

Aus der
Chirurgischen Klinik
am Carl - Thiem - Klinikum - Cottbus
(Chefarzt Prof. Dr. med. habil. I. Gastinger)
und der
Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
am Carl - Thiem - Klinikum - Cottbus
(Chefarzt Dr. med. G. Haring)
und dem
An - Institut für Qualitätssicherung in der operativen Medizin gGmbH
an der
Otto - von - Guericke - Universität Magdeburg
(Wiss. Leiter Prof. Dr. med. habil. H. Lippert und Prof. Dr. med. habil. I. Gastinger)

**DER EINFLUSS DES
RELAXIERUNGSGRADES
AUF DAS NEUROMONITORING DES
NERVUS LARYNGEUS RECURRENS**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.
(doctor medicinae)

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

vorgelegt von **Jörg Hussock**
aus **Cottbus**
Magdeburg **2003**

DOKUMENTATIONSBLATT

Bibliographische Beschreibung:

Hussock, Jörg

Der Einfluss des Relaxierungsgrades auf das intraoperative Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens.

- 2003. - 55 Bl. : 5 Tab., 9 Abb., 81 Literaturstellen

Kurzreferat:

Bei der Detektion des N. laryngeus recurrens (NLR) bietet die intraoperative Elektromyographie eine wichtige Hilfestellung. Diesbezüglich unklar ist die Einflussnahme der Muskelrelaxierung auf den Regelkreis.

In einer prospektiven Studie an 200 Patienten wurde der Einfluss des Relaxierungsgrades auf das Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens während Schilddrüsenoperationen im Zeitraum von September 1998 bis Mai 2001 unter balancierter Anästhesie mit Lachgas/ Sauerstoff/ Isofluran, Opiaten und einem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans untersucht. Zusätzlich zum Neuromonitoring des N. laryngeus recurrens erfolgte die graphische Darstellung und Auswertung der Reizantwortpotentiale des Erfolgsorgans M. vocalis. Unter ausreichender chirurgischer Relaxierung konnte bei allen Patienten ein guter elektromyographischer Kurvenverlauf nachgewiesen werden. Mit nachlassender neuromuskulärer Blockade war eine signifikante Zunahme der Reizantwortpotentiale zu verzeichnen. Zu jedem Zeitpunkt konnte das intraoperative Neuromonitoring des NLR gewährleistet werden.

Schlüsselwörter: Schilddrüsenchirurgie - intraoperatives Neuromonitoring - Nervus laryngeus recurrens - neuromuskuläre Blockade - nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung	5
1.1. Problemstellung	7
2. Material und Methode	9
2.1. Patienten	9
2.2. Anästhesie und Monitoring	10
2.2.1. Prämedikation	10
2.2.2. Anästhesieführung	10
2.2.3. Allgemeines Monitoring	11
2.2.4. Akzelerometrie	11
2.3. Biomathematische Methoden	15
3. Ergebnisse	16
3.1. Biometrische Daten der Patienten	16
3.2. Operationsindikationen und Operationsverfahren	17
3.3. Vorbetrachtungen	18
3.4. Summenaktionspotentiale	19
3.4.1. Gesamtpopulation	19
3.4.2. Patientengruppen	23
3.5. Anschlagszeit und klinische Wirkdauer im gesamten Patientenkollektiv	27
3.6. Postoperative Rekurrenspareserate im gesamten Patientenkollektiv	28
4. Diskussion	29
4.1. Physiologische Betrachtungen	30
4.2. Neuromuskuläre Blockaden durch Rocuroniumbromid	35
4.3. Intraoperatives Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens	39
5. Zusammenfassung	43
6. Literaturverzeichnis	45
7. Danksagung	53
8. Erklärung	54
9. Persönliche Daten	55

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body mass index
EMG	Elektromyographie
IONM	Intraoperatives Neuromonitoring
mVs	Millivoltsekunden
NLR	Nervus laryngeus recurrens
TOF	Train - of - four
Vol.%	Volumenprozent
µs	Mikrosekunde

1. Einführung

„Die Endlosigkeit des wissenschaftlichen Ringens sorgt unablässig dafür, dass dem forschenden Menscheng Geist seine beiden edelsten Antriebe erhalten bleiben und immer wieder von neuem angefaßt werden: die Begeisterung und die Ehrfurcht.“

MAX PLANCK (1858 – 1947), dt. Physiker, 1918 Nobelpreis.

Die wichtigste Komplikation in der Schilddrüsenchirurgie ist die operative Schädigung des Nervus laryngeus recurrens mit resultierender passagerer - oder permanenter Parese. Dabei kann der beidseitige Funktionsausfall eine lebensbedrohliche Komplikation darstellen [34]. Heute beschäftigen sich 2 - 3 % der Schadensersatzansprüche in der Chirurgie mit Verletzungen dieser Art [46]. Diesbezüglich liegen die Schadensersatzzahlungen zwischen 20000 - und 100000 DM [29]. In der Literatur findet man zur Häufigkeit von Rekurrensparesen unterschiedliche Angaben [42,52,55]. So wird eine Rate von 0,9 bis zu 12 % bei Resektionen einer benignen Struma [38,43,68,81] und mindestens 7 - 20 % für Schilddrüsenkarzinome sowie Rezidivstrumen beschrieben [21,24,30,32,61].

Nachdem lange Zeit eine kontroverse Diskussion über die Notwendigkeit einer intraoperativen Darstellung des NLR geführt wurde, gilt heute die Schonung des Nerven durch eine sichere Identifizierung als Standard in der Schilddrüsenchirurgie [1,25,70,71,72,79]. So wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie eine nichtskelettierende, die Nervendurchblutung erhaltende präparative Darstellung des Nerven empfohlen, wenn die Präparations - beziehungsweise Resektionsnähe zum möglichen Verlauf des Nerven eine Darstellung erforderlich macht [26]. Neben der systematischen, atraumatischen Präparation des NLR stand in den letzten drei Jahrzehnten die Suche nach einem geeigneten Verfahren der intraoperativen Identifizierung durch Monitoring immer wieder im Mittelpunkt des

wissenschaftlichen Interesses, ohne dass sich eine Methode durchsetzen konnte [51,65,73]. So hatte Shedd schon 1966 Druckänderungen in einem Ballon zwischen den Stimmlippen gemessen. Rasmussen leitete 1967, über translaryngeal in die Stimmlippen eingestochene mono - oder bipolare Nadelelektroden, Muskelpotentiale am M. vocalis ab. Flisberg untersuchte 1969 transligamentär abgeleitete Muskelpotentiale [19]. Kratz führte 1973 permanente intraoperative Laryngoskopien durch. Tschopp et. al. beschrieb 1994 das Einsetzen von Nadelelektroden in die Stimmlippen nach erfolgter Intubation über die direkte Laryngoskopie [76].

Lamadè et. al. realisierten 1996 tierexperimentell die EMG - Ableitung durch ein Doppellballonsystem eines Endotrachealtubus, wobei die ableitenden Streifenelektroden direkt an den Stimmlippen lagen [46]. Die gleichen Autoren stellten schließlich 1997 eine Weiterentwicklung des Doppellballonsystems mit proximaler Ableitelektrode und distaler Stimulationselektrode vor [45]. Dieses System gewährleistet durch permanente Stimulation des NLR eine kontinuierliche Überwachung mittels Ableitung der Summenaktionspotentiale [44].

In den letzten Jahren wurde, in Anlehnung an das elektromyographische Monitoring potentiell gefährdeter Nerven während neurochirurgischer Eingriffe, ein Nervenstimulator entwickelt, mit dem die Identifizierung und der intraoperative Funktionsnachweis des NLR im Routinebetrieb möglich wird [31,33]. In der Chirurgischen Klinik des Carl - Thiem - Klinikums - Cottbus findet ein intraoperatives Monitoring des NLR durch gezielte Elektrostimulation des Nerven unter gleichzeitiger Ableitung der EMG - Potentiale des M.vocalis Anwendung. Besonderes Augenmerk kommt dabei der Narkoseführung zu.

1.1. Problemstellung

Die Schilddrüsenchirurgie ist fester Bestandteil in fast jeder chirurgischen Abteilung. Ausgenommen sind Eingriffe an Patienten mit erhöhter operationsbedingter Morbidität, insbesondere bei Rezidivoperationen, sowie erhöhtem Risiko bezüglich Vorerkrankungen oder vorhersehbarer Intubationsprobleme. Dieses Patientengut wird häufig Schwerpunktkrankenhäusern zur weiteren Diagnostik und Therapie zugeführt. Aus anästhesiologischer Sicht ist gerade bei diesen Patienten erhöhte Sorgfalt betreff Narkosemanagement und präoperativer Vorbereitung geboten. Dabei werden jegliche Operationen an der Schilddrüse und der paratrachealen Region in der Regel als Intubationsnarkose, unter balancierter Anästhesie, ausgeführt. Eine rasche und schonende Intubation ohne die Notwendigkeit einer minutenlangen Maskenbeatmung unter Verwendung eines möglichst nebenwirkungsarmen, nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans ist hierbei wünschenswert.

Diesbezüglich gehört Rocuroniumbromid heute zu den am häufigsten verwendeten Muskelrelaxanzien. Auch in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie des Carl - Thiem - Klinikums - Cottbus hat sich Rocuroniumbromid (Esmeron[®]) vielfach bewährt und wird während der balancierten Anästhesie zu Schilddrüsenoperationen eingesetzt. Um die guten Eigenschaften von Rocuroniumbromid bestmöglich auszuschöpfen und in Anbetracht der zu erwartenden Narkosedauer während Schilddrüsenoperationen erschien es sinnvoll, die Wirkung der dreifachen ED₉₅ (effektive Dosis, die eine 95 %ige neuromuskuläre Blockade bewirkt) von Rocuroniumbromid (0,9 mg/kg KG) zu nutzen.

Aufgrund der Methodik des, in der Chirurgischen Klinik des Carl - Thiem - Klinikums - Cottbus verwendeten intraoperativen Neuromonitoring (IONM) in der Strumachirurgie ist von Seiten der Narkoseführung eine negative Beeinflussung der Summenaktionspotentiale des M. vocalis denkbar. Fehlende SAP sind Ausdruck einer permanenten oder passageren Rekurrensparese.

Bei intaktem Reizleitungssystem könnte die neuromuskuläre Blockade des M. vocalis somit zu falsch negativen Ergebnissen führen. In diesem Zusammenhang verwies Kienast et. al. [36] auf die Bedeutung einer adäquaten Anästhesie und die Gefahr der zu tiefen muskulären Blockade im Rahmen des IONM. Speziell empfiehlt der Hersteller des von uns verwendeten Nervstimulators „Neurosign 100“ (Firma inomed GmbH, Teningen) eine relaxansfreie Narkose. Die vorliegende Arbeit soll den Einfluss des Relaxierungsgrades auf die Summenaktionspotentiale des M.vocalis und somit das intraoperative Neuromonitoring des NLR klären. Es soll die Hypothese überprüft werden, ob zum IONM des NLR eine relaxansfreie Narkose notwendig ist.

2. Material und Methode

2.1. Patienten

Nach schriftlichem Einverständnis wurden 200 Patienten im Alter zwischen 16 und 76 Jahren mit gegebener Indikation zur elektiven Thyreoidektomie oder Strumaresektion in dieser prospektiven Studie untersucht. Als Einschlusskriterien galten die ASA - Klassen I - III und ein BMI zwischen 19 und 41 kg/m². Bezüglich des Body mass index erfolgte die Unterscheidung in fünf Patientengruppen wie folgt:

- Gruppe 1 - **Normal** - BMI 20 - 25 kg/m²
- Gruppe 2 - **Adipositas Stufe I** - BMI > 25 - 30 kg/m²
- Gruppe 3 - **Adipositas Stufe II** - BMI > 30 - 40 kg/m²
- Gruppe 4 - **Adipositas Stufe III** - BMI > 40 kg/m²
- Gruppe 5 - **unter Normal** - BMI < 20 kg/m².

Der Untersuchungszeitraum lag zwischen September 1998 und Mai 2001. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Unverträglichkeiten gegenüber in der Studie verwendeten Medikamenten, Patienten mit neurologischen - oder neuromuskulären Vorerkrankungen sowie Patienten mit Leber - oder Niereninsuffizienz.

Alle Patienten sind präoperativ und postoperativ (zwischen 2. und 4. p.o. Tag) durch einen Facharzt für Hals - Nasen - Ohren - Krankheiten laryngoskopiert worden. Im Falle einer postoperativen Rekurrensparese erfolgte über vier bis neun Monate nach der Operation eine HNO - ärztliche Nachsorge.

2.2. Anästhesie und Monitoring

2.2.1. Prämedikation

Alle Patienten wurden jeweils am OP - Vortag 20.00 Uhr mit 25 - 50 mg Dikaliumchlorazepat und am OP - Tag 07.00 Uhr mit 25 mg Dikaliumchlorazepat per os prämediziert.

2.2.2. Anästhesieführung

Im Rahmen einer balancierten Anästhesie erfolgte nach Narkoseeinleitung mit 3 µg/kg KG Fentanyl und 0,3 mg/kg KG Etomidat die Beatmung der Patienten mit 100% Sauerstoff über eine Maske, wobei der endexpiratorische CO₂ - Partialdruck zwischen 35 und 40 mmHg konstant gehalten wurde. Unter Maskenbeatmung wurde mit der Überwachung der neuromuskulären Blockade mittels „TOF - GUARD“ (Firma Organon Teknika, Belgien) begonnen.

Um Bewegungsartefakte auszuschließen, war die entsprechende Hand auf einer Schaumstoffunterlage immobilisiert worden. Während des Untersuchungszeitraumes wurde die periphere Hauttemperatur durch entsprechende Wärmematten konstant über 32° C gehalten. Mit Stabilisierung des Messsignals bekamen alle Patienten 0,9 mg/kg KG Rocuroniumbromid intravenös injiziert. Nach Erreichen der maximalen neuromuskulären Blockade erfolgte die orotracheale Intubation und Fortführung der Narkose mit volumenkontrollierter Normoventilation eines Lachgas - Sauerstoff - Gasgemisches (2:1) unter Zusatz des Inhalationsanästhetikums Isofluran in einer endexpiratorischen Konzentration von 0,3 - 0,6 Vol.% und einer bedarfsgerechten Fentanylgabe.

2.2.3. Allgemeines Monitoring

Alle Patienten wurden einem standardisierten intraoperativen Monitoring unterzogen. Dieses beinhaltete: EKG, nichtinvasiven Blutdruck, Pulsoxymetrie, Hauttemperatur über dem Musculus adductor pollicis sowie die physikalischen Atemparameter einschließlich der kontinuierlichen Messung von endexpiratorischer Kohlendioxidkonzentration und endexpiratorischer Konzentration des volatilen Anästhetikums Isofluran.

2.2.4. Akzelerometrie

Für die quantitative Überwachung der neuromuskulären Transmission hat sich im klinischen Alltag die Akzelerometrie durchgesetzt. Sie beruht auf dem zweiten Newton - Gesetz ($\text{Kraft} = \text{Masse} \times \text{Beschleunigung}$) und misst nach supramaximaler Stimulation des Nervus ulnaris die der Stimulation proportionalen Akzelerationsbewegung des Daumens. Hierzu fand ein miniaturisierter Transducer Anwendung, der auf Basis piezoelektrischer Effekte arbeitet und an der Endphalanx des Daumens befestigt war.

In der vorliegenden Studie kam die Akzelerometrie ebenfalls zur Anwendung. Die Registrierung der neuromuskulären Funktion erfolgte mittels TOF – GUARD[®] Überwachungsmonitor (Firma Organon Teknika, Belgien). Um eine artefaktfreie Aufzeichnung zu gewährleisten wurde die entsprechende Hand so fixiert, dass dem Daumen eine freie Bewegung in horizontaler Richtung möglich war. Als Stimulationsmuster wurde die Train - of - four - Stimulation (TOF), von Ali 1970 erstmals in die Anästhesie eingeführt, verwandt. Hierbei handelt es sich um vier supramaximale Einzelreize von 2 Hz im Abstand von 0,5 Sekunden, die jeweils nach 15 Sekunden wiederholt werden und die Reizdauer von 0,2 Millisekunden nicht

überschreiten sollten. Ein wesentlicher Vorteil des TOF ist, dass kein Eichwert für die Messung notwendig wird.

Die Einschätzung der intraoperativen neuromuskulären Blockade stützt sich auf die Anzahl der zu beobachteten Reizantworten. Verschwindet zu Beginn der Blockade die vierte TOF - Antwort, so beträgt die Höhe der ersten Zuckung (T_1) im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Relaxierung noch 25 %, verschwindet die dritte Zuckung liegt T_1 bei 20 %, verschwindet die zweite Zuckung ist T_1 10 % und verschwindet schließlich auch die erste Zuckung liegt eine 100 %ige neuromuskuläre Blockade vor (T_1 0 %). Die Stärke der neuromuskulären Blockade wird durch den Twitch (TW %) charakterisiert. Dieser kennzeichnet die Zuckungshöhe von T_1 bezüglich des Ausgangswertes. So entspricht ein Twitch von 0 % einer im TOF GUARD[®] gemessenen 100 %igen neuromuskulären Blockade. Mit Erscheinen aller vier Reizantworten im TOF beschreibt die TOF - Ratio (Verhältnis des vierten Einzelreizes zum ersten Einzelreiz) das Ausmaß der neuromuskulären Erholung. Nach der initialen chirurgischen Präparationsphase und der damit verbundenen rückläufigen neuromuskulären Blockade wurden 55 Patienten (w/m, 39/16) zum Zeitpunkt einer 25 %igen Erholung von T_1 im TOF (TW 25 %) mit 0,15 mg/kg KG Rocuroniumbromid nachrelaxiert, um eine Messung der Summenaktionspotentiale des M. vocalis unter den verschiedenen Relaxationsgraden durchführen zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Muskelpotentiale des Musculus vocalis als Reizantwortpotentiale bezüglich unterschiedlicher Relaxierungsgrade gemessen. Dazu fand eine akustische und graphische Darstellung der EMG - Signale bei 100 %iger (TW 0 %), 95 %iger (TW 5 %), 90 %iger (TW 10 %), 85 %iger (TW 15 %), 80 %iger (TW 20 %) und 75 %iger (TW 25 %) Relaxierung statt.

2.2.5. Intraoperatives Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens

2.2.5.1. Operatives Vorgehen

Nach Präparation der praelaryngealen Region und des Lobus pyramidalis erfolgte die Darstellung des Ligamentum cricothyreoideum. Darauf folgte die Durchtrennung des Isthmus und vorsichtige Freilegung der Tracheavorderwand. Mit der Präparation des oberen Poles und der schilddrüsennahen Durchtrennung der oberen Polgefäße wurde der Seitenlappen mobilisiert, die seitlichen Kapselvenen ligiert und anschließend durchtrennt. Im Anschluss kam es zur Eröffnung der Gefäßnervenscheide mit Darstellung des Nervus vagus und Initialisierung des Regelkreises im Rahmen des IONM.

2.2.5.2. Intraoperative Überwachung – NEUROSIGN 100

Am Unterrand des Schildknorpels wurde die bipolare Nadelelektrode von der Mittellinie aus durch das Ligamentum conicum nach latero - cranial in den gleichseitigen Musculus vocalis vorgeschoben, den man etwa in einer Tiefe von 1,5 cm erreicht. Die Platzierung der Neutralelektrode erfolgte im oberen Haut - Platysma - Lappen. Beide Elektroden wurden über ein sterilisiertes Kabel aus dem Operationsfeld heraus zum Vorverstärker geführt, welcher am Nervmonitor Neurosign 100[®] (Fa. Magstim Ltd, Carmartheshire, UK; Vertrieb Inomed GmbH, Teningen) angeschlossen war (Abbildung.1). Dieser wandelte das EMG - Signal des Musculus vocalis in akustische Signale um und bildet parallel dazu das Signal auf einem Balkendisplay ab. Der integrierte Nervstimulator ermöglichte über sterilisierbare Stimulationssonden die bipolare Reizung des NLR oder des Nervus vagus mit einer Frequenz von 3 Hz und einer Stromstärke von 3 mA als Rechteckimpuls (200 µs).

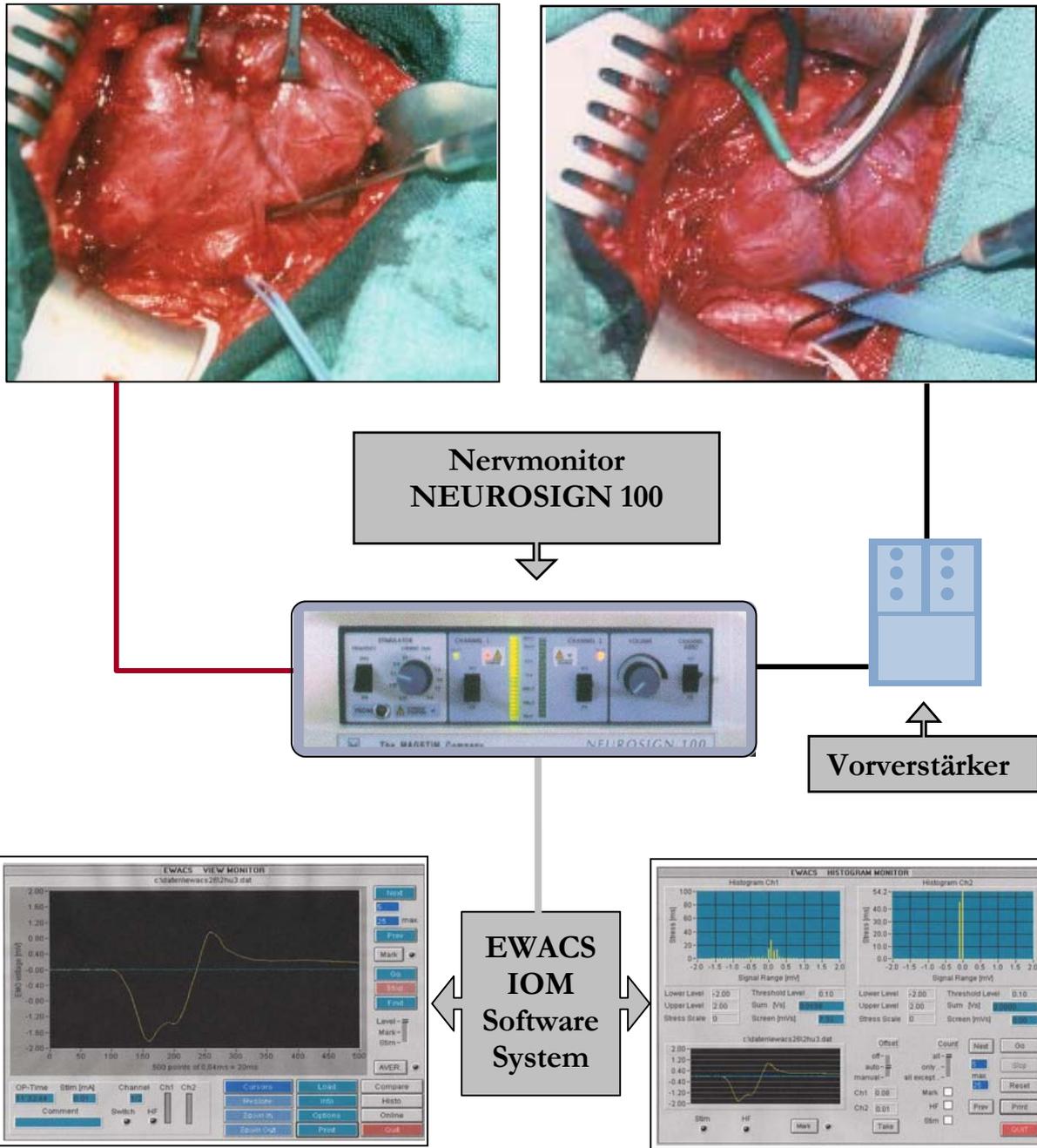


Abbildung 1. Versuchsaufbau. Neurosign 100 mit integriertem EWACS IOM Software System.

Die fortgeleiteten und über die Nadelelektroden im Zielorgan empfangenen Impulse wurden als Klicken akustisch dargestellt. Bei schlechter Platzierung der Nadelelektroden oder die Messung beeinflussenden Artefakten wird durch eine Warnanzeige auf der Funktionstafel des Gerätes ein optisches Signal aktiviert. Zusätzlich konnte mit dem integrierten EWACS IOM Software System die graphische Darstellung und Verarbeitung der Reizantwortpotentiale des Musculus vocalis gewährleistet werden (Abbildung 1). Aufgezeichnet wurden Summenaktionspotentiale ab einer Größe von 0,05 mVs.

2.3. Biomathematische Methoden

Die demographischen Daten und der Verlauf des Neuromonitorings des M. vocalis wurden für die Gesamtpopulation sowie in den einzelnen Gruppen mit dem Student - t - Test für gepaarte Stichproben verglichen. Für die Betrachtung der Gruppen untereinander kam der U - Test nach Mann - Whitney zur Anwendung. Die Normalverteilung der Gruppen in Bezug auf Alter, Größe und Gewicht wurde nach Kolmogorov - Smirnov geprüft. Die Ergebnisse sind als Mittelwerte mit Standardabweichung ($MW \pm SD$) dargestellt. Signifikante Unterschiede sind ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger/gleich 5 % ($p \leq 0,05$) gekennzeichnet.

3. Ergebnisse

3.1. Biometrische Daten der Patienten

In die Studie wurden 200 Patienten beiderlei Geschlechts einbezogen (Tabelle 1). Das Patientenkollektiv war in Alter, Größe und Gewicht normal verteilt. Bezüglich des BMI wurden 5 Patientengruppen gebildet (Tabelle 2).

Tabelle 1. Biometrische Daten der Patienten. MW \pm SD

n	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahren)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m²)
200	44/156	53 \pm 13,6	166,8 \pm 8,3	78 \pm 13,9	28 \pm 4,4

Tabelle 2. Verteilung der Patienten in den einzelnen Gruppen. BMI in kg/m²

Gruppe	1	2	3	4	5
	Normal 20 - 25	Adipositas Stufe I > 25 - 30	Adipositas Stufe II > 30 - 40	Adipositas Stufe III > 40	< 20
n	53	84	59	1	3

3.2. Operationsindikationen und Operationsverfahren

Im vorliegenden Patientengut kam es zu 174 Erstoperationen wegen benigner Struma (334 „nerves at risk“), 14 Rezidiveingriffen (22 „nerves at risk“) und 12 Resektionen einer Struma maligna (21 „nerves at risk“). Insgesamt standen 177 beidseitigen Resektionen 23 einseitige Resektionen gegenüber. Im Patientenkollektiv wiesen laborchemisch 72,5 % (n = 145) eine euthyreote Stoffwechsellaage auf. Bei 27,5 % (n = 55) wurde eine präoperativ nachgewiesene Hyperthyreose durch thyreostatische Therapie kompensiert, so dass der Eingriff unter euthyreoten Bedingungen stattfand. Unter den resultierenden 377 resezierten Schilddrüsenlappen war mit 87 % (n = 328) die subtotale Resektion die am häufigsten angewandte Operationsmethode. In 8,8 % der Fälle (n = 33) wurde eine selektive Resektion (Enukleationen einschließlich Isthmusresektionen) vorgenommen. Hemi - bzw. Thyreoidektomien hatten einen geringen Anteil von 1,3 % (n = 5) und 2,9 % (n = 11).

3.3. Vorbetrachtungen

Bei allen Patienten führte die Applikation der Initialdosis des Muskelrelaxans zu einer vollständigen Blockade der neuromuskulären Übertragung mit einer Unterdrückung der Zuckungshöhe von T_1 auf 0 %. Dabei betrug die Initialdosis in allen Patientengruppen 1 - 5 jeweils 0,9 mg/kg KG Rocuroniumbromid.

Mittels Nervenmonitor Neurosign 100[®] konnte bei allen Patienten die Identifizierung und der Funktionsnachweis des NLR oder Nervus vagus gesichert werden. Zu jedem Zeitpunkt gelang die Ableitung von Summenaktionspotentialen des M.vocalis in Form von akustischen Signalen und zusätzlicher graphischer Darstellung als Nachweis der Intaktheit des Reizleitungssystems. Unterschiedlich starke Reizantworten konnten über das EWACS EMG Software System[®] entsprechend der Relaxationsgrade aufgezeichnet werden.

3.4. Summenaktionspotentiale

Die Aufzeichnung und Auswertung der Summenaktionspotentiale wurde mit dem EWACS EMG Software System[®] durchgeführt. Mit diesem System wird die Größe der Summenaktionspotentiale des M. vocalis durch die Fläche unter dem elektromyographischen Kurvenverlauf in Millivoltsekunden (mVs) charakterisiert.

3.4.1. Gesamtpopulation

Die vorliegenden Daten zeigen innerhalb der gesamten Patientenpopulation eine Zunahme der Summenaktionspotentiale mit abnehmender neuromuskulärer Blockade (Tabelle 3). Zum Zeitpunkt TW 0 % wurde mit $1,27 \pm 1,02$ mVs ein stark abgeschwächtes Summenaktionspotentiale des M. vocalis gemessen. Mit dem Erreichen von TW 10 % konnten jedoch gute graphische Darstellungen des elektromyographischen Kurvenverlaufes mittels EWACS EMG Software System[®] nachgewiesen werden.

Tabelle 3. Summenaktionspotentiale des M. vocalis der gesamten Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Relaxationsgrad. MW \pm SD

Twitch TW (%)	0	5	10	15	20	25	30
SAP (mVs)	1,27 \pm 1,02	1,92 \pm 1,5	2,68 \pm 2,09	3,51 \pm 2,88	4,18 \pm 3,2	5,08 \pm 3,78	5,55 \pm 4,09

Der Vergleich zwischen den einzelnen Relaxationsgraden zeigt signifikante Unterschiede (Abbildung 2). Bei Auftreten der zweiten Reizantwort (T_2) im TOF und somit einer 10 %igen Erholung von T_1 (TW 10%) betrug das Summenaktionspotential $2,68 \pm 2,09$ mVs ($p < 0,001$). Mit Erscheinen der vierten Reizantwort (T_4) und damit verbundenen 25 %igen Erholung von T_1 (TW 25%) erhöhte sich das Summenaktionspotential auf $5,08 \pm 3,78$ mVs ($p < 0,001$).

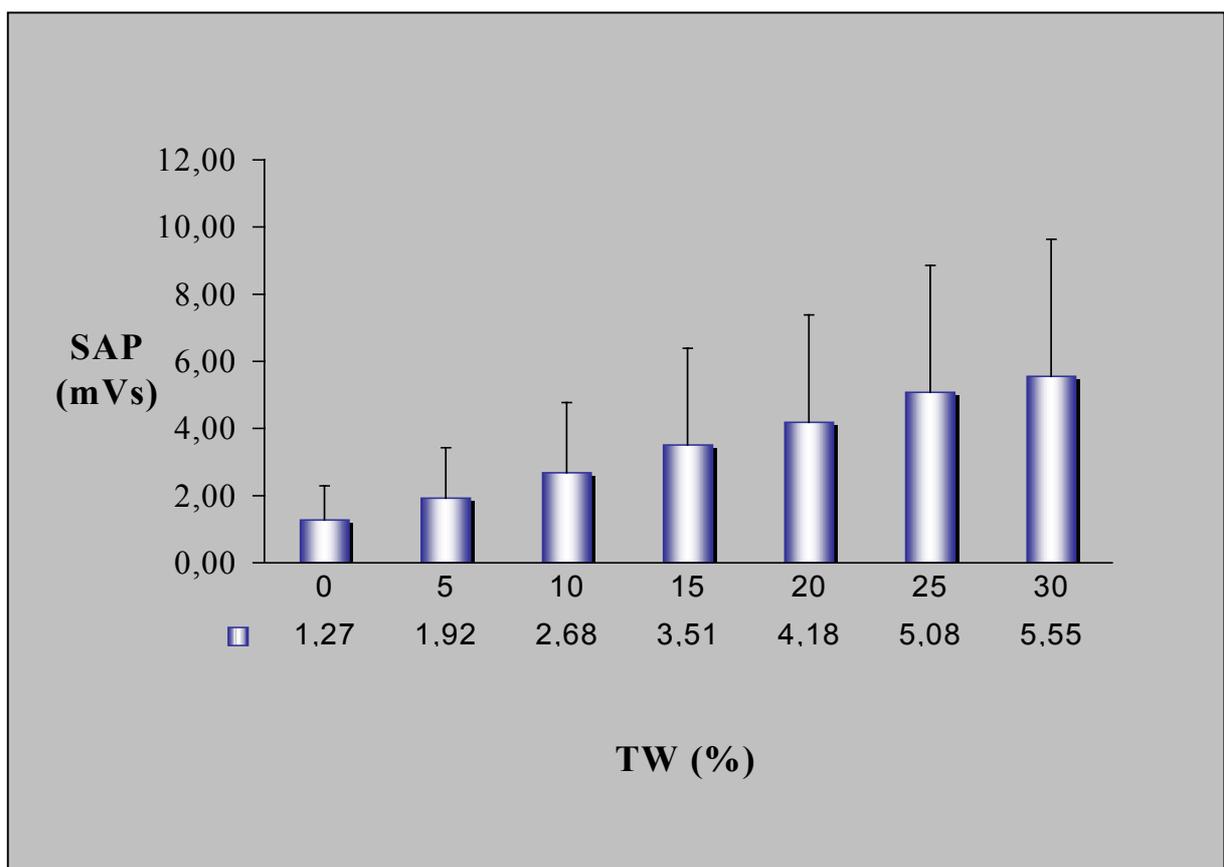


Abbildung 2. Summenaktionspotentiale des M. vocalis der gesamten Patientenpopulation. Summenaktionspotentiale bei verschiedenen Relaxationsgraden. MW \pm SD

Die Gegenüberstellung der einzelnen Relaxationsgrade mit TW 0 % verdeutlicht die Zunahme des Reizantwortpotentials unter nachlassender Relaxierung noch eindrucksvoller (Abbildung 3).

So kam es im Verlauf der neuromuskulären Blockade von 0 TW % auf 5 TW % zu einer Zunahme des Summenaktionspotentials um 51 %, von 0 TW % auf 10 TW % um 111 %, von 0 TW % auf 15 TW % um 176 %, von 0 TW % auf 20 TW % um 229 %, von 0 TW % auf 25 TW % um 300 % und von 0 TW % auf 30 TW % um 337 % ($p < 0,001$).

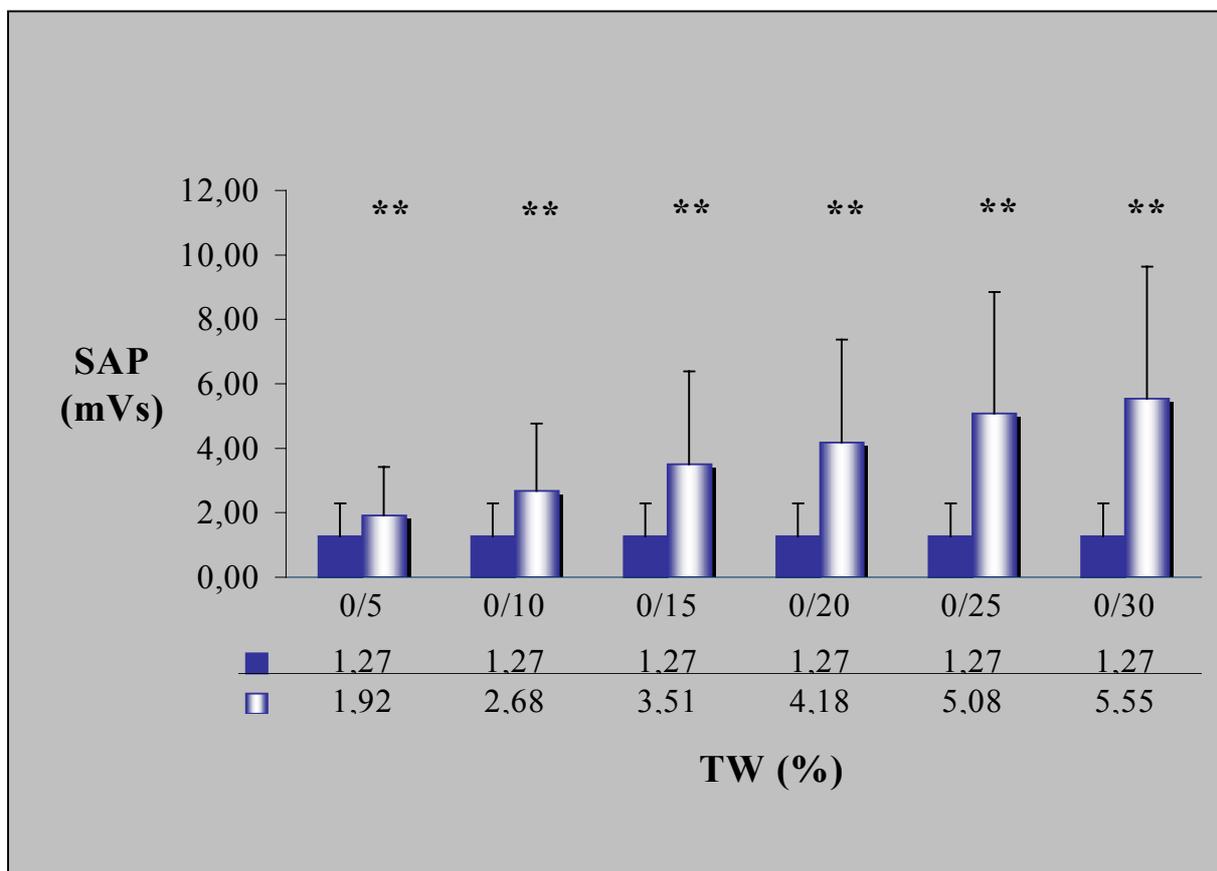


Abbildung 3. Summenaktionspotentiale des M. vocalis der gesamten Patientenpopulation. Summenaktionspotentiale in verschiedenen Relaxationsgraden im Vergleich zum Summenaktionspotential bei TW 0%.

MW ± SD ** $p < 0,001$

Während abnehmender neuromuskulärer Blockade wurden im Vergleich von einem zum anderen Relaxationsgrad ebenfalls signifikante Unterschiede aufgezeichnet. (Abbildung 4)

So konnte von 0 auf 5 TW % ein 51 %iger, von 5 auf 10 TW % ein 40 %iger, von 10 auf 15 TW % ein 31 %iger, von 15 auf 20 TW % ein 19 %iger, von 20 auf 25 TW % ein 22 %iger und von 25 auf 30 TW % ein 9 %iger Anstieg des Reizantwortpotentials dargestellt werden.

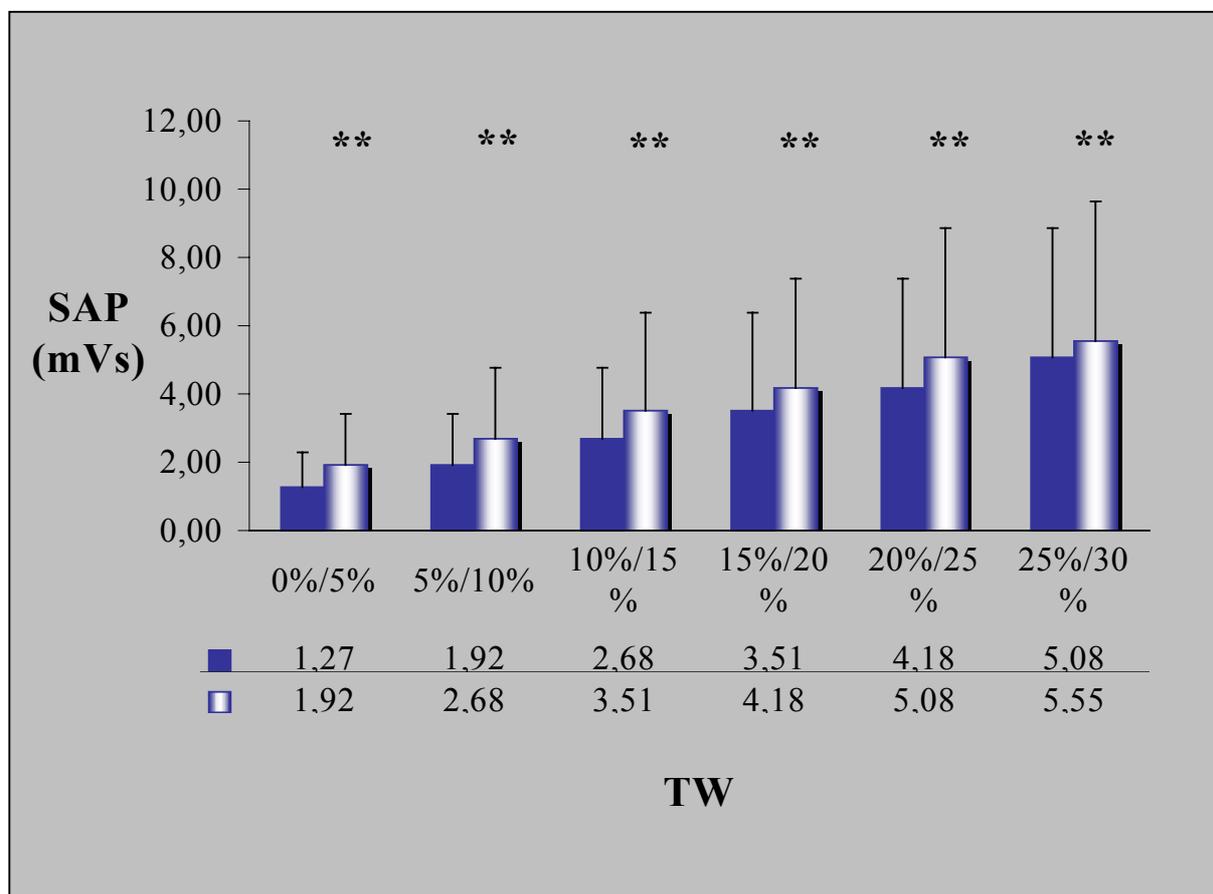


Abbildung 4. Summenaktionspotentiale des M. vocalis der gesamten Patientenpopulation. Vergleich von Relaxationsgrad zu Relaxationsgrad.
MW ± SD **p < 0,001

3.4.2. Patientengruppen

Die Situation in den einzelnen unterschiedenen Gewichtsgruppen zeigt Tabelle 4. Wegen zu geringer Patientenzahlen (Tabelle 2) konnten die Gruppen 4 und 5 nicht in die Betrachtung integriert werden.

Tabelle 4. Summenaktionspotentiale des M. vocalis in den einzelnen Patientengruppen. Vergleich zwischen unterschiedlichen Relaxationsgraden. MW \pm SD

SAP (mVs)	Twitch TW (%)						
	0	5	10	15	20	25	30
Gruppe 1 Normal n = 53	1,36 \pm 1,1	1,89 \pm 1,43	2,52 \pm 1,57	3,47 \pm 2,24	4,3 \pm 3,27	4,94 \pm 3,51	5,36 \pm 3,6
Gruppe 2 Adipositas Stufe I n = 84	1,27 \pm 0,99	1,92 \pm 1,3	2,85 \pm 2,16	3,61 \pm 3,17	4,14 \pm 3,2	5,36 \pm 4,18	5,77 \pm 4,46
Gruppe 3 Adipositas Stufe II n = 59	1,16 \pm 0,95	1,95 \pm 1,8	2,61 \pm 2,4	3,45 \pm 3,03	4,18 \pm 3,22	4,84 \pm 3,45	5,44 \pm 3,99

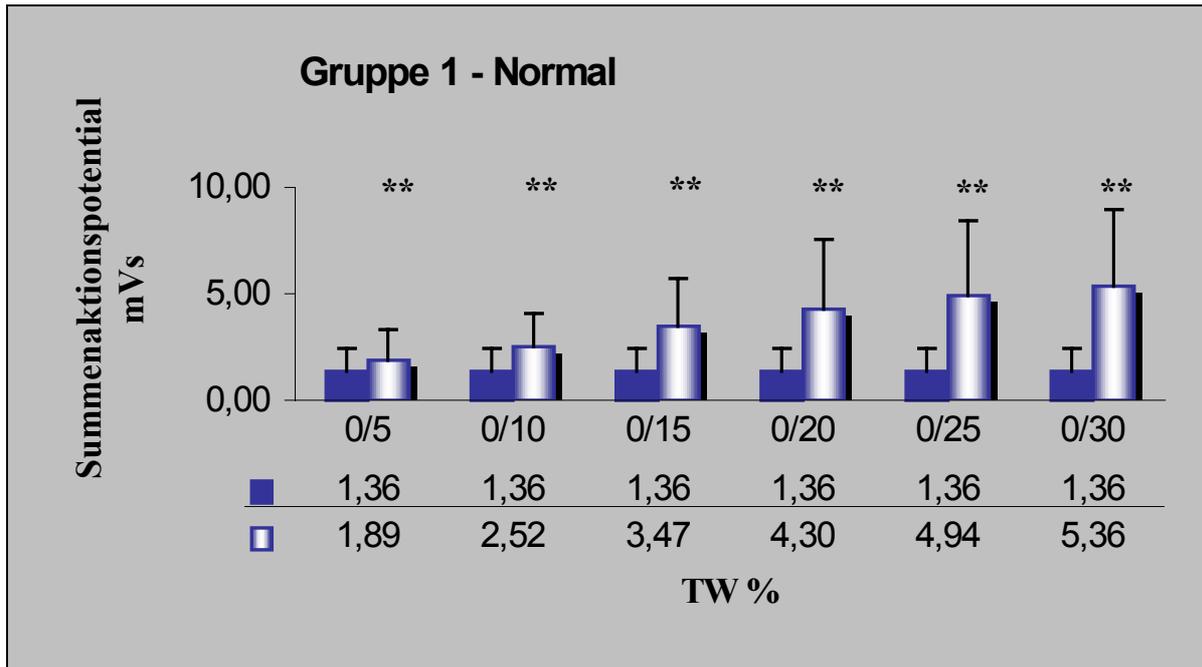


Abbildung 5. Summenaktionspotentiale des M. vocalis in Gruppe 1. Vergleich von TW 0 % mit unterschiedlichen Relaxationsgraden.
 MW \pm SD **p \leq 0,001

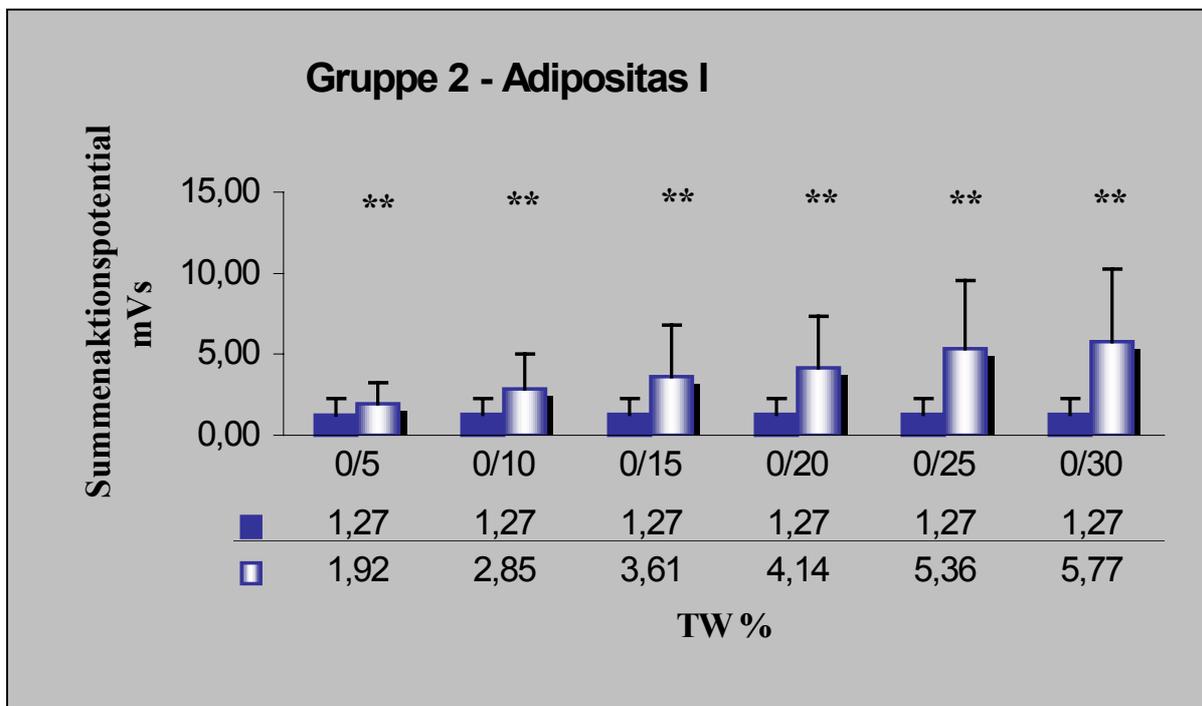


Abbildung 6. Summenaktionspotentiale des M. vocalis in Gruppe 2. Vergleich von TW 0 % mit unterschiedlichen Relaxationsgraden.
 MW \pm SD **p \leq 0,001

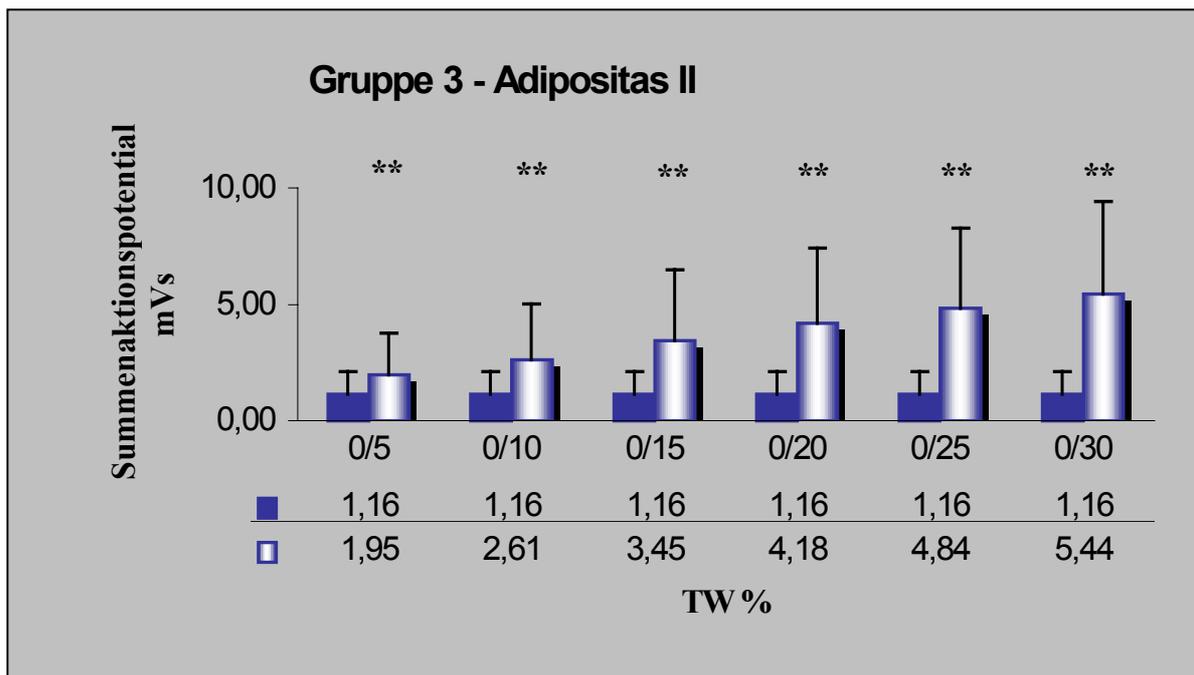


Abbildung 7. Summenaktionspotentiale des M. vocalis in Gruppe 3. Vergleich von TW 0 % mit unterschiedlichen Relaxationsgraden.

MW \pm SD **p \leq 0,001

Die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen spiegeln die Verhältnisse der Gesamtpopulation wieder. Mit abnehmender neuromuskulärer Blockade kam es entsprechend zu einem signifikanten Anstieg der Summenaktionspotentiale (Abbildung 5,6,7) in allen Gruppen. Dabei wurden zwischen den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede sichtbar. Somit konnten keine gewichtsbezogenen Veränderungen dargestellt werden (Abbildung 8,9).

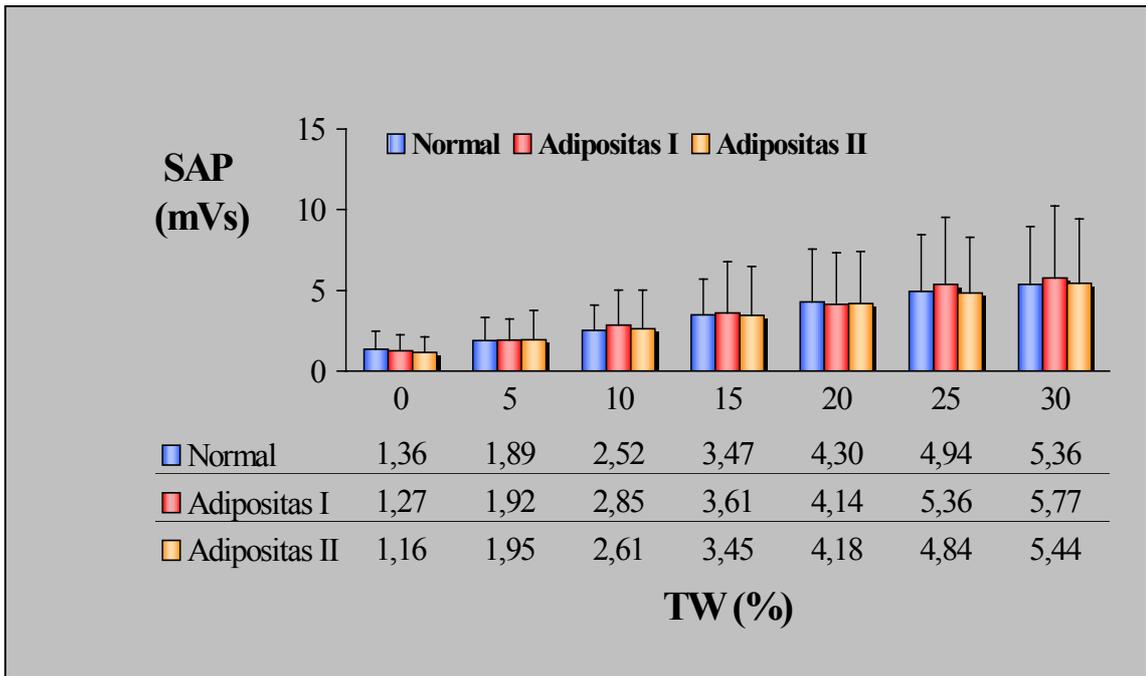


Abbildung 8. Summenaktionspotentiale des M. vocalis.
 Vergleich unterschiedlicher Relaxationsgrade zwischen den Gruppen 1 – 3.
 MW ± SD

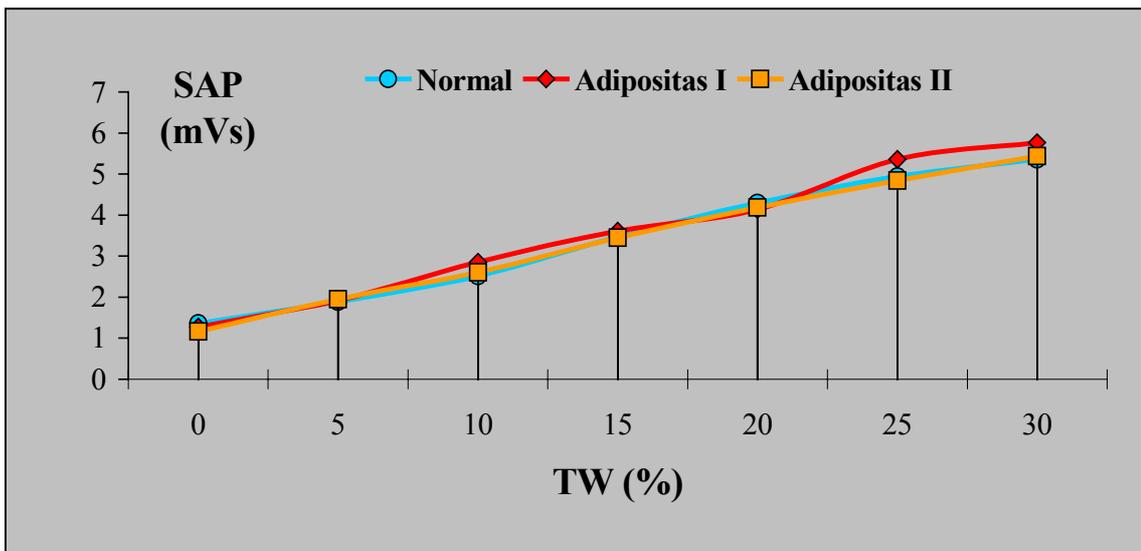


Abbildung 9. Summenaktionspotentiale des M. vocalis.
 Vergleich unterschiedlicher Relaxationsgrade zwischen den Gruppen 1 – 3.

3.5. Anschlagszeit und klinische Wirkdauer im gesamten Patientenkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden prospektiven Studie wurden im Ablauf der neuromuskulären Blockade zusätzliche Daten bezüglich der Wirkungsweise von Rocuroniumbromid gewonnen. Nach einer Initialdosis von 0,9 mg/kg KG Rocuroniumbromid unter balancierter Anästhesie betrug die Anschlagszeit (Zeit vom Ende der Injektion des Muskelrelaxans bis zum Eintreten des maximalen neuromuskulär blockierenden Effektes) $83,64 \pm 23,77$ Sekunden mit einer klinischen Wirkdauer (Zeit vom Ende der Injektion des Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 25 % des Ausgangswertes) von $59,85 \pm 12,97$ Minuten. Die Ergebnisse der einzelnen Gewichtsgruppen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5. Anschlagszeit und klinische Wirkdauer in den verschiedenen Patientengruppen .
MW \pm SD

	Gruppe 1 Normal	Gruppe 2 Adipositas Stufe I	Gruppe 3 Adipositas Stufe II
n	53	84	59
Anschlagszeit (Sekunden)	$87,11 \pm 22,33$	$84,04 \pm 23,75$	$74,37 \pm 17,85$
klinische Wirkdauer (Minuten)	$57,48 \pm 10,72$	$59,09 \pm 13,99$	$63,79 \pm 12,46$

3.6. Postoperative Rekurrensparese im gesamten Patientenkollektiv

Durch einen Facharzt für HNO - Krankheiten wurden postoperativ 12 einseitige Rekurrensparesen diagnostiziert. Bezogen auf die operierten Schilddrüsenlappen („nerves at risk“) traten 7 Paresen nach Erstoperation einer benignen Struma mit einer primären seitenbezogenen Pareserate von 2,1 %, 3 Paresen nach Rezidiveingriffen mit einer primären seitenbezogenen Pareserate von 13,6 % und 2 Paresen nach Operationen einer Struma maligna mit einer primären seitenbezogenen Pareserate von 9,5 % auf. Bei postoperativ diagnostizierter Rekurrensparese fand nach 4 - 9 Monaten eine ambulante laryngoskopische Befundkontrolle statt. Die resultierende seitenbezogene Pareserate betrug 0,59 % nach Erstoperationen einer benignen Struma (n = 2), 4,54 % nach Rezidiveingriffen (n = 2), 4,76 % nach Resektionen einer Struma maligna (n = 1) und somit 1,06 % im gesamten Patientenkollektiv.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Möglichkeiten eines IONM des NLR unter verschiedenen Relaxationsgraden zu untersuchen sowie Unterschiede, bezüglich der Reizantwortpotentiale des M. vocalis, im Verlauf einer neuromuskulären Blockade darzustellen.

In der Studie konnte bei allen Patienten zu jeder Zeit des IONM und in allen Relaxationsgraden Summenaktionspotentiale des M. vocalis aufgezeichnet werden. Bezüglich zunehmender neuromuskulärer Blockade zeigten sich in Größe und Form des EMG - Kurvenverlaufes deutliche Unterschiede. So war das Summenaktionspotential bei einem Relaxationsgrad von 100 % (TW 0 %) stark abgeschwächt und oft nur minimal nachweisbar. Ab einem Relaxationsniveau von 90 % (TW 10 %) sind die Summenaktionspotentiale des M. vocalis gut darstellbar. Somit ist die Funktionskontrolle und Aufzeichnung des NLR mittels „Neurosign 100“ während regredienter neuromuskulärer Blockade unter 90 % effektiv durchführbar.

Von entscheidender Bedeutung für die Nutzbarkeit des IONM ist der genaue Funktionsnachweis des Reizleitungssystems mit dem entsprechenden Erfolgsorgan M. vocalis. Eine qualitative Einschätzung bezieht sich auf die Zunahme des Reizantwortpotentials des M. vocalis mit absteigenden Relaxierungsgraden. Diese spiegelt die physiologischen Verhältnisse an der motorischen Endplatte auf Rezeptorebene wider. So ist eine Steigerung der muskulären Aktivität, mit der Expansion von freien Acetylcholinrezeptoren durch Abdriften der Relaxanzmoleküle aus dem Rezeptor zu erwarten. Lee formulierte 1975 die bis heute akzeptierte Regel, nach der das Auftreten der vierten Reizantwort (T_4) im TOF einer 25 %igen Erholung (TW 25 %) der ersten Reizantwort (T_1) entspricht [49]. Die 25 %ige Erholung der neuromuskulären Blockade gilt als Ende der nutzbaren chirurgischen Relaxation und somit als Zeitpunkt einer eventuellen Nachrelaxierung

mit Vertiefung und Verlängerung der neuromuskulären Blockade oder deren sicherer Antagonisierung. Das bedeutet gleichzeitig, IONM des NLR über den M. vocalis mittels „Neurosign 100“ ist unter ausreichender im TOF gemessener chirurgischer Relaxierung möglich.

Aufgrund einer vorhandenen chirurgischen Präparationszeit bis zur Installation der Messeinheit lag zum Zeitpunkt der Überprüfung des Regelkreises über den N. vagus immer eine regrediente neuromuskuläre Blockade vor. Dabei war die Zunahme der muskulären Aktivität nicht automatisch im TOF messbar. So zeigten 145 Patienten eine 100 %ige neuromuskuläre Blockade im Zeitraum der Überprüfung des Regelkreises. Die Anzahl der relaxansfreien Acetylcholinrezeptoren erreichte bei diesen Patienten somit keine messbare Größe im TOF und widerspiegelte letztendlich eine noch vorhandene Vollrelaxierung. Trotzdem war bei allen Patienten das Reizantwortpotential des M. vocalis gut darstellbar.

Die eigenen Ergebnisse lassen sich zum einen durch physiologische Besonderheiten der motorischen Endplatte und zum anderen auf Grund unterschiedlicher Wirkprofile nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien an verschiedenen Muskelgruppen, speziell der Larynxmuskulatur, erklären. Diesbezüglich ist es erforderlich, einige Details der Muskelphysiologie im Zusammenspiel mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien zu betrachten.

4.1. Physiologische Betrachtungen

Das Wirkprofil von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien unterscheidet sich an unterschiedlichen Muskelgruppen zum Teil erheblich. Dabei bleibt festzustellen, dass die mittels TOF am M. adductor pollicis gemessene neuromuskuläre Transmission nicht die Verhältnisse und Relaxation anderer Muskeln widerspiegelt. Dies betrifft vor allem Muskeln, die spezifische Organfunktionen sowie Intubations - oder

Operationsbedingungen beeinflussen und charakterisieren können. Hierbei kommen Muskelgruppen, die zur Stimmbildung und für das Freihalten der Atemwege verantwortlich sind, eine besondere Bedeutung zu. So findet man am Zwerchfell die geringste Empfindlichkeit gegenüber jeglichen Muskelrelaxanzien. Zur vollständigen neuromuskulären Blockade des Zwerchfells ist die 1,5 bis 2-fache Dosis an Muskelrelaxans im Vergleich zum M. adductor pollicis erforderlich. Dabei setzt die Wirkung des Muskelrelaxans am Zwerchfell bis zu 60 s früher als am M. adductor pollicis ein, wobei Wirkdauer und neuromuskuläre Erholung 20 - 30 % kürzer ausfallen [7]. Auch die Larynxmuskulatur und der Musculus orbicularis oculi weisen eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien auf. Der Verlauf der neuromuskulären Blockade entspricht weitgehend derjenigen des Zwerchfells. Am Musculus geniohyoideus und Musculus masseter besteht ebenfalls eine verkürzte Anschlagzeit [22], die neuromuskuläre Erholung am M. masseter ist dagegen ähnlich der am M. adductor pollicis gemessenen. Der Kaumuskel scheint jedoch der einzige Muskel des oberen Atemwegs zu sein, der empfindlicher auf nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien als der M. adductor pollicis reagiert [13,15,16].

Ursächlich wird eine bessere Perfusion der Larynxmuskulatur diskutiert, die einen schnelleren Wirkstofftransport vom Plasma zur Biophase des Rezeptors gewährleistet. Hierbei spielt die gute Vaskularisation durch Nähe zum zentralen Blutkreislauf eine entscheidende Rolle. Für die vom NLR innervierten Kehlkopfmuskeln gelten ähnliche Verhältnisse. Zudem wird die ungleiche Dichte an Acetylcholinrezeptoren als ein wesentlicher Faktor vermutet [28,59,75]. So ist die Zahl an Acetylcholinrezeptoren mit dem histologischen Aufbau von Muskelstrukturen vergesellschaftet. Man findet in schnell zuckenden Muskelfasern der Kehlkopfmuskulatur einen wesentlich höheren Besatz als an langsam zuckenden Fasern der peripheren Muskelgruppen, einschließlich des M. adductor pollicis.

Bezogen auf die dargestellten physiologischen, pharmakokinetischen und pharmokodynamischen Verhältnisse an unterschiedlichen Muskelgruppen muss die Bedeutung der Bewertung einer nichtdepolarisierenden neuromuskulären Blockade mit Hilfe des TOF - count über den M. adductor pollicis in die Diskussion einbezogen werden. Im heutigen klinischen Alltag ist das Monitoring der neuromuskulären Transmission ein fester Bestandteil und eine wichtige Unterstützung bei der Beurteilung neuromuskulärer Blockaden. Quantitative Aussagen über den Relaxierungsgrad der Muskulatur sind mit Hilfe von Nervenstimulatoren (Relaxometrie) möglich. Die Relaxometrie erlaubt zudem tiefere Einblicke in den Wirkungsverlauf von Muskelrelaxanzien. Dabei wird die muskuläre Antwort auf elektrische Stimulation des ihn innervierenden Nerven aufgezeichnet. Allein die Nervenstimulation gewährleistet, eine am individuellen Bedarf ausgerichtete neuromuskuläre Blockade zu steuern [48]. Die Tatsache, dass Muskelrelaxanzien in ihrer Anschlagzeit und klinischen Wirkdauer großen interindividuellen Variabilitäten unterliegen [35], hebt die Wichtigkeit des neuromuskulären Monitorings hervor. Darüber hinaus trägt es dem erhöhten Sicherheitsbedarf in der Anästhesie bezüglich der Vermeidung von neuromuskulären Restblockaden und der damit verbundenen gesteigerten perioperativen Morbidität Rechnung. So konnten Martin et. al. [54] an Patienten mit neuromuskulärem Monitoring, im Vergleich zu Patienten ohne Monitoring, eine tiefere und gleichmäßige neuromuskuläre Blockade zeigen. Dabei kam es zu keinem Relaxansüberhang, wobei der Bedarf an Muskelrelaxans in beiden Kollektiven gleich war.

Wird bei intakter neuromuskulärer Transmission ein motorischer Nerv elektrisch stimuliert, so treten nach Überschreitung einer bestimmten Schwellenintensität maximale Kontraktionen der zugehörigen Muskelfasern auf. Dabei folgt die einzelne Muskelfaser dem „Alles - oder - Nichts - Prinzip“. Die Kraftentwicklung und somit das Ausmaß der Reizantwort des stimulierten Muskels sind proportional zur Gesamtzahl der aktivierten Muskelfasern. Folglich wird die maximale

Kraftentwicklung und Kontraktion des entsprechenden Muskels nur dann erreicht, wenn die Intensität der Stimulation ausreicht und möglichst alle Muskelfasern aktiviert werden. Im Gegensatz dazu nimmt die Kontraktionsamplitude nach Gabe eines Muskelrelaxans dosisabhängig ab und das Ausmaß der neuromuskulären Blockade wird durch eine Abnahme der Reizantwort bei unveränderter Stromstärke charakterisiert. Um eine maximale Kontraktion sicher zu stellen und einflussnehmende Faktoren, wie Änderungen des Hautwiderstandes, der Hauttemperatur oder Lageänderungen auszuschließen, muss der Nerv supramaximal (60 mA) stimuliert werden. Die Verhältnisse sind auf Rezeptorebene noch deutlicher darstellbar. So müssen 75 % der Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte mit Muskelrelaxans besetzt sein, um überhaupt eine messbare Beeinträchtigung der neuromuskulären Transmission herbei zu führen. Dieser Anteil an Acetylcholinrezeptoren wird daher auch als sogenannte Sicherheitsreserve bezeichnet. Das bedeutet aber gleichzeitig, nach Wiedererreichen der gemessenen Ausgangskontraktionskraft sind noch 70 - 75 % der Rezeptoren mit Muskelrelaxans besetzt. In dieser Situation muss daher unbedingt beachtet werden, dass die geringste Verschiebung des Verhältnisses von Muskelrelaxans zu Acetylcholin und somit jede weitere Verringerung der Anzahl freier Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte zu einer erneut auftretenden Muskelrelaxierung führen kann [4,22]. Nach Kopman et. al. [39] gilt heute eine TOF - Ratio $> 0,9$ als sicheres Zeichen einer ausreichenden neuromuskulären Erholung und kennzeichnet somit den möglichen Extubationszeitpunkt.

Ähnliche Ergebnisse fand Meistelman [59] an der Larynxmuskulatur. Im klinischen Alltag ist der Train - of - four das am weitesten verbreitete Stimulationsmuster. In den letzten Jahren haben mehrere Studien die von Lee aufgestellten Regeln in der Beurteilung des TOF - count [49] bestätigt. Hatte Lee in seiner Untersuchung an 34 Patienten unter Halothannarkose oben genannte Regeln ohne Angabe genauen Zahlenmaterials bei uneinheitlicher Methodik aufgestellt, konnte die Arbeitsgruppe um Krombach [41] entsprechende Ergebnisse unter Verwendung von Atracurium

und einheitlichem Narkoseverfahren mit Datenmaterial untermauern und dessen dosisunabhängige Anwendung bestätigen. Dabei ergab die Zusammenfassung aller Dosisgruppen ein Auftreten von T_2 bei $T_1 = 11 \pm 3$ % des Kontrollwertes, von T_4 bei $T_1 = 24 \pm 6$ %. Nach Berechnung der 95 %igen Vertrauensbreite betrug die neuromuskuläre Erholung bei Wiederauftreten von T_4 14 % bis 33 %, wobei eine 25 %ige Regredienz der neuromuskulären Blockade 5 min vor bis 3 min nach Erscheinen von T_4 erreicht wurde. Die gezeigte zeitliche Abweichung zwischen der 25 %igen neuromuskulären Erholung und dem TOF - count von vier beschränkte die Aussagefähigkeit der Regel nicht. Zuvor hatten Gibson et. al. und O'Hara et. al. [23,63] die Unabhängigkeit der TOF - count - Anwendung bezüglich verwendetem Muskelrelaxans und Narkoseverfahren nachgewiesen.

Der M. adductor pollicis ist intraoperativ leicht zugänglich und die Messung seiner neuromuskulären Blockade technisch einfach durchzuführen. Im klinischen Alltag hat sich deshalb die Stimulation des N. ulnaris mit nachfolgender Erfassung der Reizantwort am M. adductor pollicis als „Goldstandard“ etabliert. Es bleibt jedoch festzustellen, dass die am M. adductor pollicis gemessene neuromuskuläre Blockade mittel TOF - count nicht die Relaxation anderer Muskelgruppen widerspiegelt. Hierin liegt die Ursache der Ableitbarkeit von Reizantwortpotentialen des M. vocalis über den N. laryngeus recurrens im Rahmen eines IONM unter vermeintlich gemessenen hohen Relaxationsgraden bzw. Vollrelaxierung.

4.2. Neuromuskuläre Blockaden durch Rocuroniumbromid

Bezüglich der Verwendung von Rocuroniumbromid im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist es notwendig, einige theoretische Betrachtungen darzustellen. Seit über 50 Jahren haben Muskelrelaxanzien ihren festen Platz in der Anästhesiologie. Anfang der achtziger Jahre wurden mit der Einführung von Vecuroniumbromid viele der als „ideal“ postulierten Eigenschaften eines Muskelrelaxans realisiert. Diese Eigenschaften wurden 1975 von Savarese und Kitz, präzisiert durch Booij und Crul et. al. [5] im Jahre 1983, folgendermaßen definiert :

- Nichtdepolarisierende Wirkung
- Rasche Anschlagszeit
- Kurze Wirkdauer
- Schnelle Erholungszeit
- Fehlende Kumulation nach wiederholter Gabe
- Pharmakologisch inaktive Metabolite
- Kardiovaskuläre Stabilität
- Fehlende Histaminausschüttung
- Hohe Potenz
- Zuverlässige Antagonisierbarkeit mit Cholinesterasehemmern.

Typisch für die pharmazeutische Entwicklung war die Suche nach hochpotenten Substanzen. Man ging davon aus, dass hohe Potenz gleichbedeutend mit spezifischer Wirkung und geringeren Nebenwirkungen ist. Die Arbeiten von Bowman [6] und Kopman [40] stellten eindeutig dar, dass ein rascher Anschlag jedoch nur durch eine Substanz mit geringer Potenz realisiert werden kann. Somit ist die Forderung nach hoher Potenz bezüglich einer schnellen Anschlagszeit und kurzen Wirkdauer nicht

umsetzbar. Es bestand die Notwendigkeit der Kompromissuche zwischen einem potenten nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans mit längerem Anschlag und einem weniger potenten Relaxans mit kürzerem Anschlag.

In den neunziger Jahren konzentrierte man daher die Entwicklung auf Substanzen, die zusätzlich zu den ausgezeichneten Eigenschaften des Vecuroniumbromids über eine schnellere Anschlagszeit verfügen, um das diesbezüglich konkurrenzlose Succinylcholin zu ersetzen. Rocuroniumbromid erfüllt die Mehrzahl der aufgeführten Postulate. Bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung und Sicherstellung der Intubationsfähigkeit stellt es auch eine wertvolle Alternative zu Succinylcholin dar [18,37,57,80]. Rocuroniumbromid ist ein naher Verwandter des Vecuroniumbromids mit hauptsächlich post - junctionalem Effekt und hoher Rezeptorselektivität an der motorischen Endplatte. Es entspricht chemisch dem 2 - morpholino, 3 - desacetyl, 16 - N - allyl - pyrrolidinderivat des Vecuroniums. Rocuroniumbromid ist ein kompetitiver Antagonist des Acetylcholins. Die nichtdepolarisierende neuromuskuläre Wirkung entfaltet Rocuroniumbromid durch seine mit einer Ammoniumgruppe verbundenen Steroidstruktur, die durch kompetitive Hemmung am nikotinergen cholinergen Rezeptor zur Stabilisierung der postsynaptische Membran der Skelettmuskulatur führt und somit die Entwicklung eines Aktionspotentials verhindert. In der chemischen Struktur des Rocuroniumbromid fehlt das acetylcholinähnliche Fragment am A - Ring. Die Methylgruppe an der quaternären Ammoniumverbindung wurde durch eine Allylgruppe ersetzt. Beide Strukturveränderungen erklären die im Vergleich zum Vecuroniumbromid 15 - 20 %ige geringere Potenz [53]. Das acetylcholinähnliche Fragment am D - Ring bedingt die hohe Affinität zu den Rezeptoren der motorischen Endplatte, welches eigentlich ein Charakteristikum bei Muskelrelaxanzien hoher Potenz ist. Außerdem ist Rocuroniumbromid durch den Austausch der Acetatgruppe am A - Ring gegen eine Hydroxy - Gruppe in Lösung stabil, womit das Präparat als spritzbare Substanz zur Verfügung steht.

Die niedrige Potenz garantiert eine große Menge Moleküle Rocuroniumbromid im Blutstrom und führt zu einem höheren Konzentrationsgradienten in Richtung Biophase. Daraus resultiert eine hohe Konzentration der Substanz am Rezeptor, verbunden mit einer schnelleren Anschlagszeit. Nach Gabe der vom Hersteller empfohlenen Intubationsdosis von 0,6 mg/kg KG ($2 \times ED_{95}$) zeigen viele Patienten nach 90 Sekunden sehr gute Intubationsbedingungen. Die Erhöhung der Intubationsdosis auf 0,9 mg/kg KG ($3 \times ED_{95}$) führt in den meisten Fällen schon nach 45 Sekunden zu ausgezeichneten bis guten Intubationsbedingungen, wobei nach 60 Sekunden eine optimale Relaxierung erreicht wird [10,11,14,27,37,80]. Die klinische Wirkdauer war nach Gabe von 0,6 mg/kg KG Rocuroniumbromid signifikant kürzer als nach 0,9 mg/kg KG und somit proportional der verabreichten Dosis [3,12]. So betrug die klinische Wirkdauer unter balancierter Anästhesie nach 0,3 mg/kg KG ($1 \times ED_{95}$) 14 Minuten [66] und nach 0,6 mg/kg KG ($2 \times ED_{95}$) Rocuroniumbromid 29 ± 11 Minuten [47]. Im Gegensatz dazu fand man für 0,9 mg/kg KG Rocuroniumbromid eine klinische Wirkdauer von 46 Minuten [56]. Weitestgehend unabhängig von der Dosis verhielt sich der Erholungsindex (Spontanerholung der neuromuskulären Blockade von 25 % auf 75 % des Ausgangswertes). Die optimale Dosis zur Aufrechterhaltung der Relaxation beträgt 0,15 mg/kg KG. Die Nachrelaxierung sollte bei einer Zuckungshöhe von 25 % erfolgen und führt zu einer Verlängerung der Relaxation um etwa 13 Minuten unter intravenöser Anästhesie bzw. 20 Minuten unter Isofluran - oder Enfluran - Anästhesie. Im Rahmen der vorliegenden Studie lagen die eigenen Daten bezüglich Anschlagszeit und Wirkdauer mit $83,64 \pm 23,77$ Sekunden sowie $59,85 \pm 12,97$ Minuten im Trend [28].

Eine mögliche kontinuierliche Applikation wird mit einer Infusionsrate zwischen 5 und 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ gewährleistet. Diese sollte erst begonnen werden, wenn nach initialer Bolusgabe im neuromuskulären Monitoring 10 % der Kontrollzuckungshöhe nachweisbar sind. Unabhängig vom Applikationsmodus [9,58,78], Einmalinjektion, mehrere Repititionsdosen, kontinuierliche Infusion, wurde ein Erholungsindex von

14 (8-17) Minuten gefunden [10,20,27,67,74,77]. Donati [17] und Alvarez - Gomez [2] schlussfolgerten, dass sich Rocuronium durch kardiovaskuläre Stabilität [8,62,69], fehlende Kumulation [60] und aktive Metabolite sowie fehlende Histaminliberation auszeichnet. Wie diese Autoren hielten wir den Einsatz von Rocuroniumbromid im Rahmen dieser Studie für geeignet, gerade im Zusammenhang mit einer schonenden Narkoseführung.

Die Abschätzung der Wirkung von Muskelrelaxanzien an Kehlkopfmuskeln ist erst ermöglicht worden über die Stimulation des NLR in Verbindung mit Ableitung - und Messung der Kontraktion laryngealer Adduktoren. So fand Meistelmann [59] nach 0,5 mg/kg KG Rocuroniumbromid an den Kehlkopfadduktoren und dem M. adductor pollicis eine Anschlagzeit von 1,4 beziehungsweise 2,4 Minuten bei einem Blockademaximum von $77 \pm 5 \%$ und $98 \pm 1 \%$. Plaut et. al. [64] demonstrierten in ihrer Studie, dass die scheinbare Konstante des Transportes zwischen Plasma und Wirkabteil an den Kehlkopfadduktoren schneller als am M. adductor pollicis sowie die Konzentration zur Erzeugung einer 50 %igen neuromuskulären Blockade in den Stimmbändern größer war. Die Ergebnisse erklären die Diskrepanz bezüglich zeitlichem Verlauf und Intensität der neuromuskulären Blockade. Nach Gabe einer Bolusdosis steigt die Rocuroniumbromidkonzentration an der motorischen Endplatte der Kehlkopfmuskulatur schneller an als am M. adductor pollicis, da hier das Wirkabteil deutlich größer ausfällt und somit das Blockademaximum eher erreicht wird. Aus diesem Grund sind die erforderlichen Konzentrationen Rocuroniumbromid bezüglich einer größtmöglichen neuromuskulären Blockade an den Kehlkopfadduktoren höher.

Die Untersuchungen von Meistelmann [59] und Plaut et. al. [64] bestätigen für Rocuronium ähnliche pharmakokinetische - und pharmokodynamische Gegebenheiten. Bezüglich des Verlaufes und der Intensität einer entsprechenden neuromuskulären Blockade spiegelt der M. adductor pollicis nicht die Verhältnisse der Kehlkopfmuskulatur wider. Da die Aufgabe unserer Untersuchung darin bestand, die Möglichkeit eines IONM an relaxierten Patienten darzustellen, lag es

nicht in unserem Interesse zusätzliche Daten zu erstellen, die den zeitlichen Ablauf und Intensität einer neuromuskulären Blockade an unterschiedlichen Muskelgruppen repräsentieren. Die Ergebnisse der aufgeführten Autoren haben in dieser Hinsicht vielschichtige Betrachtungsmöglichkeiten gezeigt. Sie liefern hinreichende Befunde unterschiedlicher neuromuskulärer Blockaden an verschiedenen Muskelgruppen und zeigen zugleich Ursachen und Erklärungen für die mögliche Darstellung von Reizantwortpotentialen des M. vocalis, trotz 100 %iger Relaxierung des Daumens, im Verlauf einer neuromuskulären Blockade.

4.3. Intraoperatives Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens

Die Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe sind Beleg für die Durchführbarkeit eines intraoperativen Neuromonitorings während Schilddrüsenoperationen unter Verwendung des Neurosign 100[®]. Die Installation des Regelkreises über die Stimulation am N. laryngeus recurrens oder N. vagus hin zum Erfolgsorgan M. vocalis war nach entsprechender Einweisung einfach durchzuführen. Dabei konnten wir mittels EWACS EMG Software System[®] zeigen, dass die Größe der Reizantwortpotentiale des M. vocalis im Einzelfall unterschiedlich stark ausgeprägten Schwankungen unterlag. So wurde mit nachlassender neuromuskulärer Blockade eine signifikante Zunahme der Reizantwortpotentiale verzeichnet, wobei die Reizantwortpotentiale unter gemessener Vollrelaxierung nur noch minimal nachweisbar waren.

Mit dem EWACS EMG Software System[®] gelang uns die graphische - und zahlenmäßige Datenerfassung der Reizantwortpotentiale des M. vocalis als Flächeninhalt unter dem Kurvenverlauf, eine Größe, die Auswertung - und Vergleich von verschiedenen Reizantwortpotentialen gut und sicher ermöglichte. Die Ergebnisse spiegeln die physiologischen Verhältnisse an der motorischen Endplatte sowie das pharmakokinetische - und pharmokodynamische Wirkprofil

nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien im Verlauf einer neuromuskulären Blockade wider. So eröffnet unserer Meinung nach gerade das unterschiedliche Relaxansverhalten verschiedener Muskelgruppen die Möglichkeit der Durchführung eines IONM zur Überwachung der Nervenfunktion des NLR, dessen Funktionstüchtigkeit im Rahmen der Stimmbildung notwendig ist.

Einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor stellt für uns die Präparationszeit bis zur Installation des Neurosign 100[®] mit Prüfung des Regelkreises über den N. vagus dar. Man muss davon ausgehen, dass zu diesem Zeitpunkt genügend Acetylcholinmoleküle ohne Relaxanzbesatz sind und somit eine Reizantwort an der postsynaptischen Membran mit fortgeleiteter Muskelkontraktion gewährleistet wird. Der diesbezüglich im TOF - count gemessene Relaxierungsgrad am M. adductor pollicis von 100 % bei 145 Patienten ist Ausdruck für den unterschiedlichen Verlauf neuromuskulärer Blockaden an verschiedenen Muskelgruppen. So hat der M. vocalis in der Abklingphase seiner neuromuskulären Blockade, bedingt durch seine kürzere Erholungszeit, einen gewissen Vorlauf. Eine Ableitbarkeit von Reizantwortpotentialen wird zur logischen Konsequenz. Zudem bleibt anzumerken, dass die mittels TOF - count gemessene Vollrelaxierung am M. adductor pollicis meist nur noch sehr kurzen Bestand im Verlauf der neuromuskulären Blockade hatte.

Die Forderung nach einer möglichst relaxanzfreien Narkose kann somit nicht bestätigt werden.

Kritisch zu betrachten sind erforderliche Nachrelaxierungen im Verlauf der chirurgischen Intervention. Direkt nach Erreichen der Anschlagszeit der Repititionsdosis ist die Konzentration an Relaxansmolekülen im synaptischen Spalt maximal hoch. Der Anzahl an besetzten Acetylcholinrezeptoren entsprechend resultiert eine nahezu bis 100 %ige neuromuskuläre Blockade. Die Reizantwortpotentiale des M. vocalis waren, wie zu erwarten, nur minimal nachweisbar. Da ein auch noch so kleines Reizantwortpotential als positives Ableitungsergebnis am M. vocalis gewertet werden kann, beweist es die Intaktheit

des NLR im Reizleitungssystem zum Erfolgsorgan Stimmlippe ausreichend. Dabei belegen die vorliegenden Ergebnisse einen proportionalen Anstieg der Reizantwortpotentiale mit nachlassender Relaxierung. Um Schwankungen im Ausmaß des Relaxierungszustandes so gering wie möglich zu halten, könnte eine kontinuierliche Relaxierung von Vorteil sein. Ein steady state der neuromuskulären Blockade um 85 - 90 % wäre wünschenswert. In diesem Bereich zeigt die Untersuchung eine adäquate Darstellung der Reizantwortpotentiale des M. vocalis als Nachweis der Intaktheit des Reizleitungssystems. Die kontinuierliche Überwachung der neuromuskulären Blockade ist hierbei dringend erforderlich. Auch bei diskontinuierlicher Anwendung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien während Schilddrüsenoperationen unter IONM befinden wir die Relaxometrie als indiziert. Sie ist ein wichtiges Kontrollinstrument im Zusammenspiel Narkoseführung und intraoperatives Neuromonitoring des NLR in der Schilddrüsenchirurgie. Nur so können verschiedene Reizantwortpotentiale bezüglich einer vorliegenden neuromuskulären Blockade richtig eingeschätzt werden.

Der von vielen Operateuren angemahnte „Lähmungszustand“ des Patienten als Ursache negativer Reizantwortpotentiale konnte durch unsere Ergebnisse und Erfahrungen widerlegt werden. In diesen Fällen zeigten sich meist Fehllagen der Nadelelektroden oder Identifizierungsschwierigkeiten bezüglich des NLR. So wurden unter ausreichender chirurgischer Relaxierung mit dem IONM häufig vermeintlich nervale Strukturen als eindeutige Fehlinterpretation erkannt und einflussnehmende Narkosezustände als ursächlich ausgeschlossen. Die Daten der vorliegenden Studie belegen ein mögliches intraoperatives Neuromonitoring des NLR unter ausreichender chirurgischer Relaxierung mit einer neuromuskulären Blockade von 80 - 90 %. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das IONM anderer Reizleitungssysteme z.B. in der Neurochirurgie müssen weitere Untersuchungen klären. Es bleibt jedoch zu vermuten, dass unter ausgewogener Relaxierung ebenfalls positive Reizantwortpotentiale an entsprechenden Muskeln abgeleitet werden können.

Eine neue Methode des IONM in der Schilddrüsenchirurgie könnte die Funktionsüberwachung des NLR weiter vereinfachen. Lamadé et al. [53] stellte 2000 ein neuartiges „all in one“ Monitoringsystem vor. Es erlaubt zum ersten Mal die kontinuierliche, atraumatische intraoperative Überwachung des N. laryngeus recurrens einschließlich einer in situ Detektion des Nerven. Hierbei handelt es sich um einen Doppelballontubus mit integrierten Oberflächenelektroden zur transtrachealen Stimulation und Ableitung des Erfolgsorgans. Das neue kontinuierliche Monitoringsystem ist einfach anzuwenden und arbeitet außerhalb des OP - Gebietes. Seine Sensitivität erlaubt die Erkennung von reversiblen Irritationen. Zug - und Druckschäden können rechtzeitig erkannt und vermindert werden. Die Echtzeitanalyse der Reizantwortpotentiale würde gleichzeitig Aufzeichnung und Auswertung der neuromuskulären Blockade des M. vocalis erlauben.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Möglichkeit eines intraoperativen Neuromonitorings des N. laryngeus recurrens während Schilddrüsenoperationen in Kombinationsanästhesie untersucht werden. Von besonderem Interesse war der Einfluss des Relaxierungsgrades auf die Durchführbarkeit des IONM des N. laryngeus recurrens.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie wird eine nichtskelettierende Darstellung des Nerven empfohlen, wenn es die Präparations- oder Resektionsnähe erforderlich macht. Diesbezüglich kommt der Funktionsüberwachung des N. laryngeus recurrens mit dem Ziel einer Vermeidung von Rekurrensparesen und folglich Konsequenzen große Bedeutung zu. Im Carl - Thiem - Klinikum - Cottbus findet in Anlehnung an das elektromyographische Monitoring in der Neurochirurgie ein intraoperatives Neuromonitoring des N. laryngeus recurrens durch gezielte Elektrostimulation des Nerven und der Ableitung von Reizantwortpotentialen am Erfolgsorgan M. vocalis mittels Neurosign 100[®] Anwendung. Im Rahmen einer prospektiven Untersuchung an 200 Patienten kamen balancierte Kombinationsnarkosen mit Lachgas/Sauerstoff/Isfluran, Opiaten und nichtdepolarisierendem Muskelrelaxans im Zeitraum von September 1998 bis Mai 2001 zur Auswertung. Die Überwachung des Relaxierungsgrades wurde kontinuierlich mittels Akzelerometrie (TOF – GUARD[®]) parallel zum intraoperativen Neuromonitoring des NLR durchgeführt. Dazu verwendeten wir die Train - of - four Stimulation des M. adductor pollicis über den N. ulnaris. Zusätzlich erfolgte die graphische Darstellung und Auswertung der im Neurosign 100[®] abgeleiteten Reizantwortpotentiale des M. vocalis mittels EWACS IOM Software System[®]. Bei allen Patienten und zu jedem Zeitpunkt im Verlauf der neuromuskulären Blockade konnten Reizantwortpotentiale abgeleitet werden. Dabei war mit nachlassender neuromuskulärer Blockade eine signifikante Zunahme in den Reizantwortpotentialen des M. vocalis zu verzeichnen. Bis zu

einem Relaxierungsgrad von 95 - 100 % konnte bei allen Patienten ein elektromyographischer Kurvenverlauf nachgewiesen werden. Dieser war jedoch stark abgeschwächt. Ab einem Relaxierungsniveau von 90 % wurden gute elektromyographische Antworten erzielt. Zur Datenerfassung wurde das EWACS IOM Software System[®] genutzt, welches die Flächeninhalte unter dem elektromyographischen Kurvenverlauf eines jeden Reizantwortpotentials ermittelte. Eine Größe, die einen sicheren Vergleich zwischen den Reizantwortpotentialen bei verschiedenen Relaxationsgraden erlaubt. Eine Abhängigkeit der Reizantwort des Patienten vom Gewicht konnte nicht festgestellt werden. Die Ableitbarkeit von Reizantwortpotentialen des M. vocalis zur Funktionskontrolle des NLR unter der im TOF – GUARD[®] gemessenen Vollrelaxierung ist durch physiologische Besonderheiten und dem unterschiedlichen Verlauf einer neuromuskulären Blockade in verschiedenen Muskelgruppen begründet. So zeigt die Kehlkopfmuskulatur eine kürzere Anschlagzeit als der M. adductor pollicis bei schnellerer Erholung.

Die Ergebnisse belegen die Möglichkeit eines IONM des NLR im Verlauf einer neuromuskulären Blockade. Die Forderung nach einer möglichst relaxanzfreien Narkose kann deshalb mit unserem Datenmaterial nicht bestätigt werden. Gerade der unterschiedliche Verlauf einer neuromuskulären Blockade in verschiedenen Muskelgruppen scheint, ein IONM des NLR mit dem Erfolgsorgan M. vocalis zu ermöglichen. Der durch Operateure oft angemahnte „Lähmungszustand“ des Patienten als Ursache einer negativen Reizantwort im Rahmen des IONM stellte meist eine Fehlinterpretation dar. Häufig lagen Nadelelektrodendislokationen oder Identifizierungsschwierigkeiten bezüglich nervaler Strukturen vor. Untersuchungen anderer Autoren [1,46] stellten eine Verwechslungsrate von mehr als 10 % dar. Eine Sicherheitsreserve könnte die kontinuierliche Relaxierung darstellen, da im stady state der neuromuskulären Blockade gravierende Schwankungen im Reizantwortpotential weitestgehend vermieden werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Al-Fakhri N., A. Schwartz, N. Runkel, H-J. Buhr: Die Komplikationsrate bei systematischer Darstellung des Nervus recurrens und der Epithelkörperchen für Operationen benigner Schilddrüsenerkrankungen. Zentralbl. Chir. 123. 21-24 (1998)
2. Alvarez - Gomez J.A.: Rocuronio. Revista Espanola de Anestesiologia. y Reanimacion. 44. (8) 310-314 (1997)
3. Bevan D.R.: Neuromuscular blocking drugs. Onset and intubation. J. Clin. Anesth. 9. (Suppl.6) 36-39 (1997)
4. Bissinger U., K.F. Rothe, G. Lenz: Überwachung der neuromuskulären Funktion. Anästhesiologie und Intensivmedizin 5. 132-137 (1989)
5. Booiij L.H.D.J., J.F. Crul: A comparison of vecuronium with the hypothetical ideal neuromuscular blocking drug. In: Ed. S. Agoston et al. Clinical experience with Norcuron. Experta Medica Amsterdam. 3-8 (1983)
6. Bowman W.C., I.W. Rodger, J. Houston et al.: Structure: action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anaesthezized cat. Anesthesiology. 69. 57-62 (1988)
7. Bragg P., D.M. Fisher, J. Shi, F. Donati, C. Meistelmann, M. Lau, L.B. Sheiner: Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles. Anesthesiology. 80. 310-319 (1994)
8. Comet J.P., M. Abiad, P. Coriat, M. Saada, M.L. Gosgnach, P. Viars: Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in patients undergoing abdominal aortic surgery. Eur. J. Anaesthesiol. 11. (Suppl.9) 78-81. (1994)
9. Cooper A.R., J.M.K.H. Wierda, R.K. Mirakhur, V.R. Maddineni: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. Eur. J. Anaesthesiol. 11. (Suppl.9) 78-81 (1994)
10. Cooper R.A., R.K. Mirakhur, V.R. Maddineni: Neuromuscular effects of rocuronium bromide (ORG 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. Anaesthesia. 48. 103-105 (1993)

11. Crul J.F., V. Vanbelleghem, L. Buyse: Rocuronium with alfentanil and propofol allows intubation within 45 seconds. *Eur. J. Anaesthesiol.* 12. (11) 111-112 (1995)
12. De Mey J.C., H. Van Overscheide, M. De Laat, K. Fonck, G. Rolly: The influence of dose on the profile of onset of neuromuscular blockade after a bolus dose of rocuronium. *Br. J. Anaesth.* 71. (1) A 285 (1995)
13. De Mey J.C., L. de Baerdemaeker, M. de Laat, G. Rolly: The onset of neuromuscular block at the masseter muscle as a predictor of optimal intubating conditions with rocuronium. *Eur. J. Anaesthesiol.* 16. (6) 387-389 (1999)
14. De Mey J.C., M. Debrock, G. Rolly: Evaluation of the onset and intubation conditions of rocuronium bromide. *Eur. J. Anaesthesiol.* 11. (9) 37-40 (1994)
15. De Rossi L., H. Fritz, U. Klein: Comparison of cisatracurium – induced neuromuscular block at the masseter and pollicis muscle. *Eur. J. Anaesthesiol.* 17. (9) 583-586 (2000)
16. De Rossi L., N.P. Preussler, F.K. Puhlinger, U. Klein: Onset of neuromuscular block at the masseter and adductor pollicis muscles following rocuronium or succinylcholine. *Can. J. Anaesth.* 46. (12) 1133-1137 (1999)
17. Donati F.: Neuromuscular blocking drugs for the new millennium: current practice, future trends – comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg.* 90. 92-96 (2000)
18. Engbaek J., J. Viby - Mogensen: Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid-sequence intubation of anaesthesia? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 43. (1) 1-3 (1999)
19. Flisberg K., T. Lindholm: Electrical stimulation of the human recurrent laryngeal nerve during thyroid operation. *Acta Otolaryng.* 263. 63-67 (1969)
20. Foldes F.F., H. Nagashima, H.D. Nguyen, W.S. Schiller, M.M. Mason, Y. Ohta: The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology.* 75. 191-196 (1991)
21. Friedrich T., M. Steinert, R. Keitel, B. Sattler, M. Schönfelder: Zur Häufigkeit der Schädigung des Nervus laryngeus recurrens bei der operativen Therapie verschiedener Schilddrüsenoperationen - eine retrospektive Untersuchung. *Zentralbl. Chir.* 123. 25-29 (1998)

22. Fuchs - Buder T., T. Mencke: Neuromuskuläres Monitoring. *Anaesthesist* 50. 129-138 (2001)
23. Gibson F.M., R.S. Mirakhur, R.S. Clarke, M.M. Brady: Quantification of train-of-four response during recovery of block from non-depolarising muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 31. 655-657 (1987)
24. Gollwitzer M., P. Mattes, B. Nagel: Über die Rückbildungsfähigkeit der Recurrensparese nach Strumaoperation. *Med. Welt.* 33. 172 (1982)
25. Grossenbacher R., A. Moser: Thyreoidektomie und Nervus recurrens. *Laryngo. Rhino. Otol.* 73. 179-182 (1994)
26. Grundlagen der Chirurgie G 80 Beilage zu: Mitteilungen der Dt. Ges. f. Chirurgie. 27.Jg. Nr.3 (1998)
27. Hans P., A. Franzen, X. Falières, J.F. Brichant: Onset and recovery of neuromuscular block in adult: A comparison between atracurium and rocuronium. *Br. J. Anaesth.* 74. (1) A 284 (1995)
28. Hemmerling T.M., J. Schmidt, T. Wolf, K. Klein, K. Jacobi: Comparison of succinylcholine with two doses of rocuronium using a new method of monitoring neuromuscular block at the laryngeal muscles by surface laryngeal electromyography. *Br. J. Anaesth.* 85. (2) 251-255 (2000)
29. Herfarth Ch., E. Martin: Identifikation des Nervus laryngeus recurrens. Wie invasiv? Wie konsequent? *Chirurg.* 71. 532-533 (2000)
30. Hermann M., K. Keminger, F. Kober, D. Nekam: Risikofaktoren der Recurrensparese. Eine statistische Analyse an 7566 Strumaoperationen. *Chirurg.* 62. 182-188 (1991)
31. Hermann M.: Neuromonitoring, Schilddrüsen - OP. Neue Methode zur intraoperativen Überprüfung der Stimmbandfunktion. *Ärzte-Woche.* 14.Jhg. Nr.44 (2000)
32. Jatzko G.R., P.H. Lisborg, M.G. Müller, V.M. Wette: Recurrent nerve palsy after thyroid operations-Principal nerve identification and a literature review. *Surgery.* 115. 139-144 (1994)
33. Jonas J., R. Bähr: Die intraoperative elektromyographische Identifikation des Nervus laryngeus recurrens. *Chirurg.* 71. 534-538 (2000)
34. Kahky M.P., R.S. Weber: Complications of surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Surg. Clin. North. Am.* 73. 307 (1993) (104)

35. Katz R.L.: Neuromuscular effects of d - tubocurarine, edrophonium, and neostigmine in man. *Anesthesiology*. 28. 327-339 (1967)
36. Kienast A., C. Richter, H.-J. Neumann: Intraoperatives Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens - routinemäßiger Einsatz in der Schilddrüsenchirurgie. Abstract FV 126. In: Herfarth Ch., Hartel W. (Hrsg), Kurzsreferate. 115. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin 1998. Heidelberg Leipzig: J.A. Barth 1998
37. Kirkegaard - Nielsen H., J. Caldwell, P. Berry: Optimal dose for rapid-sequence intubation with rocuronium. *Anesthesiology*. 87. A 834 (1997)
38. Koch B., M. Boetcher, N. Huschitt, R. Hülswede: Muss der Nervus recurrens bei der Schilddrüsenresektion immer freipräpariert werden? Eine prospektiv randomisierte Studie. *Chirurg*. 67. 927-932 (1996)
39. Kopman A.F., P.S. Yee, G.G. Neuman: Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 86. 765-771 (1997)
40. Kopman A.F.: Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiology*. 70. 915-920 (1989)
41. Krombach J., N. Krieg, C. Diefenbach: Zuverlässigkeit und Dosisabhängigkeit des Train - of - Four count. *Anaesthesist*. 48. 519-522 (1999)
42. Kube R., P. Horschig, F. Marusch, J. Horntrich, I. Gastinger: Postoperative Recurrensparesen nach Ersteingriffen wegen benigner Struma. *Zentralbl. Chir.* 123. 11 (1998)
43. Kunath M., J. Hussock, F. Marusch, P. Horschig, I. Gastinger: Identifizierung des Nervus laryngeus recurrens durch intraoperatives Neuromonitoring. *Zentralbl. Chir.* 124. 641-645 (1999)
44. Lamade W., U. Meyding - Lamade, C. Buchhold et al.: Erstes kontinuierliches Nerven - Monitoring in der Schilddrüsenchirurgie. *Chirurg*. 5. 551-557 (2000)
45. Lamade W., U. Meyding - Lamade, E. Hund, N. Senninger, C. Herfarth: Transtracheales Monitoring des Nervus laryngeus recurrens. Der Prototyp eines neuen Tubus. *Chirurg*. 68. 193-195 (1997)
46. Lamade W., W. Fogel, K. Rieke, N. Senninger, C. Herfarth: Intraoperatives Monitoring des Nervus laryngeus recurrens. Eine neue Methode. *Chirurg*. 67. 451-454 (1996)

47. Latorre F., A. Stanek, H.W. Gervais, P.P. Kleemann: Intubationsbedingungen nach Rocuronium und Succinylcholin. *AINS*. 31. (8) 470-473 (1996)
48. Latorre F.: Intraoperative Überwachung der Relaxierung. *Anaesthesist*. 49. 16-17 (2000)
49. Lee C.M.: Train of four quantitation of competitive neuro - muscular block. *Anesth. analg.* 56. 649-653 (1975)
50. Levy J.H., G.K. Davis, J. Duggan, F. Szlam: Determination of the haemodynamics and histamine release of rocuronium (ORG 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂ - sufentanil anesthesia. *Anesth. Analg.* 78. 318-321 (1994)
51. Lipton R., T. McCaffery: Intraoperative electrophysiologic monitoring of laryngeal muscle during thyroid surgery. *Laryngoscope*. 98. 1292-1296 (1998)
52. Mann B., H.J. Buhr: Die chirurgische Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Zentralbl. Chir.* 123. 2 (1998)
53. Marshall R.J., A.W. Muir, T. Sleight, D.S. Savage: An overview of the pharmacology of rocuronium bromide in experimental animals. *Eur. J. Anaesthesiol.* 11. (Suppl.9) 9-15 (1994)
54. Martin R., I. Bourdua, S. Theriault, J.P. Tetrault, M. Pilote: Neuromuscular monitoring: does it make a difference? *Can. J. Anaesth.* 43. 585-588 (1996)
55. Mättig H., D. Bildat, B. Metzger: Senkung der Rate an Recurrensparesen durch routinemäßige Darstellung der Nerven bei Schilddrüsenoperationen. *Zentralbl. Chir.* 123. 17 (1998)
56. Mayer M., A. Doenicke, A. Hoffmann, A. Angster, K. Peter: The neuromuscular blocking effects of ORG 9426. *Anaesthesist*. 40. 668-671 (1991)
57. McCourt K.C. et al.: Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia. *Anaesthesia*. 53. 867-871 (1998)
58. McCoy E.P., R.K. Mirakhor, V.R. Maddineni, J.M. Wierda, J.H. Proost: Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 76. (1) 29-33 (1996)

59. Meistelman C.: Effects on laryngeal muscles and intubating conditions with new generation muscles relaxants. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 48. 11-14 (1979)
60. Miller B.R.: Report of Investigation cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. *Can. J. Anaesth.* 47. (10) 943-949 (2000)
61. Miller W., M. Butters, B. Leibl, R. Bittner: Qualitätssicherung in der Strumachirurgie am Parameter der Pareserate. *Chirurg.* 66. 1210-1214 (2000)
62. Nitschmann P., W. Oberkogler, M. Hertsig, S. Schwarz: Comparison of haemodynamic effects of rocuronium bromide with those of vecuronium in patients undergoing CABG surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 11. (Suppl.9) 113-115 (1994)
63. O'Hara D.A., R.J. Fragen, C.A. Shanks: Comparison of visual and measured train-of-four recovery after vecuronium - induced neuromuscular blockade using two anaesthetic techniques. *Br. J. Anaesth.* 58. 1300-1302 (1986 b)
64. Plaud B., J.P. Proost, M.K.H. Wierda, J. Barre, B. Debaene, C. Meistelmann: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 58 (2) 185-191 (1995)
65. Premachandra, D., G. Radcliffe, M. Steams: Intraoperative identification of the recurrent laryngeal nerve and demonstration of its function. *Laryngoscope.* 100 94 (1990)
66. Prien T., P. Zahn, M. Menges, T. Brussel: 1 x ED90 dose of rocuronium bromide: tracheal intubation conditions and time course of action. *Eur. J. Anaesthesiol.* 12. (11) 85-90 (1995)
67. Pühringer F.K., K.S. Kuehnl - Brady, J. Koller, G. Mitterschiffthaler: Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth. Analg.* 75. 37-40 (1992)
68. Riddel V.H.: Thyroidectomy: prevention of bilateral recurrent nerve palsy. *Br. J. Surg.* 57. 1 (1970)
69. Robertson E.N., J.M. Hull, A.M. Verbeek, L.H.D.J. Booij: A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamic, cardiovascular and intraocular effects. *Eur. J. Anaesthesiol.* 11. (Suppl.9) 116-120 (1994)

70. Röher H.D.: Chirurgie der Schilddrüse. In: Röher H.D. (Hrsg), Breitner B., Chirurgische Operationslehre, Band I Chirurgie Kopf und Hals. 2.Aufl. 91-113. Urban & Schwarzenberg. München 1990
71. Röher H.D.: Kommentar auf Anforderung der Schriftleitung. Chirur. 62. 188 (1991)
72. Seiler C., H. Wagner: Der Nervus laryngeus inferior non-recurrens. Eine wichtige Rarität in der Schilddrüsenchirurgie. Chirur. 65. 358-360 (1994)
73. Spahn J., J. Bizal, S. Ferguson, R. Lingeman: Identification of the motor laryngeal nerves - a new electrical stimulation technique. Laryngoscope. 91. 1865-1868 (1991)
74. Sparr H.J., K.S. Kuehnl - Brady, L.I. Eriksson: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium following continuous infusion in patients during intravenous anaesthesia. Eur. J. Anaesthesiol. 11. (Suppl.9) 63-65 (1994)
75. Streinzer W., H. Gilly, G. Redl, V. Draxler, M. Zrunek, H. Höfler: Unterschiede in der neuromuskulären Blockade der Kehlkopf- und Thenarmuskulatur nach Relaxation mit Vecuronium. Laryngo. Rhino. Otol. 65. 628-631 (1986)
76. Tschopp K., R. Probst: Neue Aspekte in der Schilddrüsenchirurgie mit dem intraoperativen Monitoring des N. laryngeus recurrens. Laryngo. Rhino. Otol. 73. 568-572 (1994)
77. Van den Broek L, J.H. Proost, J.M.K.H. Wierda, M.D. Njoo, P.J. Hennis: Neuromuscular and cardiovascular effects of neostigmine and methyl - atropine administered at different degrees of rocuronium - induced neuromuscular block. Eur. J. Anaesthesiol. 11. 481-487 (1994)
78. Van den Broek L., J.M.K.H. Wierda, N.J. Smeulers, G. Van Santen, M.G.L. Leclercq, P.J. Hennis: Clinical pharmacology of rocuronium (ORG 9426): study of the time course of action, dose requirement, reversibility and pharmacokinetics. J. Clin. Anesth. 6. 288-296 (1994)
79. Wagner P., M. Rothmund: Eingriffe am Hals. In: Durst J., Rohen J. (Hrsg). Chirurgische Operationslehre. 2. Aufl. 180-194. Schattauer. Stuttgart New York 1996
80. Weiss J.H., I. Gratz, M.E. Goldberg, M. Afshar, F. Insinga, G. Lajani: Double-blind comparison of two doses of rocuronium and succinylcholine for rapid-sequence intubation. J. Clin. Anesth. 9. 379-382 (1997)

81. Zornig C., K. de Heer, S. Koenecke, U. Engel, V. Bay: Darstellung des Nervus recurrens bei Schilddrüsenoperationen - Standortbestimmung. Chirug. 60. 44-48 (1989)

7. Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. I. Gastinger, Chefarzt der Chirurgischen Klinik am Carl - Thiem - Klinikum Cottbus, für die Überlassung des Themas und die weitreichende Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. G. Haring, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Carl - Thiem - Klinikum Cottbus, für die Vermittlung und den Zuspruch bei der Anfertigung der Arbeit bedanken.

Herrn PD Dr. med. F. Marusch, Chirurgische Klinik am Carl - Thiem - Klinikum Cottbus, möchte ich für die Unterstützung und Beratung während der Erarbeitung des Themas danken.

8. Erklärung

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

Der Einfluss des Relaxierungsgrades auf das intraoperative Neuromonitoring des Nervus laryngeus recurrens

in der Chirurgischen Klinik und der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie am Carl - Thiem - Klinikum Cottbus

mit Unterstützung durch die in der Danksagung aufgeführten Personen

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort angegebenen 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.

Cottbus, den 13. September 2003

Jörg Hussock

9. Persönliche Daten

Jörg Hussock, geboren am 05.11.1965 in Cottbus, wohnhaft in 03096 Brahmow, Dorfstrasse 22, verheiratet, eine Tochter.

Schulbildung

- September 1972 bis Juli 1980 Allgemeinbildende polytechnische Oberschule in Vetschau
- September 1980 bis Juli 1984 Besuch der Erweiterten Oberschule in Calau mit Abschluss des Abitur am 07.07.1984

Wehrdienst

- November 1984 bis November 1987

Studium

- November 1987 bis August 1993 Studium der Humanmedizin an der Humboldt - Universität zu Berlin, Approbation als Arzt am 10.07.95

Tätigkeit

- November 1993 bis November 1998 Ausbildung zum Facharzt für Anästhesiologie
- Prüfung zum Facharzt für Anästhesiologie am 25.11.1998

Cottbus, den 13. September 2003

Jörg Hussock