

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin,
Universitätskliniken, Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. R. Larsen

**Die Liquorpassage von Muskelrelaxanzien bei
neurochirurgischen Patienten**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2009**

vorgelegt von Sabine Philipp-Ostermann
geb. am 06.12.1969 in Mannheim

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	1
Summary.....	2
2. Einleitung	3
2.1 Allgemeine Einleitung und Fragestellung	3
2.2 Historischer Überblick.....	4
2.3 Neuromuskuläre Erregungsübertragung	5
2.4 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Muskelrelaxanzien.....	9
2.5 Physiologie der Blut-Hirn-Schranke.....	13
2.6 Das Liquorsystem.....	15
2.7 Intrakranieller Druck	18
3. Patienten, Material und Methodik	22
3.1 Überblick	22
3.2 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma	22
3.2.1 Einschlusskriterien	22
3.2.2 Ausschlusskriterien	22
3.3 Anästhesie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma.....	24
3.3.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung.....	24
3.3.2 Narkoseführung.....	24
3.4 Liquordrainage bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma	25
3.5 Untersuchungsablauf.....	26
3.6 Patienten mit Subarachnoidalblutung.....	27
3.6.1 Einschlusskriterien	27
3.6.2 Ausschlusskriterien	27
3.7 Anästhesie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung	27
3.7.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung.....	27
3.7.2 Narkoseführung.....	28
3.8 Untersuchungsablauf.....	29
3.9 Messmethode zur Bestimmung von Pancuronium und Rocuronium.....	30
3.10 Statistik.....	30

4. Ergebnisse	31
4.1 Untersuchung zur Liquorpassage von Pancuronium bei Schädel-Hirn-Trauma	31
4.1.1 Demographische und biometrische Daten	31
4.1.2 Plasma- und Liquorkonzentration von Pancuronium.....	31
4.2 Untersuchung zur Liquorpassage von Rocuronium bei Subarachnoidalblutung.....	32
4.2.1 Demographische und biometrische Daten	32
4.2.2 Klinische Charakteristika von vier Patienten (Hunt & Hess 0)	33
4.2.3 Analyse des zeitlichen Verlaufs der Rocuroniumkonzentration im Liquor.....	34
4.2.4 Rocuroniumkonzentration in Liquor und Plasma, 2 h nach der initialen Dosis, d. h. Tmax	36
5. Diskussion	37
5.1 Diskussion der Ergebnisse	37
5.1.1 Muskelrelaxanzien und zentrale Übererregbarkeit.....	37
5.1.2 Die Passage von Muskelrelaxanzien in den Liquor.....	42
5.2 Kritische Wertung der Methodik	46
5.2.1 Studiensubstanzen	46
5.2.2 Anästhesietechnik	48
5.2.2.1 Die Narkosetechnik	48
5.2.2.2 Die Liquorentnahme	50
6. Literaturverzeichnis	52
7. Tabellenverzeichnis	57
8. Abbildungsverzeichnis	58
9. Publikation: „Concentration of rocuronium in cerebrospinal fluid of patients undergoing cerebral aneurysm clipping“, BJA 92(3):1-3(2004)	59
10. Dank	62
11. Lebenslauf	63

Meinen Eltern

1. Zusammenfassung

Liquorpassage von Muskelrelaxanzien bei neurochirurgischen Patienten

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass Muskelrelaxanzien bei direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem pharmakologisch aktiv sind. Im klinischen Alltag scheint diesem neurotoxischen Potential nur deshalb keine Bedeutung zuzukommen, da die Relaxanzien die Blut-Hirn-Schranke aufgrund ihrer chemischen Struktur nicht passieren können. Eine intakte Funktion der Blut-Hirn-Schranke ist somit Voraussetzung für das Ausbleiben neurotoxischer Komplikationen nach Verwendung von Muskelrelaxanzien. Bei neurochirurgischen Patienten ist diese Voraussetzung aber häufig nicht gegeben.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, zu untersuchen, ob die Muskelrelaxanzien Rocuronium und Pancuronium nach intravenöser Gabe im Liquor der Patienten nachweisbar sind. Bei der Rocuroniumgruppe sollte des Weiteren der Frage nachgegangen werden, ob bei kontinuierlicher Verabreichung im Gegensatz zu der einmaligen Bolusinjektion höhere Liquorkonzentrationen zu finden sind.

Patienten und Methode: Bei der Rocuroniumgruppe wurden insgesamt 20 Patienten mit Subarachnoidalblutung nach dem Zufallsprinzip entweder der Gruppe der einmaligen Injektion (Gruppe A) oder der Gruppe der kontinuierlichen Infusion (Gruppe B) zugewiesen (n=10 für jede Gruppe). Im zweiten Teil wurde die Liquorpassage von Pancuronium bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (n=20) untersucht. Sowohl Rocuronium als auch Pancuronium wurden mittels Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie und nachfolgender Massenspektrometrie bestimmt.

Ergebnisse: Rocuronium konnte in allen Liquorproben bestimmt werden. In der Gruppe der Patienten mit kontinuierlicher Infusion wurden stets höhere Werte gemessen als in der Gruppe der Patienten mit einmaliger Injektion. Die Werte betragen 12,4 (2,4-34,6) ng/ml⁻¹ bzw. 2,2 (0,9-4,6) ng/ml⁻¹ (p<0.05). Pancuronium war bei zwei Patienten im Liquor nachweisbar (1,5 ng/ml / 2,5 ng/ml).

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie zeigt erstmals, dass Muskelrelaxanzien bei Patienten mit eingeschränkter Funktion der Blut-Hirn-Schranke in geringem Umfang in den Liquor cerebrospinalis übertreten können. Die kontinuierliche Dauerinfusion führte zu signifikant höheren Konzentrationen im Liquor als die einmalige Bolusgabe. Bei kurzfristiger perioperativer Anwendung dieser Substanzen sind keine neurotoxischen Nebenwirkungen zu erwarten. Bei längerfristiger Anwendung kann dies jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Summary

Passage of muscle relaxants into the liquor of neurosurgery patients

According to recent findings, it has to be assumed, however, that muscle relaxants are pharmacologically active upon direct contact with the central nervous system. In clinical routine, this neurotoxic potential seems to have no importance since relaxants are not considered to pass the blood-brain barrier due to their chemical structure. An intact function of the blood-brain barrier is a precondition for the absence of neurotoxic side effects after the use of muscle relaxants. In neurosurgical patients this precondition is not always given.

The aim of the present study was to investigate whether the muscle relaxants rocuronium and pancuronium can be detected in the cerebrospinal fluid after intravenous administration. In the rocuronium group, the question whether upon continuous administration as opposed to the single bolus injection produces a higher concentration in cerebrospinal fluid, was also to be investigated.

Patients and method: a total of 20 patients of the rocuronium group undergoing cerebral aneurysm clipping, were randomly allocated to the group receiving a single injection (Group A) or to the group receiving a continuous infusion (Group B) (n=10 for each group). Moreover, the cerebrospinal fluid passage of pancuronium was studied in another twenty patients with head injury. Rocuronium as well as pancuronium were determined by means of High performance liquid chromatography and subsequent mass spectrometry.

Results: Rocuronium could be determined in all liquor samples. Values measured were always higher in the infusion group as compared to the bolus group. The mean value was 12,4 (2,4-34,6) ng/ml⁻¹ and 2,2 (0,9-4,6) ng/ml⁻¹ (p<0,05) respectively. In addition, pancuronium could be detected in two patients (1,5 ng/ml / 2,5 ng/ml).

Conclusion: This study demonstrated that rocuronium, normally not considered to cross the blood-brain barrier, is regularly found in the cerebrospinal fluid of patients undergoing cerebral clipping; continuous infusion of the drug led to higher plasma and cerebrospinal fluid concentrations than after a single bolus dose.

2. Einleitung

2.1 Allgemeine Einleitung und Fragestellung

Narkose stellt den Verlust von Bewusstsein, Schmerzempfinden und Muskeltonus dar. Dies wird durch die Gabe von selektiv wirkenden Pharmaka unterschiedlicher Substanzgruppen erreicht und geht mit dem Verlust der Schutzreflexe einher. Somit sind als Grundlage der balancierten Anästhesie folgende Substanzgruppen relevant:

1. Hypnotika
2. Analgetika
3. Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxanzien werden eingesetzt, um die endotracheale Intubation zu erleichtern und um intraoperativ unwillkürliche Bewegungen des Patienten zu unterbinden. Die Relaxierung schafft deutlich bessere Operationsbedingungen und erleichtert zudem die Beatmung des Patienten. Relaxanzien werden nicht nur als einmalige Injektion, sondern bei Bedarf auch repetitiv bzw. kontinuierlich appliziert.

Aufgrund der chemischen Beschaffenheit von Relaxanzien ist bei intakter Struktur und Funktion der Blut-Hirn-Schranke mit einer Passage dieser Substanzen in das zentrale Nervensystem nicht zu rechnen^{63/64}. Fallberichte^{22/40/46} sowie tierexperimentelle Untersuchungen^{11/58} konnten jedoch zeigen, dass Muskelrelaxanzien bei direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem pharmakologisch aktiv sind^{7/9} und neurotoxische Effekte hervorrufen können. Das Spektrum reicht dabei von motorischer Unruhe über vegetative Dysfunktion und Muskelhypotonie bis hin zu peripheren und zerebralen Krampfanfällen sowie Zelltod.

Fragestellung

Während bei intakter Funktion der Blut-Hirn-Schranke von keinem nennenswerten Übertritt von Muskelrelaxanzien in das zentrale Nervensystem auszugehen ist, verdeutlichen die vorangehenden Ausführungen, dass man bei neurochirurgischen Eingriffen mit Patienten konfrontiert werden kann, deren Blut-Hirn-Schranke in ihrer Funktion beeinträchtigt ist. Folglich kann ein Übertritt der Substanzen in das zentrale Nervensystem nicht ausgeschlossen werden. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, zum einen die Liquorpassage von Pancuronium bei schädelhirntraumatisierten Patienten sowie die Liquorpassage von Rocuronium bei Patienten mit Subarachnoidalblutung zu untersuchen. Bei der Rocuroniumgruppe war die Fragestellung nicht nur danach ausgerichtet, ob eine Passage über die Blut-Hirn-Schranke stattfin-

det, vielmehr wurde auch untersucht, ob die Art und Weise der Verabreichung – nämlich ein einmaliger Bolus im Gegensatz zur kontinuierlichen Infusion – einen Einfluss auf die Liquorkonzentration hat.

2.2 Historischer Überblick

Hundert Jahre nach der ersten nordamerikanischen Äthernarkose durch Clarke und Long verhalf Curare, das Pfeilgift Südamerikas, der Chirurgie zu einer weiteren Revolution. Im wissenschaftlichen Zusammenhang wurde Curare zum ersten Mal bei Robertson (1778) erwähnt, die Art der Zubereitung wurde von Bancroft bereits 1769 beschrieben. Der französische Physiologe Claude Bernard gab 1857 in seinen Arbeiten zur Entstehung der Curarelähmung erste Einblicke in die Pharmakodynamik dieser Substanz.

Im Jahre 1942 führten H. R. Griffith und J. E. Johnson das Curare in die Anästhesiepraxis ein. War bis dahin eine kontrollierte Beatmung unter Ausschaltung der Spontanatmung nur durch unphysiologische Praktiken erreichbar, konnte fortan eine komplette Muskeler schlaffung und Ruhigstellung des Operationsfeldes mühelos bewerkstelligt werden. So bedeutete die Curarisierung mehr als eine Bereicherung für die Kombinationsanästhesie. Durch den Einsatz von Muskelrelaxanzien konnte man sich endlich an heroische Eingriffe in den Körperhöhlen (Oberbauch, Brustkorb), am Herzen und am zentralen Nervensystem heranwagen.

Bis dahin hatte das Curare, ein Rindenextrakt zahlreicher Strychnos- und Chondodendron-Arten aus den Stromgebieten des Amazonas und Orinoko, eine lange und wechselvolle Vergangenheit hinter sich. Mit der Einführung des lähmenden Pfeilgiftes vollzog sich noch einmal die apollinische Heilwendung antiker Wunderdrogen: die Umwandlung einer tötenden Kraft in eine heilende. Wie faszinierend mochte diese braune Masse auf Abenteurer, Missionare, Forscher und Physiologen gewirkt haben, als sie sich alle von der extremen Potenz der Substanz überzeugt hatten. Vergiftete Pfeile haben alle Naturvölker gekannt, auch die Kelten, Gallier und germanischen Stämme, ehe ihr Einsatz in den Fränkischen Gesetzen des 7. bis 8. Jahrhunderts unter Strafe gestellt wurde. Nicht das Phänomen selbst beeindruckte die an das Schießpulver gewöhnten Europäer, sondern vielmehr der mal sekunden-schnell, mal verzögert einsetzende Tod nach Einbringen geringster Mengen des Giftes. Die Wunde selbst war klein wie ein Nadelstich; schon 0,0004 Gramm lähmten binnen Sekunden alle Kleintiere, 0,006 Gramm des Giftes brachten sie um. Andererseits konnte das Verenden auch erst nach Tagen eintreten. Kein Wunder

also, dass sich um diese Extrakte von Rinden, Blättern und Wurzeln der Strychnos- und Chondodendron-Arten so viele Märchen rankten und dass Lous Lewin, der große Toxikologe und Verfasser der Monographie über „Die Pfeilgifte“ (1923), ihnen dreißig Jahre seines Lebens widmete ⁶.

2.3 Neuromuskuläre Erregungsübertragung

Muskelrelaxanzien lähmen die Skelettmuskulatur durch Hemmung der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte. Im Normalfall wird hier die Erregung vom motorischen Nerv auf die Muskelfaser übertragen, so dass sich der Muskel kontrahieren kann. Die Membran der Nervenendigung und die der Muskelzelle sind durch den synaptischen Spalt – er beträgt ca. 20-50 nm – voneinander getrennt.

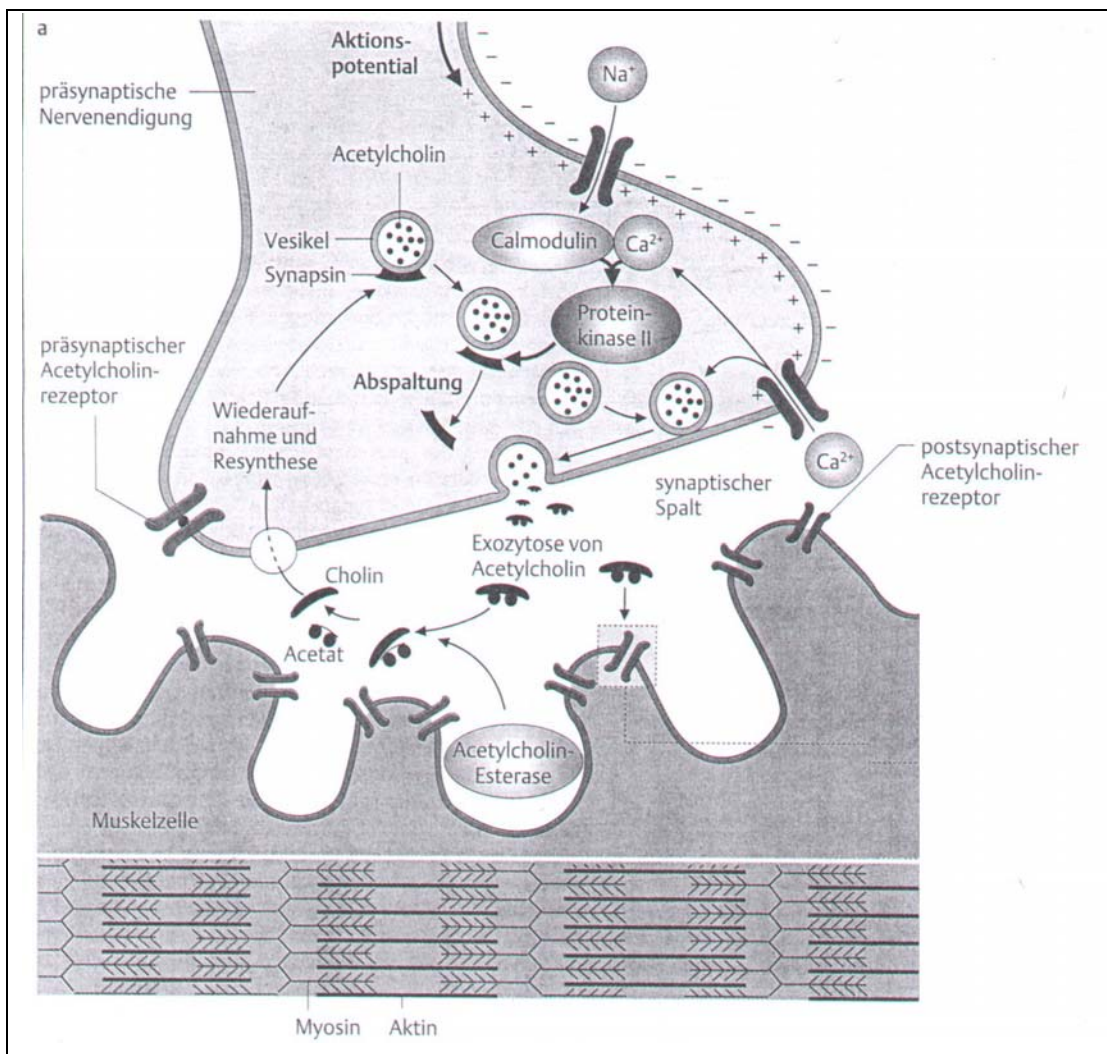


Abbildung 1: Synapse, neuromuskuläre Erregungsübertragung

In der Nähe der präsynaptischen Membran steht eine große Zahl synaptischer Bläschen, auch Vesikel genannt, zur Verfügung. Sie bestehen, ähnlich wie die Zellmembran, aus einer Phospholipiddoppelschicht und enthalten den Transmitter, der in den synaptischen Spalt entleert wird. Dieser überträgt schließlich die Erregung auf die postsynaptische Membran. Unter der Nervenendigung bildet die Membran der Muskelzelle Einstülpungen, die synaptischen Falten. In ihnen befindet sich die gewebeständige Acetylcholinesterase, die der Metabolisierung des Acetylcholins dient. Am oberen Pol dieser Einstülpungen sind die postsynaptischen Rezeptoren lokalisiert. Sie stellen den Hauptangriffsort der Muskelrelaxanzien dar und reagieren in spezifischer Art und Weise mit dem Transmitter Acetylcholin. Die Nervenendigungen synthetisieren und speichern es in Vesikeln an der Innenseite der präsynaptischen Membran. Die postsynaptische Membran einer motorischen Endplatte enthält etwa 5 bis 10 Millionen dieser Rezeptoren.

Bewegt sich nun entlang eines Axons eine Serie von Aktionspotentialen, so lösen diese bei Erreichen der Endigung eine Depolarisation im präsynaptischen Bereich aus. Dabei kommt es nicht nur zum Einstrom von Na^+ . Mit zunehmender Depolarisation werden auch spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle geöffnet und es strömen Ca^{2+} -Ionen in die synaptische Endigung. Die dort in Ruhe sehr niedrige Konzentration von Calcium steigt um einige Zehnerpotenzen an.

Die synaptischen Vesikel binden ein Protein, das Synapsin I, welches ihre Membran stabilisiert und die Vesikel über Actinfäden am Zytoskelett fixiert. Steigt die Ca^{2+} -Konzentration in der präsynaptischen Endigung, so wird dadurch ein Enzym aktiviert, die Ca^{2+} -Calmodulin-abhängige Proteinkinase. Sie kann viele Proteine phosphorylieren, in der präsynaptischen Endigung das Synapsin. Dieses trennt sich von der Vesikelmembran und kann dadurch mit der Zellmembran verschmelzen. Folglich kommt es zu einer Exozytose, d. h., das Bläschen platzt und der Inhalt wird in den synaptischen Spalt abgegeben. Dabei entleeren sich pro Vesikel etwa 6.000 bis 8.000 Transmittermoleküle in den Spalt.

Kalzium spielt eine sehr große Rolle beim Vorgang der Transmitterausschüttung. Es dient als Botenstoff, der die Freigabe der Vesikel auslöst. Eine Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentration erhöht dementsprechend den Ca^{2+} -Einstrom und damit die Transmitterfreisetzung. Umgekehrt führt eine künstliche Erhöhung des extrazellulären Magnesiums durch Verdrängung zu einer Verringerung des Ca^{2+} -Einstroms und damit zur Verringerung des Transmitterausstoßes. Nach Beendigung

des präsynaptischen Aktionspotentials wird das Ca^{2+} über aktive Pumpen im Austausch gegen Natrium wieder aus der Präsynapse entfernt³⁰.

Das Acetylcholin diffundiert innerhalb von 0,1 ms zu den Rezeptoren der Muskelzellmembran und führt über eine Konformationsänderung der Rezeptorproteine zu einer Öffnung des assoziierten Ionenkanals. Dadurch wird ein künftiger Austausch von Natrium-, Kalium- und Calciumionen zwischen Intra- und Extrazellulärraum möglich.

Die Öffnung unspezifischer Kanäle für Kationen durch Acetylcholin führt zu einem starken Na^+ -Einstrom und zu einem schwächeren K^+ -Ausstrom an der postsynaptischen Membran. Im Endeffekt fließen also mehr positive Ladungen in die Zelle. Es entsteht eine lokale Depolarisation, die als exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) bezeichnet wird. Das zunächst lokal im Synapsenbereich ausgebildete EPSP breitet sich passiv elektrotonisch über die gesamte postsynaptische Zellmembran aus. An der motorischen Endplatte wird das EPSP Endplattenpotential genannt. Wenn es überschwellig wird, führt es zu einem Aktionspotential in der Muskulatur, in dessen Folge eine Muskelkontraktion entsteht. Transmitter können aber auch inhibitorische postsynaptische Potentiale auslösen (IPSP). Entscheidend für den Effekt eines Transmitters ist, welche Art von Ionenkanälen er öffnet. Werden Kanäle geöffnet, die selektiv nur für K^+ oder Cl^- durchgängig sind, so kann der entstehende Ionenstrom das vorhandene Ruhemembranpotential verstärken und damit einer Erregung entgegenwirken. Dieses Potential hemmt die Zellerregung und wird daher als inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) bezeichnet³⁰.

Werden an einer Zellmembran gleichzeitig exzitatorische und inhibitorische Synapsen aktiviert, dann reduziert der eine Ionenstrom wechselseitig den Effekt des anderen. Somit besitzt der Organismus die Möglichkeit, erregende bzw. hemmende Einflüsse auf die Nervenzelle wirksam zu unterdrücken.

Das Acetylcholin wird so schnell durch die Acetylcholinesterase im synaptischen Spalt metabolisiert, dass die Verweildauer des Transmitters am Rezeptor nur etwa 1 ms beträgt. Die Spaltprodukte Cholin und Acetat werden teilweise von der Nervenendigung wieder aufgenommen und dort der Neusynthese von Acetylcholin rückgeführt³⁰.

Bei den cholinergen Synapsen unterscheidet man muskarinerge und nikotinerge Rezeptoren. Die Angriffspunkte der Muskelrelaxanzien werden durch die postsynaptischen cholinergen Rezeptoren der Muskelzellmembran dargestellt. Dieser cholinerge Rezeptor besteht aus fünf Untereinheiten, von denen zwei identische die Bindungsstellen für das Acetylcholin tragen. In ihrer Gesamtheit bilden sie einen

Kanal, der die Zellmembran durchspannt. Jeder dieser Kanäle hat zwei Zustände – offen oder geschlossen – und im offenen Zustand eine ganz bestimmte Durchlässigkeit für Ionen. Meist ist dieser Kanal jedoch geschlossen.

Binden aber Acetylcholinmoleküle an dieses Protein, so kommt es zu Ladungsverschiebungen innerhalb des Makromoleküls und in deren Folge zu einer allosterischen Formveränderung. Der Kanal weitet sich und wird durchgängig für die Kationen Natrium und Kalium. Wegen der im Inneren vorhandenen Wandladungen ist der Kanal für Anionen nicht durchgängig.

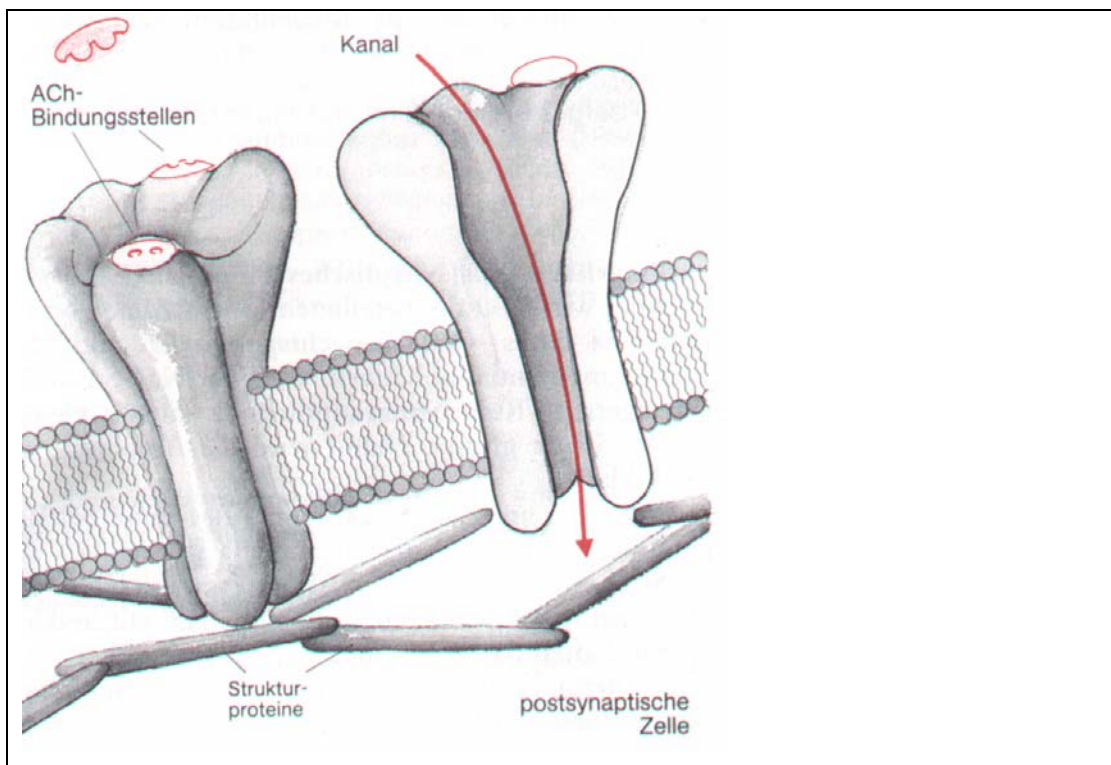


Abbildung 2: Cholinerges Rezeptor³⁰

2.4 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Muskelrelaxanzien

Entsprechend ihrem Wirkmechanismus unterscheidet man

1. depolarisierende Muskelrelaxanzien und
2. nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien.

Nicht depolarisierende Relaxanzien konkurrieren mit Acetylcholin um die Bindung am nikotineren Rezeptor der postsynaptischen Membran und verhindern damit die Aktivierung des rezeptorassoziierten Ionenkanals. Solange eine der Bindungsstellen von einem nicht depolarisierenden Muskelrelaxans belegt ist, kann der Rezeptor von Acetylcholin nicht mehr aktiviert werden. Nach Injektion der Substanz tritt eine zunehmende Muskelschwäche auf; schließlich werden die Muskeln vollkommen schlaff und sind motorisch nicht mehr erregbar. Die Lähmung eines Muskels manifestiert sich nach tierexperimentellen Befunden jedoch erst dann, wenn mindestens 75 % seiner Rezeptoren blockiert sind. Klinisch von besonderer Bedeutung ist der Verlauf der Blockade bei den Muskeln, die an der Atemfunktion beteiligt sind. So wird die Muskulatur der Atemwege einschließlich des Larynx und des Zwerchfells früher relaxiert als der bei der Nervenstimulation häufig eingesetzte Musculus adductor pollicis. Die neuromuskuläre Blockade lässt in umgekehrter Reihenfolge wieder nach³³.

Der nicht depolarisierende neuromuskuläre Block beruht also auf einem Gleichgewicht, bei dem Acetylcholin- und Relaxansmoleküle um die Bindungsstellen an den Rezeptoren konkurrieren. Die Häufigkeit, mit der die Rezeptoren durch Acetylcholin aktiviert werden, nimmt mit steigender Relaxanskonzentration ab, so dass das Schwellenpotential zur Depolarisation der Muskelmembran nicht mehr erreicht wird. Die Wirkung kann, im Gegensatz zu depolarisierenden Relaxanzien, durch Acetylcholinesterasehemmer aufgehoben werden. Sie inhibieren die Acetylcholinesterase und damit den Abbau des Acetylcholin. Neben der Wirkung an der neuromuskulären Endplatte üben Cholinesterasehemmer aber auch Effekte an nikotineren Rezeptoren autonomer Ganglien und an muskarineren Rezeptoren glatter Muskelzellen, des Herzens und exokriner Drüsen aus. Die pharmakologischen Begleiteffekte von Cholinesterasehemmern spiegeln vor allem die Akkumulation von Acetylcholin an muskarineren Rezeptoren wider. Sie beinhalten Bradykardie, Hypersalivation, Miosis und Hyperperistaltik des Gastrointestinaltraktes.

Im Gegensatz zu nicht depolarisierenden Relaxanzien imitiert das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin die Wirkung von Acetylcholin, indem es zunächst

eine Depolarisation der motorischen Endplatte auslöst. Es kann jedoch nicht von der Acetylcholinesterase abgebaut werden, sondern unterliegt der langsameren Spaltung durch die unspezifische Plasmacholinesterase. Die Verweildauer des Succinylcholin am Rezeptor ist daher länger als diejenige von Acetylcholin. Während dieser Zeit bleiben die Rezeptoren gegenüber Acetylcholin unempfindlich. Die Folge ist nicht bei allen Muskeln gleich. Einige, z. B. die äußeren Augenmuskeln, kontrahieren sich lang anhaltend (Kontraktur). Die Reaktion der weitaus meisten Muskeln besteht aber aus Faszikulationen, also kurzen unkoordinierten Kontraktionen einzelner Muskelfasern, oder aus der Verstärkung der Zuckung bei Nervenreizung. Den vorübergehenden Zeichen der Erregung schließt sich dann eine schlaaffe Lähmung an.

Entsprechend ihrer Wirkdauer werden die Muskelrelaxanzien in ultrakurz, kurz, mittellang und lang wirksame Präparate unterteilt.

DEPOLARISIEREND	NICHT DEPOLARISIEREND
Ultrakurze Wirkdauer – Succinylcholin	– Kurze Wirkdauer Mivacurium – Mittellange Wirkdauer Atracurium Vecuronium Rocuronium Cis-Atracurium – Lange Wirkdauer Pancuronium

Tabelle 1: Einteilung der Muskelrelaxanzien in Gruppen

Die heute gebräuchlichen nicht depolarisierenden Relaxanzien entstammen wiederum zwei unterschiedlichen chemischen Gruppen: Steroiden und Benzylisochinolin.

STEROIDE	BENZYLISOCHINOLINE
– Pancuronium – Vecuronium – Rocuronium	– Alcuronium – Atracurium – Mivacurium – Cis-Atracurium

Tabelle 2: Einteilung der Relaxanzien in Steroide und Benzylisochinoline³³

Die neuromuskulär blockierenden Effekte von Benzylisochinolin-Verbindungen werden auf der Suche nach gut steuerbaren Substanzen seit etwa drei Jahrzehnten

intensiv erforscht. Das Strukturmerkmal besteht aus zwei Benzylisochinolingruppen, die mit einer aliphatischen Kette verbunden sind. Diese kann durch die Hofmann-Elimination oder eine Esterhydrolyse aufgetrennt werden, wonach neuromuskulär inaktive Moleküle entstehen.

Die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften von Malouetin, einem Steroidkörper pflanzlichen Ursprungs, entdeckten um 1962 Janot et al. Die heutigen Steroidmuskulrelaxanzien sind von dieser Substanz abgeleitet. Sie stellen alle quartäre Ammoniumverbindungen dar. Der quartäre Stickstoff ist wichtig für die Affinität zum Nicotinrezeptor, außerdem verleiht er wichtige Eigenschaften, nämlich die Lipophobie und Hydrophilie, und bestimmt dadurch die Pharmakokinetik der Substanzen. Die Lipophobie verhindert den Eintritt in Hirn und Rückenmark, aus diesem Grund scheint keiner der neuromuskulär blockierenden Stoffe nennenswert auf das zentrale Nervensystem zu wirken^{63/64}.

Die hier im Mittelpunkt stehenden Relaxanzien Pancuronium und Rocuronium sind der Gruppe nicht depolarisierender steroidal Relaxanzien zuzuordnen. Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich im Wesentlichen durch Eliminationsweg, Nebenwirkungsprofil und zeigen wie andere Pharmaka eine große interindividuelle Variationsbreite ihrer Wirkdauer. Pancuronium ist besonders für langandauernde Eingriffe geeignet, nach denen die unmittelbare postoperative Extubation nicht angestrebt wird. Die lange Wirkdauer und die verzögerte neuromuskuläre Erholung sind die wesentlichen Gründe dafür, dass Pancuronium üblicherweise nur noch bei Eingriffen mit geplanter postoperativer Nachbeatmung eingesetzt wird. Sollte dies nicht erfolgen, müssen Erholungszeiten von bis zu 60 Minuten nach der letzten Wiederholungsinjektion berücksichtigt werden.

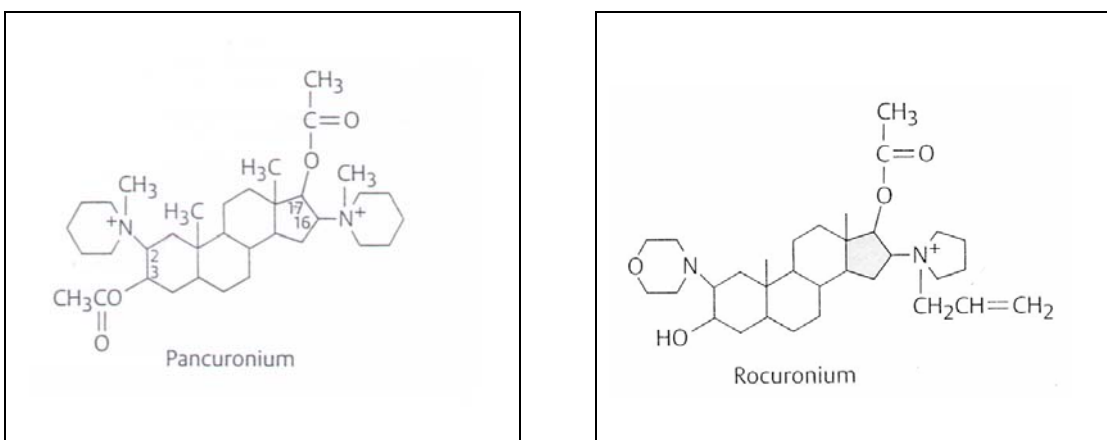


Abbildung 3: Strukturformel von Pancuronium / Rocuronium

Pancuronium stellt ein biquartäres Aminosteroid mit langer Wirkdauer dar. Zur Intubation wird eine Dosis von 0,1 mg/kg KG benötigt. Die Zeit bis zur maximalen neuromuskulären Blockade beträgt etwa 3-4 min. Das vollständige Abklingen der Wirkung beansprucht bei dieser Dosis etwa 120-150 min. Repetitionsdosen von 0,025 mg/kg KG verlängern die Wirkzeit um jeweils 40 Min. Mit der Anzahl der Wiederholungsinjektionen steigt auch deren Wirkdauer in Sinne einer Kumulation. Die Elimination von Pancuronium erfolgt zu 60-80 % unverändert renal. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 130 +/- 25 Min. In der Leber wird ein 3-Hydroxy-Metabolit gebildet, der über etwa 50 % der neuromuskulär blockierenden Potenz der Ausgangssubstanz verfügt. Nach der Injektion von 0,1 mg/kg KG Pancuronium kann eine Zunahme der Herzfrequenz von etwa 10-15 % und ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks um 10 % des Ausgangswertes auftreten, sofern der periphere Widerstand unverändert bleibt. Diese Effekte sind auf eine Vagolyse sowie eine indirekt sympathomimetische Wirkung durch Hemmung der Noradrenalinwiederaufnahme zurückzuführen.

Die chemische Struktur von Rocuronium (= *Rapid Onset veCuronium*) ähnelt der von Pancuronium (siehe Abb. 3). Es stellt ein Relaxans mittlerer Wirkdauer dar und besitzt im Unterschied zu Pancuronium lediglich eine quaternäre Ammoniumgruppe. Dadurch bedingt verfügt die Substanz über eine deutlich geringere neuromuskuläre Potenz; dies gilt als Grundlage für den raschen Wirkungseintritt. Rocuronium muss entsprechend höher dosiert werden; somit stehen mehr Moleküle zur Verfügung, um über den synaptischen Spalt zur Endplatte zu diffundieren, als bei einem potenteren Muskelrelaxans. Die ED₉₅ (ED₉₅: Dosis eines Muskelrelaxans, die zu einer 95%igen neuromuskulären Blockade führt) von Rocuronium wird mit 0,3 mg/kg angegeben, die empfohlene Intubationsdosis beträgt 0,6 mg/kg. Rocuronium wird in den ersten sechs Stunden nach Injektion zu mehr als 50 % biliär eliminiert, lediglich etwa 10 % einer verabreichten Dosis werden renal ausgeschieden³⁸. Pharmakoaktive Metaboliten hat man beim Menschen bisher nicht nachweisen können.^{20/38}

Die Anschlagzeit von Rocuronium ist dosisabhängig, in äquipotenten Dosierungen jedoch deutlich kürzer als die anderer nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien. Nach einfacher ED₉₅ liegt sie bei 2-3 Minuten und verkürzt sich bei dreifacher ED₉₅ auf 1 Minute. Die Wirkdauer beträgt bei einfacher ED₉₅ im Mittel 14 Minuten. Der Erholungsindex (die Zeit zwischen 25- bis 75%iger Erholung der neuromuskulären Blockade) nach einfacher ED₉₅ wird mit 8 Minuten angegeben, nach zwei- bzw. dreifacher ED₉₅ bemisst er sich auf 13 bzw. 17 Minuten³⁸. Gering ist auch die Rate unerwünschter Wirkungen. Selbst die rasche Injektion eines Mehrfachen der Intubationsdosis führte nicht zu einer Histaminausschüttung. In einer klinisch relevanten

Dosierung ist auch bei Rocuronium nicht mit kardiovaskulären Nebenwirkungen zu rechnen ^{20/29}.

2.5 Physiologie der Blut-Hirn-Schranke

Schon 1885 beobachtete Paul Ehrlich im Rahmen seiner Experimente, dass die intravenöse Injektion bestimmter Farbstoffe bei Versuchstieren zu einer Färbung aller Organe mit Ausnahme des Gehirns führte, und nannte diese besondere Barriere zwischen Gehirn und Blut Blut-Hirn-Schranke ²⁶. Sie hält eine Reihe an Substanzen aus der Blutbahn vom Hirngewebe fern und schützt somit das Parenchym vor systemischen Änderungen des Ionenmilieus, vor Überflutung von Molekülen aus dem Intermediärstoffwechsel, vor Hormonen und exogenen Toxinen. Die Blut-Hirn-Schranke erstreckt sich vom Rückenmark bis hin zu den peripheren Nerven. Der Plexus choroideus, die Epiphyse, die Area postrema der Medulla oblongata, die Eminentia mediana des Hypothalamus und die Hypophyse stellen Strukturen dar, die nicht mit dieser Barriere ausgestattet sind ³¹. Das morphologische Korrelat der Blut-Hirn-Schranke wird durch die Endothelzellschicht der zerebralen Kapillaren dargestellt.

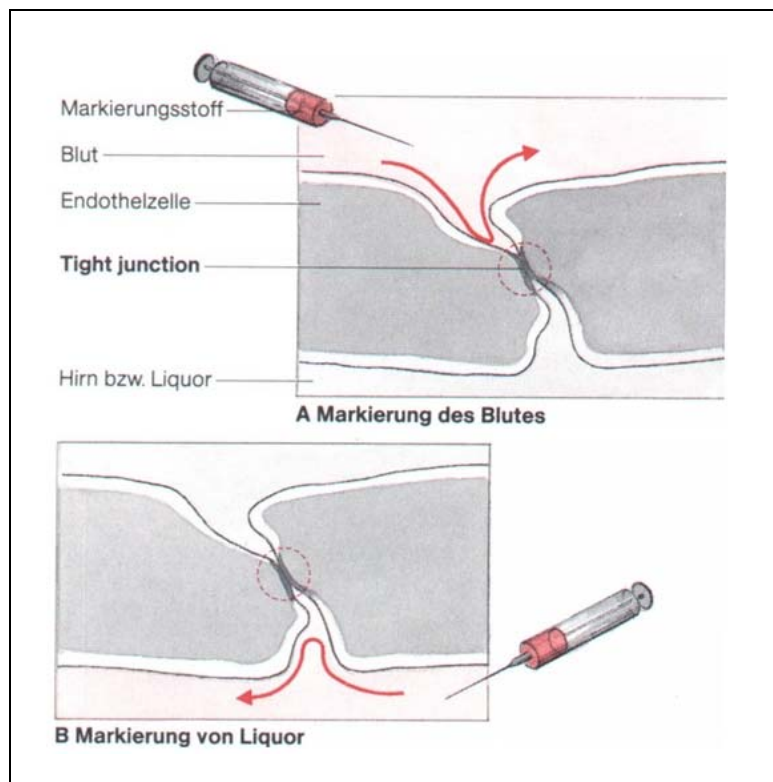


Abbildung 4: Nachweis der Schrankenfunktion der Tight junctions ³¹

Die Endothelzellen weisen keine Fenestrierung und wenig zytoplasmatische Partikel auf, über die in anderen Organen ein wesentlicher Teil des transendothelialen Transports erfolgt. Tight junctions fungieren dabei als sehr enge Verbindungsstellen zwischen benachbarten Endothelzellen und verhindern einen parazellulären Stoffaustausch.

Zur Versorgung und Entsorgung des Hirngewebes müssen Atemgase und Nährstoffe über die Blut-Hirn-Schranke gelangen können. Für Wasser, Sauerstoff und Kohlendioxid ist sie frei durchlässig. Somit bleibt als Passagemöglichkeit nur der Weg durch die Membran der Endothelzelle. Diese ist unselektiv durchlässig für lipidlösliche Verbindungen und selektiv durchlässig für Substanzen, die über carriervermittelte Transporte ins Gehirn gelangen. Die vom Gehirn benötigten Stoffwechselprodukte sind hydrophil und teilweise auch dissoziiert. So ist Glucose, das wesentliche Substrat des Stoffwechsels im Gehirn, nicht lipidlöslich, ebenso wenig wie bestimmte Aminosäuren, die die Gehirnzellen nicht selbst synthetisieren können. Jede einzelne der vom Gehirn benötigten Substanzen muss somit an der Blut-Hirn-Schranke erkannt und mit Hilfe spezifischer Transportsysteme über diese Barriere geschleust werden. Hierdurch kann das Gehirn seine Substrataufnahme sehr differenziert steuern. Es existieren Transportsysteme für Glucose sowie für verschiedene Gruppen von Aminosäuren und Peptiden. Hierdurch wird eine selektive Extraktion von Substanzen aus dem Blut in das Hirngewebe ermöglicht.

Die elektronenmikroskopische Analyse des Kapillarendothels im Gehirn zeigt neben dem vorherrschenden Endothel mit dichten Tight junctions auch mehr fenestrierte Strukturen, die die Blut-Liquor-Schranke darstellen (siehe Abb. 5). An Teilen des Hypothalamus und der Hypophyse ist ein Austritt von proteinfreien Plasmabestandteilen in das Hirngewebe möglich. Ein Übertritt in den Liquor wird durch eine relativ enge Ependymanordnung an diesen Stellen weitgehend verhindert. Diese Anordnung ermöglicht einen Übertritt von im Gehirn gebildeten Hormonen in das Blut, in dem sie zu ihren Erfolgsorganen gelangen. Eine gewisse Blut-Liquor-Schranke existiert auch am Plexus choroideus, der liquorbildenden Struktur der Ventrikel. Hier ist die Schranke jedoch schwächer ausgebildet, so dass ein Stoffaustausch zwischen Blut, Hirngewebe und Liquor, der für die Aufnahme von Vitaminen und Nucleotiden in das Hirngewebe eine Rolle spielt, möglich ist³¹.

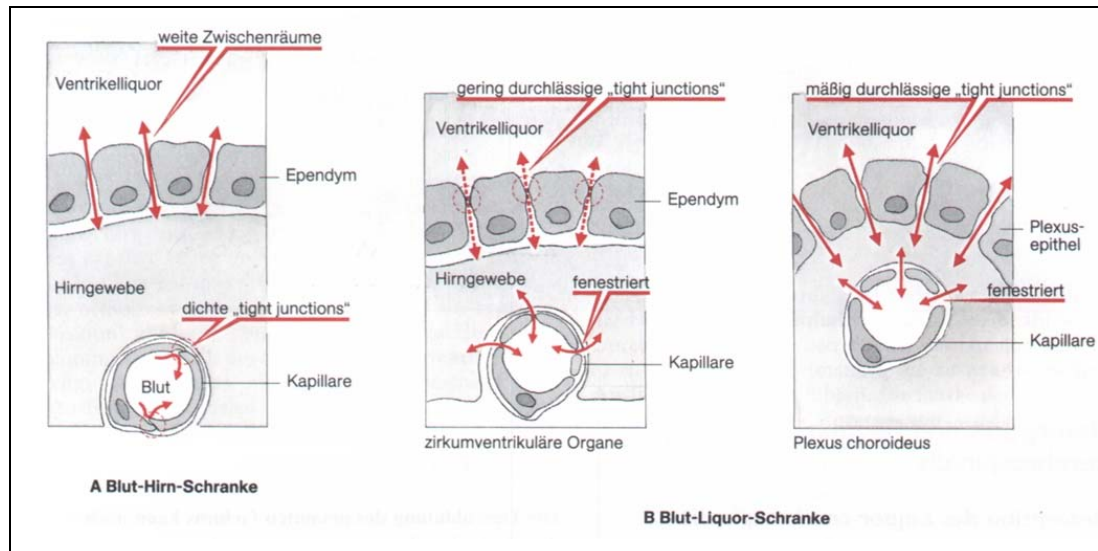


Abbildung 5: Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke³¹

Eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke kann durch verschiedene Noxen ausgelöst werden. Hanin demonstriert in einer Studie die stressinduziert erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Pyridostigmin bei Teilnehmern des Golfkrieges²⁶. Tierexperimentelle Daten bestätigen dies^{3/4/15/54}.

Nach Schädel-Hirn-Traumen, Injektion osmotisch wirksamer Substanzen^{48/55}, bei zerebralen Krampfanfällen oder im Rahmen hypertensiver Entgleisung kann es zu einer Permeabilitätszunahme der Blut-Hirn-Schranke kommen. Eine arterielle Hypertonie mit systolischen Blutdruckwerten oberhalb der Grenze der Autoregulation führt zur direkten mechanischen Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Morphologisch entspricht diese Schädigung der Zerstörung von Tight junctions und dem Auftreten zahlreicher endothelialer Vesikel, über die Plasmabestandteile einschließlich Proteine vom Kapillarlumen in den interstitiellen Raum gelangen.

2.6 Das Liquorsystem

Zur Konstanz des chemischen Milieus in Gehirn und Rückenmark trägt wesentlich der Liquor bei, über den beispielsweise Stoffwechselprodukte aus der extrazellulären Flüssigkeit rasch eliminiert werden. Darüber hinaus bietet er einen mechanischen Schutz für das Gehirn.

Man unterscheidet zwei Liquorkompartimente. Das eine besteht aus Ventrikeln, Zisternen, Spinal- und Subarachnoidalraum und wird von den Plexus choroidei gespeist, das andere (die interstitielle Flüssigkeit) von zerebralen Kapillaren. Zwischen diesen Liquorkompartimenten liegt entweder das Ependym der Ventrikel-

wände oder auf der Hirnoberfläche die Pia arachnoidea. Diese Membranen trennen beide Kompartimente jedoch nicht vollständig voneinander^{28/31}.

Der Hauptteil des Liquor entstammt dem Plexus choroideus. Er entsteht durch aktive Flüssigkeitssekretion, die durch die Natrium-Kalium-ATPase und die Carboanhydrase gesteuert wird, des Weiteren durch einen passiven Wassertransport durch die Epithelzellen des Plexus choroideus. Die Produktion kann durch Hemmer der Natrium-Kalium-ATPase gebremst werden. Sie ist weitgehend unabhängig vom Druck im kraniospinalen Raum. Dieser beträgt bei lumbaler Messung im Liegen, nach Wegfall des hydrostatischen Drucks, -5 bis 15 mmHg bzw. 7 bis 20 cm H₂O. Durch die Atmung und die Herzaktion ergeben sich Druckschwankungen um 9 bzw. 4 mmHg, die in den Ventrikeln am stärksten sind und zusammen mit dem Sekretionsdruck die Liquorzirkulation bewirken.

Der in den Seitenventrikeln gebildete Liquor strömt über die Foramina interventricularia Monroi in den 3. Ventrikel, von dort über den Äquadukt in den 4. Ventrikel und über die Foramina Luschkae und Magendii in den Subarachnoidalraum. Er fließt dann weiter nach kranial über die basalen Zisternen zur Hirnkonvexität oder nach kaudal in den Subarachnoidalraum des Rückenmarks.

Das Gesamtvolumen des Liquor cerebrospinalis beträgt beim Erwachsenen etwa 150 ml. Die Bildungsrate bewegt sich zwischen 0,3 und 0,8 ml/min, im Mittel liegt sie bei 0,35 ml/min, was einer Tagesproduktion von ungefähr 500 ml entspricht. Die Liquorbildung unterliegt einer direkten neuralen Kontrolle über β -adrenerge Rezeptoren des sezernierenden Epithels und variiert in geringem Umfang mit der Plasmaosmolarität und der Durchblutung des Plexus choroideus.

KOMPARTIMENT	VOLUMEN IN ML
Lateraler Ventrikel	30-40 ml
III. Ventrikel, Äquadukt, IV. Ventrikel	5 ml
Zisternen	25 ml
Spinaler Subarachnoidalraum	60-70 ml

Tabelle 3: Verteilung und Volumen von Liquor²⁸

Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke bestimmen die weitgehend identische Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit des Gehirns und des im Plexus choroideus gebildeten Liquors (Tabelle 4). Die Ionenkonzentration wird dabei in besonders engen Grenzen konstant gehalten. Dies ist Voraussetzung für die normale Funktion des Gehirns. Im Vergleich zum Blut imponieren die geringe Zellzahl und

der niedrige Proteingehalt des Liquors. Der Liquorglucosespiegel beträgt 50-80 % des gleichzeitig gemessenen Blutglucosespiegels.

Hervorzuheben ist auch das Säure-Basen-Verhältnis, da die H^+ -Konzentration im Liquor über Chemorezeptoren an der ventralen Oberfläche der Medulla oblongata das Atem- und Kreislaufzentrum und auch über direkte Wirkung auf die zerebrale Gefäßmuskulatur die Hirndurchblutung steuert ²⁸.

Ionenkonzentration in Plasma und Liquor

	Plasma [mmol/l]	Liquor [mmol/kg/H ₂ O]
Na ⁺	143,0	149,0
K ⁺	4,0	3,0
Ca ²⁺	2,5	1,0
Mg ²⁺	0,8	1,0
Cl ⁻	105,0	128,0
Phosphat ⁻	0,9	0,6
Lactat ⁻	1,0	1,3
HCO ₃ ⁻	26,0	26,0
Protein (g/l)	70,0	0,2
Glucose (mg/dl)	90,0	60,0
pH- Wert	7,4	7,3

Tabelle 4: Ionenkonzentration Liquor/Plasma

Während bei der Produktion des Liquor cerebrospinalis die Zusammensetzung der gebildeten Flüssigkeit exakt reguliert wird, ist eine solche Selektivität bei der Resorption nicht festzustellen. Die Resorption des Liquor erfolgt in den Arachnoidalvilli der zerebralen Sinus. Maßgeblich ist der hydrostatische Druckgradient zwischen Liquor und hirnvenösem Blut. Entlang diesem Druckgradient fließt Liquor ins Blut ab, wobei die Arachnoidalvilli Klappenfunktion ausüben. Dieser Resorptionsmodus ermöglicht in Grenzen eine erhöhte Liquorresorption bei erhöhtem hydrostatischem Gradienten, beispielsweise bei erhöhtem Liquordruck, der als Folge raumfordernder Prozesse im Gehirn auftreten kann ^{28/31}.

2.7 Intrakranieller Druck

Der intrakranielle Druck (ICP) beschreibt den Druck, den der Inhalt des Schädels auf die Dura ausübt. Er stellt keine statische, sondern eine dynamische Größe dar und beträgt beim Erwachsenen 5-15 mmHg. Ein intrakranieller Druck > 20 mmHg ist therapiebedürftig, wobei nicht der Absolutwert des ICP, sondern der intrazerebrale Perfusionsdruck maßgebend ist. Steigt der ICP > 30 mmHg, gilt dies als kritisch hinsichtlich der Gefahr einer zerebralen Ischämie. Bei intrakraniellen Druckwerten > 50 mmHg beginnt der kritische Bereich mit Einklemmungsgefahr von Anteilen des Gehirns im Tentoriumschlitz und im Foramen magnum.

Innerhalb der starren Schädelknochen können drei Kompartimente unterschieden werden. Dabei teilt sich das intrakranielle Volumen folgendermaßen auf:

- Gehirn: etwa 85 %
- Intrazerebrales Blutvolumen: etwa 10 % des intrakraniellen Volumens
- Liquorvolumen: etwa 5 % des intrakraniellen Volumens

Die Volumenzunahme einer der genannten Komponenten kann durch die kompensatorische Abnahme einer anderen Komponente ausgeglichen werden. [= Monro-Kellie-Doktrin = intrakranielles Volumen: Hirngewebe (85 %) + Liquor (5 %) Blutvolumen (10 %) = konstant]⁴⁵. Sind Reserveräume aufgebraucht, führt jede weitere Massenzunahme zum exponentiellen Anstieg des ICP.

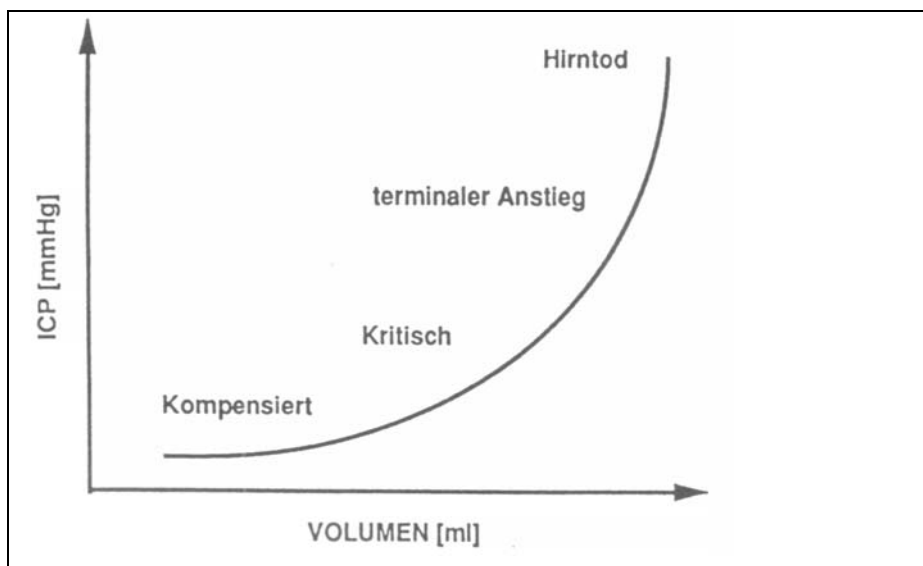


Abbildung 6: Intrakranielle Druck-Volumen-Beziehung²

Phasen des Anstiegs des intrakraniellen Drucks ²

Phase I	Kompensierte Phase	Raumforderung kompensiert, ICP konstant, Autoregulation intakt, Hirndurchblutung unverändert, zerebrales Blutvolumen unverändert
Phase II	Kritische Phase	Raumforderung kritisch, ICP steigt an, zerebrale Vasodilatation, Hirndurchblutung nimmt ab, zerebrales Blutvolumen steigt an
Phase III	Terminaler Anstieg	Reserveräume erschöpft, steiler terminaler Anstieg des intrakraniellen Drucks, weitere Abnahme der Hirndurchblutung
Phase IV	Hirntod	Intrakranieller Druck folgt passiv dem arteriellen Druck, zerebraler Kreislaufstillstand

Es bestehen enge Zusammenhänge zwischen Hirndurchblutung, zerebralem Blutvolumen und intrakraniellm Druck. Als Grundlage seien hier die klassischen Beziehungen zwischen den Komponenten Hirndurchblutung, PaCO₂, systemischem Blutdruck bzw. zerebralem Perfusionsdruck erläutert.

Aufgrund der Autoregulation bleibt die Hirndurchblutung im Bereich des arteriellen Mitteldrucks (MAP) zwischen etwa 60 und 150 mmHg, unabhängig vom Perfusionsdruck, konstant. Bei Hypertonikern verschiebt sich das Niveau der Autoregulation zu höheren Druckwerten mit der Folge, dass ein höherer Perfusionsdruck für normale Hirndurchblutung erforderlich ist ^{35/45}.

Die Autoregulation der Hirndurchblutung ist ein sehr empfindlicher Mechanismus, der leicht durch eine Vielzahl unterschiedlicher Schädigungen beeinträchtigt oder gar aufgehoben werden kann. Hier einige dieser Faktoren:

- Schädel-Hirn-Trauma
- Arterieller Mitteldruck < 60 mmHg
- Arterieller Mitteldruck > 150 mmHg
- Hypoxämie (PaO₂ < 50 mmHg)
- Hirnödem unterschiedlicher Genese
- Hirntumor
- Volatile Anästhetika
- Vasodilatoren

Ist die Autoregulation aufgehoben, folgt die Durchblutung des Gehirns passiv dem zerebralen Perfusionsdruck. Dieser stellt die Druckdifferenz zwischen arteriellem

Mitteldruck und intrakraniellern Druck dar ($CPP=MAP-ICP$). Der Normalwert liegt bei 60-90 mmHg, die Zielgröße beim SHT sollte > 70 mmHg liegen.

Durch aufgehobene Autoregulation drohen besonders dem neurochirurgischen Patienten, je nach Höhe des Perfusionsdrucks, weitere spezifische Gefahren: zum einen die Ischämie des Gehirns mit struktureller und funktioneller Schädigung, zum anderen die zerebrale Hyperämie mit Anstieg des intrakraniellen Drucks. Abgesehen von diesen Faktoren wird die Durchblutung des Gehirns weiterhin noch durch chemische, neurogene und metabolische Komponenten reguliert³⁵.

Zwischen $PaCO_2$ und Hirndurchblutung besteht eine enge, für die Neuroanästhesie mit wesentlicher Bedeutung behaftete Beziehung. So kommt es unter extremer Hyperventilation, infolge der hypokapnisch induzierten zerebralen Vasokonstriktion mit Minderperfusion, zu einem Anstieg des per se bereits posttraumatisch erhöhten Laktatgehaltes im Liquor beziehungsweise zu einer metabolischen Azidose⁵⁶. Hyperkapnie verhält sich gegensätzlich, dilatiert die HirngefäÙe und erhöht folglich die Durchblutung des Gehirns. Beide Reaktionen erfolgen unabhängig vom aktuellen arteriellen Mitteldruck. Erst bei Werten von ca. 50 mmHg wird der Einfluss des $PaCO_2$ auf die Durchblutung des Gehirns aufgehoben. Diese ändert sich pro mmHg $PaCO_2$ -Änderung um etwa 2 ml/min x 100 g Gehirn. Bei einem $PaCO_2$ von 15-20 mmHg sinkt die Hirndurchblutung um 40-60 % des Normalwertes ab; bei einem $PaCO_2$ von 70-80 mmHg steigt sie maximal um 100-120 % an. Diese Veränderungen treten sehr rasch, d. h. innerhalb weniger Minuten auf^{35/45}.

Basierend auf der besonderen Physiologie der Hirndurchblutung ist die Technik der kontrollierten Hyperventilation das Beatmungsverfahren der Wahl bei allen intrakraniellen Eingriffen³⁵ und ein Grundelement in der Behandlung des Hirnödems. Bedingt durch die Hypokapnie wird die Hirndurchblutung gedrosselt, das zerebrale Blutvolumen vermindert und folglich das operative Vorgehen erleichtert.

In geschädigtem Hirngewebe besteht besonders in ödematösen Arealen eine Störung der Autoregulation mit einer anhaltenden Vasodilatation und Vasoparalyse. Diese Veränderungen sind verursacht durch eine zerebrale Laktatazidose infolge eines vermehrten anaeroben Stoffwechsels in dieser Hirnregion.

Die Hypokapnie steigert die regionale Durchblutung im ödematösen Areal, bezeichnet als „Inversed-steal-Syndrom“ oder „Robin-Hood-Phänomen“. Diese paradoxe Reaktion lässt sich erklären als Ausdruck einer durch die Hyperventilation hervorgerufenen Vasokonstriktion in den gesunden Hirnarealen mit konsekutiver Abnahme des intrakraniellen Blutvolumens und des intrakraniellen Drucks. Die Folge ist eine

Umverteilung des zerebralen Blutflusses, indem Blut aus den gesunden Hirnarealen in traumatisierte, vasoparalytische Bezirke abfließt ^{45/56}.

Der Effekt der Hyperventilation liegt also in der Kombination mehrerer Faktoren:

- Verminderung des intrakraniellen Drucks durch Vasokonstriktion
- „Inversed-steal-Syndrom“
- Neutralisation der interstitiellen Laktatazidose durch respiratorische Alkalose

Renale Kompensationsmechanismen und reaktive Veränderungen des Liquor-pH-Wertes limitieren jedoch die Effektivität einer über 24 h andauernden Hyperventilation. Daher ist es sinnvoll, bei einer länger als 24-36 h andauernden kontrollierten Beatmung den PaCO₂-Wert bei 32-35 mmHg zu halten, um bei akutem Anstieg des Hirndrucks noch ausreichende Reserven zu haben. PaCO₂-Werte < 25 mmHg sind jedoch wegen der Gefahr zerebraler Minderdurchblutung dringend zu vermeiden ⁴⁵.

Darüber hinaus kann auch der zentrale Venendruck den ICP beeinflussen. Erhöhter Venendruck bzw. intrathorakaler Druck wird retrograd auf die Jugular- und Vertebralvenen übertragen mit der Folge, dass der intrakranielle Druck ansteigt. Des Weiteren kann sich der gesteigerte intrathorakale Druck auf die Periduralvenen übertragen und zu einer Zunahme des Liquordrucks führen. Mehr als zwei Drittel des zerebralen Blutvolumens befindet sich in den Venen; jede Abflussbehinderung führt somit unmittelbar zum Anstieg des ICP ^{2/35}. Klinisch manifestiert sich erhöhter Hirndruck, abhängig vom zeitlichen Verlauf der Druckzunahme, mit folgender Symptomatik: Frühsymptome wie Kopfschmerzen, Übelkeit, schwallartiges Erbrechen, zunehmende Vigilanzstörung, Hypertonie und Bradykardie (Cushing-Reflex). Die progrediente intrakranielle Raumforderung geht mit der Entwicklung von Symptomen bedingt durch Hirnstammkompression einher. Dadurch bedingt folgen Hypotension, tiefes Koma, Bewusstlosigkeit, Streckstellung der Extremitäten, maximale Pupillenverengung oder träge Lichtreaktion. Später stellen sich Atemstörungen (Maschinenatmung, Cheyne-Stokes-Atmung) ein, zunehmende Pupillenerweiterung, Aufhebung der Schmerzreaktion und das Versagen von Atmung und Kreislauf, bedingt durch Einklemmung im Foramen magnum ^{2/27/35}.

3. Patienten, Material und Methodik

3.1 Überblick

Der experimentelle Teil dieser Arbeit gliedert sich in zwei Teile:

Teil 1: Konzentrationsbestimmung von Pancuronium in Plasma und Liquor cerebrospinalis bei 20 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

Teil 2: Konzentrationsbestimmung von Rocuronium in Plasma und Liquor bei 20 Patienten mit Subarachnoidalblutung

Nach Genehmigung durch die zuständige Ethik-Kommission wurden je 20 Patienten beiderlei Geschlechts in diese Untersuchungen einbezogen. Diese mussten sich bedingt durch ein Schädel-Hirn-Trauma einer neurochirurgischen Operation oder im Rahmen einer Subarachnoidalblutung einem zerebralen Aneurysmaclipping unterziehen. Die erhobenen Daten stammen von Patienten, die in der Neurochirurgie der Universitätsklinik Homburg/Saar behandelt wurden. Präoperativ wurden die Patienten über das Vorgehen und mögliche Risiken der Studie aufgeklärt und erteilten ihr Einverständnis in schriftlicher Form. Sofern der Patient nicht dazu in der Lage war, wurde diese von dem gesetzlichen Vormund eingeholt.

3.2 Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

3.2.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien waren Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie:

- Einverständnis des Patienten bzw. seines gesetzlichen Vormundes
- Alter zwischen 18 und 65 Jahre
- ASA-Risikogruppe 1-4 (Tabelle 5)
- Vorliegen eines Schädel-Hirn-Traumas mit Indikation zur neurochirurgischen Intervention bzw. Liquorableitung oder ventrikulärer Hirndruckmessung

3.2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Faktoren bzw. Begleiterkrankungen führten zum Ausschluss von der Studie:

- Nichterfüllen der Einschlusskriterien
- Neuromuskuläre Erkrankungen, insbesondere Myasthenia gravis

- Allergie gegen die im Rahmen der Untersuchung genutzten Medikamente
- Eaton-Lambert-Syndrom
- Maligne Hyperthermie
- Schwangerschaft
- Indikation zur Crush-Einleitung
- Bekannte / zu erwartende schwierige Intubationsverhältnisse (Malampatti > 3)
- Chronische Einnahme von Antiepileptika (> 3 Monate)

ASA-RISIKOGRUPPIERUNG

ASA I	→	normaler, gesunder Patient, keine organische Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens
ASA II	→	leichte Allgemeinerkrankung ohne Leistungseinschränkung
ASA III	→	schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungseinschränkung
ASA IV	→	schwere Allgemeinerkrankung, die mit oder ohne Operation das Leben des Patienten bedroht
ASA V	→	moribunder Patient, der mit oder ohne Operation 24 Stunden voraussichtlich nicht überleben wird

Tabelle 5: ASA-Klassifikation ³⁴

GLASGOW COMA SCALE

KRITERIUM	PUNKTE
Augen öffnen	
spontan	4
auf Geräusche	3
auf Schmerzreiz	2
kein Augenöffnen	1
Verbale Reaktion	
orientiert	5
verwirrte Unterhaltung	4
unangemessene Worte	3
unverständliche Geräusche	2
keine verbale Reaktion	1
Motorische Reaktion	
kommt Aufforderung nach	6
lokalisiert Schmerz	5
zieht normal zurück auf Schmerz	4
beugt auf Schmerz	3
streckt auf Schmerz	2
keine motorische Reaktion	1

Maximale Punktzahl 15

Werte < 8 gelten als Hinweis auf eine schwere Hirnfunktionsstörung

Tabelle 6: Die Glasgow Coma Scale von Jennett und Teasdale

3.3 Anästhesie bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

3.3.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung

Die Patienten wurden bereits intubiert und beatmet von der neurochirurgischen Intensivstation in die Narkoseeinleitung verlegt. Dort wurde der Patient mit EKG-Elektroden (Ableitung II) sowie einem Sensor zur pulsoxymetrischen Kontrolle der Sauerstoffsättigung versorgt. Eine großlumige Venenverweilkanüle (14 Gauge) ermöglichte das Infundieren von Kochsalzlösung. Die Anzahl der notwendigen venösen Zugänge wurde nach Bedarf ergänzt. Zur invasiven Messung des Blutdrucks sowie zur Blutentnahme für laborchemische Untersuchungen erhielt der Patient vor Einleitung der Narkose eine arterielle Kanüle (20 Gauge) in die Arteria radialis. Die neuromuskuläre Blockade wurde mittels Akzelerometrie (TOF-Guard[®] Biometer International) überwacht. Dazu wurden zwei selbstklebende Stimulationselektroden über dem Nervus ulnaris im Bereich des Handgelenks angebracht. Die Messung der durch die Muskelkontraktion entstehenden Beschleunigung erfolgte über einen am Daumen befestigten Beschleunigungsmesswandler (Piezoelement). Zur Vervollständigung der Überwachung erhielt jeder Patient eine Magensonde sowie einen transurethralen Blasenkatheter und eine rektale Temperaturmesssonde.

3.3.2 Narkoseführung

Die Narkose wurde mittels kontinuierlicher intravenöser Zufuhr von Midazolam (0,06 mg/kg/h) und Fentanyl (4 µg/kg/h) über eine Spritzenpumpe aufrechterhalten.

Relaxometrie und neuromuskuläre Blockade

Wie bereits bei der Narkoseeinleitung erwähnt wurde, wird zur Überwachung der neuromuskulären Blockade ein TOF-Guard-Akzelerometer genutzt. Die Relaxierung des Patienten erfolgte durch die diskontinuierliche Gabe von Pancuronium. Initial wurde mit einer Dosis von 0,1 mg/kg relaxiert. Da alle Patienten nachbeatmet auf die neurochirurgische Intensivstation kamen, wurden Restblockaden nicht medikamentös antagonisiert.

Perioperative Volumensubstitution und kardiovaskuläre Stabilität

Der intraoperative Erhaltungsbedarf an Flüssigkeit wurde mittels isotoner Voll-elektrolytlösung gedeckt (Jonosteril[®], Fresenius AG) gedeckt.

Ergaben Hämoglobinkontrollen Werte < 10 g/dl bzw. Hämatokritwerte < 30 %, erhielt der Patient Fremdbluttransfusionen zum Aufrechterhalten festgelegter Grenzwerte.

Bei Abweichungen des mittleren arteriellen Drucks > 30 % (im Vergleich zum Ausgangswert) wurde auf Änderungen hämodynamischer Parameter wie folgt reagiert:

Hypertonus	Bolus von 10-20 mg Labetalol (Trandate [®] Glaxo-Wellcome AG)
Hypotonie	Akrinor 1-2 ml (2:10 verdünnt)
Tachykardie	Bolus von 0,5 mg/kg Esmolol bei HF > 110 /min (Brevibloc [®] , Genia Europe Ltd.)
Bradykardie	Bolus von 0,5 mg Atropin bei HF < 40 /min

Tabelle 7: Narkoseführung beim Schädel-Hirn-Trauma

Adjuvante Pharmaka

Nach Rücksprache mit dem Operateur erhielten die Patienten präoperativ Flucloxacillin (Staphylex[®], Smith Kline Beecham Pharma) oder Trimethoprim und Sulfamethoxazol (Bactrim[®] Roche) als Antibiotikaphylaxe.

Mannitol 20 % oder Phenobarbital (Luminal[®], Desitin Arzneimittel GmbH) wurde bei Bedarf eingesetzt.

Beatmung

Die Patienten wurden intraoperativ mit einem $paCO_2$ von 30-35 mmHg ventiliert. Initial erfolgte die Beatmung mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 1,0. Auf der Grundlage von Blutgasanalysen wurde die Beatmung gegebenenfalls modifiziert, wobei die inspiratorische Sauerstoffkonzentration maximal nur so weit gesenkt wurde, dass ein paO_2 von 150 mmHg nicht unterschritten wurde.

3.4 Liquordrainage bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma

Zur Messung des ICP und zur Gewinnung des Liquor cerebrospinalis diente ein intraoperativ eingebrachter Ventrikelkatheter. Dieser externe Katheter (Spiegelberg Sonde 3, Spiegelberg GmbH & Co. KG) wurde von dem Neurochirurgen angelegt und über einen Dreiweghahn steril mit einem geschlossenen Auffangsystem verbunden. Die Entnahme des Liquor erfolgte direkt durch den Neurochirurgen.

3.5 Untersuchungsablauf

Die Patienten kamen sediert und beatmet von der neurochirurgischen Intensivstation zur Implantation einer Druckmesssonde. Zum Aufrechterhalten der Narkose wurden Fentanyl und Midazolam kontinuierlich infundiert. Vor der ersten Injektion des Relaxans wurden dem jeweiligen Patienten 10 ml zentralvenöses Blut zur Bestimmung des Leerwertes entnommen. Pancuronium wurde dann in einer Dosierung von 0,1 mg/kg zu Beginn des Eingriffs verabreicht. Zwischen der 90. und 120. Minute nach dem initialen Bolus von Pancuronium wurden jeweils 10 ml Liquor cerebrospinalis und 10 ml zentralvenöses Blut zur Bestimmung der Pancuroniumkonzentration entnommen.

Bereits vor Entnahme der Proben wurde ein mit Trockeneis gefülltes Behältnis bereitgestellt, um eine adäquate Kühlung bis zur weiteren Verarbeitung zu gewährleisten. Für die Blutentnahme wurde im Vorfeld eine 5-ml-Spritze mit Heparin durchspült, um die Gerinnung der Probe zu verhindern. Im Gegensatz zu der Blutprobe war dies bei der Liquorentnahme nicht notwendig.

Pro Patient benötigte man je zwei Eppendorfhütchen für Liquor und Plasma. Die Beschriftung mittels Identifikationsnummer erfolgte ebenso vor der Entnahme, um Verwechslungen vorzubeugen.

Pro Patient und Messzeitpunkt wurden jeweils zwei identische Plasma- und Liquorproben angefertigt. Die Identifikationsnummer setzt sich wie folgt zusammen:

- P Pancuronium
- 1, ... fortlaufende Patientenummer
- P oder L Plasma oder Liquor

Für den ersten Patienten existieren also je zwei Proben mit P1P und P1L, für den Patienten Nummer 2 entsprechend P2P und P2L usw.

Die Proben wurden nach Entnahme unmittelbar auf Eis gelegt, anschließend in Zentrifugenröhrchen umgefüllt und bei 3.000 U/min für 10 Minuten bei einer Temperatur von 4°C zentrifugiert. Mittels steriler Spritze wurde ein Milliliter Liquor bzw. Plasma in ein 1,5-ml-Eppendorfhütchen pipettiert.

Jedem einzelnen Eppendorfhütchen wurden schon im Rahmen der Vorbereitungen zur Stabilisation des Inhaltes pro ml Blut oder Liquor 200 µl 2M H₂SO₄ zugesetzt. Mit diesem Schritt war die primäre Verarbeitung beendet. Die Proben wurden bei -72°C bis zur weiteren Verarbeitung im Labor eingefroren.

3.6 Patienten mit Subarachnoidalblutung

3.6.1 Einschlusskriterien

Folgende Kriterien waren Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie:

- Einverständnis des Patienten oder seines gesetzlichen Vormundes
- Vorliegen einer Subarachnoidalblutung mit Indikation zum cerebralen Aneurysmaclipping
- Hunt & Hess Klassifizierung 0-3 (Tabelle 8)

3.6.2 Ausschlusskriterien

Folgende Faktoren bzw. Begleiterkrankungen führten zum Ausschluss von der Studie:

- Nichterfüllen der Einschlusskriterien
- Allergie gegen die im Rahmen der Untersuchung genutzten Medikamente
- Bekannte neuromuskuläre Erkrankung
- Medikation, die das neuromuskuläre System beeinträchtigt
- Schwangerschaft

0	Nicht rupturiertes Aneurysma
I	Asymptomatisch oder geringe Kopfschmerzen und Nackensteife
II	Mäßige bis schwere Kopfschmerzen, Nackensteife, keine neurologischen Ausfälle außer Hirnnervenlähmung
III	Schläfrigkeit, Verwirrtheit oder leicht fokale Ausfälle
IV	Stupor,mäßige bis schwere Hemiparese, eventuell Dezerebrationsstarre und vegetative Störungen
V	Tiefes Koma, Dezerebrationsstarre, moribundes Aussehen

Tabelle 8: Hunt & Hess Klassifizierung intrakranieller Aneurysmen

3.7 Anästhesie bei Patienten mit Subarachnoidalblutung

3.7.1 Prämedikation und Narkoseeinleitung

Sofern eine Prämedikation erfolgte (je nach Bewusstseinszustand bzw. Hunt & Hess Score), wurde den Patienten Midazolam 3,75-7,5 mg p. o. verabreicht. In der Narkoseeinleitung wurden selbstklebende EKG-Elektroden sowie ein Sensor zur pulsoxy-metrischen Überwachung der Sauerstoffsättigung angebracht. Nach Anlegen einer großlumigen Venenverweilkanüle wurde mit der Infusion einer isotonen Kochsalz-

lösung begonnen. Zur invasiven Blutdruckmessung und Blutentnahme für laborchemische Untersuchungen wurde vor der Narkoseeinleitung eine arterielle Kanüle in die A. radialis eingebracht. Nach Präoxygenierung mit Sauerstoff wurde die Anästhesie mit Thiopental 3-5 mg/kg und 1-2 µg/kg Fentanyl eingeleitet. Nachdem der Blinzelreflex erloschen und das Beatmen gut möglich war, erhielt der Patient 0,6 mg/kg Rocuronium. Die neuromuskuläre Blockade wurde quantitativ mittels Akzelerometrie (TOF-Guard) überwacht. Dazu wurden zwei selbstklebende Stimulationselektroden über dem N. ulnaris im Bereich des Handgelenks angebracht; die Messung der durch die Muskelkontraktion entstehenden Beschleunigung erfolgte über einen am Daumen befestigten Beschleunigungswandler. Nach vollständiger neuromuskulärer Blockade wurden die Patienten orotracheal intubiert. Unmittelbar nach Narkoseeinleitung erhielten die Patienten einen zentralen Venenkatheter über die rechte V. jugularis interna in die V. cava superior. Weiterhin wurde jeder Patient mit einer Magensonde (nasal) und einem Blasenkatheter versorgt. Vor Beginn der Kraniotomie erfolgte die Anlage einer externen Ventrikeldrainage direkt durch den Neurochirurgen.

3.7.2 Narkoseführung

Die Narkoseführung erfolgte nach den Richtlinien zur Neuroanästhesie bei Patienten mit eingeschränkter cerebraler Compliance³⁵.

Aufrechterhaltung der Narkose: Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte durch kontinuierliche intravenöse Zufuhr von Midazolam (0,05-0,2 mg/kg/h) und Fentanyl (2-5 µg/kg/h) über eine Spritzenpumpe.

Neuromuskuläre Blockade: Während in Gruppe A (Single Bolus) keine weiteren Relaxanzien verabreicht wurden, erhielten die Patienten der Gruppe B eine kontinuierliche Infusion mit 5 mg/kg/min Rocuronium. Mit der Infusion wurde begonnen, sobald die neuromuskuläre Erholung von der Intubationsdosis 5 % des Ausgangswertes erreicht hatte. Danach wurde die Infusionsgeschwindigkeit so reguliert, dass bis zum Clipping des Aneurysma stets eine 90- bis 95%ige Blockade aufrechterhalten wurde. Postoperativ wurden alle Patienten intubiert und sediert auf die neurochirurgische Intensivstation verlegt.

Narkosebeatmung: Die Patienten wurden nach endotrachealer Intubation bis zum Operationsende mit einem Sauerstoff/Lachgas-Gemisch (FiO₂ 0,4) sowie einer Beimengung von 0,5 % Isofluran kontrolliert und normokapnisch beatmet.

3.8 Untersuchungsablauf

Zur Ermittlung der Rocuroniumkonzentration im Liquor zum Zeitpunkt T_{\max} wurde folgendermaßen vorgegangen: Die Plasma- und Liquorkonzentration wurde wiederholt bestimmt. Zu diesem Zweck wurden pro Patient vier Proben von je 8 ml Blut und drei Proben Liquor von je 6 ml entnommen ($n=5$ von jeder Gruppe).

Die Leerprobe/Serum wurde vor dem ersten Rocuroniumbolus entnommen. Danach wurden Serum- und Liquorproben immer zeitgleich entnommen.

Die verschiedenen Messzeitpunkte waren wie folgt definiert:

- T_0 unmittelbar vor der Einleitung
- T_1 eine Stunde nach Initialbolus Rocuronium
- T_2 zwei Stunden nach Initialbolus Rocuronium
- T_3 vier Stunden nach Initialbolus Rocuronium

Konnte Liquor zum Zeitpunkt T_1 nicht entnommen werden, weil die Ventrikeldrainage noch nicht verfügbar war, wurde mit der Probenentnahme umgehend nach deren Anlage begonnen.

Bei den verbleibenden Patienten wurden lediglich zwei Serumproben und eine Liquorprobe nach folgendem Schema entnommen:

- Leerprobe vor der ersten Rocuroniumdosis
- eine Serum- und Liquorprobe zum Zeitpunkt T_{\max} , d. h. zwei Stunden nach dem initialen Bolus (T_{\max} zuvor ermittelt)

Das Blut wurde in Spritzen entnommen, die mit Heparin versehen waren. Jeweils die ersten 3 ml Blut und 1 ml Liquor wurden verworfen (Totraumvolumina). Unmittelbar nach der Entnahme erfolgte die Zentrifugation der Proben bei 4°C. 1 ml des mit Heparin versehenen Plasmas wurde zur Stabilisation mit 0,2 ml 1M Natriumhydrogenphosphatlösung versehen. Die Proben wurden bis zur weiteren Verarbeitung bei -72° Celsius tiefgefroren.

3.9 Messmethode zur Bestimmung von Pancuronium und Rocuronium

Die Konzentrationen von Pancuronium und Rocuronium in Plasma und Liquor cerebrospinalis wurden in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. K. Rentsch, der Leiterin des Medikamentenlabors des Instituts für Klinische Chemie am Universitätsspital Zürich/Schweiz, gemessen.

Die Messmethode wird hier kurz erläutert:

Pancuronium wurde nach Zugabe von Rocuronium (bzw. Rocuronium nach Zugabe von Pancuronium) als interner Standard aus der Probenmatrix mit Dichlormethan extrahiert und mittels HPLC (High Performance Liquid Chromatography) und anschließender Massenspektrometrie gemessen. Hierzu wurde eine 18C-HD (Machery-Nagel)-Säule verwendet. Die Retentionszeiten betragen 11,5 Minuten für Pancuronium und 9,9 Minuten für Rocuronium. Zur Messung der Konzentration von Pancuronium und Rocuronium wurde der Detektor auf die Quantifizierungsmasse von 236,7 für Pancuronium und auf 487,5 für Rocuronium eingestellt. Die Nachweisgrenze für Pancuronium lag im Liquor cerebrospinalis und im Plasma bei jeweils 1 ng/ml³². Für Rocuronium war diese Grenze im Plasma bei 5 µg/l und im Liquor bei 0,5 µg/l angesiedelt^{21/24}.

3.10 Statistik

Die quantitativen Parameter wurden hier als arithmetische Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Spannweite dargestellt. Die Präsentation qualitativer, ordinalskalierter Parameter (ASA Risikoklassen, Hunt & Hess Einteilung, Glasgow Coma Scale) erfolgte als Median und Spannweite oder als absolute Häufigkeit (Geschlechtsverteilung). Die Analyse der biometrischen Daten erfolgte mittels U-Test nach MANN und WHITNEY.

Rocuroniumgruppe: Zum Vergleich von zeitlichem Verlauf der Liquor- und Plasmakonzentration beider Gruppen wurde mittels ANOVA analysiert. Die Analyse wiederholter Messungen erfolgte mittels einer Bonferroni-Korrektur. Zum Vergleich der maximalen Konzentrationen der Gruppe A und B diente der Test nach MANN und WHITNEY. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Untersuchung zur Liquorpassage von Pancuronium bei Schädel-Hirn-Trauma

4.1.1 Demographische und biometrische Daten

Die demographischen und biometrischen Daten der Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma stellen sich wie folgt dar:

Alter (Jahre)	42 (18-64)
Größe (cm)	175 (7)
Gewicht (kg)	79 (13)
Geschlecht (m/w)	13 / 7
ASA-Klassifikation	3 (2-4)
GCS	7 (5-8)

Tabelle 9: Demographische und biometrische Daten / Pancuroniumgruppe

Die Darstellung der Werte erfolgt als arithmetische Mittelwerte +/- Standardabweichung oder Spannweite. Die ASA-Risikogruppierung als auch die Glasgow Coma Scale sind als Median und Spannweite dargestellt.

Bei 16 der insgesamt 20 untersuchten Patienten lag ein isoliertes Schädel-Hirn-Trauma vor. Bei den verbleibenden 4 Patienten handelte es sich um ein Polytrauma.

Das Ausmaß der Schädigung konnte anhand folgender Faktoren weiter verifiziert werden:

- Glasgow Coma Scale
- Störungen des Pupillenverhaltens (Mydriasis, Anisokorie, aufgehobener bzw. eingeschränkt auslösbarer Lichtreflex). Bei 15 Patienten lagen Störungen des Pupillenverhaltens vor.

4.1.2 Plasma- und Liquorkonzentration von Pancuronium

In Tabelle 10 sind Liquor- und Plasmakonzentration von Pancuronium aufgeführt.

Pancuronium im Plasma (ng/ml)	7,1 (2,3) n=20
Pancuronium im Liquor (ng/ml)	1,5 (2,5) n=2

Tabelle 10: Plasma- und Liquorkonzentration von Pancuronium als arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung (i. Plasma)

4.2 Untersuchung zur Liquorpassage von Rocuronium bei Subarachnoidalblutung

Ein Patient der Gruppe B musste wegen Verletzung des Studienprotokolls von der Studie ausgeschlossen werden.

In allen Liquorproben konnte Rocuronium nachgewiesen werden, wobei in der Gruppe B (kontinuierliche Infusion) stets höhere Werte gemessen wurden als in Gruppe A (Einzelinjektionen).

4.2.1 Demographische und biometrische Daten

Die demographischen und biometrischen Daten der Patienten mit Subarachnoidalblutung sind in Tabelle 11 aufgeführt.

	Gruppe A Single Bolus Dosis	Gruppe B Kontinuierliche Infusion
Geschlecht (männlich/weiblich)	5/5	4/5
Alter (Jahre)	48 (38-57)	42 (24-60)
Gewicht (kg)	75 (61-95)	72 (60-85)
Hunt & Hess Klassifikation	2 (0-3)	2 (0-3)
Dauer der Rocuroniuminfusion(min)	-----	192 (140-275)

Darstellung der Werte als absolute Häufigkeit (Geschlechtsverteilung), als Median und Spannweite

Tabelle 11: Demographische Daten der Rocuroniumgruppe

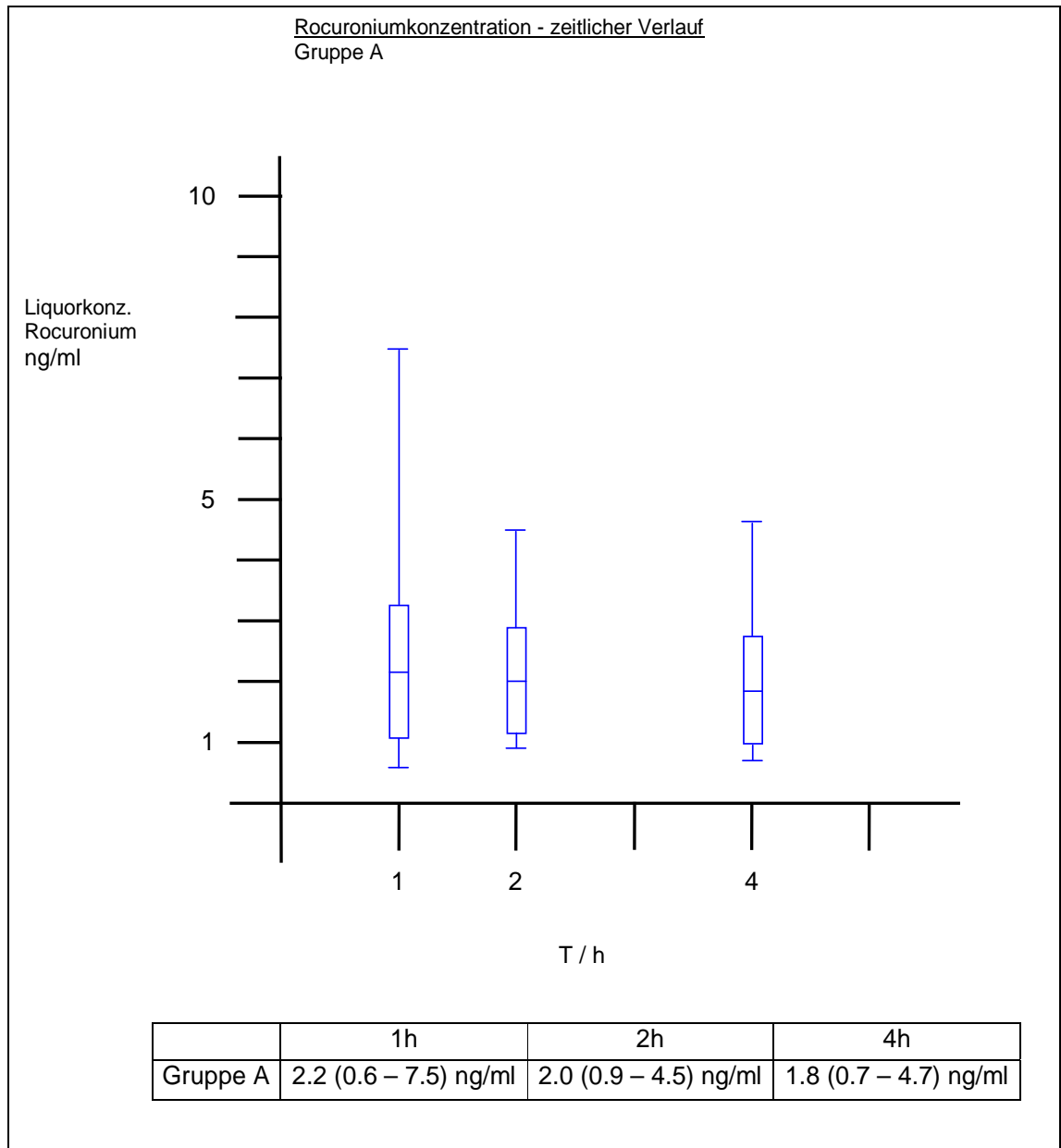
4.2.2 Klinische Charakteristika von vier Patienten (Hunt & Hess 0)

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Patientenmerkmale	weiblich, 40 Jahre, ASA 2, Hypertonus, Hemiparese	weiblich, 37 Jahre, ASA 1, Kopfschmerzen	weiblich, 36 Jahre, ASA 2, Hypertonus, linksseitig Anopsie	männlich, 41 Jahre, ASA 2, Parese der rechten Hand, Hepatitis B
Diagnose	Angiographie bei SAB vor > 1 Jahr, dabei Diagnose eines zweiten Aneurysma	Angiographie wegen starkem Kopfschmerz, Diagnose: Aneurysma	Angiographie bei SAB vor > 1 Jahr, dabei Diagnose eines zweiten Aneurysma	Angiographie bei SAB vor > 1 Jahr, dabei Diagnose eines zweiten Aneurysma
Patientengruppe	B	A	A	A
Liquorkonzentration	4,4 ng/ml	3,3 ng/ml	1,1 ng/ml	4,6 ng/ml
Plasmakonzentration	828 ng/ml	105 ng/ml	59,6 ng/ml	1,051 ng/ml
Liquor-Plasma-Verhältnis	0,005	0,031	0,018	0,004

Gruppe A: Single bolus; Gruppe B: kontinuierliche Rocuroniuminfusion

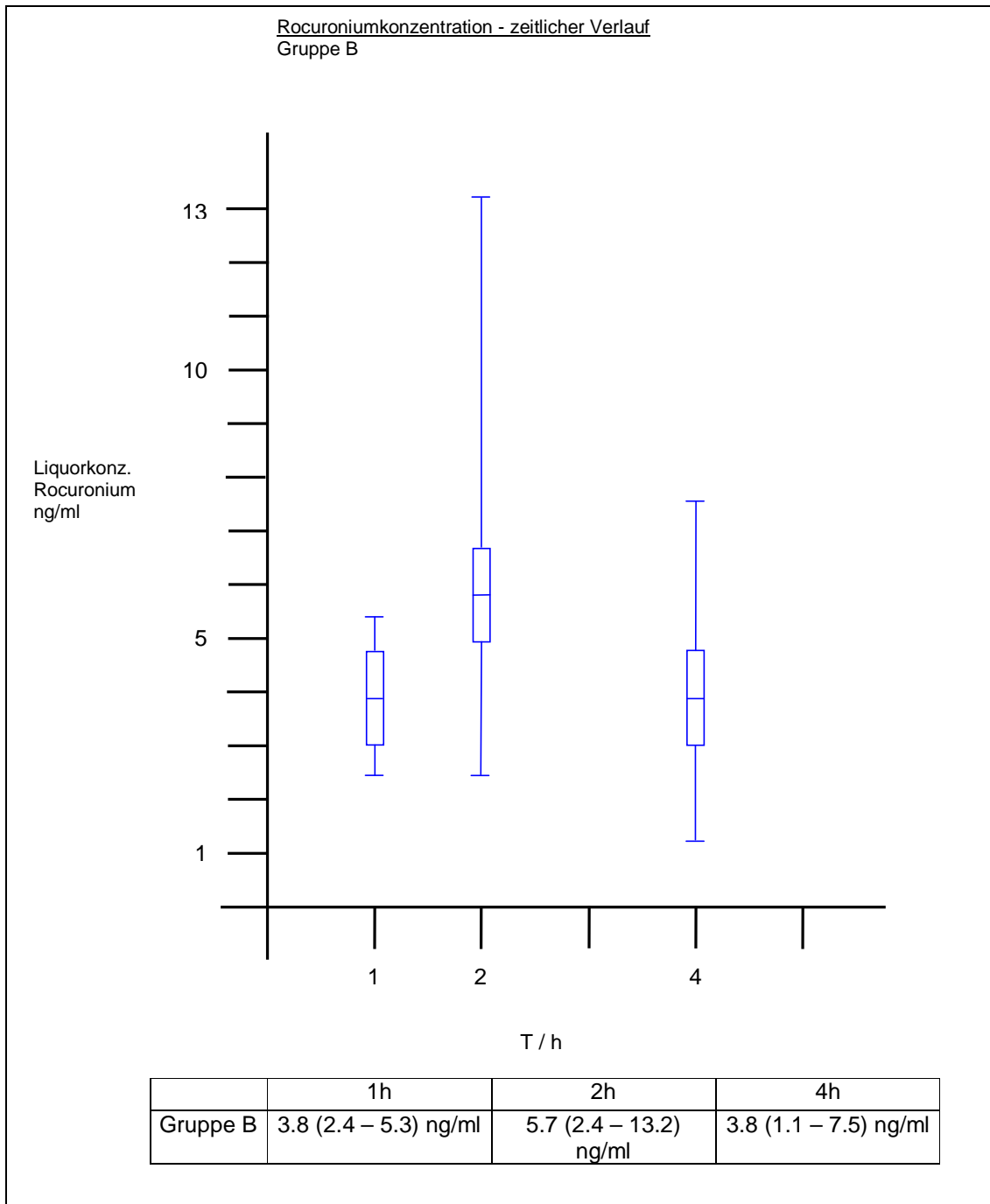
Tabelle 12: Klinische Charakteristika

4.2.3 Analyse des zeitlichen Verlaufs der Rocuroniumkonzentration im Liquor



Gruppe A = Einzelbolus

Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Rocuroniumkonzentration



Gruppe B = kontinuierliche Infusion

Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Rocuroniumkonzentration

4.2.4 Rocuroniumkonzentration in Liquor und Plasma, 2 h nach der initialen Dosis, d. h. T_{max}

	Gruppe A: Einzelner Bolus (n=10)	Gruppe B: Kontinuierliche Infusion (n=9)
Liquor-Konzentration	2,2 (0,9 – 4,6) ng/ml	12,4 (2,4 – 34,6) ng/ml †
Plasma- Konzentration	144 (57 - 347) ng/ml	1123 (604 - 1530) ng/ml #
Liquor-Plasma-Verhältnis	0,018 (0,005 – 0,044)	0,011 (0,002 – 0,034)

T_{max}: vorab bestimmter Zeitpunkt mit der größten Wahrscheinlichkeit, Rocuronium im Liquor zu ermitteln;

†: p < 0.01, #: p < 0.001.

Tabelle 13: Rocuroniumkonzentration in Liquor und Plasma

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

In vorliegender Dissertationsschrift wurde untersucht, ob das Muskelrelaxans Pancuroniumbromid bei Vorliegen eines Schädel-Hirn-Traumas in der Lage ist, über die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem überzutreten. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit Subarachnoidalblutung Umfang und zeitlicher Verlauf der Liquorpassage von Rocuronium geprüft. Mit dem Hintergrundwissen über eine mögliche Neurotoxizität der Substanzen im zentralen Nervensystem^{11/22/40/58} können Angaben über Liquorkonzentrationen wesentlich dazu beitragen, das neurotoxische Risiko von Relaxanzien richtig einzuschätzen. Sie stellen somit eine wichtige Basis zur überlegten und sicheren Anwendung der Pharmaka bei neurochirurgischen Patienten dar.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchung sind:

Rocuronium konnte regelmäßig in geringen Mengen im Liquor der Patienten nachgewiesen werden, wobei die kontinuierliche Applikation stets zu einer höheren Konzentration führte als in der Vergleichsgruppe, in der die Patienten einzelne Intubationsdosen von Rocuronium erhielten. Besondere Bedeutung kommt dabei vier Patienten der Hunt & Hess Klassifizierung „0“ zu, da es sich hierbei definitionsgemäß um ein nicht rupturiertes Aneurysma handelt, das heißt es liegt eine intakte Blut-Hirn-Schranke vor.

Im zweiten Teil der Untersuchung konnte Pancuronium bei zwei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma im Liquor nachgewiesen werden. Hierbei war die Datenerhebung komplett, in der Rocuroniumgruppe musste ein Patient wegen Verletzung des Studienprotokolls ausgeschlossen werden.

5.1.1 Muskelrelaxanzien und zentrale Übererregbarkeit

Seit über 50 Jahren werden Muskelrelaxanzien in der Anästhesie eingesetzt. Pancuronium befindet sich seit 1968 in klinischer Verwendung und ist somit bereits seit 40 Jahren im Einsatz. Rocuronium gehört den „neuen“ Muskelrelaxanzien an und wurde Mitte der 90er Jahre in die Klinik eingeführt. In zahlreichen Untersuchungen konnte aufgezeigt werden, dass Muskelrelaxanzien bei direktem Kontakt mit dem zentralen Nervensystem pharmakologisch aktiv sind und ein breitgefächertes Spektrum an Reaktionen hervorrufen können^{11/22/40/46/58}. Mesry berichtet von motorischer Unruhe und Grand-mal-Anfällen nach versehentlich intrathekalen Galla-

minapplikation⁴⁰. Diese Symptomatik stellte sich aber bei einem Patienten erst nach 90-minütiger Latenzphase ein. Zwei Patienten konnten erfolgreich mit Barbituraten therapiert werden. Wurde diese Medikation aber unterbrochen, kam es in den ersten 48 Stunden jeweils zu einem Anfallrezidiv. Es scheint hier kein primärer Effekt auf Rückenmarksebene vorzuliegen, vielmehr diffundiert das Muskelrelaxans in kraniale Richtung und verursachte wohl erst nach einer gewissen Latenzphase die beschriebene Symptomatik. Goonewarden²² schildert ähnliche Beobachtungen nach Gallamin. Ähnlichen Berichten zufolge erlitten Patienten nach irrtümlicher intrathekaler Gallamininjektion zerebrale Krampfanfälle mit persistierender Krampfneigung bis zu 72 Stunden²². Hier konnte 90 Minuten nach der Applikation noch das entsprechende Muskelrelaxans im Liquor nachgewiesen werden. Dem Patienten wurde im Rahmen einer Lumbalpunktion Liquor und damit wahrscheinlich auch ein mengenmäßig unbekannter Anteil der Substanz entfernt. Zusätzlich erfolgte eine Therapie mit Sedativa. Der Meinung der Autoren zufolge konnten diese Maßnahmen den Patienten vor weiteren Schäden bewahren.

Foster¹⁸ beobachtete das Auftreten generalisierter Krampfanfälle nach der versehentlichen intrathekalen Injektion von d-Tubocurarin. Das klinische Bild war dem des Gallamin vergleichbar. Von wesentlicher Bedeutung ist die Tatsache, dass in beiden Fällen die injizierten Mengen an Gallamin unterhalb der üblichen Intubationsdosis lagen. Die Substanz ist seit vielen Jahren nicht mehr im klinischen Einsatz, ebenso wenig d-tubocurarin. Beide Präparate wurden durch neuere Muskelrelaxanzien ersetzt. Doch auch bei den neueren Präparaten konnten vergleichbare Beobachtungen gemacht werden. Peduto berichtet über eine irrtümliche Injektion von 4 mg Pancuronium anstatt Carbostesin zur Spinalanästhesie⁴⁶. Nach Ausbleiben der erwünschten Wirkung wurde ein zweiter Versuch der spinalen Punktion, diesmal wie vorgesehen mit hyperbarem Bupivacain unternommen. Nach ca. 15 Minuten wurden Atemprobleme, generalisierte Muskelhypotonie sowie Schluckprobleme registriert, allerdings ohne Zeichen der Analgesie oberhalb des Dermatoms Th9. Pancuronium, eine hydrophile, ionisierte Substanz, wurde wohl in die systemische Zirkulation aufgenommen, vielleicht war die Plasmakonzentration zu gering, um eine komplette Blockade zu verursachen, andererseits aber ausreichend, um die Muskelfunktion zu beeinträchtigen. Möglicherweise hat die zweite Injektion von hyperbarem Bupivacain 1 % die kraniale Ausbreitung beschränkt und damit das Ausmaß neurotoxischer Folgen minimiert. Neuromuskuläre Restblockaden wurden in diesem Fall mittels Neostigmin und Atropin (i.v.) antagonisiert.

Die geschilderten Ereignisse werden auch durch Resultate tierexperimenteller Untersuchungen belegt. Dasheiff untersuchte an Ratten die Folge direkter intrathekalen Injektion von d-tubocurarine¹¹. Bei Dosierungen von 5 µg stellte sich epileptiforme Aktivität im abgeleiteten EEG dar. Diese gipfelte bei Dosierungen > 5 µg im Status Epilepticus und nachfolgendem Tod innerhalb von Stunden. Eine Woche nach Injektion des Muskelrelaxans wurde von den Tieren, die niedrigere Dosen an d-tubocurarine erhalten hatten, Hirnschnitte angefertigt. In der Größenordnung von < 1 µg zeigte sich dabei kein Effekt. Bei Dosissteigerung im Rahmen von 1-3 µg des Relaxans konnte Dasheiff einen 40%igen Verlust an grauer Hirnsubstanz aufzeigen.

Bei vergleichenden Untersuchungen von Pancuronium, Vecuronium und Atracurium kam es nach direkter intraventrikulärer Infusion bei wachen Ratten dosisabhängig zu Zeichen neuronaler Exzitation bis hin zu Grand-mal-Anfällen, allerdings ohne Zeichen neuromuskulärer Blockade oder einer Schwäche der Muskulatur. Die drei nicht depolarisierenden Relaxanzien unterschieden sich hinsichtlich der Schwellendosis zum Auslösen epileptiformer Entladungen. Dabei lag Pancuronium bei 0,26 µmol/kg. Im Vergleich dazu ordnete sich Atracurium bei 0,12 µmol/kg und Vecuronium bei 0,46 µmol/kg ein⁵⁸. Folglich scheint Pancuronium ein geringeres neurotoxisches Potential als Atracurium, aber ein größeres neurotoxisches Potential als Vecuronium zu besitzen. In der Studie konnte dargelegt werden, dass Pancuronium im Falle der direkten Konfrontation mit dem zentralen Nervensystem in Dosen deutlich unterhalb der Intubationsdosis (für diese Spezies ermittelt) eine klinisch relevante neurotoxische Wirkung besitzt. Bereits bei wesentlich niedrigeren Dosen der Relaxanzien konnte das Auftreten von Kältezitter (Shivering) und motorischer Unruhe beobachtet werden, was von Seiten der Autoren auch als Zeichen zentraler Erregung gedeutet wurde. Doch diese Ergebnisse sind so nicht in der peripheren Anwendung der Substanz zu beobachten. Dabei ist im Vergleich dazu der ED₅₀-Wert (ED₅₀: Dosis eines Muskelrelaxans, die eine Hemmung der neuromuskulären Überleitung um 50% des Ausgangswertes bewirkt) nach intravenöser Verabreichung von Pancuronium 0,115 µmol/kg, Atracurium liegt bei 0,408 µmol/kg und Vecuronium bei 0,352 µmol/kg. Demzufolge ist Pancuronium bei intravenöser Applikation um das 3,5-Fache, Vecuronium hingegen um das 1,2-Fache „potenter“ in der Anwendung als Atracurium⁵⁸. Eine Erklärung für die unterschiedliche Potenz dieser Substanzen im zentralen Nervensystem und an der motorischen Endplatte ist möglicherweise in der unterschiedlich ausgeprägten Sensitivität der Relaxanzien zu den Unterklassen nikotinerger Acetylcholinrezeptoren zu sehen. Nikotinerge Cholinrezeptoren im zentralen Nervensystem unterscheiden sich von denen an der neuromuskulären

Endplatte, also in der „Peripherie“, hinsichtlich ihrer Zusammensetzung der Alpha- und Beta-Untereinheiten⁸.

Den vorhergehenden Erläuterungen zufolge kann davon ausgegangen werden, dass die meisten der aktuell gebräuchlichen Muskelrelaxanzien bei direktem Kontakt mit dem Gehirn pharmakologisch aktiv sind. Über den genauen Mechanismus der neurotoxischen/neuroexzitatorischen Wirkung der verschiedenen Relaxanzien kann aber zurzeit lediglich spekuliert werden.

Diesbezüglich untersuchten Chiodini et al. in ihren Arbeiten die neuronale Erregungsübertragung sowie den Einfluss von Pancuronium auf exzitatorische Verschaltungen⁹. Sie verglichen Pancuronium mit Vecuronium, Atracurium und dessen Metabolit Laudanosine und versuchten weitere Einblicke in den Entstehungsmechanismus der Neurotoxizität zu geben. Atracurium und Laudanosine waren dabei dosisabhängig und reversibel in der Lage, inhibitorische Mechanismen (siehe 2.3) im Hippocampus zu hemmen; weder Pancuronium noch Vecuronium konnte Ähnliches nachgewiesen werden. Es wurden exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP siehe 2.3) vor, während und nach der Perfusion von Hirnschnitten mit Pancuronium, Vecuronium, Atracurium sowie Laudanosin gemessen. Nach Pancuronium und Vecuronium stellte sich auch hier keine messbare Veränderung der neuronalen Erregungsübertragung ein. Hingegen konnte bei Atracurium und Laudanosin eine Zunahme des EPSP um 40 % verzeichnet werden; dieser Effekt war bei beiden Substanzen dosisabhängig und immer maximal ausgeprägt, sobald die Dosis der jeweiligen Substanz mindestens 10 nM betrug.

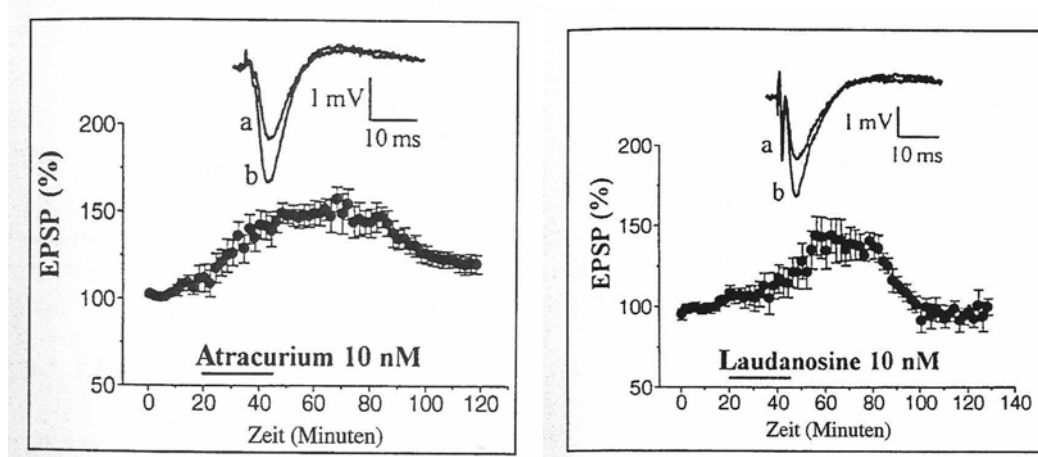


Abbildung 9: Reversibler Anstieg der EPSP (exzitatorische postsynaptische Potentiale) nach Atracurium-Perfusion in Hippocampus Schnitten

Dieses Ergebnis ist sicherlich dahingehend von klinischer Bedeutung, da Atracurium als auch Laudanosin in diesen Konzentrationen bereits im Liquor neurochirurgischer Patienten nachgewiesen werden konnten^{16/17}. Diese Beobachtungen zeigen auf, dass sowohl Atracurium als auch Laudanosin die Erregbarkeit im zentralen Nervensystem über die Zunahme exzitatorischer und über die Abnahme inhibitorischer Erregungsübertragung steigern können.

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse scheint es Unterschiede zu geben bezüglich beider Klassen neuromuskulärer Blocker. Pancuronium, Rocuronium und Vecuronium leiten sich von einem Steroidgerüst ab; Atracurium und Laudanosine sind der Gruppe der Benzylisochinoline zuzuordnen. Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppierungen wurden auch berichtet in Bezug auf ihre Effekte auf den Kalziueinstrom⁷. Sowohl Pancuronium als auch Vecuronium führten dosisabhängig zu einem intrazellulären Kalziumanstieg, bei Atracurium und Laudanosine konnte das in dieser Untersuchung nicht nachgewiesen werden. Szenohradszky⁵⁸ bestätigte die Beobachtungen bezüglich Pancuronium und Vecuronium.

Pancuronium scheint die Neurotoxizität am ehesten über eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration zu bedingen. Dem Kalzium wird in der Pathophysiologie zerebraler Krampfanfälle eine wichtige Rolle zugeordnet. Somit verdient es eine Überlegung, ob dies die zerebrale Erregbarkeit mitbestimmt oder gar verantwortet. Ein wesentlicher Teil neuronaler Schäden bedingt durch epileptische Anfälle wird durch Kalziueinstrom über NMDA(N-methyl-D-aspartat)-gesteuerte Kanäle vermittelt, die neuroprotektive Wirkung von Antagonisten des NMDA-Rezeptors beruht im Wesentlichen auf einer Verhinderung des Kalziueinstroms⁷. Der Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration wird dabei als gemeinsame Endstrecke angesehen, über die unterschiedliche neurotoxische Ereignisse letztendlich zu irreversiblen Zellschäden führen können.

Die Untersuchungen von Cardone et al. zeigen auf, dass Pancuronium einen cytosolischen Kalziumanstieg in Hirnschnitten der Ratte in einem Ausmaß verursacht, wie es zur Induktion von Krämpfen in vivo nötig ist⁷; dies trifft auch auf Vecuronium zu. Somit sind diese Daten mit der Hypothese vereinbar, dass Muskelrelaxanzien, bedingt durch unkontrollierten Anstieg cytosolischen Kalziums, Krämpfe hervorrufen können.

5.1.2 Die Passage von Muskelrelaxanzien in den Liquor

Vor dem Hintergrund der potentiell neurotoxischen Wirkung von Muskelrelaxanzien kommt dem Umfang und dem zeitlichen Verlauf der Liquorpassage ermittelte Konzentrationen klinische Bedeutung zu. Unter physiologischen Bedingungen würde man weder von Pancuronium noch von Rocuronium eine Passage in den Liquor via Blut-Hirn-Schranke erwarten. Dies begründet sich durch die chemische Beschaffenheit als auch die Molekülgröße der Substanzen. Relaxanzien sind wasserlöslich und vollständig im Plasma ionisiert. Die wesentliche Voraussetzung für eine relevante Liquorpassage ist eine ausgeprägte Lipidlöslichkeit. Je lipidlöslicher eine Substanz ist, umso schneller und vollständiger kann sie diese Barriere überwinden^{5/49}. Wasserlösliche Moleküle > 180 Dalton können dies nicht mehr bewerkstelligen. Wenn man berücksichtigt, dass sich das Molekulargewicht der Relaxanzien zwischen 397 Dalton (Succinylcholin) und 1.243 Dalton (Atracurium) befindet, erklärt dies neben den anderen Faktoren die begrenzte Liquorpassage^{5/14/37}.

Diesen Sachverhalt stützen auch wissenschaftliche tierexperimentelle Untersuchungen. Radioaktiv markiertes Pancuronium konnte, wie erwartet, im zentralen Nervensystem von Mäusen nicht nachgewiesen werden⁶¹. Werba⁶⁴ verabreichte in seinen Untersuchungen Schweinen Pancuronium intravenös mit einer Dosis von 220 µg kg⁻¹ (2 x ED 90) und führte die Relaxierung dann mittels kontinuierlicher Infusion über 60 Minuten fort. Es wurde fortwährend eine 85- bis 90%ige Relaxierung aufrechterhalten. Blut- sowie Liquorproben wurden nach 2, 10, 30, 60 und 90 Minuten gewonnen. Es erschien eine minimale Menge der Substanz im zentralen Nervensystem (Liquor-Plasma-Quotient 0,5 %). Nach Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke mittels intraarteriell applizierter, hypertoner Mannitollösung kam es zu einem signifikanten Anstieg der Liquorkonzentration von Pancuronium.

Dabei betrug der Liquor-Plasma-Quotient nun 2,3 %. Die Autoren veranlasste dies zu der Annahme, dass bei eingeschränkter Funktion der Blut-Hirn-Schranke oder aber beim Einsatz größerer Mengen Mannitol, wie dies in der Neurochirurgie zum Senken des Hirndrucks gelegentlich der Fall ist, mit dem Übertritt von Pancuronium in das zentrale Nervensystem zu rechnen ist. Solange die Blut-Hirn-Schranke aber eine intakte Funktion aufweist, scheint dies in beschriebener Untersuchung⁶⁴ nicht in nennenswertem Maße der Fall zu sein.

Die vorliegende Untersuchung bestimmte erstmals die Liquorpassage von Pancuronium und Rocuronium beim Menschen. Auch von der Passage anderer Muskelrelaxanzien liegen nur begrenzt Daten vor.

Tassonyi⁵⁹ und Mitarbeiter konnten Atracurium im Liquor bei fünf von gesamt zehn Patienten, die sich einem zerebralen Aneurysmaclipping unterzogen haben, nachweisen. Allerdings lag die untere Nachweisgrenze zum Entdecken der Substanz bei 10 ng/ml. In vorliegender Rocuroniumstudie lag diese schon bei 0,5 ng/ml²¹; dies erlaubt es, bereits sehr geringe Mengen der Substanz zu erfassen. Möglicherweise haben die niedrige Nachweisgrenze der analytischen Methode als auch die direkte Entnahme des Liquor aus dem Ventrikelsystem dazu beigetragen, dass Rocuronium in allen Proben zu bestimmen war. In anderen Untersuchungen wurde der Liquor lumbal gewonnen^{16/59}. Dabei muss man bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigen, dass die Zirkulation der Zerebrospinalflüssigkeit vom zentralen Nervensystem in lumbale Bereiche ca. 1,5 Stunden in Anspruch nimmt. Im Rahmen dessen erfolgt eine Erneuerung des Liquors zu ~0,25 % pro Minute. Demzufolge spiegelt lumbal gewonnener Liquor wahrscheinlich weder den zeitlichen Verlauf noch die maximale Konzentration einer zu bestimmenden Substanz wider.

Die durchschnittliche Liquorkonzentration von Atracurium bei Tassonyi⁵⁹ liegt mit 14 ng/ml beträchtlich niedriger als die untere Nachweisgrenze der Methode, die zur Bestimmung der Konzentrationen bei Eddlestone¹⁶ eingesetzt wurde (HPLC/20 ng/ml). Eddlestone¹⁶ und Mitarbeiter konnten in ihren Untersuchungen bei zwei Patienten mit Subarachnoidalblutung Atracurium nachweisen. Insgesamt nahmen an der Studie neun Patienten teil. Zur Narkoseeinleitung wurden 0,6 mg/kg Atracurium verabreicht, danach erfolgte eine kontinuierliche Infusion der Substanz von 0,5 mg/kg/h. Plasma- und Liquorproben wurden nach 15, 30 und 60 Minuten, dann stündlich bis zum Ende des Eingriffs gewonnen. Laudanosine, der Metabolit des Atracuriums, konnte bei jedem der neun Patienten nachgewiesen werden. Somit lag die Vermutung nahe, dass die zwei positiven Atracuriumproben möglicherweise auf Kontamination mit Blut aus dem Operationsfeld zurückzuführen war. In den Untersuchungen von Tassonyi⁵⁹ et al. waren wiederum 9 von 15 Proben positiv, wobei es unwahrscheinlich erscheint, die Anwesenheit von Atracurium bei neun Patienten durch Kontamination zu erklären. Die nachgewiesenen Werte liegen in einem relativ eng umschriebenen Bereich (5-51 ng/ml) und erreichen ihre maximale Konzentration erst nach drei bis vier Stunden, also sehr zögerlich. Zugleich stellen die 5 ng/ml die untere Nachweisgrenze der Substanz dar. Möglicherweise lagen bei den negativen Befunden lediglich Konzentrationen unterhalb dieser Grenze vor und waren somit nicht zu erfassen. Diese Fakten sprechen eher gegen Kontamination aus dem OP-Feld als wesentliche Ursache für den Übertritt von Atracurium in das zentrale

Nervensystem, andererseits kann sie aber auch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Fahey¹⁷ konnte wiederum im Gegensatz zu Eddlestone¹⁶ keinen positiven Atracuriumnachweis erbringen. Die Patienten unterzogen sich dabei allerdings keinem neurochirurgischen, sondern einem allgemeinchirurgischen Eingriff. In drei der vier Fälle war Laudanosin im Liquor zu finden, bei dem vierten Patienten konnte dieser nur im Rahmen der ersten 30 Minuten gewonnen werden. Dieser Faktor mag dazu beigetragen haben, dass in dem Fall ein negativer Nachweis erbracht wurde. Allerdings war der Metabolit Laudanosine auch hier in allen Fällen im Liquor nachweisbar. Auch wenn bei Tassonyi et al.⁵⁹ Atracurium nur unregelmäßig und nicht bei allen Patienten in den Liquor übergetreten ist, so war doch in allen Proben Laudanosine zu bestimmen. Die maximale Konzentration von Laudanosin im Liquor der Patienten mit positivem Atracuriumnachweis unterschied sich dabei nicht von der Laudanosinkonzentration der Patienten, bei denen kein Atracurium nachgewiesen werden konnte.

Dies bestätigt, dass die Substanz in dieser klinischen Situation rasch und auch ungehindert die Blut-Hirn-Schranke passieren kann¹⁷, und gibt Anlass zu der Vermutung, dass sie auch bei intakter Funktion der Blut-Hirn-Schranke in den Liquor übertritt.

Häufiger noch als anderen Relaxanzien widmeten sich viele Studien der Liquorpassage von d-Tubocurarine^{13/36}. Matteo und Mitarbeiter konnten die Substanz bereits fünf Minuten nach i.v. Injektion im Liquor aller untersuchten Patienten nachweisen³⁶. Allerdings wurden große individuelle Unterschiede in der maximalen Liquorkonzentration beobachtet. Die gemessenen Werte lagen zwischen 3,8 ng/ml und 63 ng/ml. Die Nachweisgrenze war in diesem Fall bei 1 ng/ml angesiedelt; ein Radioimmunoassay diente als Nachweisverfahren. In vorliegender Arbeit wurden die Rocuronium- und Pancuroniumkonzentrationen mittels HPLC bestimmt. Die untere Nachweisgrenze für Pancuronium lag bei 1 ng/ml. Lediglich bei zwei Patienten konnte Pancuronium im Liquor nachgewiesen (1,5 ng/ml und 2,5 ng/ml) werden. Ob die Substanz nach kontinuierlicher Infusion und der daraus resultierenden höheren Plasmakonzentration häufiger ins zentrale Nervensystem penetriert, bleibt an dieser Stelle unbeantwortet. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten mit negativem Nachweis von Pancuronium die Substanz in Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze vorlag und nur nicht zu erfassen war.

In den vorliegenden Untersuchungen zur Passage von Rocuronium war die Substanz in allen Liquorproben nachzuweisen. Die Konzentrationen waren offensichtlich dosisabhängig, wobei die kontinuierliche Infusion des Relaxans stets zu höheren Konzentrationen und Plasmaspiegel als eine einmalige Bolusgabe führte. Die Ergebnisse mögen überraschen, da in vorherigen Untersuchungen nicht regelmäßig Relaxanzien im Liquor der Probanden nachgewiesen werden konnten. Die sehr geringe Nachweisgrenze von Rocuronium mag mit zu diesem Ergebnis beigetragen haben (0,5 µg/l). Die Liquorkonzentration betrug nach zwei Stunden in der Bolusgruppe 2,2 (0,9-4,6) ng/ml (n=10) und 12,4 (2,4-34,6) ng/ml (n=9) in der Gruppe der kontinuierlichen Infusion. In diese Untersuchung waren unter anderem vier Patienten der Hunt & Hess Klassifizierung null, d. h. mit nicht rupturiertem Aneurysma, eingeschlossen. Drei dieser Patienten hatten sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt (> 1 Jahr) einem cerebralen Aneurysmaclipping unterzogen. Im Rahmen der präoperativen Angiographie wurde dabei das zweite Aneurysma diagnostiziert. Bedingt durch die Lokalisation des Zweitbefundes wurde ein Clipping in einer zweiten Sitzung erforderlich. Bei einem Patienten wurde das Aneurysma im Rahmen der Kopfschmerzdiagnostik entdeckt. Aufgrund der Ergebnisse ist anzunehmen, dass Rocuronium auch bei Patienten mit intakter Blut-Hirn-Schranke (Hunt & Hess null) in der Lage ist, diese Barriere in geringen Mengen zu passieren.

Auch im Rahmen des Vergleichs der beiden Relaxanzien Vecuronium und Atracurium konnte für Laudanosine, das Abbauprodukt von Atracurium, jederzeit aber für Atracurium nur unregelmäßig der positive Nachweis erbracht werden. Trotz der Vergleichbarkeit der Ausgangsparameter für Vecuronium und Atracurium ergab sich in besagter Studie aus der unterschiedlichen neuromuskulären Potenz beider Relaxanzien für Atracurium eine deutlich höhere Plasmakonzentration. Daraus resultiert ein höherer Konzentrationsgradient zwischen intravaskulärem Kompartiment und dem zentralen Nervensystem. Vielleicht hat in dieser Untersuchung, bei beeinträchtigter Funktion der Blut-Hirn-Schranke, dieser deutliche Konzentrationsgradient die Liquorpassage von Atracurium erleichtert. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Passage der Substanz bei eingeschränkter Funktion der Blut-Hirn-Schranke mit zunehmender Plasmakonzentration wahrscheinlicher wird. Vecuronium war weder in dieser Untersuchung noch bei anderen Autoren nachweisbar⁵⁹. Vecuronium gehört ebenso wie Pancuronium und Rocuronium der Gruppe der Steroide an. Aufgrund der größeren Lipidlöslichkeit von Vecuronium ist aus pharmakologischer Sicht davon auszugehen, dass diese Substanz die Blut-Hirn-Schranke besser passiert als Pancuronium⁶². Waser demonstrierte bei Ratten und Mäusen,

dass die Blut-Hirn-Schranke geringfügig permeabel für radioaktiv markiertes Vecuronium ist⁶². Ursächlich für die negativen Ergebnisse war möglicherweise neben der unteren Nachweisgrenze der Substanz auch die lumbale Entnahme des Liquor.

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien im zentralen Nervensystem wurde in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen dargelegt. Die Ergebnisse dokumentieren das breit gefächerte neurotoxische Potential diverser Substanzen, aber sie erlauben keine Aussage bezüglich der Wahrscheinlichkeit, mit der es in klinischer Verwendung auch tatsächlich zum Auftreten von Krampfanfällen oder exzitatorischen Phänomenen kommen kann. In vorliegender Arbeit sind sowohl Rocuronium als auch Pancuronium in geringen Mengen im Liquor nachgewiesen worden. Die Ergebnisse sind dabei am ehesten über Liquorpassage bei eingeschränkter Funktion der Blut-Hirn-Schranke zu erklären. Nach derzeitigem Erkenntnisstand kann davon ausgegangen werden, dass die in dieser Untersuchung gemessenen Konzentrationen von Pancuronium und Rocuronium im Liquor für Patienten als neurotoxisch unbedenklich angesehen werden können und im Rahmen einer Behandlung über einen kurzen Zeitraum keine Gefährdung darstellen. Wie für Atracurium/Laudanosin können jedoch auch für Rocuronium/Pancuronium bei langfristiger Anwendung bei neurochirurgischen Patienten, wie beispielsweise im Rahmen der Intensivtherapie, mögliche neurotoxische Wirkungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

5.2 Kritische Wertung der Methodik

5.2.1 Studiensubstanzen

In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma mittels Pancuronium relaxiert. Rocuronium kam bei der Patientengruppe mit Subarachnoidalblutung zum Einsatz. Hier erfolgte im Gegensatz zu der Pancuroniumgruppe nicht nur die einmalige Injektionen der Substanz, sondern zusätzlich eine kontinuierliche neuromuskuläre Blockade.

Wesentliches Ziel der Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Relaxanzien ist die Entwicklung neuer, pharmakokinetisch und pharmakodynamisch besser geeigneter Substanzen. Darüber hinaus gilt es, mögliche Nebenwirkungen zu reduzieren. Im klinischen Alltag wird Pancuronium vor allem bei langandauernden Eingriffen eingesetzt, bei denen die postoperative Extubation nicht angestrebt wird, so wie dies auch bei der hier betrachteten Patientengruppe der Fall ist. In den vergangenen Jahren wurden weitere Präparate mit langer Wirkdauer entwickelt. Pipecuronium ist unter den Neuentwicklungen die älteste Substanz und wurde 1980 in Ungarn entwi-

ckelt. Es fällt durch das Fehlen kardiozirkulatorischer, insbesondere vagolytischer Wirkungen (keine Tachykardien) auf und wurde deshalb schon als Nachfolgesubstanz für Pancuronium propagiert³⁸. Auch Doxacurium, 1992 erstmals in den USA zugelassen, ist ein Muskelrelaxans ohne kardiozirkulatorische Wirkung in klinischen Dosen. Obwohl beide Substanzen ein vergleichbares Wirkprofil besitzen, konnten sie Pancuronium im klinischen Alltag bislang nicht ablösen. Im Gegensatz zu Pancuronium ist Rocuronium der Klasse der mittellang wirkenden Substanzen zuzuordnen und hat in der neurochirurgischen Anästhesie gerade wegen seiner hämodynamischen Stabilität seine Berechtigung. Mit Sugammadex, einem selektiven Rocuroniumantagonisten, steht eine nebenwirkungsarme Methode der Antagonisierung zur Verfügung. Sugammadex (ein Cyclodextrin-Derivat) ist ein komplexes Molekül und strukturell so aufgebaut, dass es Muskelrelaxanzien vom Steroidtyp vom Rezeptor ablöst und einschließt, wirkungslos macht und zusammen mit ihm renal ausgeschieden wird⁵⁷. Dies dient dem sicheren Ausschluss eines Relaxanzienüberhangs und ermöglicht den Verzicht auf Cholinesterasehemmer und die damit verbundenen cholinergen Nebenwirkungen wie Hypersalivation, Bradykardie, Hypotension und Bronchokonstriktion. Neuromuskuläre Restblockaden nach Allgemeinanästhesien stellen eine wesentliche Komplikation dar, von der nach einigen Studien rund 30 % aller relaxierten Patienten bei Eintreffen in den Aufwachraum noch betroffen sind^{12/25/60}. Dies birgt die Gefahr der Hypoventilation, der Hypoxie und der Aspiration, so können postoperative Atemwegserkrankungen und im schlimmsten Fall Pneumonien verursacht werden. Des Weiteren ermöglicht die Substanz in wesentlichem Maße die neurologische Frühbeurteilung der Patienten. In einer Phase-I-Studie war es mit Sugammadex problemlos möglich, eine mit Rocuronium ausgelöste Muskelrelaxierung innerhalb von drei Minuten aufzuheben⁶⁰.

Beiden Substanzen, Pancuronium und Rocuronium, kommt somit in der Neuroanästhesie klinische Bedeutung zu.

5.2.2 Anästhesietechnik

5.2.2.1 Die Narkosetechnik

Die Narkose wurde nach den allgemeinen Grundsätzen der Neuroanästhesie durchgeführt³⁵.

Bezüglich des Kohlendioxid-Partialdrucks wurden in der Pancuroniumgruppe alle 20 Patienten intraoperativ mit Werten von 30 mmHg (± 2 mmHg) ventiliert. Die kontrollierte Hyperventilation senkt über die Mechanismen der zerebralen Vasokonstriktion und die damit verbundene Abnahme von Hirndurchblutung und zerebralem Blutvolumen den intrakraniellen Druck². Die Durchblutung ändert sich dabei pro mmHg paCO_2 -Änderung um etwa $2 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g Gehirn}$. Bei einem paCO_2 von 15-20 mmHg nimmt die Hirndurchblutung um 40-60 % des Normalwertes ab; bei einem paCO_2 von 70-80 mmHg steigt sie maximal um 100-200 % an⁴⁵. Vor allem muss ein weiterer Anstieg des intrakraniellen Drucks durch unsachgemäßes Vorgehen unbedingt vermieden werden^{35/56}. Anstiege auf mehr als 20 mmHg treten etwa bei 50-60 % aller betroffenen Patienten auf; bei 30-50 % erreicht jedoch der intrakranielle Druck während des gesamten Verlaufs zu keinem Zeitpunkt kritische Werte³⁵.

Die Gefahr der hypokapnisch bedingten zerebralen Minderdurchblutung ist naturgemäß größer, wenn die Hyperventilation bei hyperkapnisch adaptierten Patienten zur Anwendung kommt. Somit ist das Ausmaß einer Hyperventilation stets unter Berücksichtigung der individuellen Normalwerte des paCO_2 zu wählen⁵⁶. Das Verfahren ist nur wirksam, wenn die Ansprechbarkeit der Hirngefäße auf CO_2 erhalten bleibt; dies soll jedoch beim schweren Schädel-Hirn-Trauma nicht immer der Fall sein. Die Effektivität der kontrollierten Hyperventilation wird im Hinblick auf eine langfristige intrakranielle Drucksenkung (Stunden bis Tage) sowie hinsichtlich des neurologischen Outcome dieser Patienten unterschiedlich bewertet⁵⁶. Gegenwärtig ist nicht gesichert, ob das Verfahren einen günstigen Einfluss auf den Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas hat. Gesichert scheint, dass ein durch die Hyperventilation gesenkter intrakranieller Druck nach Stunden bis Tagen wieder ansteigt.

Am Tiermodell konnte mittels hypertoner Mannitollösung die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke demonstriert werden⁶⁴. Dazu wird hyperosmolare Lösung rasch in die Arteria carotis interna infundiert^{48/64}, dies führt zu einer reversiblen Öffnung der Tight junctions, dem morphologischen Korrelat der Blut-Hirn-Schranke. War diese intakt, betrug der Liquor-Plasma-Quotient – in diesem Fall von Pancuronium – 0,5 %. In dieser experimentellen Situation war nach Mannitolinfusion ein deutlicher Anstieg

der Substanz in der zerebrospinalen Flüssigkeit zu beobachten (Liquor-Plasma-Quotient jetzt 2,3 %). Die Autoren folgerten, dass nach der Gabe von Mannitol bzw. bei erhöhter Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit dem Übertritt von Pancuronium in das zentrale Nervensystem zu rechnen ist.

In weiteren Untersuchungen konnte dargelegt werden, dass die mannitolinduzierte Permeabilitätssteigerung durch Faktoren wie Kohlendioxidpartialdruck, Blutdruck und Anästhesietechnik beeinflusst werden kann^{19/53}. Durch Ansteigen des Blutdrucks war eine zusätzliche Steigerung der Permeabilität zu verzeichnen^{23/37/52/53}. Die Autoren sehen in diesem Fall den gesteigerten regionalen Blutfluss bei eingeschränkter Autoregulation als Ursache an. Bereits eine mäßige Hyperventilation (paCO_2 25-30 mmHg) führte zu deutlicher Verstärkung der mannitolinduzierten Zunahme der Permeabilität, im Gegensatz dazu schwächte eine Hypoventilation (paCO_2 45-50 mmHg) diese Wirkung deutlich ab⁵³. Die Kenntnisse über dieses Verhalten beruhen auf Untersuchungen zur intrazerebralen Applikation von Zytostatika^{39/42/43/44/47/50/51} zur Therapie intrakranieller Metastasierung. Die pharmakologischen Eigenschaften der Zytostatika ähneln sehr denen der Relaxanzien, sowohl in Bezug auf die Wasserlöslichkeit als auch hinsichtlich des Molekulargewichtes. Vor diesem Hintergrund kann darüber spekuliert werden, ob bei gleichzeitigem Einsatz von intravenös verabreichtem Mannitol auch die Liquorkonzentration der jeweiligen Substanz durch Änderungen des Kohlendioxidpartialdrucks bzw. Blutdruckabweichungen möglicherweise erhöht bzw. verändert ist.

Die intravenöse Therapie mit Mannitol findet vor allem in der Neurochirurgie Anwendung. Die Wirkung beruht größtenteils auf einer Entwässerung weniger geschädigter Hirnanteile aufgrund osmotischer Gradienten. Gelegentlich wird auch ein temporärer Anstieg des intrakraniellen Drucks beobachtet, vermutlich bedingt durch eine Zunahme der Hirndurchblutung aufgrund der Viskositätsabnahme des Blutes durch Mannitol. In vorliegender Untersuchung wurde in der Gruppe der Schädel-Hirn-traumatisierten Patienten bedarfsorientiert Mannitol eingesetzt, um den Hirndruck zu reduzieren und so die Operationsbedingungen zu verbessern⁵².

Dal Santo¹⁰ konnte in seinen Untersuchungen an Hunden die Verteilung von radioaktiv markiertem d-tubocurarine unter normalen sowie pathologischen Bedingungen darstellen. Ohne Beeinträchtigung konnte er lediglich eine Spur d-tubocurarine in der Größenordnung von 10^{-5} der ursprünglichen Aktivität im Liquor der Hunde nachweisen. Unter den besonderen Bedingungen des hämorrhagischen Schocks, der Hypoxie, Hyperkapnie, Hypotension sowie Hypothermie zeigten sich veränderte Verteilungsmuster der radioaktiv markierten Substanz. In allen Fällen waren ähnli-

che Effekte zu beobachten, nämlich eine verstärkte Passage in die cerebrospinale Flüssigkeit. Der Anstieg in den Liquor war unter hypoxischen Bedingungen am stärksten ausgeprägt, gefolgt von dem Zustand der Hyperkapnie. Daraus kann man schließen, dass unter den Umständen der Hypoxie und Hyperkapnie Muskelrelaxanzien in das zentrale Nervensystem übertreten können. Vor dem Hintergrund dieser Beobachtungen kann davon ausgegangen werden, dass alle oben genannten Faktoren eine Zunahme der Liquorpassage von Muskelrelaxanzien induzieren können.

Um einen möglichen Einfluss dieser Faktoren auf die intraoperative Passage von Pancuronium bzw. Rocuronium zu kontrollieren, wurde versucht, die Anästhesietechnik zu standardisieren, soweit dies im klinischen Zusammenhang vertretbar oder möglich war (siehe auch Tabelle 7).

5.2.2.2 Die Liquorentnahme

Die Aussagekraft der erhobenen Daten wird möglicherweise auch durch den Ort der Liquorentnahme beeinflusst. Prinzipiell ist es möglich, an verschiedenen Stellen Liquor zu gewinnen: entweder direkt im zentralen Ventrikelsystem oder über einen lumbal gewählten Zugang zum Subarachnoidalraum.

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden alle benötigten Proben mittels eines zu Beginn der Operation eingebrachten Ventrikelkatheters entnommen. Dies ermöglichte eine Liquorentnahme direkt im ZNS. Zugleich existiert ein therapeutischer Nutzen in der Möglichkeit der Messung des intrakraniellen Drucks (ICP) direkt über den liegenden Katheter als auch in der Möglichkeit der ICP-Reduktion über Liquorentnahme. Dies wurde so auch bei den Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma praktiziert.

Die Entnahme von Liquor cerebrospinalis über einen Katheter im zentralen Ventrikelsystem ist jedoch auch mit gewissen Nachteilen verbunden. Vor allem die lange Dauer nach initialer Injektion des Muskelrelaxans bis zur erstmaligen Entnahme von Liquor sollte bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. In der vorliegenden Untersuchung betrug dieses Zeitintervall 60-90 Minuten, da die Implantation des Katheters erst nach Komplettierung des erforderlichen Monitorings und neurochirurgischen Vorbereitungen möglich ist. Während dieses Zeitraums konnte die Konzentration von Muskelrelaxans im Liquor nicht bestimmt werden. Die Kontamination des Liquor cerebrospinalis mit Blut, welches direkt aus dem Operationsgebiet stammt, stellt einen weiteren Faktor dar, der möglicherweise die Aussagekraft der Methode schmälert. Somit können intravenös verabreichte Substanzen intraoperativ entweder nach Passage der Blut-Hirn-Schranke oder aber direkt durch Kontamina-

tion mit Blut aus dem Operationsfeld in den Liquor cerebrospinalis gelangen. Bei Eddlestone¹⁶ konnte Atracurium bei zwei der neun Patienten im Liquor nachgewiesen werden (80 ng/ml bzw. 1.460 ng/ml). In vorliegender Untersuchung war bei allen untersuchten Patienten Rocuronium nachweisbar. Die ermittelten Rocuroniumkonzentrationen weisen eine sehr geringe Streubreite auf. Die Werte der Untersuchung von Eddlestone sind um ein Vielfaches höher. Demzufolge erscheint in vorliegender Studie die Kontamination unwahrscheinlich.

Abgesehen von der hier angewandten Methode wäre es auch möglich, den Liquor durch eine Lumbalpunktion zu gewinnen. Im Gegensatz zur Entnahme über den Ventrikelkatheter würde sich dies aber bei erhöhtem Hirndruck wegen der Gefahr der Einklemmung von Hirnteilen verbieten. Die lumbale Entnahme der Liquorproben ist als wesentlicher Vorteil anzusehen, da unmittelbar im Anschluss an die Injektion der Studiensubstanz – in diesem Fall dem Muskelrelaxans – damit begonnen werden kann. Somit entsteht keine Wartephase, in der die Entnahme der Proben verzögert wird. Ein spezifischer Nachteil der Entnahmepraktik im lumbalen Bereich ist durch die physiologischen Gegebenheiten der Liquorbildung und Reabsorption gegeben. Die Zirkulation vom zentralen Nervensystem in die lumbalen Anteile nimmt ca. 90 Minuten in Anspruch. Dabei werden etwa 0,25 % der gesamten zirkulierenden Menge pro Minute durch neu gebildeten Liquor ersetzt^{1/41}. Daraus erklärt sich die Dilution der Relaxanzienkonzentration während der Zirkulation von cerebral nach lumbal. Man kann also nicht ausschließen, dass im Liquor des zentralen Ventrikelsystems höhere Konzentrationen einer untersuchten Substanz als im lumbalen Liquor vorliegen. In der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb die Konzentrationen von Pancuronium und Rocuronium im Liquor aus dem zentralen Nervensystem bestimmt.

6. Literaturverzeichnis

1. Artru AA (1994) Cerebrospinal fluid. In: Cottrell JE, Smith DS (Editor) *Anesthesia and Neurosurgery*. 3. Auflage. Mosby St. Louis, 93-116
2. Baethmann A, Jantzen P, Piek J, Prange H, Unterberg A (1997) Physiologie und Pathophysiologie des intrakraniellen Druckes. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 38:357-359
3. Belova I & Jonsson G. (1982) Blood brain barrier permeability and immobilization stress. *Acta Physiol. Scand.* 116:21-29
4. Ben-Nathan D, Lustig S & Danenberg HD (1991) Stress induced neuroinvasiveness of a neurovirulent noninvasive Sindbis virus in cold or isolation subjected mice. *Life Sci.* 48:1493-1500
5. Bradbury M (1979). *The concept of blood-brain barrier*. John Wiley & Sons: New York, 352-354
6. Brandt L (Editor) 1997 *Illustrierte Geschichte der Anästhesie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart
7. Cardone Ch, Szenohradszky J, M D, D Ph, Yost S, Bickler PE (1994) Activation of Brain Acetylcholine Receptors by Neuromuscular Blocking Drugs. *Anesthesiology* 80:1155-1161
8. Changeux J-P (1993) Chemical signaling in the Brain: Studies of acetylcholine-receptors in the electric organs of fish have generated critical insights into how neurons in the human brain communicate with one another. *Scientific American*: 30-37
9. Chiodini FC, Tassonyi E, Fuchs-Buder Th, Fathi M, Bertrand D, Müller D (1998) Effects of neuromuscular blocking agents on excitatory transmission and GABA_A-mediated inhibition in the rat hippocampal slice. *Anesthesiology* 88:1003-1013
10. Dal Santo G (1964) Kinetics of distribution of radioactive labeled muscle relaxants. I Investigations with ¹⁴C-dimethyl-d-tubocurarine. *Anesthesiology* 25:788-800
11. Dasheiff RM (1985) d-Tubocurarine causes neuronal death when injected directly into rat brain. *Experimental Neurology* 89:172-188
12. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F (2003) Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 98:1042-1048
13. Devasankaraiah G, Haranath PSRK, Krishnamurty A (1973) Passage of intravenously administered tubocurarine into the liquor space in man and dog. *British Journal of Pharmacology* 47:787-798
14. Drummond JC, Sharpro HM (1994) *Cerebral Physiology*. In Miller RD (Editor) *Anesthesia* 4th edition, Churchill Livingstone 689-729

15. Dvorska I et al. (1992) On the blood brain barrier to peptides: Effects of immobilization stress on regional blood supply and accumulation of labelled peptides in the rat brain. *Endocr. Res.* 26:77-82
16. Eddleston JM, Harper NJN, Pollard BJ, Edwards D, Gwinnutt CL (1989) Concentrations of Atracurium and Laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma during intracranial surgery. *Br J Anaesth* 63:525-530
17. Fahey MR, Claver Canfell P, Taboada T, Hosobuchi Y, Miller RD (1990) Cerebrospinal fluid concentrations of Laudanosine after Administration of Atracurium. *British Journal of Anaesthesia* 64:105-106
18. Foster PA (1956) Potassium depletion and the central action of Curare. *Br J Anaesthesia* 28:488-494
19. Foster PA, Van Horn K, Marshall LF, Sharpiro HM (1978) Anesthetic effects on blood-brain barrier function during acute arterial hypertension. *Anesthesiology* 49: 26-30
20. Fuchs-Buder Th (1997) Neue Muskelrelaxanzien. Update Mivacurium, Rocuronium und Cis-Atracurium. *Anaesthesist* 46:350-359
21. Fuchs-Buder Th, Strowitzki M, Rentsch K, Schreiber JU, Philipp-Ostermann S, Kleinschmidt S (2004) Concentration of Rocuronium in cerebrospinal fluids of Patients undergoing cerebral aneurysmaclipping. *BJA* 92 (3):1-3
22. Goonewardene TW, Sentheshanmuganaarthan S, Kamalanathan S, Kanagasunderam R (1975) Accidental subarachnoid injection of gallamin. *Br J Anaesthesia* 47:889-893
23. Gumerlock MK, Neuwelt EA (1990) The effects of anesthesia on osmotic blood Brain barrier disruption. *Neurosurgery*, 26:268-277
24. Guttek-Amsler U, Rentsch K M (2000) Quantification of the Aminosteroidal non-depolarizing neuromuscular blocking agents rocuronium and vecuronium plasma with liquid- chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2000, 46:1413-1415
25. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC (2001) Anaesthesia Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 56:312-318
26. Hanin I (1996) The Gulf War, stress and a leaky blood-brain barrier. *Nature Medicine* 2:1307-1308
27. Heck M, Fresenius M (2001) *Repetitorium Anaesthesiologie*. 3. Auflage. Berlin u. a.: Springer
28. Kaufmann W, Löhr GW (1992) *Pathophysiologie* 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag
29. Khuenly-Brady KS (1993) Rocuronium, das „ideale“ nicht depolarisierende Muskelrelaxanz? *Anaesthesist*, 42:757-765

30. Klink R, Silbernagl S (1994) Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, 1994. 53-70: Erregungsübertragung in Zellverbänden
31. Klink R, Silbernagl S (1994) Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag, 1994. 740-748: Blut-Liquor-Schranke, Liquor cerebrospinalis, Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel
32. Kosternik JWG, Uges DRA, Kersten-Kleef UW, Miller RD. Analytical methods for the determination of neuromuscular blocking agents in biological fluids in man. Agoston S, Bowman WC (Editor). Muscle relaxants. Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 421-456
33. Larsen R. (2006) Anästhesie, 8. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 117-156: Muskelrelaxanzien
34. Larsen R. (2006) Anästhesie, 8. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 311-326: Präoperative Einschätzung, Narkoserisiko & Wahl des Anästhesieverfahrens
35. Larsen R. (2006) Anästhesie, 8. Auflage. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg. 1153-1216: Spezielle Anästhesie: Neurochirurgie
36. Matteo RS, Pua EK, Khambatta HJ, Spector S (1977) Cerebrospinal fluid levels of d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*, 46:396-399
37. Mayhan WG, Heistad DD (1985): Permeability of blood-brain-barrier to various sized molecules. *American Journal of Physiology* 235:H712-H718
38. Mellinghoff H (1994) Moderne Muskelrelaxanzien und ihre klinische Anwendung. *Anaesthesist* 43:270-282
39. Mendenhall NP, Thar TL, Agee OF, Harty-Golder B, Ballinger WE Jr (1983) Primary lymphoma of the central nervous System. Computerized tomography scan characteristics and treatment results for 12 cases. *Cancer* 52:1993-2000
40. Mesry S, Baradaran J (1974) Accidental intrathecal injections of gallamine triethiodide. *Anaesthesia* 29:301-304
41. Milhorat TH, Hammock MK (1983) Cerebrospinal fluid as a reflection of internal milieu of brain. In Wood JH (Editor) *Neurobiology of cerebrospinal fluid* 2. Plenum Press New York: 1-23
42. Neuwelt EA, Specht HD, Barnett PA, Dahlborg SA, Miley A, Brown P, Larson SM, Eckermann KF, Hellstrom KE, Hellstrom (1987) Increased delivery of tumor-specific monoclonal antibodies to brain after osmotic blood-brain barrier modification in patients with melanoma metastatic to the central nervous system. *Neurosurgery* 20:885-895
43. Neuwelt EA, Dahlborg SA (1987) Chemotherapy administered in conjunction with osmotic blood brain barrier modification in Patients with brain metastases *Journal of Neurooncology* 4:195-207
44. Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, Crossen J, Ramsey F, Ramon-Gallstein S, Braziel R, Dana B (1991) Primary CN Lymphoma treated with osmotic blood brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. *Journal of Clinical Oncology* 9:1580-1590

45. Oczenski W, Werba A, Andel H. (2000) Atmen – Atemhilfen Atemphysiologie und Beatmungstechnik. 4. Auflage. Berlin, Wien: Blackwell Verlag
46. Peduto VA, Gungui P, Di Martino MR, Napoleone M (1989) Accidental subarachnoid injection of Pancuronium. *AnesthAnalog* 69:516-517
47. Posner JB (1977) Management of central nervous system metastases. *Seminars in Oncology* 4:81-91
48. Rapoport SI (1970) Effect of concentrated solutions on blood brain barrier. *American Journal of Physiology* 219:270-274
49. Rapoport SI (1976) Blood brain Barrier in Physiology and Medicine. New York: Raven Press
50. Rapoport SI, Fredericks WR, Ohno K, Pettigrew KD (1980) Quantitativ aspects of reversible osmotic opening of the blood brain barrier. *American Journal of Physiology* 238:R421-R431
51. Rapoport SI, Hori M, Klatzo I (1992) Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *American Journal of Physiology* 223:323-331
52. Ravussin P, Abou-Madi M, Archer D, Chiolo R, Freeman J, Trop D, De Tribolet N (1988) Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure. *Journal of Neurosurgery* 69:869-876
53. Remsen LG, Pagel MA, Mc Cormick CI, Fiamengo SA, Sexton G, Neuwelt EA (1999): The influence of anesthetic choice, PaCo₂, and other factors on osmotic blood-brain barrier disruption in rats with brain tumor xenografts. *Anesthesia and Analgesia* 88:559-567
54. Sharma HS, Nyberg F, Cervos-Navarro J, Dey PK (1992) Histamine modulates heat stress-induced changes in blood brain barrier permeability, cerebral blood flow, brain oedema and serotonin levels: an experimental study in the young rat. *Neuroscience* 50:445-454
55. Shapira Y, Setton D, Artru AA, Shohami E (1993) Blood-brain barrier permeability, cerebral edema and neurologic function after closed head injury in rats. *Anesthesia and Analgesia* 77:141-148
56. Singbartl G, Cunitz G (1987) Pathophysiologische Grundlagen, notfallmedizinische Aspekte und anästhesiologische Maßnahmen beim schweren Schädel-Hirn Trauma. *Anaesthesist* 36:321-332
57. Sorgenfreil, Norrild K, Larsen P (2006) Reversal of Rocuronium-induced neuromuscular Block by the selective relaxant binding agent Sugammadex. *Anesthesiology* 104:667-74
58. Szenohradszky J, Trevor AJ, Bickler P, Caldwell J, Sharma M, Rampil I, Miller RD (1993) Central nervous system effects of intrathecal muscle relaxants in rats. *Anesth Analg.* 76:1304-1309
59. Tassonyi E, Fathi M, Hughes GJ, Chiodini F, Bertrand D, Fuchs-Buder Th (2002) Cerebrospinal fluid concentrations of atracurium, laudanosine and vecuronium following clinical subarachnoid hemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:1236-1241

60. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H (1979) Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 50:539-541
61. Waser PG (1973) Localization of ¹⁴C-Pancuronium by histo- and wholebody autoradiography in normal and pregnant mice. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of pharmacology* 279:399-412
62. Waser P-G, Wiederkehr H, Chang Sin-Ren A, Kaiser-Schönenberger E (1987) Distribution and kinetics of ¹⁴C Vecuronium in rats and mice. *British Journal of Anaesthesia* 59:1044-1051
63. Weindlmayer-Goettel M, Gilly H, Sipos E, Steinbereithner K (1993) Lipid solubility of Pancuronium and Vecuronium determined by n-octanol/water partitioning. *British Journal of Anaesthesia* 70:579-580
64. Werba A, Gilly H, Weindlmayer-Goettel M, Spiss CK, Steinbereithner K, Czeck T, Agoston S (1992) Porcine model for studying the passage of non-depolarizing neuromuscular blockers through the blood-brain barrier. *British Journal of Anaesthesia* 69:382-386

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung der Muskelrelaxanzien in Gruppen	10
Tabelle 2:	Einteilung der Relaxanzien in Steroide und Benzylisochinoline ³³ ..	10
Tabelle 3:	Verteilung und Volumen von Liquor ²⁸	16
Tabelle 4:	Ionenkonzentration Liquor/Plasma	17
Tabelle 5:	ASA-Klassifikation ³⁴	23
Tabelle 6:	Die Glasgow Coma Scale von Jennett und Teasdale	23
Tabelle 7:	Narkoseführung beim Schädel-Hirn-Trauma	25
Tabelle 8:	Hunt & Hess Klassifizierung intrakranieller Aneurysmen	27
Tabelle 9:	Demographische und biometrische Daten / Pancuroniumgruppe ...	31
Tabelle 10:	Plasma- und Liquorkonzentration von Pancuronium als arithmetisches Mittel +/- Standardabweichung (i. Plasma)	31
Tabelle 11:	Demographische Daten der Rocuroniumgruppe	32
Tabelle 12:	Klinische Charakteristika	33
Tabelle 13:	Rocuroniumkonzentration in Liquor und Plasma	36

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Synapse, neuromuskuläre Erregungsübertragung.....	5
Abbildung 2:	Cholinergerezeptor ³⁰	8
Abbildung 3:	Strukturformel von Pancuronium / Rocuronium.....	11
Abbildung 4:	Nachweis der Schrankenfunktion der Tight junctions ³¹	13
Abbildung 5:	Blut-Hirn-Schranke und Blut-Liquor-Schranke ³¹	15
Abbildung 6:	Intrakranielle Druck-Volumen-Beziehung ²	18
Abbildung 7:	Zeitlicher Verlauf der Rocuroniumkonzentration Gruppe A.....	34
Abbildung 8:	Zeitlicher Verlauf der Rocuroniumkonzentration Gruppe B.....	35
Abbildung 9:	Reversibler Anstieg der EPSP (exzitatorische post-synaptische Potentiale) nach Atracurium-Perfusion in Hippocampus Schnitten	40

9. Publikation: „Concentration of rocuronium in cerebrospinal fluid of patients undergoing cerebral aneurysm clipping“, BJA 92(3):1-3(2004)

British Journal of Anaesthesia 92 (3): 1–3 (2004)
DOI: 10.1093/bja/ae062

Concentration of rocuronium in cerebrospinal fluid of patients undergoing cerebral aneurysm clipping[†]

T. Fuchs-Buder¹*, M. Strowitzki², K. Rentsch³, J. U. Schreiber¹, S. Philipp-Osterman¹ and S. Kleinschmidt¹

¹Department of Anaesthesia and Critical Care and ²Department of Neurosurgery, University of Saarland, Homburg/Saar, Germany. ³Institute for Clinical Chemistry University Hospital of Zurich, Switzerland

*Corresponding author: Département d'Anesthésie et de Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Nancy/Brabois, 4 Rue du Morvan, F-54500 Vandoeuvres-Les-Nancy, France. E-mail: t.fuchs-buder@chu-nancy.fr

Background. This study assessed the concentration of rocuronium in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients undergoing cerebral aneurysm clipping, and investigated whether the mode of administration (single bolus vs continuous infusion) influenced the CSF concentration.

Methods. Twenty patients with subarachnoid haemorrhage were randomly allocated to receive a bolus dose (bolus group), or a bolus followed by a continuous infusion of rocuronium (infusion group) ($n=10$ for each group). Arterial blood and ventricular CSF were sampled 2 h after the rocuronium bolus. Samples were analysed by liquid chromatography electrospray ionization-tandem mass spectrometry.

Results. Rocuronium could be detected in all the CSF samples. The mean (range) CSF concentration was 2.2 (0.9–4.6) ng ml⁻¹ in the bolus group and 12.4 (2.4–34.6) ng ml⁻¹ in the infusion group; $P<0.01$.

Conclusions. This study demonstrated that rocuronium, normally not considered to cross the blood–brain barrier, is regularly found in the CSF of patients undergoing cerebral clipping; continuous infusion of the drug led to higher plasma and CSF concentrations than after a single bolus dose.

Br J Anaesth 2004; **92**: 000

Keywords: blood–brain barrier, mass spectrometry high pressure liquid chromatography; neuromuscular blocking agents, rocuronium; surgery, cerebrovascular

Accepted for publication: October 20, 2003

Neuronal nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) are ubiquitously present in CNS and involved in chemical signalling in the brain.¹ When given in sufficient amounts, neuromuscular blocking agents (NMBA) interact with these nAChR, leading dose dependently to activation or inhibition of different nAChR subtypes.² To estimate the clinical relevance of this interaction, quantitative data on the cerebrospinal fluid (CSF) concentration of NMBAs are required. Whilst NMBAs are considered not to cross the intact blood–brain barrier, these molecules may pass into the CSF when its function is impaired.^{3,4} Only a little information about re-entry of rocuronium, a NMBA used in neurosurgical patients, into the CSF is available. This, study aimed first to investigate the CSF concentration of rocuronium in patients undergoing cerebral aneurysm clipping, and secondly to assess whether the mode of

administration (single bolus or continuous infusion) has any influence on its CSF concentration.

Methods and results

The study was approved by the hospital Ethics Committee; the patients or their next of kin gave informed consent or assent, respectively. Twenty patients undergoing cerebral aneurysm clipping with CSF drainage were randomly allocated to the bolus group or infusion group. Anaesthesia was induced with thiopental (3–5 mg kg⁻¹), fentanyl (1–2 µg kg⁻¹), and rocuronium (0.6 mg kg⁻¹); patients in the infusion group also received a continuous

[†]Declaration of interest: this study was supported in part by a grant from Organon, The Netherlands.

Fuchs-Buder *et al.*

infusion of rocuronium to maintain constant neuromuscular block, that is 90–95% twitch depression. Anaesthesia was maintained with continuous infusions of midazolam (0.05–0.2 mg kg⁻¹ h⁻¹) and fentanyl (2–5 µg kg⁻¹ h⁻¹). The patients' lungs were ventilated to normocarbica with isoflurane 0.5% and nitrous oxide 60% in oxygen. Before the beginning of the craniotomy, an external CSF drainage was placed into the lateral ventricle by the neurosurgeon via a single bore hole approach.

Baseline arterial blood samples (5 ml), needed to control to linearity of the analytical method, were taken before induction of anaesthesia. Baseline CSF samples were obtained from patients undergoing elective surgery under spinal anaesthesia. In the first five of 10 patients in each group, blood and CSF were sampled at 1, 2, and 4 h after the initial dose of rocuronium. In the second five patients, blood and CSF were sampled at 2 h. After collection, the samples were centrifuged at 4°C, and 1 ml of plasma or CSF was added to tubes containing 0.2 ml of 1 M sodium hydrogen phosphate solution also as a stabilizer. These samples were kept frozen at –70°C until analysis. The concentration of rocuronium was determined by liquid chromatography electrospray ionization-tandem mass spectrometry.⁵ The detection limit of the method was 0.5 ng ml⁻¹ for rocuronium in CSF and 5 ng ml⁻¹ for rocuronium in plasma, and the inter-assay coefficient of variation was less than 8%.

Data are expressed as individual values or as median or mean and range. Patient characteristics and rocuronium concentrations at 2 h in the two groups were compared using the Mann–Whitney test. The time course of the plasma and CSF concentration of rocuronium was compared with a one-way ANOVA for repeated measures followed by a Bonferroni correction. Differences were considered significant when $P < 0.05$.

One patient in the infusion group had to be excluded because of violation of the study protocol. The physical characteristics and surgical data were comparable between the two groups (Table 1). Preliminary analysis after 10 patients (five in each group) revealed that in the infusion group the concentration of rocuronium was highest after 2 h; the corresponding values at 1, 2, and 4 h were 3.8 (2.4–5.3), 5.7 (2.4–13.2) ($P < 0.05$ compared with 1 h), and 3.8 (1.1–7.5) ng ml⁻¹, respectively, $n = 5$. The respective values in the bolus group were 2.2 (0.6–7.5), 2.0 (0.9–4.5), and 1.8 (0.7–4.7) ng ml⁻¹; n.s., $n = 5$. The final analysis demonstrated that the CSF concentration of rocuronium at 2 h was 2.2 (0.9–4.6) ng ml⁻¹ in the bolus group ($n = 10$) and 12.4 (2.4–34.6) ng ml⁻¹ in the infusion group ($n = 9$); $P < 0.01$ (Table 1).

Discussion

In the present study rocuronium could be detected in all CSF samples, and a continuous infusion led to higher CSF concentrations than a single bolus dose. In the first five of 10 patients in each group, the time course of CSF penetration of

Table 1 Physical characteristic, surgical data, and rocuronium plasma and CSF concentrations. Data are absolute values (sex ratio), mean or median (range, or SD); n.a., not applicable; * $P < 0.01$. Plasma and CSF concentrations were determined 2 h after the initial dose of rocuronium. Hunt and Hess classification: 0, unruptured aneurysm; 1, asymptomatic or minimal headache and slight nuchal rigidity; 2, moderate to severe headache, nuchal rigidity, but no neurological deficit other than cranial nerve palsy; 3, drowsiness, confusion, or mild focal deficit; 4, stupor, mild to severe hemiparesis, possible early decerebrate rigidity, vegetative disturbance; 5, deep coma, decerebrate rigidity, moribund appearance.¹⁰ Time to surgery; time between diagnosis of subarachnoid haemorrhage and aneurysm clipping

	Bolus group ($n = 10$)	Infusion group ($n = 9$)
Gender-ratio (males/females)	5/5	4/5
Age (yr)	48 (38–57)	42 (24–60)
Weight (kg)	75 (61–95)	72 (60–85)
Hunt and Hess classification	2 (0–3)	2 (0–3)
Time to surgery (h)	40 (57)	31 (40)
Duration of rocuronium-infusion (min)	n.a.	192 (140–275)
Plasma concentration (ng ml ⁻¹)	144 (57–347)	1123 (604–1530)*
CSF concentration (ng ml ⁻¹)	2.2 (0.9–4.6)	12.4 (2.4–34.6)*

rocuronium was assessed; we focused on a 4-h period because it has recently been demonstrated that in the patient population studied the CSF concentration of NMBA may be highest at this time point.⁴ Based on the results of the first part of the study blood and CSF were only sampled at 2 h in the second five of 10 patients in each group.

Our results are surprising, as in previous studies NMBAs were not regularly detected in the CSF. Tassonyi and co-workers found atracurium in the CSF of only five out of 10 patients undergoing cerebral aneurysm clipping.⁴ However, their lower limit of detection was 10 ng ml⁻¹. In the present study the lower detection limit for rocuronium in the CSF was 0.5 ng ml⁻¹, allowing quantification of very small amounts of the drug. Moreover, most studies investigating the CSF concentration of NMBA have sampled the CSF in the lumbar subarachnoid space.^{3,4} Circulation of CSF from the brain to the lumbar subarachnoid space takes about 90 min, and approximately 0.25% of total CSF volume is replaced by freshly formed CSF each minute. Thus, sampling of CSF from the lumbar subarachnoid space reflects neither the time course of the passage of NMBA into the CSF or its maximum concentration in the CNS. In the present study, the low detection limit of the analytical method and sampling directly from the ventricular system may have contributed to the consistent section of rocuronium in the CSF.

There is controversy in the literature about the origin of NMBA detected the CSF. Eddlestone and co-workers³ thought that the presence of atracurium in the CSF in two out of 10 patients (80 and 1460 ng ml⁻¹) could be accounted for by blood contamination. This factor cannot be excluded in our study. However, CSF containing haemolysed blood was only observed in one patient. Moreover, the CSF concentrations of rocuronium were dose-dependent, a continuous infusion leading to higher concentrations than

Rocuronium cerebrospinal fluid concentration

a single bolus, and in both groups the CSF concentration was within a narrow range (Table 1).

There is a dose-dependent relationship between an NMBA causing inhibition or activation of nAChR. Thus, the possible clinical consequences of the CSF concentration of rocuronium measured in this study have to be considered. Cholinergic neurotransmission plays a role in regulation of respiratory pattern, and inhibition of nAChR may lead to central respiratory depression.⁶ As recently shown, NMBAs may inhibit the major brain $\alpha 4\beta 2$ human nAChR,² and thus to central respiratory inhibition. However, the concentrations required to produce inhibition of nACh receptors were in the μM range, being about 1000-fold higher than the concentrations detected in this study.² NMBAs may also produce excitatory CNS effects. Pancuronium and vecuronium may cause a sustained increase in cytosolic calcium by initiating prolonged activation of brain nAChR, thus leading to uncontrolled neuronal excitability and seizure activity.⁷ Case reports of accidental intrathecal injection of NMBAs confirmed this property.^{8,9} However, about 10 000-fold higher concentrations than those measured in this study were necessary to elicit seizures.⁶ Thus, according to the current literature, no convincing evidence exists of major CNS effects from the concentrations of rocuronium found in the CSF in this study.

References

- 1 Tassonyi E, Charpentier E, Muller D, Dumont L, Bertrand D. The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanisms of anesthesia. *Brain Res Bull* 2002; **57**: 133–50
- 2 Chiodini F, Charpentier E, Muller D, Tassonyi E, Fuchs-Buder T, Bertrand D. Blockade and activation of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptors by atracurium and laudanosine. *Anesthesiology* 2001; **94**: 643–51
- 3 Eddlestone JM, Harper NJN, Pollard BJ, Edwards D, Gwinnutt CL. Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma during intracranial surgery. *Br J Anaesth* 1989; **63**: 525–39
- 4 Tassonyi E, Fathi M, Hughes GJ, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of atracurium in neurosurgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**: 1236–41
- 5 Gutteck-Amsler U, Rentsch KM. Quantification of the aminosteroidal non-depolarizing neuromuscular blocking agent rocuronium and vecuronium in plasma with liquid-chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2000; **46**: 1413–5
- 6 Shao XM, Feldman JL. Pharmacology of nicotinic receptors in the preBotzinger complex that mediate modulation of respiratory pattern. *J Neurophysiol* 2002; **88**: 1851–8
- 7 Cardone C, Szenohradszky J, Yost S, Bickler PE. Activation of brain acetylcholine receptors by neuromuscular drugs. *Anesthesiology* 1994; **80**: 1155–61
- 8 Goonewardene TW, Sentheshanmuganathan S, Kamalanathan S, Kanagasunderam R. Accidental subarachnoid injection of gallamine: a case report. *Br J Anaesth* 1975; **47**: 889–93
- 9 Foster PA. Potassium depletion and the central action of curare. *Br J Anaesth* 1956; **28**: 488–94
- 10 Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968; **28**: 14–20

10. Dank

Zu jeder Dissertation gehört eine eidesstattliche Erklärung über die selbstständige Erstellung der Arbeit. Glücklicherweise bedeutet „selbständig“ nicht „völlig allein“, denn ohne die Hilfe anderer wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.

Somit möchte ich mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die an deren Entstehung Anteil hatten, allen voran meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. T. Fuchs-Buder, der sich 1997 bereit erklärt hat, dieses Promotionsverfahren anzunehmen, und der mich in den vielen Jahren bis zur Abgabe mit großer Geduld begleitet hat.

Herrn Prof. Dr. Larsen, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar, danke ich für die Leitung der Studie.

Mein Dank gilt auch allen ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern im neurochirurgischen OP, die mich nicht nur unterstützt, sondern auch geduldet haben.

Meinen Eltern gebührt ein ganz besonderer Dank: dafür, dass sie mir diesen Weg ermöglicht haben, für ihre Erziehung und Förderung, für ihre Unterstützung und ihre Liebe, die mich all die Jahre durch mein Studium und in meinem Werdegang begleitet haben. Ohne sie und ihre Hilfe wäre ich nicht die geworden, die ich heute bin.

Darüber hinaus danke ich meinem Bruder Thomas, der oftmals viel Zeit und Nerven in mich investierte. Er rettete Dateien, reparierte Computer, erstellte Grafiken und machte Mut diesen Meilenstein bis zum Ende fortzusetzen.

Danke an alle, wenn auch hier nicht namentlich erwähnt, die mich in welcher Form auch immer auf meinem Weg in dieser langen Zeit begleitet haben, für Motivation, Ermutigung, für Unterstützung und den festen Glauben an mich.

Zu guter Letzt ... Das Fertigstellen der Arbeit ließ sich nicht ohne Beeinträchtigung des Familienlebens bewerkstelligen, und so danke ich vor allem meinem Mann Markus, der oft zurückstecken musste, für seine Geduld und Unterstützung, und meinem Sonnenschein Luca dafür, dass er da ist, unser Leben so sehr bereichert und mich immer wieder daran erinnert, dass es Wichtigeres gibt als meine Promotion.

11. Lebenslauf

Sabine Philipp-Ostermann

06.12.1969	Geburt in Mannheim als Tochter von Annemarie Philipp, geb. Roppelt, Schneiderin, und Rudolf Philipp, Maschinenbaumeister
1976 – 1980	Grundschule in Schifferstadt
1980 – 1986	Hauptschule Schifferstadt Abschluss: Mittlere Reife
1986 – 1987	Freiwilliges soziales Jahr Diakonissenkrankenhaus Speyer
1987 – 1990	Ausbildung zur Krankenschwester Klinikum der Stadt Ludwigshafen
1990 – 1993	Staatliches Speyer Kolleg-Institut zur Erlangung der Hochschulreife: Abschluss Abitur
1993 – 2000	Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes
21.03.1996	Ärztliche Vorprüfung
25.03.1997	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
30.03.1999	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
4/1999 – 3/2000	Praktisches Jahr Caritasklinik St. Theresia Saarbrücken
6/2000 – 11/2001	Ärztin im Praktikum in der Anästhesie/ Marienhospital Gelsenkirchen
12/2001 – 6/2002	Assistenzärztin in der Anästhesie / Marienhospital Gelsenkirchen
7/2002 – 9/2006	Assistenzärztin in der Anästhesie / Diakonissen-Stiftungskrankenhaus Speyer
10/2006 – 5/2008	Assistenzärztin in der Anästhesie Stadtklinik Frankenthal
09.07.2008	Anerkennung als Fachärztin für Anästhesiologie
Ab Juli 2008	tätig als Fachärztin für Anästhesiologie Stadtklinik Frankenthal

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

Fuchs-Buder Th, Strowitzki M, Rentsch K, Schreiber JU, Philipp-Ostermann S, Kleinschmidt S (2004) Concentration of Rocuronium in cerebrospinal fluid of Patients undergoing cerebral aneurysm clipping. BJA 92 (3) : 1-3

