen Pyridostigmindosierungen signifikant ansteigen ($p < 0,001$), jedoch die mittleren Gesamtdosierungen an cis-Atracurium annähernd gleich bleiben.

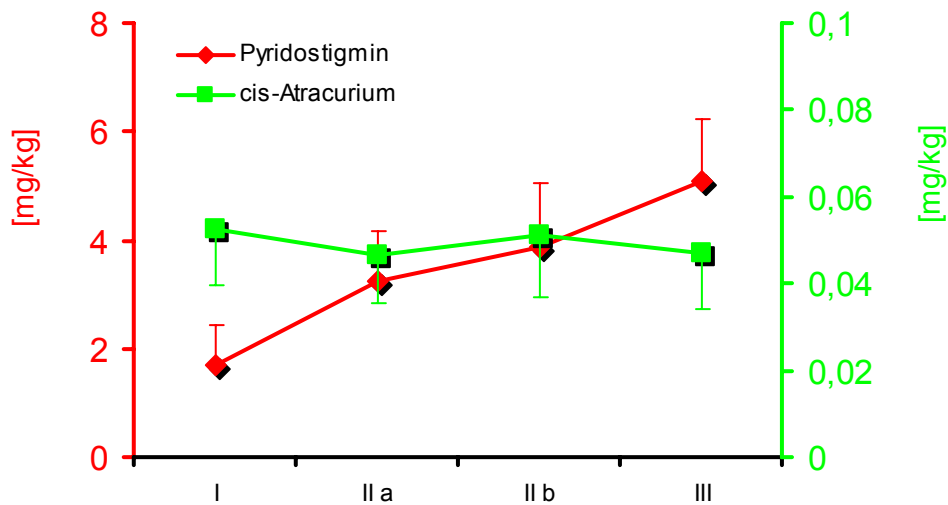


Diagramm 2: Pyridostigmindosis (mg/kg/KG) und cis-Atracurium-Gesamtverbrauch (mg/kg/KG) in Abhängigkeit von der Ossermann-Klassifikation (I bis III)

In der retrospektiven Auswertung von 80 Patienten der Ossermann-Klassifikation I bis III konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, dass mit zunehmendem neurologischen Schweregrad der Myasthenia gravis und der damit einhergehenden signifikanten Zunahme der präoperativen Pyridostigmindosierungen, ein geringerer mittlerer Gesamtverbrauch an cis-Atracurium erforderlich ist.

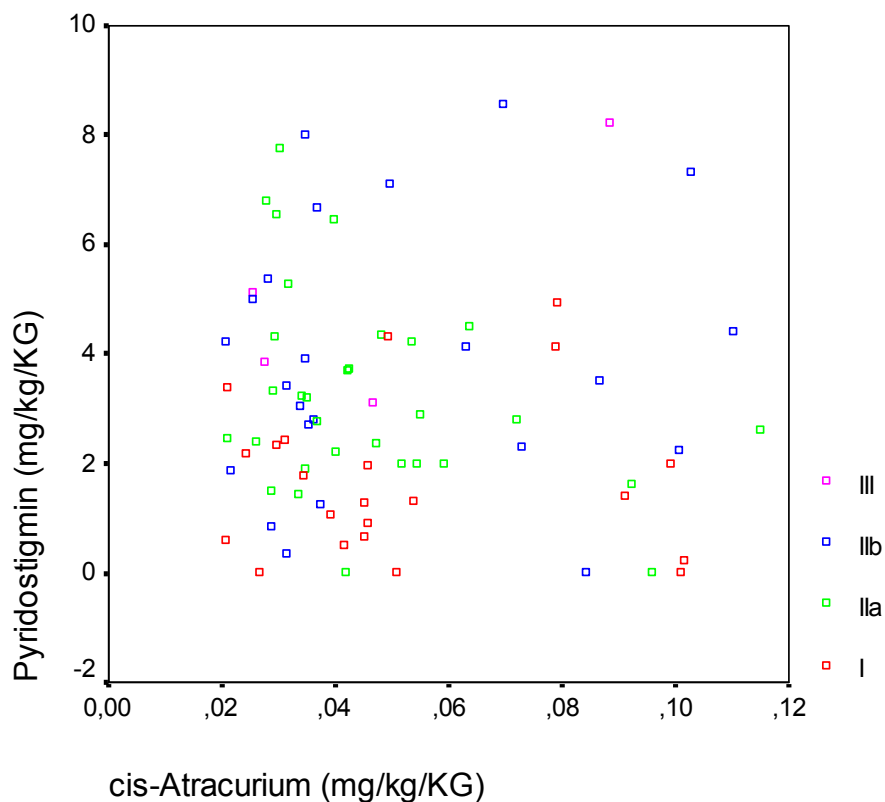
Eine Bestätigung dieser Aussage zeigt die statistische Auswertung der entsprechenden Ergebnisse mit dem Jonckheere-Terpstra-Test (siehe Diagramm 3). Dieser Test berücksichtigt den Trend der verglichenen Gruppierungen. Auf Grund der Unbalanciertheit bzw. des kleinen Stichprobenumfangs (Ossermann III mit n=4 Patienten) wurden exakte Testmethoden verwendet.

Damit konnte die Aussage von Blobner und Mann [6,29], dass der Schweregrad der Myasthenia gravis bzw. die Qualität der medikamentösen Therapie wesentlich für die erforderliche Dosis eines Muskelrelaxans sind, für das untersuchte Patientengut nicht bestätigt werden.

Eine exakte klinische Aussage des neuromuskulären Monitorings (TOF-Quotient) hinsichtlich der Dosierung von cis-Atracurium, war für diese Patienten (n=80) nicht zu er-

mitteln. In der prä- und intraoperativen Anwendung zeigte sich nur ein begrenzter klinisch-praktischer Nutzen. Die Variabilität der TOF-Stimulation am einzelnen Myastheniepatienten wies eine zu große individuelle Breite auf. Daher besaß sie nur eine orientierende Bedeutung hinsichtlich der Steuerung der cis-Atracurium-Dosierung.

Diagramm 3: Pyridostigmindosis (mg/kg/KG) und cis-Atracurium-Gesamtdosis (mg/kg/KG) in Abhängigkeit von der individuellen Patientenverteilung nach Osseman-Klassifikation



Diese graphische Darstellung zeigt eine „streuwolkenartige“ Verteilung aller Patienten. Es findet sich kein Zusammenhang zwischen Osseman-Klassifikation, der mittleren präoperativen Pyridostigmindosis und der jeweiligen mittleren cis-Atracurium-Gesamtdosis.

Die statistische Auswertung der 80 Patienten erfolgte mit dem Jonckheere-Terpstra-Test.

4.4 Intraoperativer Verlauf

Die TIVA mittels Remifentanil, Propofol und cis-Atracurium erweist sich als ein hämodynamisch sicheres Narkoseverfahren zur thorakoskopischen Thymektomie bei Myasthenia gravis. Sie ermöglicht eine frühzeitige Extubation bei suffizienter Spontanatmung. Die mittlere Aufwachzeit von 79 Patienten betrug 6 Minuten. Ein Patient konnte wegen einer unzureichenden Spontanatmung nicht primär extubiert werden und wurde zur Nachbeatmung unter einer Analgosedierung (Remifentanil und Propofol) auf die ITS verlegt. Von besonderer Bedeutung erscheint der Aspekt der frühzeitigen Extubation bei suffizienter Spontanatmung und damit verbunden einer möglichst kurzen Aufwachzeit. Als vorteilhaft erwiesen sich diesbezüglich in jedem Fall die kurzen Operationszeiten (im Mittel 66 Minuten) bei einer mittleren ELV-Dauer von 63 Minuten.

Bei einer postoperativen Nachbeatmung und der damit einhergehenden muskulären Inaktivität des Myastheniepatienten kann es zu einer Verschlechterung der neurologischen Situation kommen. Es besteht eventuell die Notwendigkeit einer therapeutischen Neueinstellung der präoperativ bestehenden medikamentösen Therapie (insbesondere Reduzierung der Pyridostigmindosierung). Ansonsten droht das Risiko einer cholinergen Krise bzw. Symptomatik.

Auch andere Autoren [40] empfehlen eine TIVA mit kurz wirksamen Medikamenten (Propofol, Remifentanil) und / oder schnell abflutenden inhalativen Anästhetika (Desflurane, Sevoflurane). Allerdings verweisen die Autoren auf die muskelrelaxierende Wirkung der Inhalationsanästhetika bzw. ihre verstärkende Wirkung auf die Muskelrelaxanzien. Ein Verzicht auf länger wirksame Substanzen mit potenziellem postoperativem Überhang (Fentanyl, Dormicum) wird empfohlen.

In der ausgewerteten Literatur finden sich nur wenige Angaben zu den verwendeten Anästhetika im Rahmen einer Allgemeinanästhesie, den hämodynamischen Verläufen oder Angaben zu Anästhesie- und OP-Dauer und Aufwachzeiten. Perioperative Besonderheiten bzw. Komplikationen und Nebenwirkungen sind ebenfalls kaum erwähnt.

So beschreiben Nilsson et al. [33] elf Myastheniepatienten die sich einer Lachgas/Sauerstoff/Fentanyl/Vecuronium- Anästhesie unterzogen.

Smith et al. [46] verwendeten bei 5 Patienten mit Myasthenia gravis Lachgas, Thiopental, Fentanyl und Atracurium.

In der mir zugänglichen Literatur fand ich keine Ausführungen hinsichtlich Anästhesie-managements und postoperativer Betreuung nach thorakoskopischer Thymektomie bei Patienten mit Myasthenia gravis.

Alle Patienten zeigten im intraoperativen Verlauf eine stabile Hämodynamik. Die Abfälle des MAP zum Zeitpunkt der Intubation, des Beginns der ELV und am OP-Ende erwiesen sich klinisch als unbedenklich und erforderten keinen intraoperativen Einsatz von Katecholaminen. Die Ursachen liegen sowohl im Abfall des HZV bedingt durch Propofol, aber auch hervorgerufen durch die typischen pharmakologischen Wirkungen von Remifentanyl.

Die Mittelwerte der Herzfrequenz waren ebenfalls zu den bereits genannten Messzeitpunkten erniedrigt, befanden sich aber immer im normofrequenten Bereich. Dies erforderte zu keinem Zeitpunkt die Gabe von Glycopyrrolat. Die Ursache lag in der entsprechend hohen Remifentanyldosierung und konnte in der Regel durch eine Dosisverringereung bei Minimalwerten von unter 50 Schlägen/min (S/min) korrigiert werden. Die Mittelwerte der peripheren Sauerstoffsättigung befanden sich an allen Messzeitpunkten im Normbereich. Diese Aussagen werden im nachfolgend abgebildeten Diagramm (4) graphisch dargestellt.

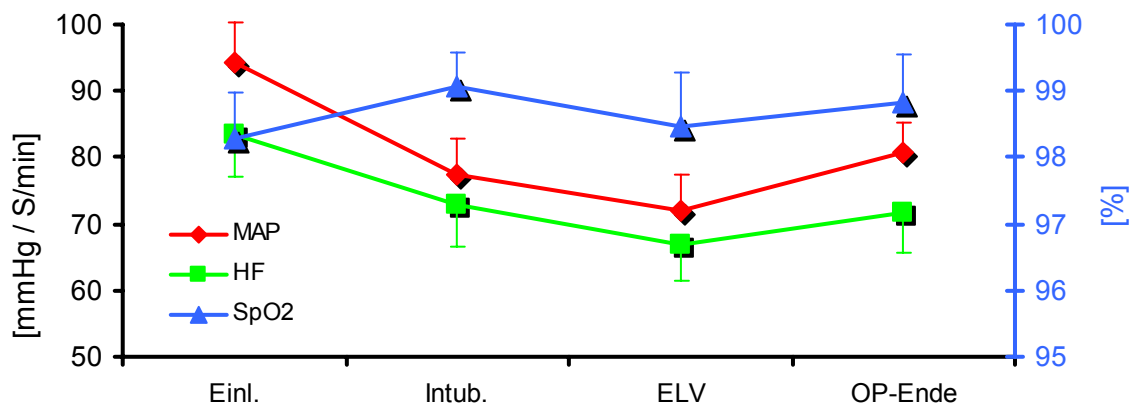


Diagramm 4: Darstellung der Mittelwerte von Herzfrequenz, arteriellem Mitteldruck und peripherer Sauerstoffsättigung an definierten intraoperativen Messzeitpunkten

4.5 Remifentanil zur postoperativen Schmerztherapie

Der Abbau von Remifentanil erfolgt unabhängig von der Aktivität der Cholin- und Pseudocholinesterase kontinuierlich im Blut und Gewebe durch unspezifische Plasma- und Gewebeesterasen und auch unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion. Aktivität und analgetische Wirkung der beiden Hauptmetaboliten sind äußerst gering. Aus diesen Gründen eignet sich Remifentanil auch sehr gut zur unmittelbaren p. o. Schmerztherapie unter einem entsprechenden hämodynamischen Monitoring auf der ITS.

Die kontinuierliche Gabe mittels Spritzenpumpe erfolgte NAS/VAS- gesteuert. Bei einer mittleren p. o. Dosierung von $0,06 \pm 0,01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gaben die Patienten im Mittel einen NAS/VAS-Wert von $2,0 \pm 0,6$ (0-6) an.

Bei stationärer Übernahme aus dem OP lag der mittlere NAS-Wert mit 2,12 (0-6) am höchsten. Die Ursache lag in der geringen Remifentanildosis ($0,01$ - $0,02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) während des Patiententransports auf die ITS. Unter einer Dosissteigerung auf $0,06 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($0,01$ - $0,16$) an den ersten drei Messzeitpunkten konnte eine Abnahme der Schmerzempfindung (NAS t3 1,84) registriert werden. Zum Zeitpunkt t4 (24.00 Uhr) lag das geringste Schmerzempfinden (NAS 1,34) bei einer mittleren Remifentanildosis von $0,058 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ vor.

Mit der ausschleichenden Dosisreduzierung von Remifentanil in den frühen Morgenstunden des ersten p. o. Tages, kam es wieder zu einer Zunahme der Schmerzempfindung der Patienten. Bei einer mittleren Dosierung von $0,044 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ am Zeitpunkt t5 (06.00 Uhr) erhöhte sich der NAS-Wert im Mittel auf 1,75 (0-5).

Die vermehrt auftretenden Schmerzen wurden mit der Standardmedikation von 1000 mg Novaminsulfon per os therapiert. Zwei Stunden vor Verlegung der Patienten auf die chirurgische Station wurde die Remifentanilgabe beendet.

Aus dem nachfolgenden Diagramm (5) ist die Schmerzempfindung (nach VAS/NAS) in Abhängigkeit von der Remifentanildosierung ersichtlich.

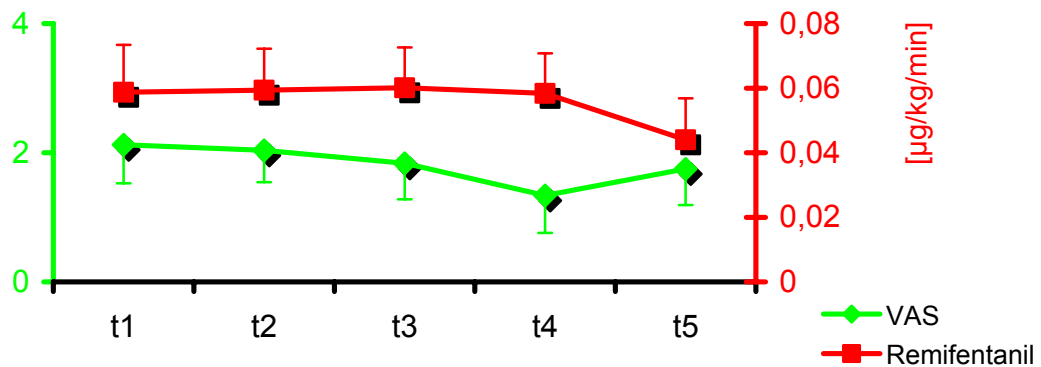


Diagramm 5: Verlauf der mittleren VAS/NAS-Werte in Abhängigkeit von der mittleren Remifentanildosis ($\mu\text{g/kg/min}$) an den Messzeitpunkten

Im p. o. hämodynamischen Verlauf lagen die Mittelwerte von SAP, MAP und DAP an den jeweiligen Messzeitpunkten im normotonen Bereich bei den entsprechend verwendeten mittleren Remifentanildosierungen von $0,06 \pm 0,01 \mu\text{g/kg/min}$. Die Mittelwerte von HF und SpO_2 zeigten unter der Schmerztherapie mit Remifentanil ebenfalls keine Auffälligkeiten.

Unter einer kontinuierlichen Gabe von 3 l O_2 via Nasensonde, lagen die Mittelwerte der paO_2 an allen Messzeitpunkten oberhalb des Referenzbereiches.

Zum Zeitpunkt der geringsten Schmerzempfindung (24.00 Uhr) wiesen die mittleren arteriellen Kohlendioxidpartialdrücke mit 6,01 kPa ihren höchsten Wert auf. In dieser Phase betrug die mittlere Remifentanildosis $0,058 \mu\text{g/kg/min}$.

VAS/NAS-Werte, hämodynamischer Verlauf und die Werte der arteriellen Blutgasanalysen dokumentieren, dass Remifentanil ein sicheres und effektives Analgetikum in der unmittelbaren p. o. Phase auf der ITS ist.

Empfehlungen zur p. o. Schmerztherapie nach VATT stehen in der aktuellen Literatur nur begrenzt zur Verfügung.

So empfehlen Kox und Spies entsprechend ihrer Standards eine intravenöse Bolusgabe Piritramid von 3-5 mg bzw. eine PCA mit Piritramid ohne Dosierungsangaben [22].

In der Auswertung von Rückert wurden u. a. die Ergebnisse der p. o. Schmerztherapie mittels Morphin-PCA bei 43 Myastheniepatienten nach VATT erfasst. Im Ergebnis lagen die mittleren p. o. VAS-Werte der thorakoskopisch thymektomierten Patienten zwischen minimal 2,2 und maximal 3,9. Diese Werte wurden nach 2, 6, 12 und 24 Stunden postoperativ ermittelt. In den ersten 24 Stunden lag der mittlere Morphinsulfatverbrauch via PCA zwischen 0,25 und 0,4 mg/kg/KG [45].

Verschiedene Autoren [1,20] berichten ebenfalls über entsprechende Ergebnisse in der p. o. intensivmedizinischen Anwendung von Remifentanyl. Alle Patienten zeigten eine gute hämodynamische Stabilität bei guter Analgesie (VAS 0-2) und einem morphinähnlichen Verträglichkeitsprofil. Die Dosierungsbereiche in den einzelnen Studien schwankten zwischen 8,64 µg/kg/h [45] und 0,3 mg/h [1]. Die zahlenmäßig größte Auswertung umfasste 74 Patienten aus dem Bereich der Allgemein-und Herzchirurgie [20].

4.5.1 Nebenwirkungen der postoperativen Schmerztherapie

Die im p. o. ITS-Verlauf aufgetretenen Nebenwirkungen des Remifentanils lassen keine eindeutige geschlechtsspezifische oder spezifisch neurologische Zuordnung bzw. Häufung erkennen.

Den größten Anteil der Nebenwirkungen stellte mit 9 Patienten (11,3 %) das postoperative Erbrechen dar. Die anderen aufgetretenen Nebenwirkungen sind ebenfalls opioidtypisch in der Anwendung des Remifentanils in der p. o. Schmerztherapie [38].

Hierbei zeigte sich, bezogen auf die Gesamtfallzahl von 80 Patienten, bei 6 Patienten (7,5 %) Unruhe, bei 5 Patienten (6,3 %) Übelkeit, in 4 Fällen ein Shivering (5,0 %) und bei 2 Patienten (2,5 %) ein Hitzegefühl. Ein Sedierungszustand trat bei einem Patienten (1,3 %) auf. Mit der Reduzierung der laufenden Remifentanilinfusion war der Patient innerhalb kurzer Zeit voll ansprechbar, kooperativ und orientiert.

Aus dem nachfolgenden Diagramm (6) sind die aufgetretenen Nebenwirkungen hinsichtlich ihrer prozentualen Verteilung bezogen auf die Gesamtfallzahl ersichtlich.

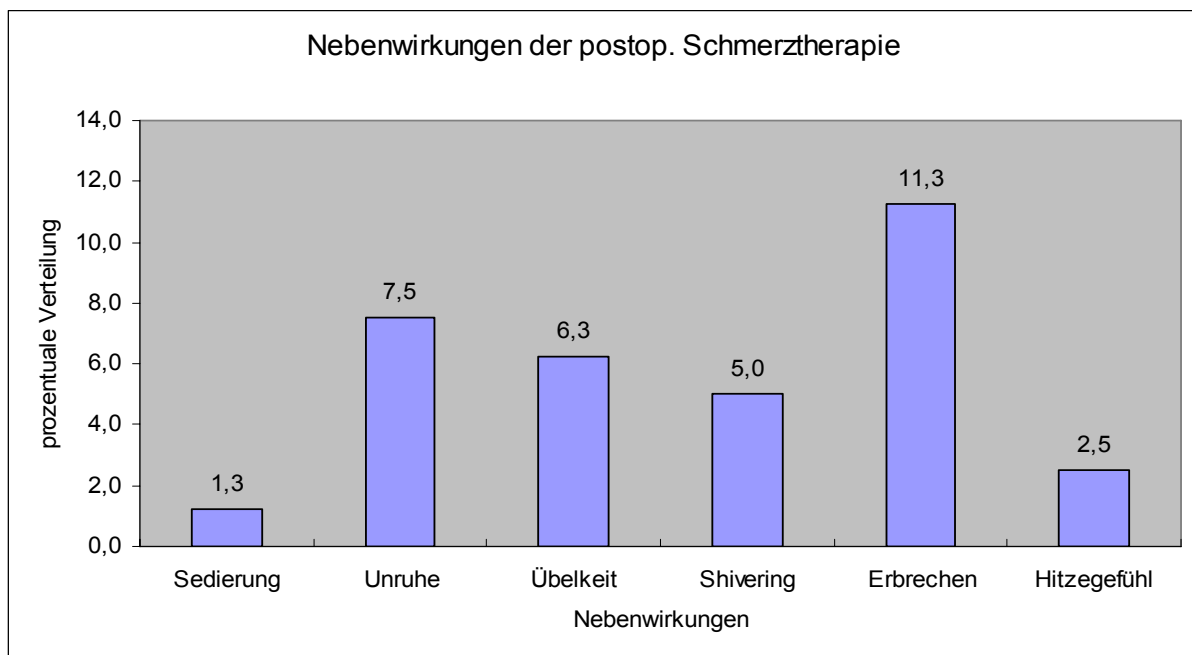


Diagramm 6: Nebenwirkungen der postoperativen Schmerztherapie mit Remifentanyl

Andere Autoren [1] berichten ebenfalls über die p. o. Anwendung von Remifentanyl in der Schmerztherapie auf der ITS. Bei diesen Patienten traten keine Nebenwirkungen wie Sedierung, Übelkeit, Erbrechen oder Urticaria auf. Andel et al [1] konnten bei 31 untersuchten Verbrennungspatienten keine opioidtypischen Nebenwirkungen bzw. Komplikationen nachweisen. In der Studie von Kessler et al [20] wird ein morphinähnliches Verträglichkeitsprofil beschrieben.

Angaben zur p. o. Schmerztherapie mit Remifentanyl bei Patienten mit Myasthenia gravis nach VATT, waren aus der zugänglichen Literatur nicht zu ermitteln.

4.6 Komplikationen und postoperative Morbidität

Die mittlere p. o. ITS-Verweildauer betrug unabhängig von der ASA- bzw. Osseman-Klassifikation 30,58 Stunden.

Die p. o. Komplikationen / Morbidität wurden hinsichtlich folgender Kriterien erfasst und bezüglich der neurologischen Klassifikation ausgewertet:

- Auftreten einer cholinergen Symptomatik (1,25 %)
- Auftreten einer myasthenen Symptomatik (7,5 %)
- Myasthene Krise (2,5 %)
- Reintubation unmittelbar postoperativ im OP (1,25 %)
- Beatmungstherapie auf der ITS (3,75 %)
- Pneumonie (2,5 %).

Alle diese Kriterien schlüsseln sich in der Summe auf 9 Patienten auf. Im Einzelnen trat bei einem Patienten (Ossermann IIb) eine cholinerge Symptomatik unter der Standardmedikation mit Pyridostigmin auf. Nach der Reduzierung der medikamentösen Einstellung konnte ein Rückgang der cholinergen Symptome beobachtet werden. Eine weitergehende intensivmedizinische Therapie war nicht erforderlich.

Vier Patienten (2 männlich, Ossermann I und IIb / 2 weiblich, Ossermann IIb) wiesen eine Verstärkung der bereits präoperativ bestehenden myasthenen Symptomatik und / oder das Auftreten neuer myasthener Symptome auf. Unter Erhöhung der therapeutischen Pyridostigmindosis kam es zum Rückgang der myasthenen Symptomatik.

Ein Patient der Ossermann-Klassifikation IIb erkrankte p. o. an einer Pneumonie. Unter einer entsprechenden antibiotischen Abschirmung und Atemtherapie kam es zum Abklingen der Infektion.

Drei Patienten wiesen p. o. eine Kombination verschiedener Komplikationsformen auf (2 weiblich / 1 männlich).

Eine Patientin (Ossermann IIa) zeigte unmittelbar nach Extubation eine massive Salivation und verstärkte myasthene Symptomatik (Schluckbeschwerden, fehlender Hustenstoß). Dies führte zu einer Ateminsuffizienz und machte eine Reintubation im OP erforderlich. Nach einer vierstündigen Beatmung auf der ITS konnte die Patientin bei suffizienter Spontanatmung extubiert werden.

Auf Grund einer Pneumonie traten bei einer anderen Patientin (Ossermann IIb) verstärkt myasthene Symptome auf, die im klinischen Verlauf trotz Optimierung der medikamentösen Therapie zu einer myasthenen Krise führten. Dies machte eine Beatmungstherapie erforderlich. Bei einem Patienten (Ossermann IIb) erforderte das Auftreten einer myasthenen Krise eine Beatmungstherapie auf der ITS.

Trotz einer Häufung der verschiedenen Komplikationsformen innerhalb der Ossermann-Klassifikation IIb, ist eine Signifikanz statistisch nicht nachweisbar.

In einer vergleichbaren Auswertung (59 Patienten) hinsichtlich p. o. Komplikationen nach VATT berichtete der Autor [44] über vier Fälle von Reintubation und Beatmung auf Grund von Atelektasen (6,8 %) sowie von zwei Fällen nicht näher bezeichneter Infektionen (3,4 %). Die mittlere ITS-Verweildauer wurde mit 24 Stunden angegeben.

Loscertales et al. [28] gaben bei 25 Patienten nach VATT eine ITS-Verweildauer unter 24 Stunden an. Die beschriebenen Komplikationen waren chirurgischer Art.

Ein erhöhtes Risiko für eine p. o. Nachbeatmung ermittelten Chevalley et al. [9] bei einer balancierten Anästhesie mit Inhalationsanästhetika, Opioiden und Muskelrelaxanzien. Generell lässt sich nach Meinung der Autoren aus dem Schweregrad der Myasthenie nicht die Wahrscheinlichkeit einer p. o. Nachbeatmung vorhersagen.

Vergleichbare Auswertungen / Daten aus der internationalen bzw. nationalen Literatur stehen nur in geringer Anzahl zur Verfügung.

4.7 Schlussfolgerungen

Ausgehend von den Ergebnissen dieser retrospektiven Auswertung können die erhobenen Hypothesen durch die gewonnenen Daten dieser Arbeit bestätigt werden.

Die TIVA mit Propofol, Remifentanyl und cis-Atracurium ist ein Narkoseverfahren, das die spezifischen Anforderungen der VATT erfüllt. Sie stellt ein hämodynamisch sicheres und stabiles Verfahren dar. Das nichtdepolarisierende Muskelrelaxans cis-Atracurium kann im Rahmen der TIVA eingesetzt werden. Allerdings ermöglicht der neurologische Schweregrad der Myasthenia gravis und die präoperative Pyridostigminindosis der Patienten keinen Rückschluss auf die erforderliche Dosierung an cis-Atracurium. Der individuelle Bedarf an cis-Atracurium beim Myastheniepatienten ist sehr variabel.

Der Einsatz dieser intravenösen Anästhetika ermöglicht eine frühzeitige Extubation und kurze intensivtherapeutische Verweildauer nach VATT.

Die kontinuierliche Infusion von Remifentanyl auf der ITS erweist sich als ein effizientes, hämodynamisch sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie nach VATT bei Myasthenia gravis.

Anästhesiologisches Management und das postoperative Schmerzkonzept stellen eine wichtige Voraussetzung für das geringe Auftreten von postoperativen Komplikationen im ausgewerteten Patientengut dar.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Patienten mit einer Myasthenia gravis stellen eine anästhesiologische Herausforderung dar. Der Einfluss volatiler und intravenöser Anästhetika auf die neuromuskuläre Endplatte kann postoperativ zu einer myasthenen Krise führen. Hierbei wird besonders der Einsatz nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien kontrovers diskutiert. Eine operative Therapiemöglichkeit der Myasthenie stellt die videoassistierte thorakoskopische Thymektomie, in ELV, dar. Die effiziente p. o. Schmerztherapie nach VATT bei Myasthenia gravis erweist sich in der klinischen Praxis als ein weiteres Problem. Der perioperative Verlauf bei VATT wurde bislang nicht umfassend untersucht.

Material und Methodik: Von Februar 2000 bis Dezember 2003 wurden 80 Patienten (20 m, 60 w, Alter 35 ± 13 Jahre) der Klinik für Allgemein- und Thoraxchirurgie des Oskar-Ziethen-Krankenhauses Berlin-Lichtenberg thorakoskopisch thymektomiert. Alle Patienten waren an einer Myasthenia gravis pseudoparalytica [medianer Ossermann-Schweregrad IIa (I-III)] erkrankt. Die TIVA zur VATT erfolgte unter kontinuierlicher Gabe von Propofol (Bolus $2,5 \pm 0,5$ mg/kg/KG, Infusion $5 \pm 0,7$ mg/kg/h), Remifentanil (Bolus $0,5$ - 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$, Infusion $0,25 \pm 0,04$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) und cis-Atracurium (Bolus 30 ± 13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$, Infusion $0,2 \pm 0,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Die p. o. Schmerztherapie auf der ITS wurde anhand der VAS/NAS kontinuierlich mit Remifentanil ($0,06 \pm 0,01$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) durchgeführt.

Ergebnisse: 79 von 80 Patienten konnten unmittelbar p. o. extubiert werden (Aufwachzeit 6 ± 3 min). Die Narkosedauer betrug 126 ± 24 min bei einer Operationszeit von 66 ± 21 min. Die mittlere Gesamtdosis an cis-Atracurium aller 80 Patienten betrug $0,05 \pm 0,025$ mg/kg/KG bei einer mittleren Intubationsdosis von $0,03 \pm 0,013$ mg/kg/KG. Der mittlere NAS-Wert unter kontinuierlicher Remifentanilgabe lag bei $2,0 \pm 0,6$. Die Nebenwirkungen des Remifentanils waren opioidtypisch. Die mittlere ITS-Verweildauer betrug $30,58$ Stunden unabhängig von der ASA- bzw. Ossermann-Klassifikation. Postoperative Komplikationen traten vor allem in der Ossermann-Klassifikation IIb auf. Es fanden sich allerdings keine geschlechtsspezifischen bzw. neurologisch signifikanten Häufungen. In 2 Fällen kam es zum Auftreten einer myasthenen Krise (2,5 %).

Schlussfolgerungen: Die TIVA mit Propofol, Remifentanil und cis-Atracurium ist ein hämodynamisch sicheres Narkoseverfahren zur VATT. Der Einsatz dieser intravenösen Anästhetika ermöglicht eine frühzeitige Extubation und kurze intensivtherapeutische Verweildauer mit einer geringen p. o. Komplikationsrate.

Neurologischer Schweregrad der Myasthenia gravis und präoperative Pyridostigminindosierung der Myastheniepatienten lassen keinen Rückschluss auf die erforderliche Dosis an cis-Atracurium zu. Der individuelle Bedarf an cis-Atracurium bei Myasthenia gravis ist sehr variabel.

Die kontinuierliche Gabe von Remifentanil erweist sich als ein effizientes, hämodynamisch sicheres und nebenwirkungsarmes Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie nach VATT bei Myasthenia gravis auf der ITS.

Literaturverzeichnis

1. Andel H, Felfernig M, Knabl J, Andel D, Kapral S, Zimpfer M: Erste Erfahrung mit der Langzeitanwendung von Remifentanyl auf der Intensivpflegestation für Brandverletzte. *Anästhesiologie & Intensivmedizin*. 41. 674-678 (2000)
2. Baraka A, Dajani A: Atracurium in myasthenics undergoing thymectomy. *Anesth. Analg.* 63. 1127-1130 (1984)
3. Baraka A: Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia*. 47. 217-219 (1992)
4. Baraka A, Siddik S, Kawkabani N: Cisatracurium in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Can. J. Anaesth.* 46. 779-782 (1999)
5. Baraka AS, Taha SK, Kawkabani NI: Neuromuscular interaction of sevoflurane-cisatracurium in a myasthenic patient. *Can. J. Anaesth.* 47. 562-565 (2000)
6. Blobner M, Mann R: Anästhesie bei Patienten mit Myasthenia gravis. *Anaesthesist*. 50. 484-493 (2001)
7. Bufler J, Pitz R, Czep M, Wick M, Franke C: Purified IgG from seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis reversibly blocks currents through nicotinic acetylcholine receptor channels. *Ann. Neurol.* 43. 458-464 (1998)
8. Buzello W, Noeldge G, Krieg N, Brobmann GF: Vecuronium for muscle relaxation in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology*. 64. 507-509 (1986)
9. Chevalley C, Spiliopoulos A, de Perrot M, Tschopp JM, Licker M: Perioperative medical management and outcome following thymectomy for myasthenia gravis. *Can. J. Anaesth.* 48. 446-451 (2001)
10. Diefenbach, C.: Neuromuskuläres Monitoring während Anästhesie und Operation. pp. 43-44. Urban & Schwarzenberg. München Wien Baltimore 1999.

11. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self, SG: Functional activities of autoantibodies to Azetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 307. 769-775 (1982)
12. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacokinetic of 1R-cis 1'R-cis Atracurium besylate (51W89) and Plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br. J. Anaesth.* 75. 431-435 (1995)
13. Egan TD, Minto CF, Hermann DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL: Remifentanil versus alfentanil. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology.* 84. 821-833 (1996)
14. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, Papatestas AE, Hubbard M: Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology.* 69. 760-763 (1988)
15. Grob D, Brunner NG, Namba T: The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 505. 472-549 (1981)
16. Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R, Cosi V eSF: Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur. J. Epidemiol.* 14. 703-709 (1998)
17. Hogue CW Jr, Itani MS, Martyn JA: Resistance to d-tubocurarine in lower motor neuron injury is related to increased azetylcholine receptors at the neuromuscular junction. *Anesthesiology.* 73. 703-709 (1990)
18. Hunter JM, Bell CF, Florence AM, Jones RS, Utting JE: Vecuronium in the myasthenic patient. *Anaesthesia.* 40. 848-853 (1985)
19. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR et al (1995) Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology.* 83. 968-975 (1995)
20. Kessler P, Chinachoti T, Van Der Berg P, Stanley A, Kirkham A: Remifentanil vs morphine for the provision of optimal sedation in ICU patients. *Intensive Care Medicine.* 27. 239 (2001)
21. Konstadt SN, Reich DL, Stanley TE, DE Perio M, Chuey C, Schwartzbach C, Abou-Donia M: A two-center comparison of the cardiovascular effects of Cisatracurium (Nimbex) and Vecuronium in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 81. 1010-1014 (1995)

22. Kox, W.J., C. Spies: Check-up Anästhesiologie. pp. 85-86. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York 2003.
23. Köhler, W., J.P. Sieb: Myasthenia gravis. pp. 58-60. Uni-Med-Verlag AG. Bremen London Boston 2003.
24. Köhler, W., J.P. Sieb: Myasthenia gravis. pp. 88-119. Uni-Med-Verlag AG. Bremen London Boston 2003.
25. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA: Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology*. 53. 26-30 (1980)
26. Li Z, Forester N, Vincent A: Modulation of acetylcholine receptor function in TE671 (rhabdomyosarcoma) cells by non-AChR ligands: possible relevance to seronegative myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol*. 64. 179-183 (1996)
27. Lien CA, Belmont MR, Abolas A, Eppich L: The cardiovascular effects and Histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*. 82. 1131-1138 (1995)
28. Loscertales J, Ayarra Jarne J, Congregado M, Arroyo Tristan A, Jimenez Merchan R, Giron Arjona JC, Arenas Linares C: Video-assisted thoracoscopic thymectomy for the treatment of myasthenia gravis. *Arch. Bronconeumol*. 40. 409-413 (2004)
29. Mann R, Blobner M: Neuromuskuläres Monitoring bei Myasthenia gravis. *Anaesthesist*. 49 (Suppl 1). S26-S28 (2000)
30. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Werner C: Preanesthetic train-of-four fade predicts the Atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*. 93. 346-350 (2000)
31. Marquardt J, Reuther P: Myasthenia gravis. Information für den Anaesthesisten und Notfallmediziner. *Anaesthesist*. 33. 207-211 (1984)
32. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Gattenlohner S, Nenninger R, Muller-Hermelink HK: Pathogenesis of myasthenia gravis. *Virchows. Arch*. 430. 355-364 (1997)

33. Nilsson E, Meretoja OA: Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology*. 73. 28-32 (1990)
34. Nilsson E, Muller K: Neuromuscular effects of isoflurane in patients with myasthenia gravis. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 34. 126-131 (1990)
35. Ossermann KE, Genkins G: Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt. Sinai J. Med.* 38. 497-537 (1971)
36. Paton WD, Waud DR: The margin of safety of neuromuskular transmission. *J. Physiol. Lond.* 191. 59-90 (1967)
37. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M: Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 71. 352-356 (2001)
38. Rossaint, R., Werner, C., B. Zwißler: *Die Anästhesiologie*. pp. 269-272. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York 2004.
39. Rossaint, R., Werner, C., B. Zwißler: *Die Anästhesiologie*. pp. 1001-1020. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York 2004.
40. Rossaint, R., Werner, C., B. Zwißler: *Die Anästhesiologie*. pp. 1388-1389. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg New York 2004.
41. Rowbottom SJ: Isoflurane for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth. Intensive Care*. 17. 444-447 (1989)
42. Ruiz-Neto PP, Halpern H, Cremonesi E: Rapid inhalation induction with halothane-nitrous oxide for myasthenic patients. *Can. J. Anaesth.* 41. 102-106 (1994)
43. Rückert JC, Walter M, Müller JM: Pulmonary function after thoracoscopic thymectomy versus sternotomy for myasthenia gravis. *Ann. Thorac. Surg.* 70. 1656-1661 (2000)
44. Rückert, J.C.: *Die Entwicklung der thorakoskopischen Thymektomie- Klinische und experimentelle Untersuchungen*. pp. 67-69. Habilitationsschrift. Humboldt-Universität zu Berlin 2003.

45. Rückert, J.C.: Die Entwicklung der thorakoskopischen Thymektomie- Klinische und experimentelle Untersuchungen. pp. 82-83. Habilitationsschrift. Humboldt-Universität zu Berlin 2003.
46. Smith CE, Donati F, Bevan DR: Cumulative dose-response curves for Atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can. J. Anaesth.* 36. 402-406 (1989)
47. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I: Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. *Neurology.* 48. 1253-1260 (1997)

Danksagung

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Th. Hachenberg, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg für die Überlassung dieses Themas und die Betreuung meiner Arbeit. Mein ganz besonderer Dank gilt für seine stetige Hilfestellung bei der Erstellung dieser Promotion. Des Weiteren bin ich für seine hilfreichen und konstruktiven Ratschläge bei der Bearbeitung dieses Themas und für sein ständiges Engagement sehr dankbar.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Gellert, Chefarzt der Klinik für Visceral- und Thoraxchirurgie des Oskar-Ziethen-Krankenhauses Berlin-Lichtenberg. Durch die von ihm durchgeführten Operationen wurde die vorliegende Arbeit erst ermöglicht. Weiterhin möchte ich ihm für die Überlassung des operativen Bildmaterials danken.

Ganz herzlich möchte ich Herrn Martin Reinhold für seine zuverlässige Unterstützung und Betreuung hinsichtlich der Bearbeitung und Auswertung der perioperativen Daten danken.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau G. Siebert, Fachbereich Biometrie der Humboldt-Universität zu Berlin, für die ausgezeichnete Betreuung in allen Fragen der statistischen Auswertung der vorliegenden Daten und die Einführung in das Statistikprogramm SPSS.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Totale intravenöse Anästhesie zur videoassistierten thorakoskopischen Thymektomie bei Myasthenia gravis

in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie (Direktor: Professor Dr. Dr. med. Th. Hachenberg) der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch

Herrn Professor Dr. Dr. med. Th. Hachenberg, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,

Frau G. Siebert, Fachbereich Biometrie der Humboldt-Universität zu Berlin und Herrn M. Reinhold, Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Oskar Ziethen-Krankenhauses Berlin-Lichtenberg

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 19.12.2005

Lebenslauf

Name Jörg Werner
Geburtsdatum 24. Juli 1962
Geburtsort Bad Schmiedeberg / Sachsen-Anhalt

Schulbildung

1969-1977 Polytechnische Oberschule Wolfen-Nord
1977-1981 Erweiterte Oberschule Wolfen

Berufsausbildung

1981-1982 Facharbeiter für Krankenpflege Zentrales Lazarett der NVA Bad Saarow

Studium

August 1982 Studium der Humanmedizin an der Militärmedizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
August 1988 Approbation

Berufstätigkeit

September 1988 Geschwaderarzt der NVA

Dezember 1989 Facharztausbildung an der Klinik für Anästhesiologie
bis und Intensivmedizin der Charité zu Berlin
Juli 1994 (Klinikdirektor Prof. Dr. M. Schädlich)

21. Juli 1994 Facharzt für Anästhesiologie

September 1994 Aufnahme der Tätigkeit als Facharzt an der Klinik für
Anästhesiologie und Intensivtherapie des Oskar-
Ziethen-Krankenhauses Berlin-Lichtenberg