

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie  
und operative Intensivmedizin  
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Van Aken -**

**Intubationsbedingungen mit Org 9487**

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung des doctor medicinae  
  
der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Silke Brandt  
aus Ostbevern

Münster, März 2004

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Prien

2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Möllmann

Tag der mündlichen Prüfung: 07.07.2004

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin**

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Van Aken –

Referent: Prof. Dr. Th. Prien

Koreferent: Prof. Dr. M. Möllmann

**Zusammenfassung**

**Intubationsbedingungen mit Org 9487**

**Silke Brandt**

Für die rasche Einleitung einer Narkose, einer sogenannten Blitzintubation, ist unter den verfügbaren Muskelrelaxanzien Succinylcholin nach wie vor Mittel der ersten Wahl. Aufgrund der möglichen Komplikationen und der Kontraindikationen wird jedoch nach einem alternativen Muskelrelaxans mit ähnlichem Wirkprofil und besserer Verträglichkeit gesucht. Org 9487, ein neues aminosteroidales, nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans, entspricht möglicherweise diesen Forderungen. In dieser Studie wurden die Intubationsbedingungen nach Applikation von Org 9487, Succinylcholin und Placebo verglichen.

Sechzig Patienten (ASA 1 und 2) wurden randomisiert einer der drei Gruppen zugeteilt. Nach Einleitung der Narkose mit 2-3 µg/kgKG Fentanyl, 0,1 mg/kgKG Chlorpromazin und 3-6 mg/kgKG Thiopental erfolgte eine Relaxation entweder mit 1,5 mg/kgKG Org 9487, 1 mg/kgKG Succinylcholin oder Placebo (5 ml einer isotonen Kochsalzlösung). Nach 60 Sekunden erfolgte die Intubation durch einen Anästhesisten, der, in Unkenntnis des Studienmedikamentes, eine Beurteilung der Bedingungen vornahm.

Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Intubationsbedingungen nach Succinylcholin und nach Org 9487 festgestellt. Die Patienten sowohl der Org 9487- als auch der Succinylcholingruppe konnten unter guten (40 bzw. 30%) bis exzellenten (40 bzw. 65%) Bedingungen intubiert werden. Die Rate klinisch akzeptabler Intubationsbedingungen lag nach Succinylcholin höher.

Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war nach Behandlung mit Org 9487 größer (40%) als nach Behandlung mit Succinylcholin (30%). Als Nebenwirkungen traten in der Org 9487-Gruppe Zeichen lokaler Intoleranz an der Injektionsstelle, leichte Tachykardie und Hypotonie auf. Die Sicherheit beider Medikamente ist dennoch als akzeptabel einzustufen.

Aus den Ergebnissen dieser Studie läßt sich schließen, daß Succinylcholin nach wie vor das qualitativ bessere und zu bevorzugende Muskelrelaxans für eine Blitzintubation ist. Mittels Org 9487 sind jedoch annähernd gute Ergebnisse zu erreichen. Eine Intubation 60 Sekunden nach Applikation ist möglich, wenn auch unter etwas schlechteren Bedingungen als nach Succinylcholin.

**Tag der mündlichen Prüfung: 7.7.2004**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	2
<b>2. Physiologie und Pharmakologie der neuromuskulären Übertragung</b>	8
2.1 Physiologie	8
2.2 Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien	10
2.3 Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien	16
<b>3. Methodik und Patienten</b>	24
3.1 Design	24
3.2 Patienten	25
3.2.1 Einschlusskriterien	25
3.2.2 Ausschlusskriterien	25
3.3 Ablauf der Studie	27
3.3.1 "Prestudy"-Zeitraum	27
3.3.2 "Instudy"-Zeitraum	27
3.3.3 "Poststudy"-Zeitraum	32
3.4 Statistik	33
<b>4. Ergebnisse</b>	36
<b>5. Diskussion</b>	55
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	67
Danksagung	75
<b>Anhang</b>	
Lebenslauf	

## 1. Einleitung

Seit nunmehr über fünfzig Jahren werden Muskelrelaxanzien in der Anästhesie eingesetzt. Zur Erleichterung der Intubations- und Verbesserung der Operationsbedingungen, vor allem bei Laparotomien, sind sie zum festen Bestandteil des Anästhesieregimes geworden. Unentbehrlich ist der Einsatz in operativen Situationen, in denen unwillkürliche Bewegungen des Patienten verhindert werden müssen, z.B. bei Operationen am offenen Auge. Als erstes Muskelrelaxans ist D-Tubocurarin in die klinische Praxis eingeführt worden, gefolgt von Gallamin, Succinylcholin, Alcuronium und Pancuronium. Von allen verfügbaren Muskelrelaxanzien ist Succinylcholin das einzige, das einen depolarisierenden Wirkmechanismus hat.

Mit der Einführung von Succinylcholin in die Anästhesie im Jahre 1951 stand ein Muskelrelaxans zur Verfügung, das sich durch eine schnelle Anschlagzeit (1 bis 1,5 Minuten) und ultrakurze klinische Wirkdauer (weniger als 8 Minuten bis zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 25% des Ausgangswertes =  $DUR_{25}$ ) auszeichnete. Gerade mit diesen Charakteristika erfüllte Succinylcholin die Kriterien, die für kurzdauernde Operationen oder eine schnelle Intubation wünschenswert sind. Ziel einer solchen sogenannten Blitzintubation oder "rapid sequence induction" ist, die Zeit zwischen Einleitung der Anästhesie und Intubation so kurz wie möglich zu halten (Sparr et al. 1997). Dadurch sollen die Atemwege des Patienten möglichst schnell und schonend gesichert und eine Regurgitation und Aspiration von Mageninhalt verhindert werden (McCourt et al. 1998). Indiziert ist dieses Vorgehen bei nicht nüchternen Patienten, in Notfallsituationen oder anderen Situationen, in denen ein erhöhtes Aspirationsrisiko besteht.

Trotz der Gewährleistung exzellenter Intubationsbedingungen zieht die Anwendung von Succinylcholin jedoch teilweise ernsthafte und sogar lebensbedrohliche Komplikationen nach sich, die seit Einführung des Medikamentes immer wieder in der Literatur beschrieben und diskutiert werden (Bourne et al. 1952, Churchill-Davidson et al. 1954, Fuchs-Buder 1997, Naguib et al. 1998). Diese beruhen

hauptsächlich auf der depolarisierenden Wirkungsweise von Succinylcholin. Als Nebenwirkungen treten Faszikulationen, Myalgien, Hyperkaliämie und ein Anstieg des intraokulären Druckes auf. Succinylcholin führt weiterhin zu kardiozirkulatorischen Effekten und kann eine maligne Hyperthermie triggern. Bei Patienten mit atypischer Plasmacholinesterase ist die Wirkdauer infolge verzögerten Abbaus bis zu mehreren Stunden verlängert. Ferner kann die Anwendung von Succinylcholin initial einen Masseterspasmus induzieren. Dies ist gerade bei vorhersehbar schwierigen Intubationen problematisch. In solchen Fällen wäre ein gleichwertiges nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans wünschenswert (Wierda et al. 1993).

Die Suche nach einem nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans, das Succinylcholin ersetzen könnte, führte zur Entwicklung und Testung zahlreicher Substanzen.

Die ersten mittellang wirkenden nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien Atracurium und Vecuronium boten hinsichtlich der Steuerbarkeit ihrer Wirkdauer und der deutlich verminderten Nebenwirkungen gegenüber bis dahin verwendeter Relaxanzien eine erhebliche Verbesserung. Dennoch konnten als unerwünschte Wirkungen eine Histaminfreisetzung und Bildung toxischer Metabolite nach Applikation von Atracurium sowie verlängerte Erholungszeiten und Bildung aktiver Metabolite nach Verabreichung von Vecuronium beobachtet werden. Diese treten umso stärker zutage, je höher das Relaxans dosiert wird. Mit einer Dosiserhöhung konnte die Anschlagzeit nicht annähernd auf die von Succinylcholin verkürzt werden und beide Muskelrelaxanzien wirken für kurze Eingriffe noch zu lang.

Von den neueren Muskelrelaxanzien zeichnet sich Rocuronium (Esmeron®) als Nachfolgesubstanz von Vecuronium durch eine kürzere Anschlagzeit aus (Smith et al. 1998), die der von Succinylcholin sehr nahe kommt. Studien haben gezeigt, dass mit einer 2fachen ED<sub>95</sub>-Dosis von 0,6 mg/kg nach 60 bis 90 Sekunden gute bis sehr gute Intubationsbedingungen erreicht werden können (Huizinga et al. 1992 und Magorian et al. 1993). Diese können durch Dosissteigerung auf 1mg/kg allerdings noch weiter verbessert werden (Andrews et al. 1999 und Weiss et al. 1997). Trotzdem bleibt die Inzidenz exzellenter Intubationsbedingungen in vergleichenden Untersuchungen nach Succinylcholin höher (McCourt et al. 1998). Bei

vergleichbarer Anschlagzeit hat Rocuronium aber eine bedeutend längere klinische Wirkdauer als Succinylcholin, die die Dauer kurzer Eingriffe überschreitet. Auch ist im Falle einer schwierigen oder gar unmöglichen Intubation nicht mit einem raschen Wiedereinsetzen der Spontanatmung zu rechnen. Daher muss sorgfältig abgewogen werden, wann die Applikation von Rocuronium - trotz kurzer Anschlagzeit - zur Blitzintubation sinnvoll ist (Engbaek et al. 1999) und die Indikation streng gestellt werden (Mazurek et al. 1998).

Das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Mivacurium (Mivacron®) erfüllt im Gegensatz zu Rocuronium das Kriterium der kurzen Wirkdauer. Die Wirkung setzt jedoch deutlich später ein als nach Succinylcholin (Savarese et al. 1988). Selbst nach Gabe der 2,5fachen ED<sub>95</sub> zur Erleichterung der Intubation tritt eine vollständige Muskelrelaxation erst innerhalb von 2,5 Minuten ein. Dann können zwar gute bis sehr gute Intubationsbedingungen erreicht werden (Maddineni et al. 1993, Goldhill et al. 1991), für eine schnelle Intubation ist diese Zeitspanne jedoch viel zu lang.

Das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Org 7617, das bislang am Menschen getestete Muskelrelaxans mit der niedrigsten Potenz und einem Wirkprofil wie Succinylcholin, konnte aufgrund zum Teil erheblicher unerwünschter Nebenwirkungen bis heute nicht klinisch eingeführt werden (van den Broek et al. 1994).

Keines der bislang verfügbaren nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien erfüllt also die Kriterien kurzer Anschlagzeit *und* klinischer Wirkdauer (Forstmann et al. 1988).

Daher werden im Falle einer Kontraindikation für Succinylcholin derzeit verschiedene „alternative Techniken“ angewendet, die die Anschlagzeiten von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien verkürzen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien unterliegen einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Je höher die Dosis, desto rascher der Wirkungseintritt. Leider sind unerwünschte Nebenwirkungen bei einer Dosiserhöhung stärker ausgeprägt und die klinische Wirkdauer ist verlängert. Bei einer 3- bis 4fachen Intubationsdosis von Vecuronium lassen sich mit einer Blitzintubation vereinbare und mit Succinylcholin

vergleichbare Anschlagzeiten erzielen (Koller et al. 1993). Nach einer solchen „Megadosis Vecuronium“ ist allerdings eine deutliche Wirkverlängerung auf 2 bis 3 Stunden festzustellen.

Bei der sogenannten „Priming-Technik“ wird ein geringer Teil des Muskelrelaxans vor und der Rest im Anschluss an die eigentliche Einleitung der Narkose gegeben. Einer dadurch bewirkten Verkürzung der Anschlagzeit (Metha et al. 1988) steht allerdings ein erhöhtes Aspirationsrisiko gegenüber (Musich et al. 1986), da bereits nach der ersten Dosis mit Anzeichen einer neuromuskulären Blockade zu rechnen ist. Auch werden Absinken der Sauerstoffsättigung und Einschränkung der pulmonalen Funktion bei älteren Patienten (> 65 Jahre) beschrieben (Aziz et al. 1997). Einige Autoren erachten diese Methode als nicht vorteilhaft, da eine Intubation nach 60 Sekunden zwar grundsätzlich möglich ist, sich die Intubationsbedingungen mittels Priming jedoch nicht ausschlaggebend verbessern lassen (Tryba et al. 1994, Naguib et al. 1994).

Wird die Gesamtdosis eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans vor der eigentlichen Narkoseeinleitung gegeben, spricht man von der sog. „Timing-Technik“. Erst bei Manifestation der ersten Anzeichen von Muskelschwäche wird die Narkose eingeleitet. Studien haben gezeigt, dass sich bei Anwendung dieser Technik die Intubationsbedingungen 60 Sekunden nach Rocuronium (0,6 mg/kg) und Succinylcholin (1 mg/kg) nicht signifikant unterscheiden (Nelson et al. 1997, Sieber et al. 1998). Huizinga et al. (1992) haben allerdings gezeigt, dass eine kurze Anschlagzeit auch ohne Anwendung dieser Methode möglich ist. Ein wesentlicher Nachteil dieser Technik ist, dass sie von vielen Patienten als unangenehm empfunden wird und ebenfalls mit einem erhöhten Aspirationsrisiko einhergeht. Im Hinblick auf die Indikation für eine Blitzintubation, z.B. Ileus oder nicht nüchterner Patient, soll aber gerade einer Aspiration vorgebeugt werden. Daher sind andere Einleitungstechniken vorzuziehen.

Werden verschiedene nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien kombiniert gegeben, können diese bezüglich der Anschlagzeit eine synergistische Wirkung entfalten. Ein synergistischer Effekt wurde nach Applikation einer Rocuronium-

Mivacurium-Kombination (Stevens et al. 1996, Naguib et al. 1997) und nach einer kombinierten Applikation von Rocuronium und Vecuronium beobachtet (England et al. 1997). Sowohl Anschlagzeit als auch Intubationsbedingungen waren vergleichbar mit Succinylcholin. Diese Technik geht jedoch mit einer verlängerten Wirkdauer einher, weshalb sie kaum eingesetzt wird.

Auch die Wahl der Anästhesietechnik nimmt auf die Intubationsbedingungen Einfluss (Stevens et al. 1997, Engbaek et al. 1999), wobei eine adäquate Narkosetiefe die Wirkung des Muskelrelaxans unterstützt (Scheller et al. 1992, Crul et al. 1995). So fanden Sparr et al. (1996), dass mit der Einleitsequenz Alfentanil (plus Thiopental oder Propofol) plus Rocuronium (0,6 mg/kg) bereits nach 45 Sekunden eine Intubation möglich war. Die Intubationsbedingungen waren mit denen nach Succinylcholin (1 mg/kg) vergleichbar. Auch Prien et al. (1995) bestätigten in ihren Untersuchungen, dass unter adäquater Narkosetiefe bereits mit einer 1x ED<sub>90</sub>-Dosis Rocuronium (0,3 mg/kg) innerhalb circa 60 Sekunden gute bis exzellente Intubationsbedingungen zu erreichen sind. Dennoch sind durch Dosiserhöhung des Muskelrelaxans bessere Bedingungen zu erzielen als mit einem niedrig dosierten Relaxans plus Opioid (Engbaek et al. 1999, Andrews et al. 1999).

Insgesamt sind bei einer Narkoseeinleitung mit Propofol bessere Intubationsbedingungen festzustellen als nach Thiopental (Sparr et al. 1996, Dobson et al. 1999) oder nach Etomidate (Skinner et al. 1998). Dies liegt an der stärkeren Abschwächung der pharyngealen und laryngealen Reflexe durch Propofol verglichen mit anderen Injektionsnarkotika (Mc Keating et al. 1988, Barker et al. 1995), wobei Etomidate allerdings ein ähnlicher Effekt zugeschrieben wird (Fuchs-Buder et al. 1998). Auch wurden Intubationen nach Einleitung der Narkose mit Propofol und unter Verzicht auf ein Muskelrelaxans erfolgreich durchgeführt (Scheller et al. 1992). Die Qualität der Intubationsbedingungen war vergleichbar mit der nach Succinylcholin (Beck et al. 1993).

Nachteil aller aufgeführten neuen Muskelrelaxanzien und alternativen Methoden ist - trotz des Erzielens kürzerer Anschlagzeiten - eine weitaus verlängerte klinische

Wirkdauer. Auch bleibt Succinylcholin mit seiner kurzen Anschlagzeit sowie der kompletten und vorhersehbaren Paralyse zur Gewährleistung idealer Intubationsbedingungen unübertroffen. Deshalb ist Succinylcholin - trotz seiner teils erheblichen Nebenwirkungen – nach wie vor Mittel der Wahl für Blitzintubationen (Bevan et al. 1997).

Wegen seiner unerwünschten Nebenwirkungen und Kontraindikationen wurde in der Literatur immer wieder auf die Notwendigkeit der Entwicklung eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans mit ähnlichem Wirkprofil hingewiesen (Hughes et al. 1984, Marshall et al. 1992).

Vorangegangene Studien weisen darauf hin, dass das aminosteroidale nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Org 9487 diesen Anforderungen entspricht (Wierda et al. 1993).

Ob der schnelle Wirkungseintritt von Org 9487 60 Sekunden nach Applikation auch Intubationsbedingungen ermöglicht, die eine „rapid sequence induction“ zulassen, wurde in der vorliegenden Studie im Vergleich zu Succinylcholin und Placebo klinisch untersucht und beurteilt. Als Nebenkriterien wurden Sicherheit und Verträglichkeit der genannten Substanzen geprüft.

## **2. Physiologie und Pharmakologie der neuromuskulären Übertragung**

### **2.1 Physiologie**

Die neuromuskuläre Übertragung der Erregung vom motorischen Nerven auf die Skelettmuskelfaser geschieht an der motorischen Endplatte. Diese besteht aus dem Nervenende (neuraler Anteil), dem synaptischen Spalt und dem postsynaptischen Sarkolemm (muskulärer Anteil). Sie ist die Verknüpfungsstelle zwischen motorischer Nervenfasern und Skelettmuskelzelle. Zur Fortleitung einer Erregung innerhalb dieser anatomischen Diskontinuität ist eine chemische Überträgersubstanz, das Acetylcholin, zwischengeschaltet. Das Acetylcholinsystem besteht einerseits aus einem Cholin-Transportsystem, das für die Aufnahme von Cholin aus dem Extrazellulärraum in die Nervenfasern sorgt, dem synthetisierenden Enzym Cholinacetylase und einem Speichermechanismus, in dem das fortlaufend synthetisierte Acetylcholin aufgenommen wird, um es bei Nervenerregung verstärkt freizusetzen. Andererseits bewirkt in diesem System ein „elektrosekretorischer“ Mechanismus die Freisetzung von Acetylcholin. Die Rezeptoren des Erfolgsorgans, mit denen Acetylcholin reagiert, sind sogenannte Ligand-gesteuerte Ionenkanäle mit Acetylcholin-Bindungsstellen vom Nicotin-Typ, auch als n-Cholinorezeptoren bezeichnet. Der Rezeptorkomplex dieses Ligand-gesteuerten Ionenkanals an der motorischen Endplatte ist ein Glykoprotein bestehend aus fünf Protein-Untereinheiten, die jeweils vier transmembranale Domänen enthalten. Die Untereinheiten sind rosettenförmig angeordnet und bilden ein Ionophor, eine die Membran durchdringende Röhre, die einen Kanal für den Durchtritt von Ionen bildet. Ein ankommender Nervenimpuls setzt explosionsartig Acetylcholin aus vesikulären Speichern der Nervenendigung frei, welches durch Diffusion den synaptischen Spalt zu überwinden vermag und so zu den Rezeptoren der postsynaptischen Membran gelangt.

Die gleichzeitige Bindung zweier Acetylcholin-Moleküle an die beiden sogenannten  $\alpha$ -Untereinheiten, die jeweils eine hochspezifische Acetylcholin-Bindungsstelle tragen, bewirkt die Öffnung eines nicht-selektiven Kationenkanals durch Konformationsänderung der Untereinheiten. Unter physiologischen Bedingungen kommt es vornehmlich zum Einstrom von  $\text{Na}^+$ - und Ausstrom von  $\text{K}^+$ -Ionen. Dieses führt zu einer Membran- und somit zur Endplattendepolarisation, die ihrerseits eine fortgeleitete Erregung der Muskelmembran auslöst, sobald die kritische Reizschwelle von etwa -50 mV erreicht ist. Das Aktionspotential ruft in der Muskelfaser die Ausschüttung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus seinem Speicherort, dem sarkoplasmatischen Retikulum, ins Sarkoplasma hervor. Der Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration aktiviert die kontraktilen Proteine, die Muskelfaser kontrahiert sich. Die Reihe von Reaktionen, die schließlich zur Muskelzuckung führt, wird als elektromechanische Koppelung bezeichnet. Ein Teil des freigesetzten Acetylcholins erreicht die präsynaptischen Rezeptoren und unterstützt die Acetylcholinmobilisation.

Nach Freisetzung in den synaptischen Spalt wird Acetylcholin innerhalb von Millisekunden durch die ortsständige, sehr substratspezifische Acetyl-Cholinesterase (sog. „echte Cholinesterase“) und durch die im Serum und in der Interstitialflüssigkeit gelöste, weniger spezifische Serum-(Butyryl-)Cholinesterase (sog. „Pseudocholinesterase“) gespalten und damit vollständig inaktiviert. Die Resynthese von Acetylcholin erfolgt in den Vesikeln der Endfüßchen der präsynaptischen Membran aus Cholin und Acetat unter Mitwirkung der Cholinacetylase.

Mit diesen Vorgängen klingt die Endplattenerregung ab. Folgt kein weiteres Aktionspotential, so nimmt das sarkoplasmatische Retikulum die  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen wieder auf, woraufhin die Myofilamente erschlaffen. Die schnelle Inaktivierung von Überträgerstoffen ist Voraussetzung für die Steuerbarkeit der Erfolgsorgane; erst durch den raschen Abbau von freigesetztem Acetylcholin wird eine kurzfristige Beeinflussung der Funktion des Erfolgsorgans durch Änderung der neuralen Stimulation erreicht.

Die Acetylcholin-Bindungsstellen sind die Haupt-Wirkorte neuromuskulär blockierender Stoffe. Diese führen zu einer reversiblen schlaffen Lähmung der Skelettmuskulatur, indem sie durch Bindung an die Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatte die neuromuskuläre Übertragung hemmen. Je nachdem, ob die Anlagerung an die Rezeptoren eine Erregung oder Blockade der Endplatte zur Folge hat, wird zwischen depolarisierenden und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien unterschieden.

## ***2.2 Blockade durch depolarisierende Muskelrelaxanzien***

Depolarisierende Muskelrelaxanzien sind vorwiegend muskulär wirkende Nikotinrezeptor-Agonisten, die eine Affinität zur Acetylcholin-Bindungsstelle des Rezeptors und eine sogenannte „intrinsische Aktivität“ besitzen. Das heißt, sie depolarisieren wie Acetylcholin die motorische Endplatte, verhindern aber die sofortige Repolarisation, da sie langsamer abgebaut werden. Als Folge tritt eine Muskelschlaffung ein.

Das in der durchgeführten Studie benutzte und klinisch einzig relevante depolarisierende Muskelrelaxans ist das Succinylcholin (Suxamethonium). Strukturell ist Succinylcholin ein Diacetylcholin. Im Anschluss an die ausgelöste Depolarisation bleiben unter Wirkung von Succinylcholin zwar die Ionenkanäle des Nikotinrezeptors offen, die Natriumkanäle um die Endplatte herum aber werden durch die Dauerdepolarisation inaktiviert und gehen in einen geschlossenen, nicht aktivierbaren Zustand über. Folglich kann eine Depolarisation der Endplatte nicht als Aktionspotential auf die Muskelfaser übergreifen. Dieser Vorgang wird als Depolarisationsblock oder Phase-I-Block bezeichnet. Dies wirkt sich nicht auf die gesamte Muskulatur gleich aus; die äußeren Augenmuskeln beispielsweise reagieren mit einer lang anhaltenden Kontraktion (Kontraktur). Die Reaktion der meisten Muskeln auf die Dauerdepolarisation besteht jedoch in initialen, nur wenige Sekunden

dauernden Faszikulationen, also kurzen, unkoordinierten Kontraktionen einzelner Muskelfasern als vorübergehende Zeichen der einmaligen Erregung und anschließender Ausbildung einer schlaffen Lähmung.

Da Succinylcholin langsamer eliminiert wird als Acetylcholin, verweilt es länger im synaptischen Spalt und kann die Rezeptoren andauernd besetzen. Somit wird eine länger anhaltende Depolarisation überhaupt erst möglich gemacht. Der Grund dafür ist, dass Succinylcholin im Gegensatz zu Acetylcholin nicht von der ortständigen Acetylcholinesterase abgebaut wird, sondern ausschließlich Substrat der unspezifischen Butyrylcholinesterase ("Pseudocholinesterase") des Plasmas und der Leber ist (Doenicke et al. 1968); die Muskelendplatte enthält dieses Enzym kaum.

Nach intravenöser Injektion von 1 mg/kgKG ist ein Wirkungseintritt gewöhnlich nach 30 bis 60 Sekunden zu verzeichnen. Bereits nach etwa 65 Sekunden wird das Wirkmaximum erreicht. Als Wirkdauer ( $DUR_{25}$ ) wird die Zeit bezeichnet, die verstreicht, bis die Muskelkontraktion etwa 25 Prozent des Ausgangswertes wieder erreicht hat. Die mittlere klinische Wirkdauer nach Gabe von 1mg/kgKG beträgt ungefähr acht Minuten, die mittlere Erholungsdauer elf Minuten. Da sich an der motorischen Endplatte keine Pseudocholinesterase befindet, beeinflusst die Pseudocholinesterase die Wirkdauer von Succinylcholin durch die Geschwindigkeit der hydrolytischen Spaltung vor Erreichen der motorischen Endplatte. Weil die Hydrolysekapazität der Pseudocholinesterase außerordentlich hoch ist, erreicht nur ein geringer Teil des injizierten Succinylcholins die motorische Endplatte. Je mehr Succinylcholin die motorische Endplatte erreicht, umso länger hält die Wirkung an; daher ist die Wirkdauer u.a. dosisabhängig. Die rasche hydrolytische Spaltung durch die Pseudocholinesterase verläuft in zwei Schritten: in der ersten sehr raschen Phase entsteht bei der Hydrolyse der ersten Esterbindung des Succinylbischolins außer Cholin Succinylmonocholin, das nur noch eine geringe muskelrelaxierende Eigenschaft besitzt. In der zweiten langsameren Phase wird die 2. Esterbindung des Succinylmonocholins durch die Pseudocholinesterase und spezifische Leberenzyme hydrolysiert, wobei Bernsteinsäure (Succinat) und

Cholin entstehen. Die Eliminationshalbwertszeit ( $T_{1/2\beta}$ ) von Succinylcholin nach intravenöser Applikation beträgt ungefähr drei Minuten. Da der Abbau des Succinylcholins also im strömenden Blut erfolgt, wird die Wirkung der Moleküle Succinylcholin, die die motorische Endplatte erreichen, durch Diffusion in die Extrazellulärflüssigkeit oder Muskelfaser und dann durch enzymatischen Abbau terminiert.

Succinylcholin wird jedoch nicht bei allen Menschen gleich schnell abgebaut. Die Butyrylcholinesterase im Plasma stammt aus der Leber. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist der Enzymgehalt im Plasma verringert. Weiterhin finden sich erniedrigte Enzymaktivitäten bei Patienten im Hungerzustand, in der Spätschwangerschaft und unmittelbar post partum sowie bei chronischem Nierenversagen mit gehäuften Dialysen. Solch ein Mangel an normaler Butyrylcholinesterase im Blut kann die Wirkung von Succinylcholin verlängern.

Dieses ist auch bei Patienten der Fall, die genetische Varianten der Pseudocholinesterase, die sog. atypische Cholinesterase, besitzen, die das Succinylcholin nicht hydrolytisch spalten kann. Hierdurch wird die motorische Endplatte, genau wie bei Nachinjektion von Succinylcholin oder kontinuierlicher Infusion, einer sehr hohen Succinylcholinkonzentration ausgesetzt. Konsekutiv kann dies zu einem sogenannten Dualblock (Churchill-Davidson et al. 1960) oder Phase-II-Block führen. Dieser imponiert wie ein durch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien ausgelöster Block. Hierbei muss zur Ausbildung einer ausgeprägten Blockierung der motorischen Endplatte die postsynaptische Membran immer weniger depolarisiert werden. Schließlich besteht die Blockade auch ohne Depolarisation. Möglicherweise sind bei diesem Dualblock viele Nikotinrezeptoren desensibilisiert, d.h. wieder geschlossen und durch Succinylcholin nicht mehr zu öffnen. Neben dieser Desensitisation (Katz et al. 1957) sind wahrscheinlich auch eine Kanalblockade und das Eindringen von Molekülen in das Sarkoplasma, wo intrazelluläre Abläufe gestört werden, beteiligt.

Neben diesen unerwünschten Nebeneffekten von Succinylcholin, die auf einen Enzymmangel bzw. -defekt zurückzuführen sind, sind jedoch auch Patienten mit

intaktem Enzymsystem einem hohen Nebenwirkungsrisiko ausgesetzt. Diese resultieren zu einem großen Teil aus dem depolarisierenden Wirkmechanismus von Succinylcholin (Durant et al. 1982).

Die Applikation von Succinylcholin kann zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen. Die Dauerdepolarisation der Endplatten ist mit dem Ausstrom von  $K^+$ -Ionen aus den Muskelzellen verbunden. Diese Verschiebung von Kalium von intra- nach extrazellulär besteht, solange die Endplatte depolarisiert ist. Die Kalium-Freisetzung aus der Muskulatur nimmt exzessiv zu, wenn Muskeln denerviert sind. Durch Bildung von sog. "extrajunktionalen" Rezeptoren über die gesamte Muskelmembran wird diese besonders empfindlich für depolarisierende Substanzen, so dass eine Zufuhr von Succinylcholin eine generalisierte Freisetzung von Kalium aus den Muskelzellen nach sich zieht. Dadurch reagiert die *gesamte* Oberfläche des Muskels endplattenhaft mit einer Depolarisation und entsprechend hoher Umlagerung von Natrium- und Kalium-Ionen. Aus diesem Grund sind depolarisierende Muskelrelaxanzien bei Patienten, deren Muskelgruppen Tage bis Wochen vor der Operation ihre Innervation verloren haben, kontraindiziert. Als begünstigende Faktoren zur Ausbildung einer Hyperkaliämie nach Succinylcholinapplikation sind eine vorausgegangene Schädigung der Muskulatur, z.B. bei traumatisierten Patienten mit Schädigung motorischer Nerven oder des Rückenmarks, eine länger bestehende Dysinnervation der Muskulatur, wie z.B. bei Patienten mit einem Querschnittssyndrom oder Apoplex und Patienten in dauerhafter Immobilisation und ausgeprägter Katabolie zu nennen. Dieses gilt auch für Patienten, bei denen aufgrund einer bestehenden Erkrankung eine Hyperkaliämie besteht und diese durch Gabe von Succinylcholin noch verstärkt würde. Das könnte zu einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie mit resultierenden Herzrhythmusstörungen führen. Dazu gehören Patienten mit Verbrennungskrankheit, Polytrauma, schweren abdominalen Infektionen oder Nierenversagen bzw. schwerer Niereninsuffizienz, bei denen eine azidotische, hyperkaliämische Stoffwechsellage vorherrscht.

Nur wenige Muskelgruppen werden durch viele motorische Endplatten innerviert und reagieren abgestuft. Dazu gehören die äußeren Augenmuskeln. Hier erniedrigt Succinylcholin über die gesamte Faser hin das Membranpotential, was zu einer Dauerkontraktion führt. Lange Zeit nahm man an, dass dies die Ursache für die Erhöhung des intraokulären Druckes (IOP) ist. Nach neueren Untersuchungen ist die Ursache vielmehr multifaktoriell, wobei Hauptfaktor eine Abflussbehinderung des Kammerwassers ist (Kelly et al. 1993). Dadurch erhöht sich der IOP für einige Minuten. Die Succinylcholinwirkung ist bei Glaukompatienten jedoch nur dann gefährlich, wenn zwischen Injektion und Eröffnung der vorderen Augenkammer weniger als sechs Minuten liegen (Pandey et al. 1972). Zur Relaxierung von Patienten, die an einer perforierenden Augenverletzung operiert werden, sollte wegen der Gefahr eines Verlustes von Kammerwasser auf die Applikation von Succinylcholin verzichtet werden.

Eine häufige aber harmlose Nebenwirkung nach Muskelrelaxation mit Succinylcholin besteht in muskelkaterartigen Schmerzen. Sie treten meist einen Tag nach Injektion auf und können sämtliche Muskelgruppen betreffen. Ein kausaler Zusammenhang mit den initialen Faszikulationen infolge asynchroner Depolarisationen und folglich Muskelverletzungen wird vermutet.

Die Applikation von Succinylcholin kann weiterhin kardiovaskuläre Nebenwirkungen hervorrufen. Diese beruhen im Wesentlichen auf der agonistischen Wirkung im autonomen Nervensystem. Succinylcholin stimuliert alle cholinergen autonomen Ganglien. Dazu gehören einerseits die nikotinartigen Rezeptoren in parasymphischen und sympathischen Ganglien, andererseits die muskarinartigen cholinergen Rezeptoren ( $M_2$ -Rezeptoren) am Herzen. Durch Stimulation der  $M_2$ -Rezeptoren des Sinusknotens werden Kaliumkanäle geöffnet, was zu einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisation und folglich zu einer Sinusbradykardie führt. Davon sind vor allem relativ sympathikotone Patienten betroffen sowie Kinder und Schwangere. Wiederholte Injektionen von Succinylcholin führen ebenfalls zu einer Sinusbradykardie, die oft mit einer Hypotension einhergeht und teils von Tachykardie und Hypertension gefolgt wird. Durch Stimulierung cholinerg

Rezeptoren des Sinusknotens und nachfolgende Unterdrückung der Sinusknotenfunktion können auch sogenannte Knotenrhythmen infolge einer Übernahme der Schrittmacherfunktion durch den AV-Knoten entstehen. Diese ereignen sich jedoch vornehmlich nach Repetitionsdosen. Ventrikuläre Arrhythmien treten zumeist in Form von ventrikulären Extrasystolen, seltener Kammerflimmern, auf und werden meist zusätzlich begünstigt durch Intubation, Hypoxie, Hyperkapnie und exogen zugeführten Katecholaminen.

Als weitere Nebenwirkungen, die auf eine Stimulation autonomer Ganglien und muskarinartiger postganglionärer Rezeptoren zurückzuführen sind, sind Hypersalivation, gesteigerte Bronchialsekretion sowie eine Tonussteigerung im Magen-Darm-Trakt zu nennen. Letzteres ist vor allem bei der Behandlung von Patienten, deren Mageneingang verlagert ist, z.B. Hochschwangeren, sehr adipösen Patienten oder Patienten mit Ileus oder Zwerchfellhernie, zu berücksichtigen. Allerdings steigt während der Faszikulationen der Verschlussdruck des unteren Ösophagussphinkters stärker an als der intragastrale Druck. Dadurch besteht ein gewisser Schutz gegen Regurgitation und Aspiration. Die angeführten unerwünschten Wirkungen treten am häufigsten nach wiederholter Injektion von Succinylcholin auf. Als lebensbedrohliche Komplikation kann durch Succinylcholin in seltenen Fällen eine maligne Hyperthermie ausgelöst werden. Die Ursache hierfür liegt in einem Defekt der Ionenkanäle, durch die Calcium bei der elektromechanischen Kopplung exzessiv aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt wird. Die Folge sind Muskelkontrakturen mit stark erhöhtem Energieverbrauch, ein fulminanter und rascher Anstieg der Körpertemperatur und ein Hypermetabolismus mit Hypoxie, Hyperkapnie und metabolischer Azidose. Ist aus der Vorgeschichte des Patienten oder von Familienmitgliedern eine maligne Hyperthermie bekannt, müssen alle eine Hyperthermie triggernden Substanzen vermieden werden.

Patienten mit Myasthenia gravis haben Autoantikörper gegen den muskulären Typ des Nikotinrezeptors entwickelt. Diese können die Acetylcholin-Bindungsstelle des Rezeptors direkt blockieren und bewirken vor allem, dass die Rezeptoren abgebaut werden und schließlich die rezeptortragenden Falten der postsynaptischen

Membran ganz verschwinden. Bei diesen Patienten sollte kein Succinylcholin gegeben werden, da eine länger anhaltende neuromuskuläre Blockade auftreten kann.

Succinylcholin hat nur eine schwach histaminfreisetzende Wirkung. Insofern ist das Auftreten allergischer Erscheinungen wie Erythem oder die Gefahr eines Bronchospasmus nach Succinylcholininjektion sehr selten.

### **2.3 Blockade durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien**

Nicht-depolarisierende oder stabilisierende Muskelrelaxanzien interagieren mit cholinergen nikotinartigen Rezeptoren der motorischen Endplatte aber auch vegetativer Ganglien und mit muskarinartigen Rezeptoren postganglionärer parasympathischer Endigungen, z.B. im Herzen. Sie verhalten sich gegenüber dem Acetylcholin als kompetitiver Antagonist. Sie lagern sich - im Gegensatz zum Acetylcholin - an die  $\alpha$ -Subeinheiten der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte an, *ohne* diese zu erregen. Das heißt, sie besitzen zwar Affinität zum Acetylcholinrezeptor, jedoch keine intrinsische Aktivität. Bereits *ein* Molekül eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans und dessen Interaktion mit *einer* der beiden Bindungsstellen des Rezeptorionophors reichen aus, um die Öffnung des Rezeptorkanals zu verhindern. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien blockieren dadurch die Bindung von freigesetztem Acetylcholin und somit auch die neuromuskuläre Übertragung; eine Depolarisation kommt nicht zustande (sog. Nichtdepolarisationsblock). Bevor erste Zeichen einer neuromuskulären Blockade wahrnehmbar sind, müssen jedoch mindestens 70 bis 80 % der Rezeptoren durch das Relaxans besetzt sein (sog. Eisbergphänomen). Dieses wird auch als Sicherheitsreserve bezeichnet (Fuchs-Buder, 1998). Um eine *komplette* Blockade der neuromuskulären Erregung zu bewirken, müssen 90 bis 95% der Rezeptoren besetzt sein. Allerdings reagieren einzelne Muskeln mit unterschiedlicher Empfindlichkeit auf Muskelrelaxanzien. Die Lähmung erfasst nicht alle Muskeln gleichzei-

tig, sondern verläuft in einer bestimmten Reihenfolge, bei der die kleinen schnellen Muskeln früher betroffen sind als die großen Extremitätenmuskeln. Bedeutend für die Klinik und die vorliegende Studie ist der Verlauf der Blockade der Muskeln, die an der Atmung beteiligt sind. So setzt die Relaxation der Muskeln der Atemwege einschließlich des Larynx, Kiefergelenks und Zwerchfells früher ein als die des zur Überprüfung des Relaxationsgrades häufig eingesetzten M. adductor pollicis. Außerdem hält die Lähmung dieser Muskeln kürzer an. Da der M. orbicularis oculi hingegen ähnliche Relaxationseigenschaften wie die Muskulatur des Larynx aufweist, kann er mit Hilfe des Nervenstimulators besser zur Beurteilung des Relaxierungsgrades herangezogen werden (Sayson et al. 1994).

Außer dieser kompetitiven Wirkung am postsynaptischen Acetylcholinrezeptor werden auch die präsynaptischen nikotinischen Cholinrezeptoren beeinflusst. Durch diese präsynaptische Rezeptorblockade wird zusätzlich die für eine rasche Stimulation erforderliche Mobilisierung von Acetylcholin verhindert. Dieser Mechanismus ist ursächlich dafür, dass bei rascher Stimulation die Amplitude der ausgelösten Muskelzuckung stetig abnimmt. Dieses wird als Ermüdungsphänomen („Fading“) bezeichnet.

Der Nichtdepolarisationsblock kann durch ansteigende AcetylcholinKonzentrationen beseitigt werden. Wird durch Applikation von Cholinesteraseinhibitoren die AcetylcholinKonzentration erhöht, indem der Abbau von Acetylcholin gehemmt wird, verdrängt das Acetylcholin die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien kompetitiv von den Bindungsstellen.

Je nach chemischer Struktur werden zwei Gruppen gebräuchlicher nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien unterschieden: Aminosteroide und Benzylisochinoline.

Zu den Aminosteroiden zählen u.a. Pancuronium, Vecuronium und Rocuronium. Sie wirken stark muskelrelaxierend und teilweise vagolytisch. Sie werden zum Teil in der Leber metabolisiert und alle über die Nieren ausgeschieden; eine Histaminfreisetzung erfolgt nicht.

Benzylisochinoline wie Atracurium, Cis-Atracurium und Mivacurium haben im Gegensatz dazu keine vagolytischen Eigenschaften, wirken aber ebenfalls stark muskelrelaxierend. Sie bewirken eher eine Histaminfreisetzung mit entsprechender Symptomatik. Atracurium und Cis-Atracurium unterliegen der Hofmann-Elimination; Mivacurium wird durch die Plasma-Cholinesterase inaktiviert. Die anschließende Ausscheidung erfolgt über die Nieren.

Die Anschlagzeit nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien, die Zeit von Injektionsbeginn bis zur Entfaltung der maximalen Wirkung, wird durch die Verteilungskinetik und Affinität des Relaxans zum Rezeptor, die Muskeldurchblutung und die Empfindlichkeit der motorischen Synapse bestimmt. Die Anschlagzeit der meisten nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien beträgt bei Applikation einer 1- bis 2fachen  $ED_{95}$  etwa 3 bis 5 Minuten. Eine Steigerung der initialen Dosis bewirkt über eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit über eine schnellere Konzentrationserhöhung am Wirkungsort eine Verkürzung der Anschlagzeit. Gleichzeitig verlängert sich jedoch mit steigender Anfangsdosis die Wirkdauer der neuromuskulären Blockade (Fischer et al. 1986).

Das in der durchgeführten Studie verwendete Org 9487, das 16-N-allyl-17- $\beta$ -propionat- Analogon von Vecuronium, ist ein steroidales nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans. Es entspricht strukturell den anderen aminosteroidalen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Hauptwirkmechanismus von Org 9487 ist ein kompetitiver Antagonismus am postsynaptischen nikotinischen Acetylcholinrezeptor (Prior et al. 1995).

Der Wirkungseintritt von Org 9487 vollzieht sich schneller als bei der Verwendung des häufig verwendeten Relaxans Vecuronium (Norcuron®). Außerdem dauert die neuromuskuläre Blockade kürzer an als nach Applikation von Vecuronium. Org 9487 ist ungefähr zwanzigfach weniger potent als Vecuronium. Es wird aufgrund der sterischen Struktur eine geringere Affinität von Org 9487 zum nikotinischen Acetylcholinrezeptor als von Vecuronium angenommen (Muir et al. 1998).

In bisherigen Studien am Menschen wurden mit Intubationsdosen von 1 und 1,5 mg/kgKG Org 9487 (etwa 1,3 x ED<sub>90</sub>) gute bis sehr gute Intubationsbedingungen 60 Sekunden nach Applikation erzielt. Eine maximale neuromuskuläre Blockade wird im Mittel nach 83 Sekunden erreicht.

Die mittlere klinische Wirkdauer der Relaxation beträgt nach Applikation von 1 mg/kgKG Org 9487 6 Minuten, von 1,5 mg/kgKG 9 Minuten (Wierda et al. 1994).

Eine spontane Erholung von 25 auf 75% der vierten Zuckung (T<sub>4</sub>) einer "Train-of-Four"-Stimulation (TOF) ist im Mittel 5 Minuten nach Applikation von 1 mg/kgKG und 6 Minuten nach Gabe von 1,5 mg/kgKG Org 9487 zu erwarten.

Die mittlere Erholungsdauer auf T<sub>4</sub> von 90% nach der Applikation von 1,5 mg/kgKG Org 9487 beträgt 17 Minuten. Die neuromuskuläre Blockade kann durch Applikation des Cholinesterasehemmstoffes Neostigmin aufgehoben werden (Muir et al. 1994). Durch frühe Antagonisierung mit einer Standarddosis von 40 µg/kgKG verkürzt sich die mittlere klinische Wirkdauer auf ungefähr 6 Minuten und die Erholungszeit auf 90% T<sub>4</sub> auf etwa 11 Minuten. Dies entspricht annäherungsweise Werten, wie sie nach Succinylcholinapplikation zu beobachten sind. Diese Möglichkeit der frühen Antagonisierung der neuromuskulären Blockade nach Org 9487- und zwar bereits zu einem Zeitpunkt tiefer Relaxation - mit einer resultierenden schnellen suffizienten klinischen Erholung ist bei keinem anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans vorzufinden; diesbezüglich scheint Org 9487 einzigartig zu sein (Wierda et al. 1993, Muir et al. 1998).

Nach Gabe einer Dosis von 1,5 mg/kgKG Org 9487 kann eine Spontanerholung bis zu einem TOF-Quotienten (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>-Verhältnis) von 0,7 nach circa 24 Minuten erreicht werden (Wierda et al. 1993).

Nach Gabe von 1,5 mg/kgKG Org 9487 sind an den laryngealen Adduktoren Anschlagzeiten zu beobachten, die denen nach Applikation von 1 mg/kgKG Succinylcholin entsprechen (Meistelman et al. 1991). Dass es nach Applikation von Org 9487 zu einem derart schnellen Wirkungseintritt kommt, hängt mit den pharmakodynamischen Eigenschaften der Substanz zusammen. Der wesentliche Unterschied zwischen Org 9487 und anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxan-

zien liegt in dem schnellen Ausgleich bzw. der schnellen Verteilung zwischen Plasma und Wirkregion. Zudem läuft diese Verteilung an den Larynxmuskeln schneller ab als an peripheren Muskeln, wie z.B. dem M. adductor pollicis (Wright et al. 1999). Diese Eigenschaft könnte einerseits durch die starke Lipophilie von Org 9487 bedingt sein, die seine Membrangängigkeit fördert, andererseits durch eine Calciumkanal-Blockade. Hierdurch wird aufgrund einer Dilatation von Kapillaren die Durchblutung der Muskulatur gefördert und damit die Verteilung der Wirksubstanz. Weiterhin wird durch die Calciumkanal-Blockade am Sarkoplasma die Kontraktilität der Muskelfasern vermindert (Wierda et al. 1993).

Eine weitere Erklärung für die schnelle Anschlagzeit von Muskelrelaxanzien liegt in der inversen Korrelation zwischen molarer Potenz und Geschwindigkeit des Wirkungseintritts (Bowman et al. 1988, Kopman et al. 1989). Das heißt, je weniger potent ein Muskelrelaxans ist, desto kürzer die Anschlagzeit und schneller der Wirkungseintritt und umso kürzer die Wirkdauer. Von einem weniger potenten Muskelrelaxans muss eine höhere Dosis appliziert werden, um eine Wirkung zu erzielen als von einem höher potenten Muskelrelaxans. Der dadurch bedingte höhere Konzentrationsgradient zwischen Plasma und motorischer Endplatte (Wierda et al. 1994) und die Verfügbarkeit einer größeren Anzahl an Muskelrelaxans-Molekülen (Donati et al. 1988) beschleunigt die Blockade der überwiegenden Zahl der Rezeptoren. Ein pulmonaler "first-pass-effect" und eine dadurch bedingte frühe Aufnahme der Substanz scheint nicht zu den Unterschieden bezüglich der Potenz verschiedener Muskelrelaxanzien beizutragen (Beaufort et al. 1999).

Feldman stellt die Theorie von Kopman et al. (1989) in Frage und nimmt vielmehr an, dass die kurze Anschlagzeit niederpotenter Muskelrelaxanzien in dem frühen präsynaptischen Effekt an nikotinischen Cholinrezeptoren und der daraus resultierenden verminderten Acetylcholinfreisetzung begründet liegt (Feldman, 1997). Weiterhin nehmen die Rate der Plasma-Clearance und Dauer der Halbwertszeit sowie die intrinsische Rezeptor-Affinität eines Muskelrelaxans Einfluss auf den Wirkungseintritt (Schiere et al. 1997, Kopman et al. 1999). Der limitierende Faktor für die Anschlagzeit an den laryngealen Muskeln nach Applikation eines nicht-

depolarisierenden Muskelrelaxans mit niedriger Potenz wie Org 9487 ist die Zeit, die erforderlich ist, um die motorische Endplatte zu erreichen (Debaene et al. 1997).

Wahrscheinlich hängt die kurze Wirkdauer von Org 9487 außer von der organabhängigen Beseitigung der Substanz aus dem Plasma von einer raschen Hydrolyse von Estergruppen am 3- und 17-Kohlenstoffatom ab. Die Metaboliten von Org 9487 sind das 3-hydroxy-17-propionat-Derivat (Org 9488), das 3-acetoxy-17-hydroxy-Derivat (Org 9502) und das 3,17-dihydroxy-Derivat (Org 9504). Ein schneller Metabolismus von Org 9487 kann zur Anwesenheit klinisch wirksamer Spiegel der Metaboliten im Plasma führen (Muir et al. 1992). Org 9502 und Org 9504 sind jedoch erheblich schlechtere neuromuskuläre Blocker als Org 9487. Org 9488 hingegen besitzt eine größere Potenz als Org 9487 und zeichnet sich durch eine längere Wirkdauer sowie langsamere Erholungszeit aus. Somit kann Org 9488, sofern es in nennenswerten Mengen vorhanden ist, das neuromuskuläre Wirkprofil von Org 9487 verändern (Schiere et al. 1997).

Die rasche Präsenz niedriger Spiegel des 3-desacetyl-Metaboliten (Org 9488) von Org 9487 bereits kurz nach Applikation veranlasst Wierda et al. (1994), zu der Annahme einer (nicht) enzymatischen Degradation der Muttersubstanz, die für dessen schnelle Inaktivierung verantwortlich ist. Möglicherweise spielt eine Änderung des Säure-Basen-Milieus nach Injektion eine Rolle; Org 9487 ist nur bei einem pH von 4 stabil und zerfällt möglicherweise im fließenden Blut sofort nach Applikation in seine Metaboliten (Szenohradzky et al. 1999).

Für eine 1,5 mg/kgKG-Bolus-Injektion von Org 9487 ergeben sich folgende pharmakokinetischen Werte: das apparente Verteilungsvolumen im steady state (Fließgleichgewicht),  $V_{SS}$ , beträgt 403 ml/kg, die Clearance 10,4 ml/kg/min, die Verteilungshalbwertszeit  $T_{1/2\alpha}$  11 Minuten und die Eliminationshalbwertszeit  $T_{1/2\beta}$  78 Minuten.

Im Blutplasma werden nach Bolusgabe (1,5 mg/kgKG) Org 9487-Konzentrationen gemessen, die von 10.000 bis 50.000 ng/ml während der ersten Minute auf 10 bis 30 ng/ml nach 480 Minuten absinken. Der Anteil des 3-OH-Metaboliten von Org

9487 (Org 9488) im Blutplasma und im Urin ist abhängig von der Org 9487-Konzentration.

Zu einer Kumulation von Org 9487 und somit zu einer bedeutenden Zunahme der neuromuskulären Blockade kommt es lediglich bei der ersten Nachinjektion (Muir, 1994). Weitere Dosisapplikationen führen weder zu einer Zunahme der Tiefe noch der Dauer der Blockade.

Die neuromuskulären Effekte einer einmaligen Dosis Org 9487 werden nur minimal durch eine renale Insuffizienz beeinflusst (Szenohradzky et al. 1999). Die eingeschränkte renale Clearance bei niereninsuffizienten Patienten nach einer Einzeldosis mit verlangsamtem Abbau vor allem des potenten Metaboliten Org 9488 aber auch von Org 9487 ist klinisch nicht relevant. Dieses ist erst nach Applikation von Repetitionsdosen oder Infusion zu erwarten, wenn es aufgrund des verlangsamten Abbaus zu einer Kumulation des Metaboliten Org 9488 kommt (van den Broek et al. 1994). Es wird also eine weitgehende Unabhängigkeit des Wirkprofils von Org 9487 von der renalen Funktion angenommen (Wierda et al. 1994).

Eine First-pass-Elimination über die Leber ist sehr klein und unbedeutend (Houwertjes et al. 1994). Proost et al. (1994), schlossen aus ihren Untersuchungen an der Katze, dass der überwiegende Eliminationsweg von Org 9487 die Exkretion über die Galle ist. Auch Muir et al. (1998) nehmen an, dass die Plasmaclearance von Org 9487 wahrscheinlich zum größten Teil von der hepatischen Aufnahme und biliären Exkretion abhängig ist. Dennoch zeigen die Ergebnisse einer Studie von Duvaldestin et al. (1997), dass sich das Wirkprofil von Org 9487 bei Anwendung an Patienten mit mittelgradiger Leberzirrhose nicht wesentlich verändert.

Das pharmakokinetische Profil von Org 9487 beim Menschen scheint also durch eine hohe (initiale) Clearance mit einer resultierenden kurzen Halbwertszeit und somit relativ kurzer Wirkdauer gekennzeichnet zu sein.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten entsprechen in etwa denen anderer nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien. Nennenswert ist die potenzierende Wirkung volatiler Anästhetika, wie z.B. Enfluran auf die neuromuskuläre Blockade.

Analgesierende Dosierungen von Fentanyl bewirken eine leichte Zunahme der Blockade, haben aber keinen Effekt auf die Erholungszeit. Von großer klinischer Bedeutung ist die Interaktion mit Antibiotika vom Typ der Aminoglykoside. Streptomycin erhöht einerseits die neuromuskuläre Blockade auf annähernd 10 bis 15%, andererseits verlangsamt es die Erholung.

### **3. Methodik und Patienten**

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, monozentrische, klinische Doppelblindstudie.

Das Studienprotokoll wurde unter Beratung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät an der Westfälischen Wilhelms-Universität erstellt.

#### **3.1 Design**

Die Zuteilung der Studienteilnehmer auf eine der Interventionsgruppen (Succinylcholin- und Org 9487-Gruppe) oder die Vergleichs- bzw. Kontrollgruppe (Placebogruppe) erfolgte mittels einer Tabelle von Zufallszahlen. Bei einer Gesamtzahl von 60 Patienten setzte sich somit jede Gruppe aus 20 Teilnehmern zusammen.

Die an der Studie teilnehmenden Patienten erhielten das Prüfpräparat unter praxisähnlichen Bedingungen, wobei die klinische Beurteilung der Intubationsbedingungen Haupt-Zielkriterium war. Außerdem wurden die durch Prüfsubstanzen verursachten Nebenwirkungen als Neben-Zielkriterien erfasst. Hierzu zählten Veränderungen kardiovaskulärer Parameter, das Auftreten allergischer Reaktionen, sowie postoperative Übelkeit, Erbrechen und Myalgien, die von den Patienten selbst geäußert wurden.

Um einer Beeinflussung des Prüfarztes oder des Patienten bezüglich der Beurteilung der Prüfsubstanz vorzubeugen, wurde die Studie doppelblind durchgeführt. Ihnen blieb verborgen, welches Medikament der Studienteilnehmer erhalten würde. Dies erfolgte, indem die zu prüfenden Medikamente bis kurz vor Applikation in unbeschrifteten, lediglich mit Nummern versehenen Pappschachteln unter Verschluss gehalten wurden.

## **3.2 Patienten**

Jeder Patient, der an der Studie teilnahm, erhielt - aus Datenschutzgründen - entsprechend der chronologischen Reihenfolge eine Teilnehmernummer. Waren Patientendaten im Laufe bzw. nach Ablauf der Studie nicht auswertbar, wurden weitere Studienteilnehmer rekrutiert, bis die Anzahl von sechzig „auswertbaren Patienten“ erreicht war.

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

#### **(a) Männliche oder weibliche erwachsene Patienten**

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie älter als achtzehn Jahre alt waren.

#### **(b) Patienten gehören der ASA-Klasse 1 oder 2 an und unterziehen sich einer geplanten Operation**

Patienten, die als Studienteilnehmer in Frage kamen, wurden nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) beurteilt. Patienten der Gruppe ASA eins sind weder organisch noch biochemisch, physiologisch oder psychiatrisch erkrankt und der geplante operative Eingriff wird aufgrund einer lokalisierten und keiner systemischen Störung vorgenommen. Patienten der Gruppe ASA zwei weisen eine leichte bis mäßige systemische Erkrankung auf, die entweder eine leichte Allgemeinerkrankung ist oder die Indikation für die Operation darstellt.

#### **(c) Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten**

Grundsätzliche Bedingung zur Teilnahme an der Studie war die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten nach Aufklärung durch einen Arzt.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

#### **(a) Patient erfüllt nicht die Einschlusskriterien**

(b) Schwangere oder stillende Frauen

Schwangere oder stillende Frauen durften nicht an der Studie teilnehmen, da mögliche schädigende Wirkungen der Prüfsubstanz auf die Schwangerschaft bzw. das Kind noch nicht hinreichend bekannt sind. Eine Schwangerschaft wurde einen Tag vor der Operation sowohl durch entsprechende Anamnese als auch mit Hilfe eines Schwangerschaftstests (AuraTek<sup>®</sup> hCG von Organon Teknika) ausgeschlossen.

(c) Patienten mit bekannten signifikanten renalen, hepatischen oder neuromuskulären Störungen

Patienten mit bekannten Erkrankungen der Nieren, der Leber oder mit neuromuskulären Störungen sollten von der Untersuchung ausgenommen werden. Diese Befunde wurden durch entsprechende körperliche Untersuchung, Anamnese (eingeschlossen die Familienanamnese hinsichtlich maligner Hyperthermie) und Laborparameter für Nieren- und Leberfunktionen erfasst.

(d) Patienten mit bekannten Allergien und/oder Kontraindikationen gegen Studienmedikamente

(e) Patienten, die bereits an einer anderen Studie teilnehmen

War eine Person bereits innerhalb der letzten dreißig Tage vor Studienbeginn Proband einer anderen Studie, so durfte er an dieser Untersuchung nicht mitwirken.

(f) Patienten mit Anomalien oder Obstruktionen der oberen Luftwege

Patienten mit bekannten Anomalien der oberen Luftwege oder Obstruktionen im Atemwegsbereich durften an der Studie nicht partizipieren, da bei ihnen Intubationsschwierigkeiten möglich oder zu erwarten gewesen wären. Daher sollten nur Personen ausgewählt werden, die nach der "Mallampati-Klassifikation" in die Gruppe eins oder zwei eingeordnet werden konnten (Mallampati et al. 1985).

(g) Patienten, die Medikamente einnehmen, die mit Muskelrelaxanzien interagieren

Patienten, die noch innerhalb 48 Stunden vor Applikation der Prüfsubstanz Medikamente eingenommen haben, von denen bekannt ist, dass sie die muskelrelaxierenden Eigenschaften der Testsubstanzen (Org 9487 bzw. Succinylcholin) beeinflussen, mussten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Beispielsweise können einige Antibiotika, Antikonvulsiva, Antiarrhythmika oder Benzodiazepine das Ausmaß sowie die Wirkdauer von Muskelrelaxanzien beeinflussen.

### **3.3 Ablauf der Studie**

#### 3.3.1 "Prestudy"-Zeitraum

Der "Prestudy"-Zeitraum begann eine Woche vor und endete mit der Einnahme der Prämedikation durch den Patienten. Vierundzwanzig Stunden vor Beginn der Operation wurde überprüft, ob ein Patient die Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie erfüllte. Nach einem Aufklärungsgespräch durch einen Arzt und schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten wurde von jedem Patienten die Krankengeschichte aufgenommen. Dieses schloss die Erhebung demographischer Daten sowie Art und Dosis eingenommener Medikamente innerhalb dieser Woche ein. Jeder Studienteilnehmer wurde körperlich untersucht; es wurden Körpergröße und -gewicht sowie Temperatur, Herzfrequenz und Blutdruck gemessen. Ebenso wurden Herz und Lunge auskultiert. Bei Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter wurde eine Schwangerschaft ausgeschlossen (vgl. Kapitel 3.2).

#### 3.3.2 "Instudy"-Zeitraum

Mit Einnahme der Prämedikation durch die Studienteilnehmer, also noch vor Einleitung der Anästhesie, begann der sogenannte "Instudy"-Zeitraum. Er dauerte bis

zum Abschluss der zehnmütigen Überwachung kardiovaskulärer Parameter nach erfolgter Intubation.

Zwei Stunden vor Einleitung der Narkose wurden die Studienpatienten durch orale Einnahme von 0,3 mg/kgKG Dikaliumclorazepat (Tranxilium®) prämediziert.

Zur Vorbereitung der Intubation wurden die Patienten zunächst in normaler Position auf einem Operationstisch und deren Kopf auf einem ca. acht cm dicken Kissen gelagert. Nach Anschließen der Patienten an die routinemäßigen Überwachungsgeräte wie nicht-invasive Blutdruckmessung, EKG und Pulsoximetrie wurde zur späteren Applikation der Medikamente ein intravenöser Zugang in Unterarm oder Handrücken gelegt.

Alle Studienteilnehmer wurden mit 100% Sauerstoff präoxygeniert. Gleichzeitig erfolgte die Einleitung der Narkose mit 2-3 µg/kgKG Fentanyl als langsame intravenöse Injektion über 5 Sekunden und 0,1 mg/kgKG Chlorpromazin. Zwei bis drei Minuten später wurden 3-6 mg/kgKG Thiopental intravenös über einen Zeitraum von 10 Sekunden appliziert (siehe Tabelle 1).

Die Applikation des Studienmedikamentes erfolgte eine Minute nach Gabe von Thiopental als schneller 5-Sekunden-Bolus. Die injizierte Gesamtmenge richtete sich nach dem aktuellen Körpergewicht, wobei 1,5 mg/kgKG Org 9487 und 1 mg/kgKG Succinylcholin gegeben wurden. Patienten der Placebogruppe bekamen unabhängig vom Körpergewicht 5 ml einer physiologischen 0,9%igen Kochsalzlösung injiziert. Weitere 50 Sekunden später wurde der Patient laryngoskopiert, nach insgesamt 60 Sekunden erfolgte die endotracheale Intubation. Im Falle eines Scheiterns dieses Intubationsversuches wurde ein weiterer nach insgesamt 90 Sekunden vorgenommen. Bei fortwährender Unmöglichkeit einer Intubation sollte der Patient mit 0,6 mg/kgKG Rocuronium relaxiert und dann intubiert werden (siehe Tabelle 1).

Zur Intubation wurde ein Laryngoskopiespatel der Größe 4 verwendet sowie ein Endotrachealtubus der Größe 7,5 für Frauen und 8,0 für Männer. Diese wurden

nicht mit Lidocain zur Erleichterung der Intubation vorbereitet, da etwaige allergische Reaktionen darauf unvorhersehbar gewesen wären.

Der intubierende Anästhesist war bis zu 45 Sekunden nach Applikation des Studienmedikamentes räumlich und optisch von dem Patienten getrennt, um nicht durch Reaktionen des Patienten auf ein Studienmedikament, wie z.B. Faszikulieren nach Gabe von Succinylcholin, Rückschlüsse auf die Art des Medikamentes ziehen zu können. Nach erfolgreicher Intubation wurden die Intubationsbedingungen durch ihn beurteilt und auf einer entsprechenden Skala dokumentiert (siehe Tabelle 2 und 3).

Herzfrequenz sowie systolischer und diastolischer Blutdruck wurden eine Minute vor Gabe des Studienmedikamentes gemessen, sowie innerhalb der ersten 5 Minuten nach Studienmedikamentapplikation im 1-Minutenintervall und nach weiteren 5 Minuten (siehe Tabelle 1). Diese engmaschige Überwachung kardiovaskulärer Parameter diente der Erfassung hämodynamischer Veränderungen, die möglicherweise durch das Studienmedikament verursacht wurden. War eine Intubation auch nach 90 Sekunden nicht möglich, was die Gabe von Rocuronium erforderlich machte, war die Messung kardiovaskulärer Parameter nicht mehr obligatorisch.

In dem Zeitraum bis zur erfolgreichen Intubation, d.h. bis zu 90 Sekunden nach Applikation des Studienmedikamentes, wurden keine zusätzlichen Muskelrelaxanzien gegeben.

Innerhalb des "Instudy"-Zeitraumes sollten keine zusätzlichen Medikamente appliziert werden, die die Wirkung von Muskelrelaxanzien beeinflussen. Erforderliche Begleitmedikationen sowohl des "Prestudy"- als auch "Instudy"-Zeitraumes wurden dokumentiert.

	- 4	- 3	- 2	- 1	0	1	1,5	2	3	4	5	10
Legen eines i.v. Zuganges	x											
Präoxygenierung	x	x	x	x								
Fentanylinjektion (über 5 Sek.)	x											
Chlorpromazininjektion	x											
Thiopentalinjektion (über 10 Sek.)				x								
Aufrechterhaltung der Anästhesie					x	x	x	x	x	x	x	x
Applikation der Studienmedikation (bei t = 0)					x							
Laryngoskopie (bei 0 + 50 Sek.)					x							
Intubation (bei 0+ 60 Sek.)						x						
Intubation (bei 0+ 90 Sek.; nur, wenn nach 60 Sek. nicht möglich)							(x)					
kardiovaskuläre Überwachung				x		x		x	x	x	x	x
	- 4	- 3	- 2	- 1	0	1	1,5	2	3	4	5	10

**Tabelle 1:** Studienfluss des "Instudy"-Zeitraumes in Minuten

Die Beurteilung der Intubationsbedingungen erfolgte mit Hilfe einer Skala, wie von Viby-Mogensen et al. (1996) vorgeschlagen:

	exzellent	gut	schlecht
Schweregrad der Laryngoskopie	einfach	mäßig	schwer
Stimmband Freilegung	komplett	partiell	nicht zu sehen
Stimmband Position	abduziert	intermediär	geschlossen
Stimmband Bewegung	nicht	beweglich	verschließend
Atemwegsreaktion	nicht	Diaphragma	> 10 sec. aufrecht- erhalten
Bewegung der Extremitäten	nicht	geringfügig	kräftig

**Tabelle 2:** Skala zur Beurteilung der Intubationsbedingungen

Die Einschätzung des Schweregrades der Laryngoskopie für die oben angegebene Skala berücksichtigte folgende Kriterien:

einfach:	Kiefer entspannt	kein Widerstand
mäßig:	Kiefer entspannt	geringfügiger Widerstand
schwer:	schlechte Kieferrelaxation	aktiver Widerstand

**Tabelle 3:** Skala zur Einschätzung des Schweregrades der Laryngoskopie

Grundsätzlich wurden die Intubationsbedingungen des ersten Intubationsversuches dokumentiert, unabhängig davon, wie viele Versuche notwendig waren.

Wurden alle Kriterien als exzellent eingeschätzt, so war auch das Gesamtergebnis 'exzellent'. Als 'gut' galt das Ergebnis, wenn alle Punkte als exzellent oder gut eingestuft worden sind, als 'schlecht', sofern auch nur ein Kriterium als schlecht beurteilt worden ist. Als 'klinisch akzeptabel' wurde das Gesamtergebnis beurteilt, wenn die Kriterien vom Prüfer als exzellent oder gut beurteilt worden sind.

Als „unerwünschte Ereignisse“ wurden Nebenwirkungen eines Studienmedikamentes während des „Instudy“-Zeitraumes bezeichnet, die auf eine Histaminfreisetzung zurückzuführen waren wie Erythem, Bronchospasmus, Tachykardie und Hypotonie sowie Symptome der lokalen Intoleranz am Injektionsort, z.B. Schmerz oder Hautrötung. Solche Nebenwirkungen wurden mit dem Zeitpunkt des Beginnes, der maximalen Intensität und des Abklingens der Reaktion und der getroffenen Behandlungsmaßnahme dokumentiert. Ein möglicher Zusammenhang zwischen Applikation der Prüfsubstanz und Nebenwirkung bzw. die wahrscheinliche Ursache der Reaktion und die Konsequenz für den Patienten wurden angegeben. Das unerwünschte Ereignis wurde in seinem Schweregrad als leicht, mäßig oder schwer eingestuft.

Als „leicht“ klassifiziert wurden Hautrötung ohne oder mit leichten Veränderungen der Herzfrequenz, ohne Bronchospasmus und ohne Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes.

Reaktionen, die mit mäßiger Veränderung der Herzfrequenz und/oder des mittleren arteriellen Blutdruckes und/oder moderatem Bronchospasmus mit oder ohne Hautrötung und potentieller Gefährdung des Patienten einhergingen, wurden als „mäßig schwer“ klassifiziert.

Als „schweres“ unerwünschtes Ereignis wurde eine lebensbedrohliche Situation definiert, die durch ernste Veränderungen von Herzfrequenz und/oder mittlerem arteriellen Blutdruck und/oder einem schweren Bronchospasmus mit oder ohne Hautrötung gekennzeichnet ist.

Grundsätzlich wurde eine Kategorisierung in harmlose und ernste unerwünschte Ereignisse vorgenommen. Als ernste unerwünschte Ereignisse wurden eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes, die dauerhafte Behinderung eines Patienten, das Eintreten einer lebensbedrohlichen Situation oder Tod des Patienten sowie 'Sonstige' wie Überdosierung eingeordnet.

### 3.3.3 "Poststudy"-Zeitraum

Mit dem Ende der zehnminütigen kardiovaskulären Überwachung der Studienteilnehmer begann der "Poststudy"-Zeitraum. Er dauerte sieben Tage. Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Ende der Operation wurden alle Symptome in Bezug auf Übelkeit, Erbrechen und Myalgie in ihrem jeweiligen Ausmaß als leicht (ohne Funktionseinschränkung), mäßig (keine bedeutende Funktionseinschränkung) oder schwer (bedeutende Funktionseinschränkung) erfasst. Mussten entsprechende therapeutische Maßnahmen wie die Gabe von Antiemetika und/oder Analgetika (gegen Myalgie) getroffen werden, so wurden diese mit Zeitpunkt, Dosierung und Art der Applikation protokolliert.

Weiterhin wurden die Patienten unmittelbar postoperativ bzgl. des Auftretens respiratorischer Probleme beobachtet. Hierbei war ausschlaggebend, ob und wann ein Studienteilnehmer respiratorisch insuffizient wurde, eine Reintubation notwendig wurde und ob der Patient bei der Atmung unterstützt werden musste. Diese Beobachtungen waren insofern nötig, da ein Relaxanzienüberhang oder eine Stö-

rung der Metabolisierung einer der Prüfsubstanzen Ursachen postoperativer Ateminsuffizienz hätte sein können.

Im „Poststudy“-Zeitraum wurden die Injektionsstellen, an denen das Studienmedikament injiziert worden ist, nochmals auf Zeichen der lokalen Intoleranz überprüft. Dieses Vorgehen diente der Verlaufskontrolle und wurde - wie unter 3.3.2 bereits beschrieben - als unerwünschtes Ereignis dokumentiert.

Eine Erfassung und Einteilung unerwünschter Ereignisse wurde im „Poststudy“-Zeitraum ebenso wie in der vorausgehenden Phase vorgenommen. Je nach Art und Schweregrad dieser Reaktion wäre es unter Umständen nötig gewesen, den entsprechenden Patienten auch über diesen Zeitraum hinaus zu beobachten.

Der ursächliche Zusammenhang zwischen postoperativ aufgetretenen schädigenden Ereignissen und Medikamentenapplikation wurde immer festgestellt. Es wurde für jedes Ereignis beurteilt, ob ein ursächlicher Zusammenhang mit der Prüfsubstanz vermutet wurde oder nicht.

### **3.4 Statistik**

Für jede Behandlungsgruppe wurde die Anzahl der eingeschlossenen Studienpatienten registriert. Gleiches galt für die Verteilung der Studienpopulation auf die AST-, ITT- und die PP-Gruppe. Die AST-Gruppe (= All-Subjects-Treated-Group) bestand insgesamt aus allen randomisierten Studienteilnehmern, die wenigstens eine Dosis eines Studienmedikamentes (auch Placebo) erhalten haben. Zur ITT-Gruppe (= Intent-To-Treat-Group) wurden alle randomisierten Teilnehmer der AST-Gruppe gezählt, bei denen eine Beurteilung der primären Wirksamkeit vorgenommen worden ist. Die PP-Gruppe (= Per-Protocol-Group) unterschied sich von der ITT-Gruppe dadurch, dass Studienteilnehmer ausgeschlossen wurden, bei denen bedeutende Abweichungen vom Studienprotokoll vorlagen, die zu einer Beeinträchtigung der Beurteilung der Prüfsubstanzen führte.

Die zu prüfende Null- und Alternativhypothese wurde folgendermaßen formuliert:

*Konnten im Anschluss an die Beurteilung der Intubationsbedingungen die Parameter für Org 9487 ( $P_{Org}$ ) bzw. Succinylcholin ( $P_{Sux}$ ) nach entsprechender Applikation als klinisch akzeptabel eingeschätzt werden und zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen oder nicht?*

Die Null ( $H_0$ )- und Alternativ ( $H_1$ )-Hypothese wurden wie folgt definiert:

$H_0: P_{Org} = P_{Sux}$  ;  $H_1: P_{Org} \neq P_{Sux}$

Die Nullhypothese wurde mittels Fishers Genauigkeitstest mit einem Signifikanzlevel von 0,05 überprüft. Ein geschätzter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen wurde für die Häufigkeit der klinisch akzeptablen Intubationsbedingungen mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall angenommen. Der Unterschied zwischen Org 9487 und Succinylcholin wurde geschätzt, indem das 95%-Konfidenzintervall in einer Normalverteilung dargestellt wurde.

Die Sicherheit der zu prüfenden Medikamente wurde für die AST- und die PP-Gruppe analysiert.

Alle eingetretenen unerwünschten Ereignisse wurden nach dem Kodierungssystem der WHO (1994) aufgelistet. Die Studienteilnehmer, bei denen im Studienverlauf ein unerwünschtes Ereignis aufgetreten war, wurden erfasst.

Bei Eintreten ernster unerwünschter Ereignisse und Abbruch der Studie oder Todesfolge eines Studienteilnehmers sollten individuelle Verzeichnisse erstellt werden, aus denen hervorgeht, zu welcher Behandlungsgruppe die entsprechende Person gehörte, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation anzunehmen war und welches Organsystem bei dem Vorfall betroffen war. Für ernste unerwünschte Ereignisse und bei erforderlichem Abbruch der Studie wurden zusätzlich die getroffenen Maßnahmen und die für den Studienteilnehmer resultierenden Folgen dokumentiert.

Bei der Dokumentation der kardiovaskulären Parameter wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie Minimum und Maximum der jeweiligen Messwerte berücksichtigt. Entscheidend war hierbei die Ausgangsmessung unmittelbar nach

Beginn der Einleitung der Anästhesie im Vergleich zu den im Anschluss an die Applikation des Studienmedikamentes gemessenen Werte von systolischem, diastolischem Blutdruck und der Herzfrequenz.

## 4. Ergebnisse

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten entsprechend dem Studienprotokoll behandelt und ausgewertet werden.

Die Placebogruppe setzte sich überwiegend aus Frauen zusammen (80%), während auf die Org 9487- und die Succinylcholingruppe männliche und weibliche Teilnehmer in etwa gleich verteilt waren (55% bzw. 50% Frauen). Weiterhin waren Studienteilnehmer der Placebogruppe etwas kleiner, hatten jedoch einen höheren "Body Mass Index" als die Teilnehmer der Org 9487- oder Succinylcholingruppe (Tabelle 4).

Die Patienten der drei Behandlungsgruppen waren hinsichtlich Lebensalter und der Vitalzeichen wie systolischer ( $RR_{\text{sys}}$ ) und diastolischer ( $RR_{\text{dias}}$ ) Blutdruck, Herzfrequenz und Temperatur nicht unterschiedlich.

		Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
Alter	n	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	38,4 (37,5)	36,6 (34,5)	40,6 (40,0)	38,5 (36,5)
	Standardabweichung (min; max)	11,6 (21;56)	14,1 (18; 61)	12,7 (19; 65)	12,7 (18; 65)
Geschlecht	n (%)	9 (45,0)	10 (50,0)	4 (20,0)	23 (38,3)
	männlich				
weiblich	n (%)	11 (55,0)	10 (50,0)	16 (80,0)	37 (61,7)
Hautfarbe weiß	n (%)	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	60 (100,0)
Körpergröße (cm)	N	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	171,5 (171,5)	172,5 (173,0)	168,3 (168,0)	170,7 (170,0)
	Standardabweichung (min; max)	12,0 (150; 190)	8,6 (155; 186)	7,7 (150; 184)	9,6 (150; 190)
Körpergewicht (kg)	N	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	69,9 (70,0)	73,1 (75,0)	72,8 (72,0)	71,9 (71,5)
	Standardabweichung (min; max)	12,1 (52,0; 95,0)	11,9 (50,0; 93,0)	12,8 (51,0; 95,0)	12,1 (50,0; 95,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	N	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	23,7 (23,7)	24,5 (24,7)	25,7 (25,6)	24,4 (24,5)
	Standardabweichung (min; max)	2,9 (18,4; 30,0)	3,1 (18,8; 31,1)	4,1 (18,3; 33,7)	3,5 (18,3; 33,7)
RR <sub>sys</sub> (mmHg)	N	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	119,3 (120,0)	124,8 (122,5)	117,8 (120,0)	120,6 (120,0)
	Standardabweichung (min; max)	11,8 (90;150)	14,3 (100; 160)	8,3 (105;130)	11,9 (90; 160)
RR <sub>dias</sub> (mmHg)	N	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	75,7 (80,0)	74,8 (77,5)	74,5 (75,0)	75,0 (80,0)
	Standardabweichung (min; max)	9,4 (50;90)	7,3 (60; 85)	6,0 (60; 80)	7,6 (50;90)
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	N	19	20	19	58
	Mittelwert (Median)	77,5 (78,0)	77,3 (80,0)	76,9 (76,0)	77,3 (77,0)
	Standardabweichung (min; max)	9,3 (60; 90)	8,7 (64; 90)	5,0 (70; 85)	7,8 (60; 90)
Körpertemperatur (°C)	N	19	20	19	58
	Mittelwert (Median)	36,4 (36,4)	36,2 (36,0)	36,3 (36,2)	36,3 (36,2)
	Standardabweichung (min; max)	0,4 (35,8; 37,6)	0,4 (35,8; 37,1)	0,4 (35,5; 37,0)	0,4 (35,5; 37,6)

**Tabelle 4:** „Prestudy“-Zeitraum: Demographische Daten und Vitalzeichen, AST-Gruppe (N=60)

In der Placebogruppe waren mehr Patienten der ASA-Klasse 2 vertreten (55%) als in der Org 9487- (40%) und der Succinylcholingruppe (25%) (Tabelle 5).

ASA-Klasse	Org 9487 N=20 n (%)	Succinylcholin N=20 n (%)	Placebo N=20 n (%)	gepoolte Behandlungsgruppen N=60 n (%)
ASA-Klasse 1	12 (60,0)	15 (75,0)	9 (45,0)	36 (60,0)
ASA-Klasse 2	8 (40,0)	5 (25,0)	11 (55,0)	24 (40,0)

**Tabelle 5:** „Prestudy“-Zeitraum: ASA-Klassen, AST-Gruppe (N=60)

Vorbestehende Erkrankungen des kardiovaskulären oder respiratorischen Systems waren in der Org 9487-Gruppe häufiger vertreten (jeweils 50% der Patienten) als in der Succinylcholingruppe (35 bzw. 25%) (Tabelle 6).

vorbestehende Erkrankungen	Org 9487 N=20 n (%)	Succinylcholin N=20 n (%)	Placebo N=20 n (%)	gepoolte Behandlungsgruppen N=60 n (%)
<b>kardiovaskuläres System:</b>	<b>10 (50,0)</b>	<b>7 (35,0)</b>	<b>6 (30,0)</b>	<b>23 (38,3)</b>
Bluthochdruck	1 (5,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	5 (8,3)
niedriger Blutdruck	7 (35,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	15 (25,0)
Thrombose	1 (5,0)	-	-	1 (1,6)
Varikose	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	3 (5,0)
Angina pectoris	1 (5,0)	-	-	1 (1,6)
Erkrankungen der Herzklappen	-	-	-	-
Myokarditis	-	1 (5,0)	-	1 (1,6)
Herzrhythmusstörungen	-	-	-	-
kongenitale Herzerkrankungen	-	-	-	-
<b>respiratorisches System:</b>	<b>10 (50,0)</b>	<b>5 (25,0)</b>	<b>11 (55,0)</b>	<b>26 (43,3)</b>
Asthma	-	-	1 (5,0)	1 (1,7)
chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)	2 (10,0)	-	1 (5,0)	3 (5,0)
sonstige	8 (40,0)	5 (25,0)	9 (45,0)	22 (36,7)
<b>Asthma:</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (5,0)</b>	<b>1 (1,7)</b>
nur in der Kindheit	-	-	-	-
innerhalb der letzten 3 Jahre	-	-	1 (5,0)	1 (1,7)
renale Dysfunktion/ Insuffizienz	0	0	0	0
hepatische Dysfunktion	0	0	0	0
<b>andere:</b>	<b>8 (40,0)</b>	<b>7 (35,0)</b>	<b>9 (45,0)</b>	<b>24 (40,0)</b>
Adipositas	1 (5,0)	-	2 (10,0)	3 (5,0)
gegenwärtiger Raucher	-	-	-	-
verschiedene	8 (40,0)	7 (35,0)	8 (40,0)	23 (38,3)

**Tabelle 6:** „Prestudy“-Zeitraum: Begleiterkrankungen, AST-Gruppe (N=60)

Neunzig Prozent der Teilnehmer aus der Org 9487-Gruppe nahmen innerhalb einer Woche vor Studienbeginn andere Medikamente bzw. eine Begleitmedikation im Laufe der Studie ein (Tabelle 7).

Applikation anderer Medikamente	Org 9487 N=20 n (%)	Succinylcholin N=20 n (%)	Placebo N=20 n (%)	gepoolte Behandlungsgruppen N=60 n (%)
Nein	2 (10)	4 (20)	3 (15)	9 (15)
Ja	18 (90)	16 (80)	17 (85)	51 (85)

**Tabelle 7:** Medikamenteneinnahme innerhalb des „Prestudy“-Zeitraumes und/oder Begleitmedikation, AST-Gruppe (N=60)

Für keines der Medikamente, die Patienten der einzelnen Behandlungsgruppen vor Beginn (Tabelle 8) oder im weiteren Verlauf der Studie (Tabelle 9) eingenommen haben, sind Wechselwirkungen mit den Prüfsubstanzen bekannt.

Medikamentenwirktyp	Medikamentenbezeichnung	Org 9487 N=20 n (%)	Succinylcholin N=20 n (%)	Placebo N=20 n (%)
Vasoaktive Substanzen	β- Blocker	-	1 (5,0)	1 (5,0)
	Calciumkanalblocker	-	-	1 (5,0)
	Antiarrhythmika	-	-	-
	Antihypertensiva	1 (5,0)	-	1 (5,0)
	Herzglykoside	-	-	-
	Koronardilatoren	-	-	-
Antiasthmatica (zur Inhalation)	β- Mimetika	-	-	1 (5,0)
	Glukokortikoide	-	-	-
	andere Antiasthmatica	-	-	-
Antikonvulsiva (alle Typen)		-	1 (5,0)	-
Antibiotika	Aminoglykoside	-	-	1 (5,0)
	Polypeptide	-	-	-
	Makrolide	-	-	-
	andere	1 (5,0)	2 (10,0)	2 (10,0)
andere	systemisch wirksame Kortikoide	-	-	-
	Antihistaminika	2 (10,0)	2 (10,0)	3 (15,0)

**Tabelle 8:** Dauermedikation, AST-Gruppe (N=60)

Medikamentenwirktyp	Medikamentenbezeichnung	Org 9487 N=20 n (%)	Succinylcholin N=20 n (%)	Placebo N=20 n(%)
Vasoaktive Substanzen	β- Blocker	-	-	-
	Calciumkanalblocker	-	-	-
	Antiarrhythmika	-	-	-
	Antihypertensiva	-	-	-
	Herzglykoside	-	-	-
	Koronardilatatoren	-	-	-
Antiasthmatica (zur Inhalation)	β- Mimetika	-	-	-
	Glukokortikoide	-	-	-
	andere Antiasthmatica	-	-	-
Antikonvulsiva (alle Typen)		-	-	-
Antibiotika	Aminoglykoside	-	-	-
	Polypeptide	-	-	-
	Makrolide	-	-	-
	andere	2 (10,0)	2 (10,0)	1 (5,0)
	andere			
	systemisch wirksame Kortikoide	-	-	-
	Antihistaminika	-	-	-
	Diuretika	-	-	-
	Anticholinergika	-	-	-

**Tabelle 9** Begleitmedikation während des „Instudy“- und „Poststudy“-Zeitraumes, AST-Gruppe (N=60)

Als Prämedikation bekam ein Patient der Succinylcholingruppe Midazolam anstelle von Dikaliumclorazepat. Bei jeweils einem Patienten der Org 9487- und der Placebogruppe waren keine Angaben über die Dosis von Dikaliumclorazepat gemacht worden.

Da die Intubationsbedingungen unter anderem von der Tiefe der einleitenden Narkose beeinflusst werden, muss angemerkt werden, dass die Studienpatienten der Org 9487-Gruppe eine etwas höhere mittlere Dosis Fentanyl (+8%) erhalten haben als die Patienten der Succinylcholingruppe. Die mittlere Dosis von Thiopental war in beiden Gruppen annähernd gleich (Tabelle 10).

	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
Dikaliumclorazepat (mg/kgKG)				
n	19	19	19	57
Mittelwert (Median)	0,37 (0,36)	0,37 (0,39)	0,33 (0,31)	0,36 (0,36)
Standardabweichung (min; max)	0,08 (0,21; 0,54)	0,08 (0,20; 0,52)	0,07 (0,22; 0,47)	0,08 (0,20; 0,54)
Chlorpromazin (mg/kgKG)				
n	20	20	20	60
Mittelwert (Median)	0,10 (0,10)	0,10 (0,10)	0,10 (0,10)	0,10 (0,10)
Standardabweichung (min; max)	0,004 (0,09; 0,11)	0,004 (0,09; 0,11)	0,004 (0,09; 0,11)	0,004 (0,09; 0,11)
Fentanyl (µg/kgKG)				
n	20	20	20	60
Mittelwert (Median)	2,5 (2,6)	2,3 (2,4)	2,5 (2,5)	2,4 (2,5)
Standardabweichung (min; max)	0,5 (1,4; 3,3)	0,4 (1,4; 2,9)	0,3 (1,9; 3,0)	0,4 (1,4; 3,3)
Thiopental (mg/kgKG)				
n	20	20	20	60
Mittelwert (Median)	5,4 (5,3)	5,4 (5,3)	5,6 (5,6)	5,5 (5,4)
Standardabweichung (min; max)	0,4 (4,5; 6,1)	0,5 (4,8; 6,7)	0,6 (4,6; 6,6)	0,5 (4,5; 6,7)

**Tabelle 10:** „Instudy“-Zeitraum: Prämedikation und Einleitungsanästhetika, AST-Gruppe (N=60)

Intubationsdosis (mg/kgKG)	Org 9487	Succinylcholin
n	20	20
Mittelwert (Median)	1,51 (1,50)	1,01 (1,00)
Standardabweichung (min; max)	0,05 (1,40; 1,61)	0,02 (0,95; 1,05)

**Tabelle 11:** „Instudy“-Zeitraum: Mittlere Dosierung von Org 9487 und Succinylcholin zur Intubation, AST-Gruppe (N=60)

Trotz einer errechneten mittleren Dosis für Org 9487 von 1,5 und von Succinylcholin von 1 mg/kgKG (Tabelle 11), erhielten vier Studienteilnehmer der Org 9487- und ein Teilnehmer der Succinylcholingruppe das Studienmedikament in einer Dosis, die um mehr als 5% von der im Protokoll vorgegebenen abwich. Da solch eine Dosis als Studienprotokollabweichung galt, mussten diese Patienten von der PP-Gruppe ausgeschlossen werden, so dass sich diese Gruppe schließlich aus insgesamt 55 Teilnehmern (16 Patienten der Org 9487-, 19 Patienten der Succinylcholin- und 20 Patienten der Placebogruppe) zusammensetzte.

Alle Patienten der Succinylcholingruppe konnten nach 60 Sekunden erfolgreich intubiert werden. Bis auf einen Patienten der Org 9487-Gruppe wurden ebenfalls

alle Personen nach 60 Sekunden intubiert. Bei nur 30% der Studienteilnehmer aus der Placebogruppe gelang eine Intubation nach 60 Sekunden (Tabelle 12).

	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
Intubation erfolgreich nach 60 Sekunden n (%)				
Nein	1 (6,2)	-	14 (70,0)	15 (27,3)
Ja	15 (93,8)	19 (100,0)	6 (30,0)	40 (72,7)
Insgesamt	16 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)	55 (100,0)
Intubation erfolgreich nach 90 Sekunden n (%)				
Nein	-	-	12 (85,7)	12 (80,0)
Ja	1 (100,0)	-	2 (14,3)	3 (20,0)
Insgesamt	1 (100,0)	-	14 (100,0)	15 (100,0)
Intubation erfolgreich nach 60 oder 90 Sekunden n (%)				
Nein	-	-	12 (60,0)	12 (21,8)
Ja	16 (100,0)	19 (100,0)	8 (40,0)	43 (78,2)
Insgesamt	16 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)	55 (100,0)

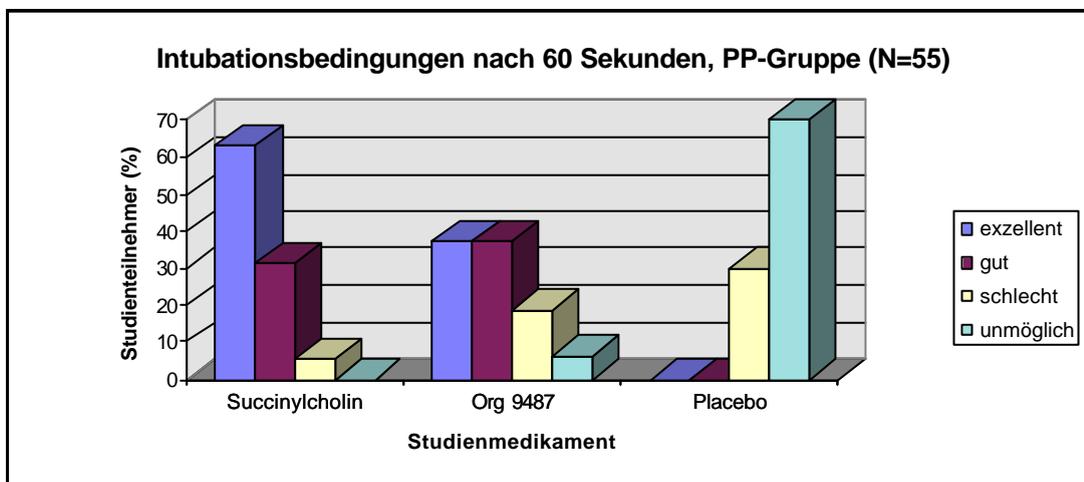
**Tabelle 12:** „Instudy“-Zeitraum: Intubationsversuch nach 60 und 90 Sekunden, PP-Gruppe (N=55)

Tabelle 13 und Abbildung 1 zeigen, dass die Inzidenz exzellenter Intubationsbedingungen nach 60 Sekunden in der Succinylcholingruppe höher lag (63,2%) als in der Org 9487-Gruppe (37,5%).

	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
Intubationsskala nach 60 Sekunden n (%)				
exzellent	6 (37,5)	12 (63,2)	-	18 (32,7)
gut	6 (37,5)	6 (31,6)	-	12 (21,8)
schlecht - erfolgreiche Intubation	3 (18,7)	1 (5,3)	6 (30,0)	10 (18,2)
schlecht - unmögliche Intubation	1 (6,3)	-	14 (70,0)	15 (27,3)
insgesamt	16 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)	55 (100,0)
Intubationsskala nach 90 Sekunden n (%)				
gut	-	-	-	-
schlecht - erfolgreiche Intubation	1 (100,0)	-	2 (14,3)	3 (20,0)
schlecht - unmögliche Intubation	-	-	12 (85,7)	12 (80,0)
insgesamt	1 (100,0)	-	14 (100,0)	15 (100,0)
Beurteilung nach letztem Versuch n (%)				
exzellent	6 (37,5)	12 (63,2)	-	18 (32,7)
gut	6 (37,5)	6 (31,6)	-	12 (21,8)
schlecht - erfolgreiche Intubation	4 (25,0)	1 (5,3)	8 (40,0)	13 (23,6)
schlecht - unmögliche Intubation	-	-	12 (60,0) <sup>a</sup>	12 (21,8)
insgesamt	16 (100,0)	19 (100,0)	20 (100,0)	55 (100,0)

<sup>a</sup>Diesen Patienten wurde zur Ermöglichung einer Intubation Rocuronium appliziert.

**Tabelle 13:** „Instudy“-Zeitraum: Bewertungsskala für die Intubation nach 60 und 90 Sekunden, PP-Gruppe (N=55)



**Abbildung 1**

Der Anteil Patienten, der unter klinisch akzeptablen Bedingungen intubiert werden konnte, war in der Succinylcholingruppe größer (94,7%) als in der Org 9487-Gruppe (75%) (Tabelle 14).

Beurteilungskriterien nach 60 Sekunden	Org 9487 n (%)	Succinylcholin n (%)
Exzellent	6 (37,5)	12 (63,2)
Gut	6 (37,5)	6 (31,6)
Schlecht	4 (25,0)	1 (5,3)
Akzeptabel	12 (75,0)	18 (94,7)
nicht akzeptabel	4 (25,0)	1 (5,3)

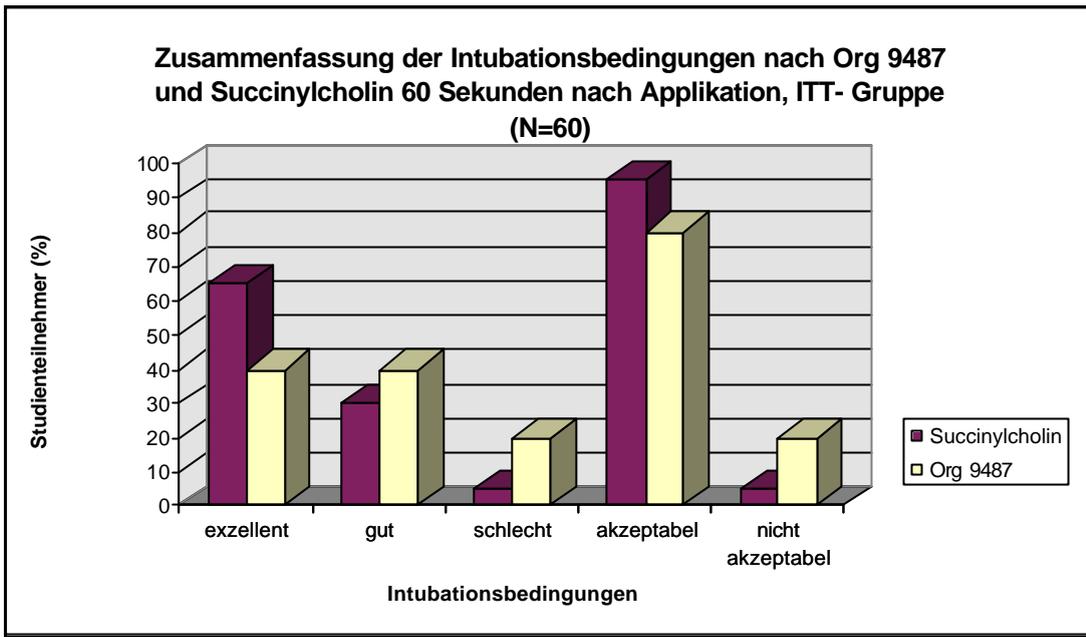
**Tabelle 14:** „Instudy“-Zeitraum: Zusammenfassung der Intubationsskalen nach 60 Sekunden, PP-Gruppe (N=55)

Bei der Post-hoc-Evaluation des Patientenanteils mit akzeptablen Intubationsbedingungen konnte innerhalb der PP-Gruppe kein signifikanter Unterschied zwischen der Org 9487- und der Succinylcholingruppe festgestellt werden. Da die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,16$  oberhalb des vorausgesetzten Signifikanzniveaus von 0,05 liegt, kann somit die Nullhypothese ( $H_0: P_{Org} = P_{Sux}$ ) bestätigt werden, d.h. die beobachteten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nur zufällig bedingt. Der geschätzte Unterschied zwischen Org 9487 und Succinylcholin bezüglich der akzeptablen Intubationsbedingungen betrug 19,7%.

Tabelle 15 und Abbildung 2 fassen das Resultat der Beurteilungsskala für die Intubation 60 Sekunden nach Org 9487- und Succinylcholinapplikation der ITT-Gruppe zusammen.

Resultat der Beurteilungsskala nach 60 Sekunden	Org 9487 n (%)	Succinylcholin n (%)
Exzellent	8 (40,0)	13 (65,0)
Gut	8 (40,0)	6 (30,0)
Schlecht	4 (20,0)	1 (5,0)
Akzeptabel	16 (80,0)	19 (95,0)
nicht akzeptabel	4 (20,0)	1 (5,0)

**Tabelle 15:** „Instudy“-Zeitraum: Zusammenfassung der Intubationsskalen nach 60 Sekunden, ITT-Gruppe (N=60)



**Abbildung 2**

Auch für die ITT-Gruppe wurde bei der Post-hoc-Evaluation kein signifikanter Unterschied zwischen der Org 9487- und der Succinylcholingruppe festgestellt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,34$  liegt ebenfalls oberhalb des vorausgesetzten Signifikanzlevels von 0,05. In Bezug auf die akzeptablen Intubationsbedingungen lag der geschätzte Unterschied zwischen Org 9487 und Succinylcholin bei 15,0%. Die Ergebnisse bezüglich der akzeptablen Intubationsbedingungen sind in der PP- und der ITT-Gruppe ähnlich, obwohl der geschätzte Unterschied zwischen Org 9487 und Succinylcholin bei der PP-Gruppen-Evaluation deutlicher hervortritt als in der ITT-Gruppen-Evaluation.

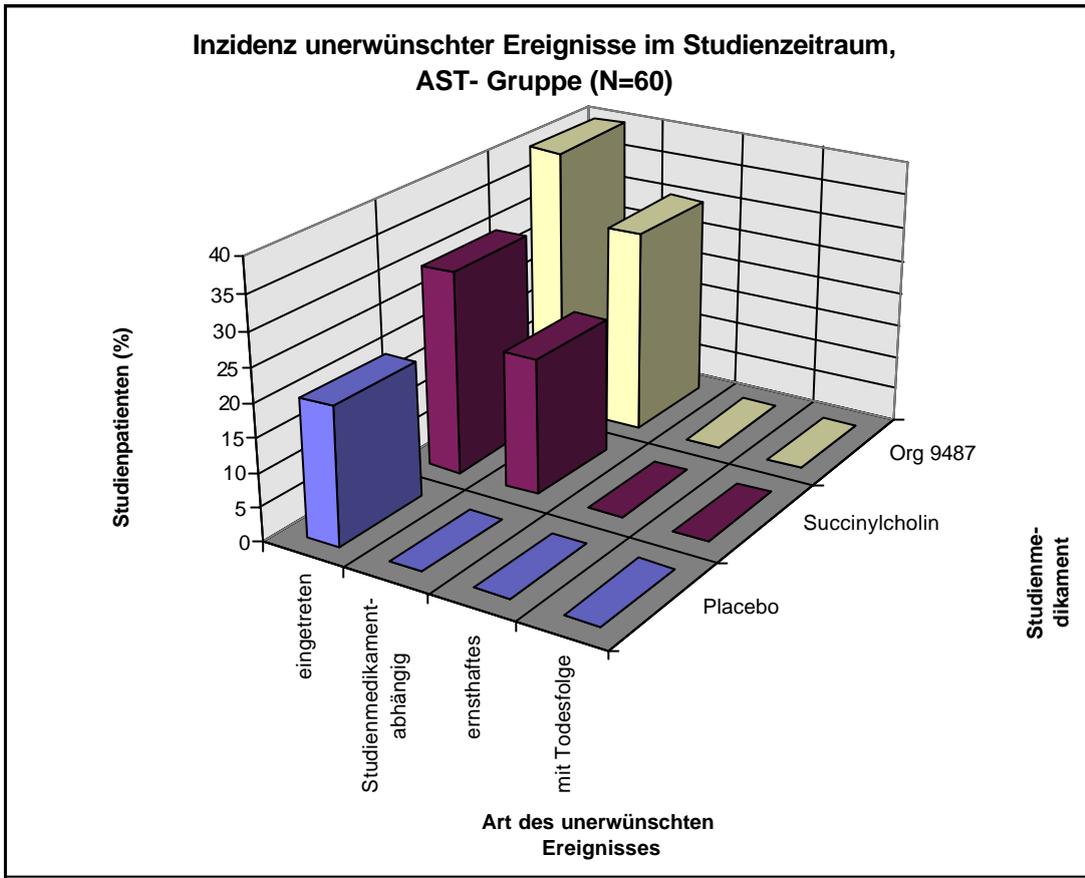
Tabelle 16 und Abbildung 3 geben einen Überblick über eingetretene unerwünschte Ereignisse in der AST-Gruppe.

In der Org 9487-Gruppe ereignete sich mit 40% der größte Anteil der unerwünschten Ereignisse.

Es waren weder unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge noch ernste unerwünschte Ereignisse vorgekommen noch wurde ein Abbruch der Studie erforderlich.

	Org 9487 N=20 n (%)	Succinylcholin N=20 n (%)	Placebo N=20 n (%)	gepoolte Behandlungsgruppen N=60 n (%)
Patienten mit unerwünschtem Ereignis	8 (40,0)	6 (30,0)	4 (20,0)	18 (30,0)
unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge	0	0	0	0
Patienten mit ernstem unerwünschtem Ereignis	0	0	0	0
Patienten mit Studienmedikament-abhängigem unerwünschtem Ereignis	6 (30,0)	4 (20,0)	0	10 (16,6)

**Tabelle 16:** Auftreten unerwünschter Ereignisse im Studienzeitraum, AST-Gruppe (N=60)



**Abbildung 3**

Die unerwünschten Ereignisse wurden in Beziehung zum betroffenen Organsystem und zum applizierten Studienmedikament gesetzt (Tabelle 17).

betroffenes Organsystem	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
	unerwünschtes Ereignis n (%); medikamentenbedingt n (%)			
<u>kardiovaskuläres System:</u> Hypotension	- -	2 (10,0) -	1 (5,0) -	3 (5,0) -
<u>respiratorisches System:</u> Bronchospasmus	1 (5,0) 1 (5,0)	1 (5,0) 1 (5,0)	1 (5,0) -	3 (5,0) 2 (3,3)
<u>Ort der Injektion:</u> Hautrötung	7 (35,0) 5 (25,0)	4 (20,0) 3 (15,0)	1 (5,0) -	12 (20,0) 8 (13,3)
Schmerz	2 (10,0) -	- -	- -	2 (3,3) -
<u>Haut:</u> Erythem	- -	1 (5,0) -	1 (5,0) -	2 (3,3) -
<u>visuelles System:</u> Kornealdefekt	1 (5,0) -	- -	- -	1 (1,6) -

**Tabelle 17:** Inzidenz unerwünschter Ereignisse an bestimmten Organsystemen und angenommene Beziehung zu den Prüfsubstanzen, AST-Gruppe (N=60)

Tabelle 18 veranschaulicht das Auftreten lokaler Intoleranzreaktionen während des „Instudy“- und „Poststudy“-Zeitraumes.

	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
lokale Intoleranzreaktion n (%)				
<u>„Instudy“-Zeitraum:</u>				
Nein	12 (60,0)	16 (80,0)	19 (95,0)	47 (78,3)
Ja	8 (40,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	13 (21,7)
Insgesamt	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	60 (100,0)
<u>„Poststudy“-Zeitraum:</u>				
Nein	19 (95,0)	20 (100,0)	19 (95,0)	58 (96,6)
Ja	1 (5,0)	-	1 (5,0)	2 (3,4)
Insgesamt	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	60 (100,0)

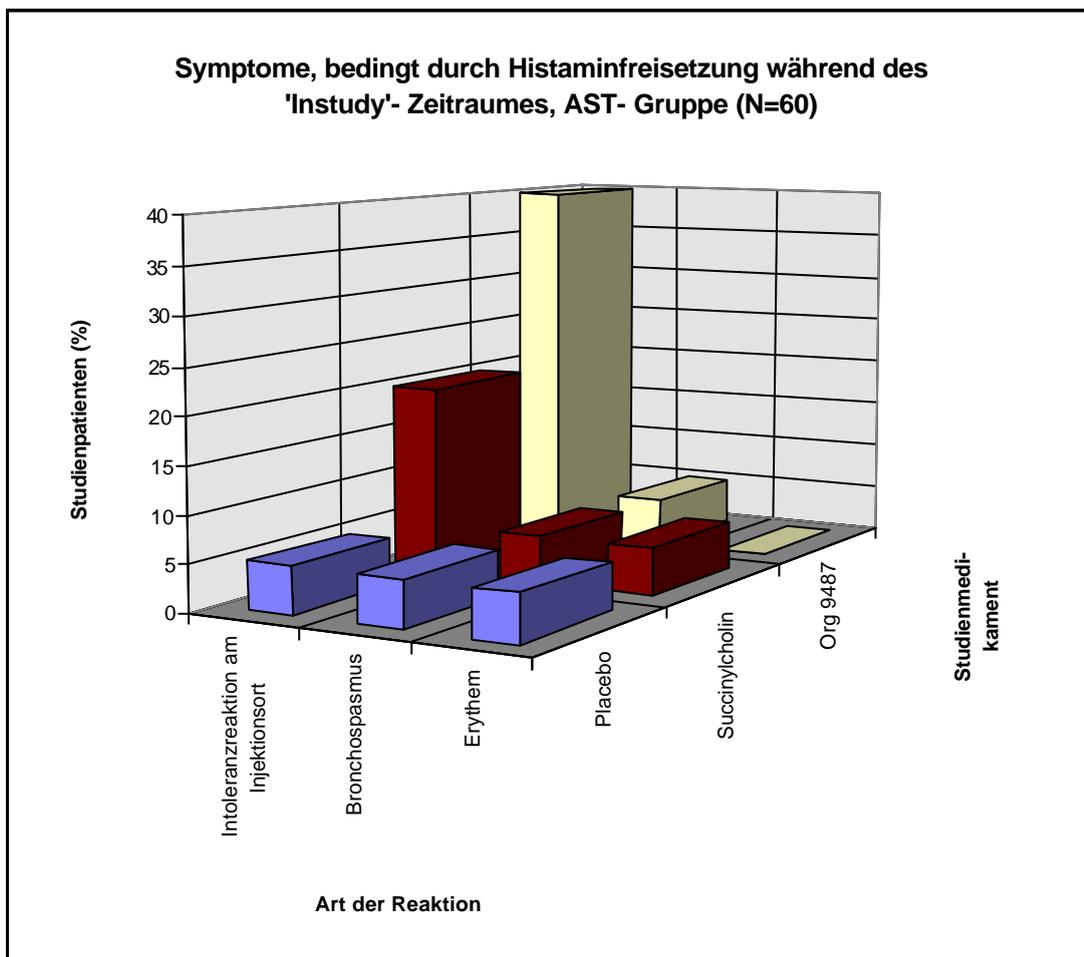
**Tabelle 18:** Lokale Intoleranzreaktion am Studienmedikament-Injektionsort, AST-Gruppe (N=60)

Tabelle 19 und Abbildung 4 zeigen die Verteilung von Patienten in der AST-Gruppe, bei denen klinisch signifikante Reaktionen, die auf eine Histaminfreisetzung zurückzuführen waren, aufgetreten sind. Drei Patienten reagierten mit einem

Bronchospasmus, der bei zwei Patienten (je ein Patient der Org 9487- und der Succinylcholingruppe) als mäßig und bei einem Patienten der Placebogruppe als leicht einzustufen war.

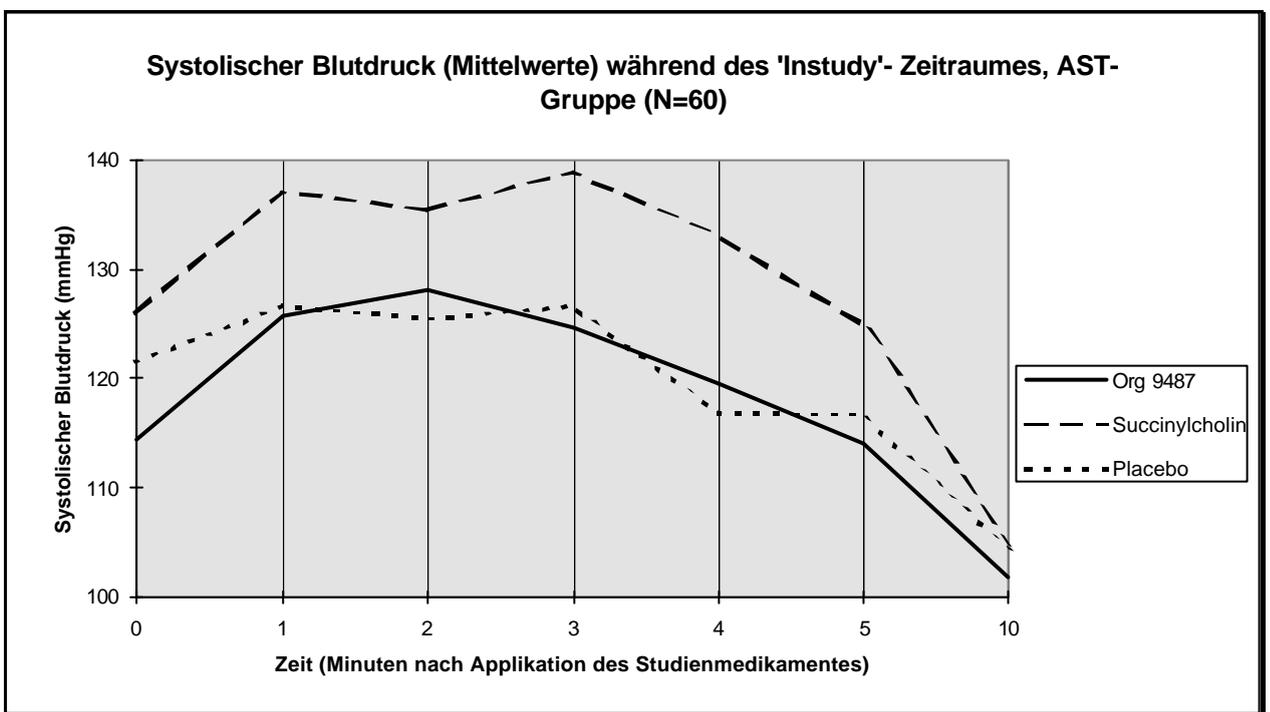
	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	Gepoolte Behandlungsgruppen
Symptome, bedingt durch Histaminfreisetzung n (%)				
Nein	19 (95,0)	18 (90,0)	18 (90,0)	55 (91,7)
Ja	1 (5,0)	2 (10,0)	2 (10,0)	5 (8,3)
Bronchospasmus n (%)	1 (5,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	3 (5,0)
Studienmedikament-assoziiert	1 (5,0)	1 (5,0)	-	2 (3,3)
Erythem n (%)	-	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (3,3)
Studienmedikament-assoziiert	-	-	-	-

**Tabelle 19:** „Instudy“-Zeitraum: Symptome, bedingt durch Histaminfreisetzung, AST-Gruppe (N=60)



**Abbildung 4**

In den Tabellen 20 bis 22 (siehe Anhang) sowie den Abbildungen 5 bis 10 werden die mittleren absoluten Messwerte und die durchschnittlichen relativen Veränderungen von systolischem und diastolischem Blutdruck sowie der Herzfrequenz im Vergleich zu den Ausgangswerten demonstriert. Die Veränderungen werden im Verlauf gezeigt wie sie nach ein, zwei, drei, vier, fünf und zehn Minuten nach Applikation des Studienmedikamentes Org 9487, Succinylcholin bzw. Placebo erfasst worden sind.



**Abbildung 5**

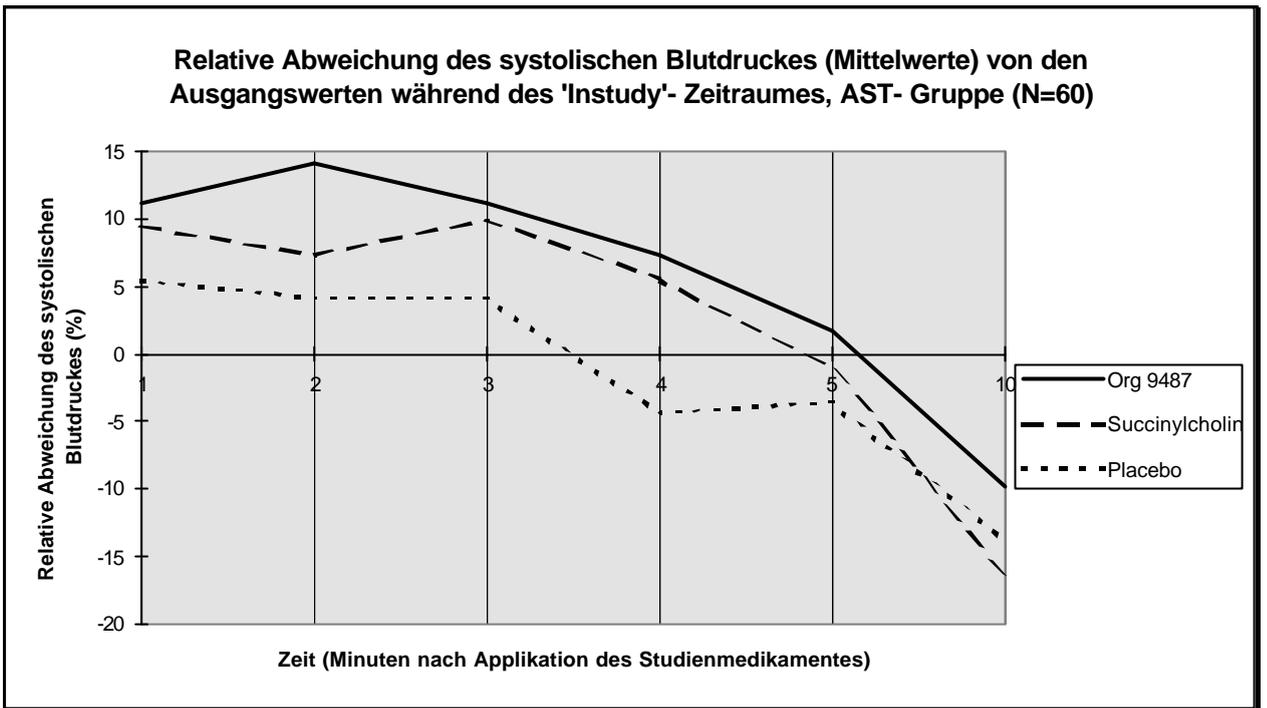


Abbildung 6

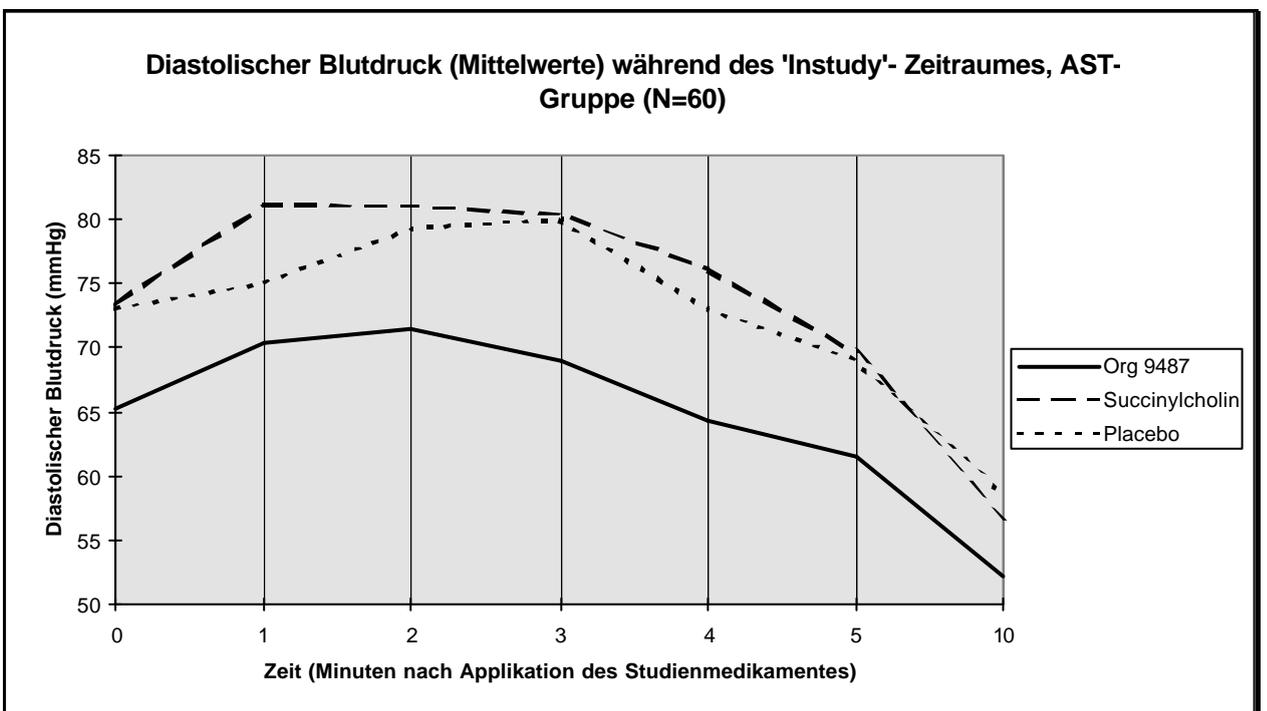


Abbildung 7

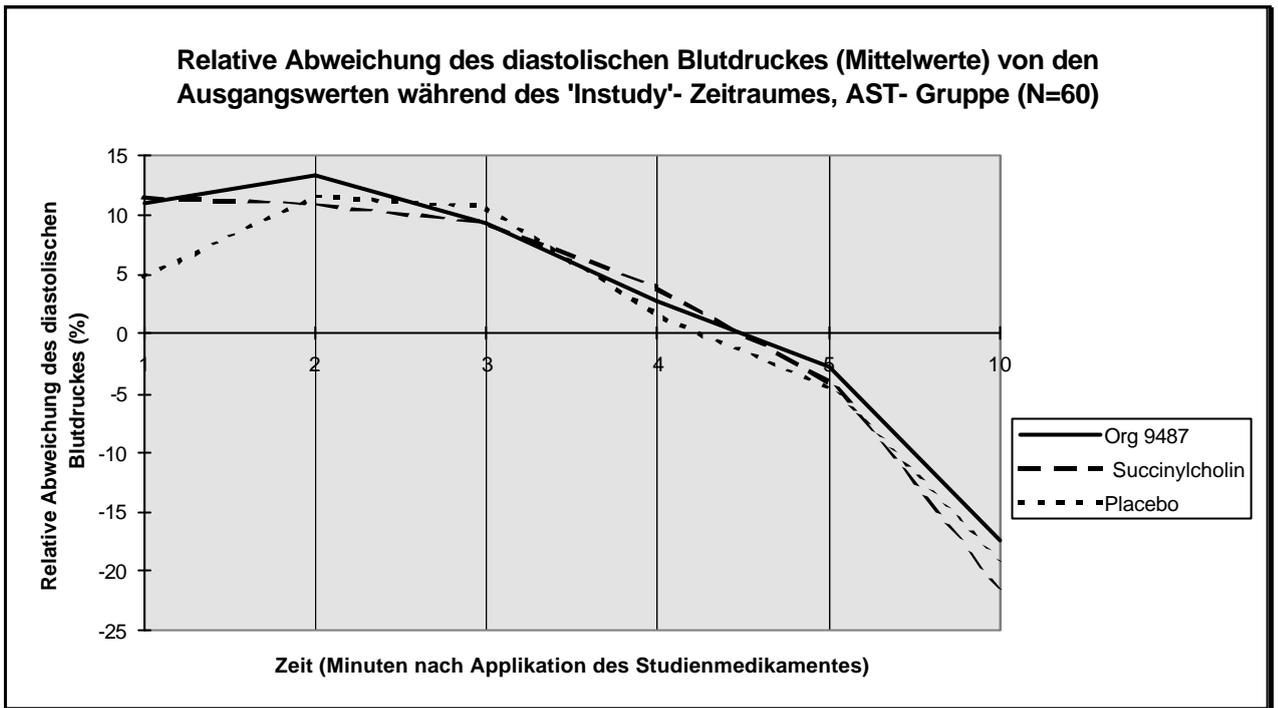


Abbildung 8

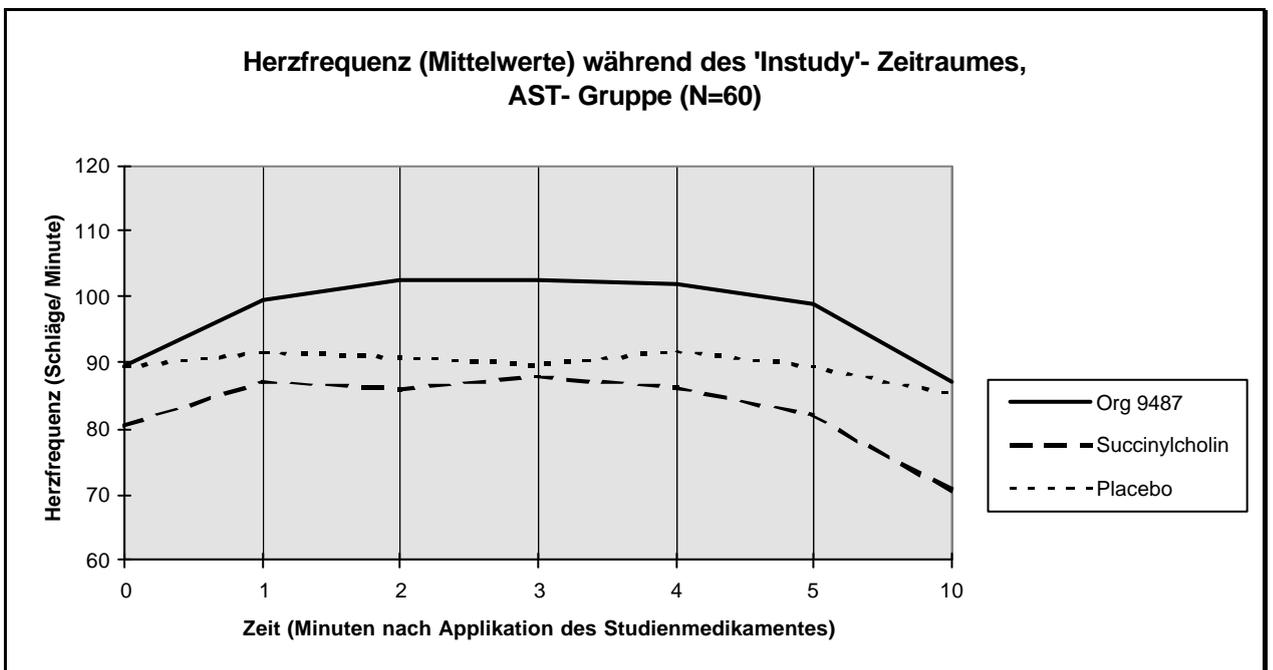
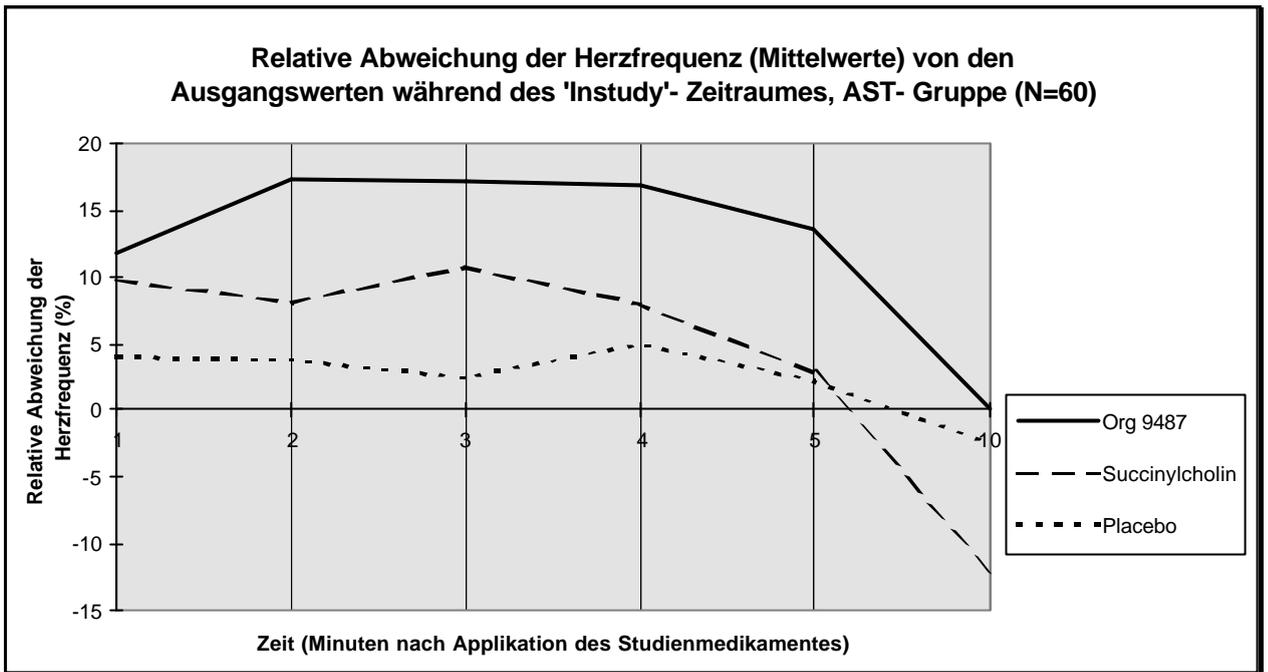


Abbildung 9



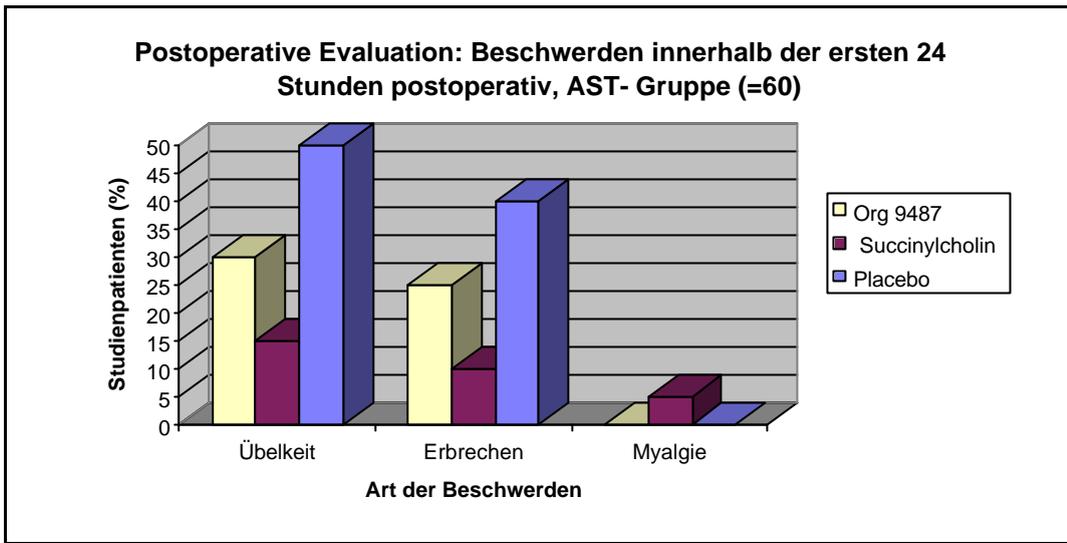
**Abbildung 10**

Bei keinem der Studienpatienten stellten sich postoperativ respiratorische Komplikationen ein.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen traten am häufigsten innerhalb der Placebogruppe (50 bzw. 40%) auf (Tabelle 23 (siehe Anhang) und Abbildung 11).

	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
<b>Myalgie n (%)</b>				
Nein	20 (100,0)	19 (95,0)	20 (100,0)	59 (98,3)
Ja	-	1 (5,0)	-	1 (1,7)
Insgesamt	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	60 (100,0)
<b>Übelkeit n (%)</b>				
Nein	14 (70,0)	17 (85,0)	10 (50,0)	41 (68,3)
Ja	6 (30,0)	3 (15,0)	10 (50,0)	19 (31,7)
Insgesamt	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	60 (100,0)
<b>Erbrechen n (%)</b>				
Nein	15 (75,0)	18 (90,0)	12 (60,0)	45 (75,0)
Ja	5 (25,0)	2 (10,0)	8 (40,0)	15 (25,0)
Insgesamt	20 (100,0)	20 (100,0)	20 (100,0)	60 (100,0)

**Tabelle 23:** Postoperative Evaluation: Beschwerden innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ, AST-Gruppe (N=60)



**Abbildung 11**

Tabelle 24 zeigt Häufigkeit und Art der Antiemetika, die postoperativ appliziert wurden.

	Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
Antiemetika notwendig n (%)				
Nein	18 (90,0)	19 (95,0)	15 (75,0)	52 (86,7)
Ja	2 (10,0)	1 (5,0)	5 (25,0)	8 (13,3)
Art des Medikamentes <sup>(a)</sup> :				
Metoclopramid	1 (5,0)	-	3 (15,0)	4 (6,6)
Droperidol	1 (5,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	4 (6,6)
Dimenhydrinat	-	-	1 (5,0)	1 (1,6)

<sup>(a)</sup>Anzumerken ist, dass einem Patienten mehr als ein Antiemetikum verabreicht worden sein kann.

**Tabelle 24:** Applikation von Antiemetika innerhalb der ersten 24 postoperativen Stunden, AST-Gruppe (N=60)

## 5. Diskussion

Die Vielfalt bislang durchgeführter Studien und Versuche, mittels diverser Techniken dem Succinylcholin ähnliche Wirkprofile zu erzielen, zeugen von der Notwendigkeit, ein zuverlässiges und alternatives nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans zu entwickeln, das dem Wirkprofil von Succinylcholin weitgehend entspricht.

Das neue nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Org 9487 wurde bislang im wesentlichen hinsichtlich der direkten Wirkung auf den Muskel (neuromuskuläres Monitoring) (Debaene et al. 1997), der Pharmakodynamik und -kinetik und der Wirkung nach Dauerinfusion (van den Broek et al. 1994), der optimalen Dosis (Kahwaji et al. 1997) oder des Zeitprofils seines Wirkmechanismus (Wierda et al. 1993) untersucht. Auch wurden Vergleiche von Org 9487 mit anderen nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien (Wierda et al. 1994, Schiere et al. 1997) gezogen. Hingegen gibt es kaum Studien, die hauptsächlich die Intubationsbedingungen nach Org 9487 und Succinylcholin vergleichen. Dies liegt einerseits daran, dass die gleichzeitige Untersuchung von Intubationsbedingungen und neuromuskulärem Monitoring technisch schwierig ist. Während einer Einleitung der Narkose, also ohne konstante Anästhesiebedingungen oder tiefe Anästhesie, sind die Resultate eines neuromuskulären Monitorings nur schwer vergleichbar. Andererseits muss aufgrund des unterschiedlichen Verteilungsverhaltens von Muskelrelaxanzien das Maß der Relaxation am M. adductor pollicis nicht unbedingt mit dem Grad der laryngealen Relaxation übereinstimmen (Wright et al. 1999).

Daher wurden in der vorliegenden Studie Wirkung und Wirkqualität der Medikamente nicht durch neuromuskuläres Monitoring sondern einzig durch klinische Beurteilung der Intubationsbedingungen evaluiert. Haupt-Zielkriterium war der Vergleich der Intubationsbedingungen 60 Sekunden nach Applikation von Org 9487, Succinylcholin oder Placebo. Dies entspricht in etwa dem zeitlichen Rahmen einer sogenannten Blitzintubation oder "rapid sequence induction". Hierbei war nicht allein die Intubierbarkeit für die Beurteilung ausschlaggebend, sondern die Qualität

der Bedingungen unter Laryngoskopie und Intubation. Als Neben-Zielkriterien wurden Verträglichkeit und Sicherheit der Medikamente berücksichtigt.

Zur Einleitung der Narkose wurden bewusst Anästhetika verwendet, die einen möglichst geringen neuromuskulär blockierenden Effekt haben, um eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den Prüfmedikamenten besser detektieren zu können. Daher wurde auf Injektionsnarkotika wie Propofol oder Etomidate verzichtet. Eine Potenzierung der neuromuskulären Blockade durch volatile Anästhetika wie Isofluran ist frühestens 30 Minuten nach Einstellen des Narkosegleichgewichtes zu erwarten (Wierda et al. 1993). Da in der vorliegenden Studie Isofluran erst nach Beurteilung der Intubationsbedingungen eingesetzt wurde, beeinflusste es allenfalls die kardiovaskulären Parameter.

Die Applikation von Succinylcholin kann postoperativ zu unangenehmen Muskelschmerzen führen. Um den von Patienten als sehr unangenehm geschilderten Myalgien vorzubeugen, entwickelte sich die Technik der Präkurarisation, der Applikation einer kleinen Dosis eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans vor Injektion von Succinylcholin (Sosis et al. 1987, Manchikanti et al. 1985). Hierbei hat sich die Präkurarisation mit Rocuronium bewährt (Findlay et al. 1996, Tsui et al. 1998, Demers-Pelletier et al. 1997). Unter Studienbedingungen hätte jedoch jeder Patient - unabhängig, welches Studienmedikament er erhalten würde - präkuriert werden müssen, da die Studie doppelblind durchgeführt werden sollte. Eine Vergleichbarkeit der Intubationsbedingungen wäre bei genereller „Präkurarisation“ nicht gewährleistet gewesen, da die Patienten der Org 9487-Gruppe dann eine zu hohe Dosis eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans bekommen hätten. Um Patienten der Succinylcholingruppe nicht durch das Auftreten dieser Nebenwirkung zu benachteiligen, wurde zur Myalgieprophylaxe zuvor Chlorpromazin (Propaphenin®) appliziert. Chlorpromazin hemmt vermutlich die Phospholipase A2 (PLA2). Diese wird normalerweise durch ansteigende myoplasmatische Ca-Konzentration aktiviert. Dadurch werden Arachidonsäurederivate freigesetzt, die

zur Schädigung von Muskelzellen und konsekutiver Erhöhung der Serum-Kreatinkinasekonzentration führt (Mc Loughlin et al. 1992). Dieser Mechanismus wird als Ursache für auftretende Myalgien angenommen.

Mit niedrigeren Dosierungen Succinylcholin kann die Inzidenz an Myalgien ebenfalls gesenkt werden (Stewart et al. 1991, Nimmo et al. 1995).

Allerdings wird die Wirkung von Succinylcholin durch die Vorbehandlung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien nachteilig beeinflusst. Dies äußert sich in einer Verzögerung der Anschlagzeit und Verschlechterung der Intubationsbedingungen (Krieg et al. 1995). Zur Kompensation der minderen Qualität der Muskelrelaxation wird eine höhere Succinylcholindosis erforderlich (Cullen, 1971). Dies kann jedoch das Risiko für Bradykardie und Arrhythmie vergrößern (Krieg et al. 1995). Somit muss der Nutzen einer Präkurarisation zur Myalgieprophylaxe in Frage gestellt werden.

Andere Verfahren, z.B. die Vorabinjektion einer kleinen Succinylcholindosis, genannt „self-taming“ (Baraka, 1977), die Vorbehandlung mit Diazepam (Eisenberg et al. 1979, Fahmy et al. 1979) oder die präoperative intramuskuläre Applikation von Diclofenac (Kahraman et al. 1994) sind effektiv, werden aber kaum eingesetzt. Ebenso kann die Inzidenz von Myalgien durch Applikation von Tubocurarin, Alphatocopherol (Vitamin E) oder Aspirin reduziert werden (McLoughlin et al. 1992). Auch die Gabe von Kalziumchlorid soll Muskelschmerzen vermindern (Shrivastava et al. 1983).

Nach Applikation von Succinylcholin konnten alle Patienten 60 Sekunden später erfolgreich intubiert werden. Außer bei einem Patienten, der erst nach 90 Sekunden intubiert werden konnte, galt dies auch für die Patienten der Org 9487-Gruppe (siehe Tabelle 12 und Abbildung 1). Allerdings war bei diesem Patienten eine anatomische Abnormalität die wahrscheinlichste Ursache der ersten gescheiterten Intubation; eine unzureichende Relaxation konnte aufgrund fehlender Atemwegsreaktion und Bewegung der Extremitäten während des Intubationsversuches nahezu ausgeschlossen werden. Doch sollte bei solchen Schwierigkeiten grundsätz-

lich berücksichtigt werden, dass eine unzureichende Relaxation der Larynxmuskulatur und somit ungenügende Abduktion der Stimmbänder prinzipiell trotz hinreichender Paralyse der Extremitätenmuskulatur möglich ist. Ursächlich hierfür sind unterschiedliche Anschlag- und Erholungszeiten, die Art der Muskelfasern und die unterschiedliche Dichte der Acetylcholinrezeptoren verschiedener Muskeln (Debaene et al. 1997). Bei siebzig Prozent der Patienten, die der Placebogruppe angehörten, scheiterte der Intubationsversuch nach 60 Sekunden. Dies spricht dafür, dass eine Blitzintubation ohne Einsatz eines Muskelrelaxans zumindest mit Fentanyl/Thiopental in den hier verwendeten Dosierungen kaum möglich ist.

Die Qualität der Intubationsbedingungen wurde in der Org 9487-Gruppe besonders durch das vermehrte Auftreten von Atemwegsreaktionen beeinträchtigt (50 Prozent). Diese äußerten sich vor allem in Zwerchfellreaktionen. Im Gegensatz dazu lag die Häufigkeit von Atemwegsreaktionen mit 25 Prozent in der Succinylcholingruppe niedriger. Andere Untersucher bestätigten dieses Ergebnis und kamen zu dem Schluss, dass zur Vermeidung von Atemwegsreaktionen möglicherweise höhere Dosen Org 9487 erforderlich sind (Sparr et al. 1999). Ähnliche Beobachtungen wurden bereits nach Rocuroniumapplikation gemacht (Sparr et al. 1996).

Eine der ersten Studien mit Org 9487 wurde von Wierda et al. (1993) durchgeführt, in der die  $ED_{90}$ -Dosis von Org 9487 auf 1,15 mg/kgKG geschätzt wurde. Mit einer Intubationsdosis von  $1,3 \times ED_{90}$  (1,5 mg/kgKG) konnten etwa 60 Sekunden nach Applikation exzellente Intubationsbedingungen erzielt werden. Die Ergebnisse später durchgeführter Untersuchungen stimmten hiermit überein (Kahwaji et al. 1997, Fu et al. 1998). Vergleichende Studien zeigten, dass sich die Intubationsbedingungen nach Succinylcholin (1 mg/kgKG) und nach Org 9487 (1,5 mg/kgKG) nicht signifikant unterschieden (van den Broek et al. 1992, Wierda et al. 1993). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen dies.

Andere Untersucher schlossen aus ihren Ergebnissen, dass erst mit einer Dosis von 2 mg/kgKG (Bevan et al. 1996) bzw. 2,5 mg/kgKG Org 9487 (Miguel et al.

1998) Intubationsbedingungen wie nach 1 mg/kgKG Succinylcholin zu erzielen waren.

Das Resultat dieser Studie zeigt, dass mit Succinylcholin insgesamt akzeptablere Bedingungen zur Intubation geschaffen werden als mit Org 9487: 94,7% versus 75,0% für die PP-Gruppe und 95,0% versus 80,0% für die ITT-Gruppe (vgl. Abbildung 2). Jedoch waren diese Unterschiede nicht signifikant. Dieses könnte allerdings der relativ geringen Anzahl Studienpatienten (n=16-20) zuzuschreiben sein, die zu den Ergebnissen der PP- und der ITT-Evaluation beigetragen haben. Dennoch ist die Inzidenz exzellenter Intubationsbedingungen nach Succinylcholinapplikation größer als nach Gabe von Org 9487 (vgl. Abbildung 2). Diese erhöhte Inzidenz besserer Bedingungen nach Succinylcholin wird auch durch andere Untersuchungen bestätigt (McCourt et al. 1998, Sparr et al. 1999). Doch ist bemerkenswert, dass die Applikation von Succinylcholin keine Garantie bietet, exzellente Intubationsbedingungen zu erzielen. Immerhin konnten in der vorliegenden Studie „lediglich“ 63,2 Prozent der Patienten der Succinylcholingruppe unter exzellenten Bedingungen intubiert werden. Dieser Mangel an gleichmäßig auftretenden exzellenten Bedingungen 60 Sekunden nach Succinylcholin wurde bereits von anderen Autoren beschrieben (McCourt et al. 1998, Wierda et al. 1993, Magorian et al. 1993, Puhlinger et al. 1992).

Da die niedrige Potenz nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien eine höhere Dosierung erfordert, um den gewünschten Wirkeffekt zu erzielen, muss berücksichtigt werden, dass gerade eine Dosiserhöhung das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen verstärken kann (Prior et al. 1995). Daher war eines der Nebenzielkriterien der vorliegenden Studie die Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen, den unerwünschten Ereignissen.

In der Org 9487-Gruppe ereigneten sich in 40% der Fälle unerwünschte Ereignisse. Mit 30% lag dieser Anteil in der Succinylcholin- und mit 20% in der Placebogruppe niedriger (siehe Tabelle 16 und Abbildung 3). Keines der insgesamt beo-

bachteten unerwünschten Ereignisse konnte sicher in ursächlichen Zusammenhang mit dem applizierten Studienmedikament gebracht werden. Bei 30% der unerwünschten Ereignisse in der Org 9487- und 20% der Ereignisse innerhalb der Succinylcholingruppe wurde dieser Zusammenhang jedoch angenommen.

Bei jeweils einem Patienten der Org 9487- und der Succinylcholingruppe trat ein Bronchospasmus mittlerer Intensität infolge einer Histaminfreisetzung als medikamentenbedingt beschriebenes unerwünschtes Ereignis auf. Allerdings war bei dem Patienten der Org 9487-Gruppe anamnestisch eine chronische Bronchitis bekannt.

Symptome lokaler Intoleranz an der Injektionsstelle des Studienmedikamentes in Form von einer Hautrötung während oder kurz nach Applikation der Substanz wurden in 40% der Fälle in der 9487-Gruppe beobachtet. In der Succinylcholingruppe lag dieser Anteil bei 20% und der Placebogruppe bei 5% (siehe Tabelle 18). Drei Patienten der Org 9487- sowie jeweils ein Patient der Succinylcholin- und der Placebogruppe zeigten derartige Reaktionen bereits nach Injektion von Chlorpromazin. Somit verringert sich der Anteil einer lokalen Reaktion auf das Studienmedikament auf 25% für die Org 9487-, 15% für die Succinylcholin- und 0% für die Placebogruppe.

Ob die genannten unerwünschten Ereignisse tatsächlich auf eine verstärkte Histaminfreisetzung zurückzuführen sind, ist fraglich. Pitts et al. (1998) stellten in ihren Untersuchungen fest, dass die Plasmahistaminspiegel erst bei einer Dosierung von 3 mg/kgKG Org 9487 anstiegen. Klinisch waren dennoch keine kutanen Veränderungen und kein Bronchospasmus zu beobachten. Andere Autoren berichten hingegen von Bronchospasmen nach Applikationsdosen von 1,5 bis 2 mg/kgKG und führen dies auf eine Org 9487-induzierte Histaminliberation zurück (Kahwaji et al. 1997). Osmer et al. (1998) beobachteten einen unmittelbaren Anstieg des Atemwegsdruckes bei nicht prädisponierten Patienten nach Org 9487-Applikation, der unabhängig von der applizierten Dosis (1, 2 oder 3 mg/kgKG) auftrat. Auch wurde von einer Erythembildung über der Injektionsstelle berichtet. In anderen Untersuchungen ereigneten sich zwar in wenigen Fällen Bronchospasmen, jedoch konnte der direkte zeitliche Zusammenhang mit der Org 9487-Applikation nicht

gesehen werden (Szenohradzky et al. 1999). Wierda et al. (1994) haben bei einer Dosierung von 1,5 mg/kgKG keine Nebenwirkungen beobachten können, die in Zusammenhang mit einer Histaminfreisetzung gesetzt werden konnten.

Innerhalb der Org 9487-Gruppe waren während der kardiovaskulären Überwachung des „Instudy“-Zeitraumes im Durchschnitt die stärksten Abweichungen von den Ausgangswerten zu beobachten (siehe Abbildungen 5 bis 10). Diese Schwankungen zeigten sich vor allem in einem stärkeren initialen Herzfrequenzanstieg und einer größeren Schwankungsbreite des systolischen Blutdruckes. Auch wenn nach Org 9487-Applikation initial der Blutdruck angestiegen ist, lag er doch - verglichen mit den Vitalzeichen nach Succinylcholinapplikation - stets auf einem niedrigeren Niveau und eher im normotonen Bereich. Während die Inzidenz eines Hypertonus unmittelbar nach Applikation von Succinylcholin größer war als nach Gabe von Org 9487, so traten bei Patienten der Org 9487-Gruppe circa fünf Minuten nach Applikation Hypotonien auf. Entsprechend entwickelten Patienten dieser Gruppe direkt nach Injektion Tachykardien. Bei den Patienten, die Succinylcholin erhalten haben, stellten sich verzögert (ebenfalls circa fünf Minuten nach Injektion) eher Bradykardien ein.

In keiner der Behandlungsgruppen waren zu irgendeinem Zeitpunkt EKG-Veränderungen zu verzeichnen.

Hämodynamische Veränderungen nach Applikation von Org 9487 in Form von Tachykardie und vorübergehender Hypotonie wurden auch von van den Broek et al. (1992) und Wierda et al. (1993) beobachtet. In diesen Untersuchungen traten die stärksten Blutdruckschwankungen während der ersten zwei bis fünf Minuten nach Gabe auf (Wierda et al., 1993). Ein initialer Blutdruckanstieg kurz nach Intubation (van den Broek et al., 1992) wurde als mögliches Zeichen einer Stressreaktion bewertet.

Studien, in denen hauptsächlich die kardiovaskulären Effekte von Org 9487 untersucht worden sind (Osmer et al. 1998, Muir et al. 1998), führten zu ähnlichen Resultaten. Osmer et al. (1998) stellten fest, dass es nach einer Applikationsdosis

von 1 und 2 mg/kgKG Org 9487 zu einem mäßigen Herzfrequenzanstieg kam, sich systolischer als auch diastolischer Blutdruck jedoch nicht signifikant veränderten. Erst bei einer Dosis von 3 mg/kgKG konnte ein bedeutender Abfall des Blutdruckes und Anstieg der Herzfrequenz innerhalb der ersten fünf Minuten gemessen werden. Dieses muss allerdings - im Gegensatz zur aktuell durchgeführten Studie - unter dem Aspekt betrachtet werden, dass bei dieser Untersuchung Org 9487 erst *nach* Einleiten der Narkose und Einpendeln der hämodynamischen Parameter im "steady state" appliziert wurde. Ähnlich sind Szenohradszky et al. (1999) vorgegangen. Sie konnten innerhalb der ersten fünf Minuten nach Applikation einer Dosis von 1,5 mg/kgKG Org 9487 einen leichten Blutdruckabfall und milde Tachykardie verzeichnen. Wierda et al. (1994) bestätigten in ihren Untersuchungen einen milden Blutdruckabfall mit einer mäßigen Begleittachykardie. In anderen Studien wurde kein signifikanter Herzfrequenzanstieg, wohl aber ein Blutdruckabfall beobachtet (Pitts et al. 1998). Pitts et al. wählten jedoch zur Einleitung der Narkose anstatt Thiopental Etomidate, was mögliche Unterschiede der kardiovaskulären Reaktion erklären könnte. Aber auch mit derselben Einleitsequenz wie in der vorliegenden Studie haben andere Untersucher keine signifikanten Veränderungen bezüglich der kardiovaskulären Parameter feststellen können (Bikhazi et al. 1996). Die unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich hämodynamischer Reaktionen auf Org 9487-Applikation lassen sich offenbar auf Unterschiede im Narkoseregime zurückführen. Hierbei scheinen die Art der Narkotika während der Einleitsequenz, die Dosierung des Muskelrelaxans sowie der Zeitpunkt von dessen Applikation (während der Einleitung oder erst nach Einstellen des "steady state") die hauptsächliche Rolle zu spielen. Sparr et al. (1999) beobachteten, dass nach Einleiten der Narkose mit Alfentanil plus Propofol der Herzfrequenzanstieg milder ausfiel als nach Einleiten mit Fentanyl plus Thiopental. Dennoch wird in allen Untersuchungen insgesamt die Tendenz zu Tachykardie und Hypotonie nach Org 9487 festgestellt. Diese hämodynamischen Veränderungen werden von Fleming et al. (1997) jedoch selbst bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit als klinisch nicht signifikant eingeschätzt.

Generell ist die hämodynamische Reaktion auf Org 9487 am wahrscheinlichsten Folge einer direkten Vasodilatation (Wierda et al. 1993, Yamaguchi et al. 1998). Untersuchungen von Muir et al. zeigten eine 25- bis 50-mal stärkere Vasodilatation nach Org 9487 als nach Vecuronium. Veränderungen des arteriellen Blutdruckes konnten auf einen direkten relaxierenden Effekt von Org 9487 auf die glatte Gefäßmuskulatur zurückgeführt werden. Dieser kommt durch eine Blockierung spannungsgesteuerter und Rezeptor-aktivierter Calciumkanäle zustande (Muir et al. 1998, Yamaguchi et al. 1998). Allerdings trägt dieser Effekt vermutlich zu dem schnellen Wirkungseintritt von Org 9487 bei, da aufgrund eines durch Vasodilatation erhöhten Blutflusses im Skelettmuskel eine raschere Verteilung des Muskelrelaxans begünstigt wird (Wierda et al. 1994).

Eine antagonistische Wirkung von Org 9487 nicht nur an cholinergen nikotinischen Rezeptoren der motorischen Endplatte, sondern auch an vegetativen Ganglien und muskarinartigen Rezeptoren postganglionärer parasymphischer Endigungen, z.B. im Herzen, scheinen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (Muir et al. 1998). Dennoch kann ein potentieller Beitrag vagolytischer Aktivität nicht ausgeschlossen werden (Wierda et al. 1994).

Die durch Org 4987 hervorgerufenen Reaktionen müssen aber nicht unbedingt als unerwünschte Nebenwirkungen bewertet werden, da auf diese Art einer Opioid-induzierten Erhöhung des Vagotonus (z.B. Bradykardie) entgegengewirkt werden kann. Auch könnten dadurch stressbedingte hypertone Reaktionen bei Intubation begrenzt werden (Wierda et al. 1994). In der aktuell durchgeführten Studie mag dies der Grund dafür sein, dass in der Org 9487-Gruppe kurz nach Injektion der Substanz der Blutdruck nicht so hohe Werte erreichte wie in der Succinylcholingruppe. Eine Aufhebung der hämodynamischen Stressreaktion konnte aber nicht erreicht werden.

Dass eine Histaminfreisetzung für die hämodynamischen Veränderungen verantwortlich ist, wird von Muir et al. (1998) nahezu ausgeschlossen. Ebenso wird die Kausalität zwischen sympathischer Ganglienblockade und Hypotension für unwahrscheinlich gehalten (Muir et al. 1998). Bei einem Quotienten zwischen gangli-

on- und neuromuskulär blockierenden Dosen von 20 müssten schon sehr hohe Dosierungen von Org 9487 gegeben werden, um sympathische Ganglien zu blockieren und somit einen Blutdruckabfall zu provozieren. Diese lägen außerhalb des therapeutischen Bereiches von Org 9487. Hingegen wird das Verhältnis zwischen vagaler und neuromuskulär blockierender Dosis mit 3 angegeben (Muir, 1994). Dies bedeutet, dass verhältnismäßig kleine Dosen Org 9487 bereits eine vagusblockierende Wirkung entfalten können, was sich klinisch als Tachykardie zeigt. Dies bestätigt die Vermutung von Wierda et al. (1994) einer vagolytischen Aktivität für Org 9487. Eine Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme an den sympathischen Nervenendigungen, wie sie beispielsweise nach Pancuronium beobachtet wird und die eine tachykarde Reaktion ebenfalls begünstigt, konnte für Org 9487 nicht nachgewiesen werden (Muir et al. 1998).

Die medikamentöse Induktion einer neuromuskulären Blockade kann grundsätzlich eine protrahierte Erholung mit länger andauernder Paralyse der Muskulatur nach sich ziehen. Da dies eine postoperative Nachbeatmung erforderlich machen kann, wurden alle Patienten hinsichtlich des Auftretens postoperativer respiratorischer Probleme beobachtet. Diese stellten sich jedoch bei keinem der Patienten ein.

In diesem Zusammenhang soll noch darauf hingewiesen werden, dass bei früher Antagonisierung einer Org 9487-induzierten neuromuskulären Blockade mittels Neostigmin eine ähnlich kurze Erholungsdauer wie nach Succinylcholin zu verzeichnen ist. Wierda et al. (1993) zufolge kommt es nach Org 9487 plus Neostigmin sogar schneller zu einer diaphragmatischen Erholung als nach Succinylcholin, die ein Minimum an respiratorischer Funktion erlaubt. Dies ist auch bedeutend für den Fall einer gescheiterten Intubation. Aus der kleineren Variationsbreite für die klinische Erholungszeit von Org 9487 verglichen mit Succinylcholin resultiert zudem eine bessere Vorhersehbarkeit für die Dauer der Blockade (Wierda et al. 1993).

Im „Poststudy“-Zeitraum traten Übelkeit und Erbrechen mit fünfzig bzw. vierzig Prozent in der Placebogruppe auf, mit dreißig bzw. fünfundzwanzig Prozent in der Org 9487- und mit fünfzehn bzw. zwanzig Prozent in der Succinylcholingruppe (siehe Tabelle 23 und Abbildung 11). Bemerkenswert an diesem Ergebnis ist, dass in der Placebogruppe Übelkeit und Erbrechen häufiger aufgetreten sind als in den anderen Behandlungsgruppen. Im Rahmen der durchgeführten Studie konnte für dieses Phänomen keine ursächliche Erklärung gefunden werden. Es wäre jedoch interessant festzustellen, ob dieser Zusammenhang zufällig zustande kam oder ob tatsächlich ein Bezug zwischen Muskelrelaxation und postoperativer Übelkeit besteht.

Therapeutisches Eingreifen in Form von Antiemetikagabe wurde bei fünfundzwanzig Prozent der Placebo-, zehn Prozent der Org 9487- und fünf Prozent der Succinylcholinpatienten erforderlich (vgl. Tabelle 24). Myalgien traten lediglich bei einem Patienten der Succinylcholingruppe auf. Sie waren nicht behandlungsbedürftig.

Zusammenfassend zeigt sich folgendes Ergebnis:

1. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Intubationsbedingungen nach Succinylcholin und nach Org 9487 festgestellt. Die Patienten sowohl der Org 9487- als auch der Succinylcholingruppe konnten unter guten bis exzellenten Bedingungen intubiert werden. Dennoch lag die Rate klinisch akzeptabler Intubationsbedingungen nach Succinylcholin höher.
2. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse lag nach Behandlung mit Org 9487 höher als nach Behandlung mit Succinylcholin. Als Nebenwirkungen traten Zeichen lokaler Intoleranz an der Injektionsstelle sowie leichte Tachykardie und Hypotonie auf. Die Sicherheit beider Medikamente ist dennoch als akzeptabel einzustufen.

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich schließen, dass Succinylcholin nach wie vor das qualitativ bessere und zu bevorzugende Muskelrelaxans für eine Blit-intubation ist. Mittels Org 9487 sind jedoch annähernd gute Ergebnisse zu errei-

chen. Eine Intubation 60 Sekunden nach Applikation ist möglich, wenn auch unter etwas schlechteren Bedingungen als nach Succinylcholin. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass es sich bei den Studienpatienten nicht um Patienten handelte, bei denen Succinylcholin kontraindiziert ist. Bei solchen Patienten könnten mit Org 9487 eine bedeutend größere Sicherheit und Verträglichkeit bei guten Intubationsbedingungen gewährleistet werden.

Offen bleibt, ob mit einem weiter modifizierten Anästhesieregime, zum Beispiel unter Anwendung effektiver Dosen Propofol oder Etomidate zur Einleitung der Narkose unter Ausnutzung der stärkeren Abschwächung der laryngealen und pharyngealen Reflexe die Intubationsbedingungen und Anschlagzeit nach Org 9487-Applikation nicht noch weiter zu verbessern und denen von Succinylcholin stärker anzunähern sind.

## 6. Literaturverzeichnis

- Andrews, J.I.**, Kumar, N., van den Brom, R.H.G., Olkkola, K.T., Roest, G.J., Wright, P.M.C.:  
A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid-sequence induction of anaesthesia along with propofol.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 4-8
- Aziz, L.**, Jahanngir, S.M., Choudhury, S.N., Rahman, K., Ohta, Y., Hirakawa, M.:  
The effect of priming with vecuronium and rocuronium on young and elderly patients.  
*Anesth Analg* 1997; 85: 663-666
- Baraka, A.:**  
Self-taming of succinylcholine-induced fasciculations.  
*Anesthesiology* 1977; 46: 292
- Barker, P.**, Langton, J.A., Wilson, I.G., Smith, G.:  
Movements of the vocal cords on induction of anaesthesia with thiopentone or propofol.  
*Br J Anaesth* 1992; 69: 23-25
- Beaufort, T.M.**, Proost, J.H., Houwertjes, M.C., Roggeveld, J., Wierda, J.M.K.H.:  
The pulmonary first-pass uptake of five nondepolarizing muscle relaxants in the pig.  
*Anesthesiology* 1999; 90: 477-483
- Beck, G.N.**, Masterson, G.R., Richards, J., Bunting, P.:  
Comparison of intubation following propofol and alfentanil with intubation following thiopentone and suxamethonium.  
*Anaesthesia* 1993; 48: 876-880
- Bevan, D.R.**, Kahwaji, R., Shanks, C.A. et al.:  
Org 9487 - a new rapid onset muscle relaxant: dose-ranging study in adults.  
*Anesth Analg* 1996; 82: S27
- Bevan, D.R.:**  
Neuromuscular blocking drugs: onset and intubation.  
*J Clin Anesth* 1997; 9: S36-39
- Bikhazi, G.B.**, Deepika, K.D., Fonseca, J., Restrepo, R. Shanmugam, N.:  
Cardiovascular effects of Org 9487 under nitrous oxide, barbiturate, fentanyl anaesthesia.  
*Anesth Analg* 1996; 82: S29
- Bourne, J.G.**, Collier, H.O.J., Somers, G.F.:  
Succinylcholine; Muscle relaxant of short action.  
*Lancet* 1952; 1: 1225-1229
- Bowman, W.**, Rodger, I., Houston, J., Marshall, R., McIncewar, I.:  
Structure: action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat.  
*Anesthesiology* 1988; 69: 57-62
- Churchill-Davidson, H.C.:**  
Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pains.  
*Brit Med J* 1954; 1: 74-75
- Churchill-Davidson, H.C.**, Christie, T.H., Wise, R.P.:  
Dual neuromuscular block in man.  
*Anesthesiology* 1960; 21: 144-149
- Crul, J.F.**, Vanbelleghem, V., Buyse, L. Heylen, R., Van Egmond, J.:  
Rocuronium with alfentanil and propofol allows intubation within 45 seconds.  
*Europ J Anaesth* 1995; 12: 111-112

**Cullen, D.J.:**

The effect of pretreatment with non-depolarizing muscle relaxants on the neuromuscular blocking action of succinylcholine.

*Anesthesiology* 1971; 35: 572

**Debaene, B.,** Lieutaud, Th., Billard, V., Meistelman, C.:

Org 9487 neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans.

*Anesthesiology* 1997; 86: 1300-1305

**Demers- Pelletier, J.,** Drolet, P., Girard, M., Donati, F.:

Comparison of rocuronium and dtubocurarine for prevention of succinylcholine-induced fasciculations and myalgia.

*Can J Anaesth* 1997; 44: 1144-1147

**Diefenbach, C.,** Nigrovic, V., Mellinghoff, H., Buzello, W.:

Muskelrelaxanzien. Neue Substanzen und neuromuskuläres Monitoring.

*Anaesthesist* 1997; 46: 3-13

**Dobson, A.P.,** McCluskey, A., Meakin, G., Baker, R.D.:

Effective time to satisfactory intubation conditions after administration of rocuronium in adults. Comparison of propofol and thiopentone for rapid sequence induction of anaesthesia.

*Anaesthesia* 1999; 54: 172-176

**Doenicke, A.,** Schmidinger, S.T., Krumei, I.:

Suxamethonium and serum cholinesterase.

*Br J Anaesth* 1968; 40: 834

**Donati, F.:**

Onset of action of relaxants.

*Can J Anaesth* 1988; 35: S52-58

**Durant, N.N.,** Katz, R.L.:

Suxamethonium.

*Br J Anaesth* 1982; 54: 195-208

**Duvaldestin, P.,** Slavov, V., Rimaniol, J.-M.:

Org 9487 pharmacodynamics in patients with cirrhosis.

*Anesthesiology* 1997; 87: A864

**Eisenberg, M.,** Balsley, S., Katz, R.L.:

Effects of diazepam on succinylcholine-induced myalgia, potassium increase, creatine phosphokinase elevation and relaxation.

*Anesth Analg* 1979; 58: 314

**Engbaek, J.** and Viby-Mogensen, J.:

Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid-sequence induction of anaesthesia?

*Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 1-3

**England, A.J.,** Margaron, M.P., Feldman, S.A.:

Tracheal intubation conditions after one minute: rocuronium and vecuronium, alone and in combination.

*Anaesthesia* 1997; 52: 336-340

**Fahmy, N.R.,** Malek, N.S., Lappas, D.G.:

Diazepam prevents some adverse effects of succinylcholine.

*Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 395

**Feldman, S.A.:**

Potency and onset time of neuromuscular relaxants.

*Anaesthesia* 1997; 52: 387-388

**Findlay, G.P.** and Spittal, M.J.:

Rocuronium pretreatment reduces suxamethonium-induced myalgia: comparison with vecuronium.

*Br J Anaesth* 1996; 76: 526-529

**Fischer, D.M., Rosen, J.I.:**

A pharmacokinetic explanation for increasing recovery time following larger or repeated doses of nondepolarizing muscle relaxants.

*Anesthesiology* 1986; 65: 286-291

**Fleming, N., Safwat, A., Wurschmidt, R.:**

Hemodynamic effects of Org 9487 in adults with coronary artery disease.

*Anesthesiology* 1997; 87: A866

**Forstmann, V., Schuh, F.T.:**

Wirkungseintritt und Intubationsbedingungen nach Atracurium, Vecuronium und Suxamethonium.

*Anaesthesist* 1988; 37: 311

**Fu, W., Klein, K.W., Sun, R., White, P.F.:**

Onset time of the new non-depolarizing muscle relaxant Org 9487.

*Anesth Analg* 1998; 86: S446

**Fuchs-Buder, Th.:**

Neue Muskelrelaxanzien.

*Anaesthesist* 1997; 46: 350-359

**Fuchs-Buder, Th.:**

Neuromuskuläres Monitoring.

*Anaesthesist* 1998; 47: 629-637

**Fuchs-Buder, Th., Sparr, H.J., Ziegenfuss, T.:**

Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium?

*Br J Anaesth* 1998; 80: 504-506

**Goldhill, D.R., Whitehead, J.P., Emmott, R.S. et al.:**

Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia.

*Br J Anaesth* 1991; 67: 289-295

**Houwertjes, M., Roggeveld, J., Kleef, U.:**

Org 9487 in the portocaval shunt model in the cat.

*NV Organon Unpublished Report* 1994

**Huizinga, A.C.T., Vandenbrom, R.H.G., Wierda, J.M.K.H., Hommes, F.D.M., Hennis, P.J.:**

Intubation conditions and onset of neuromuscular block of rocuronium (Org 9426); a comparison with suxamethonium.

*Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 463-468

**Hughes, R.:**

Experimental and clinical evaluation of neuromuscular blocking agents.

*J Pharmacol Methods* 1984; 12: 1-27

**Kahraman, S., Ercan, S., Aypar, U., Erdem, K.:**

Effect of preoperative i.m. administration of diclofenac on suxamethonium-induced myalgia.

*Br J Anaesth* 1993; 71: 238-241

**Kahwaji, R., Bevan, D.R., Bikhazi, G., Shanks, C.A., Fragen, R.J., Dyck, J.B., Angst, M.S., Matteo, R.:**

Dose-ranging study in younger adult and elderly patients of Org 9487, a new, rapid-onset, short-duration muscle relaxant.

*Anesth Analg* 1997; 84: 1011-1018

**Katz, B., Thesleff, S.:**

A study of "desensitization" produced by acetylcholine at the motor end-plate.

*J Physiol* 1957; 138: 63-80

**Kelly, R.E., Dinner, M., Turner, L.S., Haik, B., Abramson, D.H., Daines, P.:**

Succinylcholine increases intraocular pressure in the human eye with the extraocular muscles detached.

*Anesthesiology* 1993; 79: 948-952

**Koller, M.E., Husby, P.:**

High-dose vecuronium may be an alternative to suxamethonium for rapid-sequence intubation.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 465-468

**Kopman, A.F.:**

Gallamine, pancuronium and d-tubocurarine compared: Is onset time related to drug potency?  
*Anesthesiology* 1989; 70: 15-20

**Kopman, A.F., Klewicka, M.M., Kopman, D.J., Neuman, G.G.:**

Molar potency is predictive of the speed of onset of neuromuscular block for agents of intermediate, short and ultrashort duration.

*Anesthesiology* 1999; 90: 425-431

**Krieg, N., Krombach, J., Tusk, O., Biesel, H.:**

Präkurarisierung: Einfluss von Atracurium, Vecuronium und Pancuronium auf die Wirkdauer von Succinylcholin.

*Anästhesiol Intensivmed* 1995; 36: 189-194

**Leuwer, M., Zuzan, O., Haeseler, G.:**

Succinylcholine: Pros and cons.

*Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 110-111

**Maddineni, V.R., Mirakhur, R.K., McCoy, E.P., Fee, J.P.H., Clarke, R.S.J.:**

Neuromuscular effects and intubating conditions following mivacurium: a comparison with suxamethonium.

*Anaesthesia* 1993; 48: 940-945

**Magorian, T., Flannery, K.B., Miller, R.D.:**

Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients.

*Anesthesiology* 1993; 79: 913-918

**Mallampati, S.R., Laverne, D.G., Sukumar, P.D., Waraksa, B., Freiburger, D.:**

A clinical sign to predict difficult intubation: a prospective study.

*Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 429-434

**Manchikanti, L., Grow, J.B., Colliver, J.A., Canella, M.G., Hadley, C.H.:**

Atracurium pretreatment for succinylcholine-induced fasciculations and postoperative myalgia.

*Anesth Analg* 1985; 64: 1010-1014

**Marshall, R.J., Muir, A.W., Sleight, T., Savage, D.S.:**

The search for the nondepolarizing equivalent of suxamethonium.

In: Denissen, P. ed.

*The Development of Aminosteroidal Neuromuscular Blocking Agents* 1992: 21-37

**Martin, R., Carrier, J., Pirlet, M., Claprod, Y., Tétrault, J.-P.:**

Rocuronium is the best non-depolarizing relaxant to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia.

*Can J Anaesth* 1998; 45: 521-525

**Mazurek, A.J., Rae, B., Hann, S., Kim, J.I., Castro, B., Coté, C.J.:**

Rocuronium versus succinylcholine: Are they equally effective during rapid-sequence induction of anesthesia?

*Anesth Analg* 1998; 87: 1259-1262

**McCourt, K.C., Salmela, L., Mirakhur, R.K., Carroll, M., Mäkinen, M.-T., Kansanhao, M., Kerr, C., Roest, G.J., Olkkola, K.T.:**

Comparison of rocuronium and suxamethonium for use during rapid sequence induction of anaesthesia.

*Anaesthesia* 1998; 53: 867-871

**McKeating, K., Bali, I.M., Dundee, J.W.:**

The effects of thiopentone and propofol on upper airway integrity.

*Anaesthesia* 1988; 43: 638-640

**McLoughlin, C.,** Elliott, P., McCarthy, G., Mirakhur, R.K.:

Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens.

*Anaesthesia* 1992; 47: 202-206

**Meistelman, C.,** Plaud, B., Donati, F.:

Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and adductor pollicis muscles.

*Anesth Analg* 1991; 73: 278-282

**Metha, M.P.,** Sokoll, M.D., Gergis, S.D.:

Accelerated onset of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: pancuronium, atracurium and vesu-ronium. A comparison with succinylcholine.

*Eur J Anaesth* 1988; 5: 15-21

**Miguel, R.,** Bartkowski, R., Foldes, F.F., Shanks, C., Nagashima, H., Fragen, R.:

Comparison of the neuromuscular effects of Org 9487, mivacurium and succinylcholine.

*Anesth Analg* 1998; 86: S482

**Muir, A.W.,** Pow, E., Anderson, K.A.:

Neuromuscular and cardiovascular studies with the potential metabolites of Org 9487 in anaesthetized cats and pithed rats.

*Organon Laboratories Limited Unpublished Report* 1992

**Muir, A.W.:**

Summary of the neuromuscular and cardiovascular effects of Org 9487, a non-depolarizing muscle relaxant, which possesses a rapid onset and short duration of action in animals.

*NV Organon Unpublished Report* 1994

**Muir, A.W.,** Anderson, K.A.:

Early reversal of intense neuromuscular block induced by Org 9487 in anaesthetized cats using the anticho-linesterase agents neostigmine, pyridostigmine and edrophonium.

*NV Organon Unpublished Report* 1994

**Muir, A.W.,** Sleight, T., Marshall, J., Pow, E., Anderson, K.A., Booij, D.J., Hill, D.R.:

Neuromuscular blocking and cardiovascular effects of Org 9487, a new short-acting aminosteroidal blocking agent, in anaesthetized animals and in isolated muscle preparations.

*Eur J Anaesth* 1998; 15: 467-479

**Musich, J.,** Walts, L.F.:

Pulmonary aspiration after priming dose of vecuronium.

*Anesthesiology* 1986; 64: 517-518

**Naguib, M.:**

Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium.

*Can J Anaesth* 1994; 41: 902-907

**Naguib, M.,** Samarkandi, A.H., Ammar, A., Turkistani, A.:

Comparison of suxamethonium and different combinations of rocuronium and mivacurium for rapid tracheal intubation in children.

*Br J Anaesth* 1997; 79: 450-455

**Naguib, M.,** Magboul, M.M.A.:

Adverse effects of neuromuscular blockers and their antagonists.

*Drug Safety* 1998; 18: 99-116

**Nelson, J.M.,** Morell, R.C., Butterworth, J.F.:

Rocuronium versus succinylcholine for rapid-sequence induction using variation of the timing principle.

*J Clin Anesth* 1997; 9: 317-320

**Nimmo, S.M.,** McCann, N., Broome, I.J., Robb, H.M.:

Effectiveness and sequelae of very low-dose suxamethonium for nasal intubation.

*Br J Anaesth* 1995; 74: 31-34

- Osmer, C.,** Wulf, K., Vögele, C., Zickmann, B., Hempelmann, G.:  
Cardiovascular effects of Org 9487 under isoflurane anaesthesia in man.  
*Eur J Anaesth* 1998; 15: 585-589
- Pandey, K.,** Badola, R.P., Kumar, S.:  
Time course of intraocular hypertension produced by suxamethonium.  
*Br J Anaesth* 1972; 44: 191-196
- Pitts, M.E.,** Thanapolous, A., Kim, J., Bastian, R., Szlam, F., Levy, J.H.:  
The cardiovascular and histamine releasing properties of Org 9487.  
*Anesth Analg* 1998; 86: SCA110
- Prien, Th.,** Zahn, P., Menges, M., Brüssel, Th.:  
1 x ED<sub>90</sub> dose of rocuronium bromide: tracheal intubation conditions and time-course of action.  
*Eur J Anaesth* 1995; 12: 85-90
- Prior, C.,** Tian, L., El Mallah, A.I., Young, L., Ward, J.M.:  
Neuromuscular blocking profile of the vecuronium analogue, Org 9487, in the rat isolated hemidiaphragm preparation.  
*Br J Pharmacology* 1995; 116: 3049-3055
- Proost, J.H.,** Meijer, D.K.F., Wierda, J.M.K.H.:  
Pharmacokinetics of Org 9487 in the cat, rat and isolated perfused rat liver and pharmacodynamics in the cat and rat.  
*NV Organon Unpublished Report* 1994
- Puhringer, F.K.,** Khuenl-Brady, K.S., Koller, J., Mitterschiffthaler, G.:  
Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (Org 9426) and succinylcholine in outpatient surgery.  
*Anesth Analg* 1992; 75: 37-40
- Savarese, J.J.,** Ali, H.H., Basta, S.J. et al.:  
The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride. A short-acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug.  
*Anesthesiology* 1988; 68: 723-732
- Sayson, S.C.,** Mongan, P.D.:  
Onset of action of mivacurium chloride. A comparison of neuromuscular blockade monitoring at the adductor pollicis and the orbicularis oculi.  
*Anesthesiology* 1994; 81: 35-42
- Scheller, M.S.,** Zornow, M.H., Saidman, L.J.:  
Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil.  
*Anesth Analg* 1992; 75: 788-793
- Schiere, S.,** van den Broek, L., Proost, J.H., Molenbuur, B., Wierda, J.M.K.H.:  
Comparison of vecuronium with Org 9487 and their interaction.  
*Can J Anaesth* 1997; 44: 1138-1143
- Schiere, S.,** Proost, J.H., Wierda, J.M.K.H.:  
Pharmacokinetics and pharmacokinetic/-dynamic relationship of Org 9488. The 3-desacetyl metabolite of Org 9487.  
*Anesthesiology* 1997; 87: A377
- Shrivastava, O.P.,** Chatterji, S., Kachhawa, S., Daga, S.R.:  
Calcium gluconate pretreatment for prevention of succinylcholine-induced myalgia.  
*Anesth Analg* 1983; 62: 59-62
- Sieber, T.J.,** Zbinden, A.M., Curatolo, M., Shorten, G.D.:  
Tracheal intubation with rocuronium using the 'timing principle'.  
*Anesth Analg* 1998; 86: 1137-1140

**Skinner, H.J., Biswas, A., Mahajan, R.P.:**

Evaluation of intubating conditions with rocuronium and either propofol or etomidate for rapid sequence induction.

*Anaesthesia* 1998; 53: 702-710

**Smith, I. Saad, R.S.:**

Comparison of intubating conditions after rocuronium or vecuronium when the timing of intubation is judged by clinical criteria.

*Br J Anaesth* 1998; 80: 235-237

**Sosis, M., Broad, T., Larijani, G.E., Marr, A.T.:**

Comparison of atracurium and d-tubocurarine for prevention of succinylcholine myalgia.

*Anesth Analg* 1987; 66: 657-659

**Sparr, H.J., Giesinger, S., Ulmer, H., Hollenstein-Zacke, M., Luger, T.J.:**

Influence of induction technique on intubating conditions after rocuronium in adults: comparison with rapid-sequence induction using thiopentone and suxamethonium.

*Br J Anaesth* 1996; 77: 339-342

**Sparr, H.J., Luger, T.J., Heidegger, T., Putensen-Himmer, G.:**

Comparison of intubating conditions after rocuronium and suxamethonium following 'rapid-sequence induction' with thiopentone in elective cases.

*Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 425-430

**Sparr, H.J.:**

Rapid-sequence intubation with non-depolarizing muscle relaxants.

*Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: M44

**Sparr, H.J., Mellinghoff, H., Blobner, M., Nöldge-Schomburg, G.:**

Comparison of intubating conditions after rapacuronium (Org 9487) and succinylcholine following rapid sequence induction in adult patients.

*Br J Anaesth* 1999; 82: 537-541

**Stevens, J.B., Shepherd, J.M., Vories, P.A., Walker, S.C., Vescovo, M.V.:**

A mixture of mivacurium and rocuronium is comparable in clinical onset to succinylcholine.

*J Clin Anesth* 1996; 8: 486-490

**Stevens, J.B., Vescovo, M.V., Harris, K.C. et al.:**

Tracheal intubation using alfentanil and no muscle relaxant: is the choice of hypnotic important?

*Anesth Analg* 1997; 84: 1222-1226

**Steward, K.P., Hopkins, P.M., Dean, S.G.:**

Comparison of high and low doses of suxamethonium.

*Anaesthesia* 1991; 46: 833-836

**Szenohradzsky, J., Caldwell, J.E., Wright, P.M.C., Brown, R., Lau, M., Luks, A.M., Fisher, D.M.:**

Influence of renal failure on the pharmacokinetics and neuromuscular effects of a single dose of rapacuronium bromide.

*Anesthesiology* 1999; 90: 24-35

**Tryba, M., Zorn, A., Thole, H., Zenz, M.:**

Rapid-sequence orotracheal intubation with rocuronium: a randomized double-blind comparison with suxamethonium.

*Eur J Anaesthesiol* 1994; 9: 44-8

**Tsui, B.C., Reid, S., Gupta, S., Kearney, R., Mayson, T., Finucane, B.:**

A rapid precurarization technique using rocuronium.

*Can J Anaesth* 1998; 45: 397-401

**van den Broek, L., Wierda, J.M.K.H., Agoston, S.:**

Report on the intubation conditions at 1 minute and the time course of action of Org 9487 with and without early reversal by neostigmine in man; a comparison with succinylcholine.

*Organon Teknika Unpublished Report* 1992

- van den Broek, L.,** Wierda, J.M.K.H., Smeulers, N.J., Proost, J.H.:  
Pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of Org 9487, a new short-acting steroidal neuromuscular blocking agent.  
*Br J Anaesth* 1994; 73: 331-335
- van den Broek, L.,** Wierda, J.M.K.H., Proost, J.H., Hommes, F.D.M., Agoston, S.:  
Clinical pharmacology of Org 7617, a short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agent.  
*Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 225-229
- Viby- Mogensen, J.,** Engbaek, J., Eriksson, L.I., Gramstad, L., Jensen, E., Jensen, F.S., Koscielniak- Nielsen, Z., Skovgaard, L.T., Ostergaard, D.:  
Good clinical research practice (GRCP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents.  
*Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74
- Weiss, J.H.,** Gratz, I., Goldberg, M.E., Afshar, M., Insinga, F., Larjani, G.:  
Double-blind comparison of two doses of rocuronium and succinylcholine for rapid-sequence intubation.  
*J Clin Anesth* 1997; 9: 379-382
- Wierda, J.M.K.H.,** Proost, J.H., Muir, A., Marshall, R.J.:  
Design of drugs for rapid onset.  
*Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 57-68
- Wierda, J.M.K.H.,** Smeulers, N.J., Beaufort, A.M., Kleef, U., Agoston, A.:  
Report on the potency, time-course of neuromuscular blocking action, cardiovascular effects, intubating conditions and the pharmacokinetics of Org 9487.  
*Organon Teknika Unpublished Report* 1993
- Wierda, J.M.K.H.,** van den Broek, L., Proost, J.H., Verbaan, B.W., Hennis, P.J.:  
Time course of action and endotracheal intubating conditions of Org 9487, a new short-acting steroidal muscle relaxant; a comparison with succinylcholine.  
*Anesth Analg* 1993; 77: 579-584
- Wierda, J.M.K.H.,** Beaufort, A.M., Kleef, U.W., Smeulers, N.J., Agoston, S.:  
Preliminary investigations of the clinical pharmacology of three short-acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents, Org 9453, Org 9489 and Org 9487.  
*Can J Anaesth* 1994; 41: 213-220
- Wright, P.M.C.,** Brown, R., Lau, M., Fisher, D.M.:  
A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/ offset of rapacuronium bromide.  
*Anesthesiology* 1999; 90: 16-23
- Yamaguchi, K.,** Huraux, C., Szlam, F., Levy, J.H.:  
Vascular effects of Org 9487 in human mammary arteries, a new short acting muscle relaxant.  
*Anesth Analg* 1998; 86: SCA109

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Thomas Prien für die Überlassung des Themas, für seine stets konstruktive Kritik und seine Anregungen, auf die ich uneingeschränkt zurückgreifen konnte und die entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. Kai Singbartl, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universität Münster, für seine Beteiligung und Hilfe bei der Durchführung der Studie.

Rosi Gähler, Fachkrankenschwester für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Studie danken.

Schließlich möchte ich an dieser Stelle herzlich Herrn Thomas Bremer für seine Unterstützung und Geduld beim Formatieren dieser Arbeit danken.

## Anhang

		Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Be- handlungs- gruppen
<b>Ausgangswerte</b>					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 114.3 (111.5) 18.9 (89; 153)	20 126.0 (124.5) 12.4 (104; 150)	20 121.5 (121.0) 17.4 (81;165)	60 120.6 (120.0) 16.9 (81; 165)
<b>1 Minute</b>					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 125.7 (124.0) 21.7 (86; 153)	20 137.1 (136.0) 24.2 (95; 191)	20 126.6 (127.5) 19.9 (89; 170)	60 129.8 (129.5) 22.2 (86; 191)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 11.5 (8.5) 18.8 (-17; 51)	20 11.1 (7.0) 24.3 (-27; 56)	20 5.2 (4.5) 21.4 (-29; 50)	60 9.2 (7.0) 21.5 (-29; 56)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 11.1 (8.4) 18.0 (-15; 52)	20 9.4 (5.7) 20.1 (-22; 41)	20 5.4 (4,2) 18.1 (-22; 43)	60 8.6 (5.7) 18.6 (-22; 52)
<b>2 Minuten</b>					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 128.0 (126.5) 21.5 (101; 183)	20 135.4 (139) 24.2 (98; 195)	20 125.4 (123.0) 20.4 (78; 165)	60 129.6 (129.0) 22.1 (78; 195)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 13.8 (16.5) 25.3 (-49; 58)	20 9.5 (12.5) 18.1 (-24; 45)	20 3.9 (-1.5) 20.1 (-24; 49)	60 9.0 (8.5) 21.4 (-49; 58)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 14.0 (15.6) 21.1 (-32; 57)	20 7.3 (9.4) 14.0 (-20; 30)	20 4.1 (-1.1) 17.2 (-15; 43)	60 8.5 (7.3) 17.8 (-32; 57)
<b>3 Minuten</b>					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 124.7 (124.0) 20.6 (96; 168)	20 138.8 (134.5) 26.8 (95; 193)	20 126.5 (123.0) 24.5 (72; 173)	60 130.0 (125.0) 24.5 (72; 193)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 10.4 (13.5) 25.8 (-41; 47)	20 12.9 (12.0) 21.1 (-17; 52)	20 5.1 (4.5) 17.1 (-21; 39)	60 9.4 (10.0) 21.5 (-41; 52)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 11.2 (12.2) 21.7 (-27; 47)	20 9.9 (9.7) 16.0 (-14; 37)	20 4.1 (4.0) 14.1 (-15; 31)	60 8.4 (8.9) 17.5 (-27; 47)
<b>4 Minuten</b>					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 119.5 (117.5) 24.1 (74; 161)	20 133.1 (128.0) 26.9 (90; 198)	20 116.8 (112.5) 28.4 (55; 178)	60 123.1 (120.0) 27.0 (55; 198)

Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 5.3 (10.5) 31.7 (-76; 57)	20 7.1 (5.5) 22.5 (-25; 57)	20 -4.7 (-2.5) 18.6 (-50; 31)	60 2.6 (3.0) 25.0 (-76; 57)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 7.3 (10.0) 26.9 (-50; 64)	20 5.5 (4.5) 16.9 (-20; 40)	20 -4.4 (-2.1) 16.0 (-48; 25)	60 2.8 (2.6) 20.8 (-50; 64)
5 Minuten					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 114.0 (113.0) 18.9 (81; 152)	20 124.8 (120.5) 25.0 (70; 188)	20 116.6 (110.5) 27.2 (78; 179)	60 118.4 (114.5) 24.0 (70; 188)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -0.3 (3.0) 25.3 (-67; 38)	20 -1.2 (1.0) 20.9 (-40; 53)	20 -4.9 (-5.0) 24.1 (-63; 56)	60 -2.1 (-1.0) 23.2 (-67; 56)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 1.8 (2.9) 20.5 (-44; 43)	20 -1.1 (0.9) 16.2 (-36; 39)	20 -3.6 (-4.5) 18.9 (-45; 46)	60 -1.0 (-0.8) 18.5 (-45; 46)
10 Minuten					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 101.8 (101.5) 13.5 (79; 130)	20 104.8 (106.0) 15.4 (86; 148)	20 104.3 (104.0) 23.2 (71; 170)	60 103.6 (102.5) 17.6 (71; 170)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -12.5 (-10.5) 14.6 (-39; 10)	20 -21.2 (-21.5) 16.3 (-50; 13)	20 -17.2 (-16.0) 20.0 (-62; 26)	60 -16.9 (-17) 17.2 (-62; 26)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -9.8 (-10.5) 11.3 (-29; 10)	20 -16.4 (-17.7) 12.1 (-35; 10)	20 -13.8 (-14.1) 15.3 (-44; 18)	60 -13.4 (-14.4) 13.0 (-44; 18)

**Tabelle 20:** „Instudy“-Zeitraum: Systolischer Blutdruck, AST-Gruppe (N=60)

		Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungsgruppen
<b>Ausgangswerte</b>					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 65.3 (64.0) 18.1 (36; 104)	20 73.4 (73.5) 13.0 (42; 100)	20 73.1 (73.5) 12.9 (55; 115)	60 70.6 (70.5) 15.1 (36; 115)
<b>1 Minute</b>					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 70.4 (68.5) 18.2 (39; 108)	20 81.1 (80.0) 19.3 (53; 114)	20 75.0 (72.5) 10.9 (57; 94)	60 75.5 (75.5) 16.9 (39; 114)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 5.2 (5.0) 14.2 (-28; 27)	20 7.8 (4.0) 16.5 (-14; 43)	20 1.9 (0.0) 14.8 (-32; 30)	60 4.9 (3.0) 15.1 (-32; 43)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 11.1 (6.8) 25.4 (-36; 67)	20 11.5 (5.6) 23.7 (-21; 61)	20 4.7 (0.0) 20.3 (-28; 50)	60 9.1 (3.4) 23.0 (-36; 67)
<b>2 Minuten</b>					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 71.5 (64.0) 17.8 (42; 106)	20 81.0 (80.0) 17.2 (40; 110)	20 79.3 (76.5) 15.2 (50; 105)	60 77.2 (78.0) 17.0 (40; 110)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 6.3 (9.0) 17.3 (-37; 33)	20 7.6 (8.0) 12.6 (-14; 29)	20 6.2 (8.5) 14.0 (-17; 31)	60 6.7 (9.0) 14.5 (-37; 33)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 13.4 (13.3) 25.5 (-38; 56)	20 10.9 (8.4) 18.5 (-21; 46)	20 9.6 (11.7) 19.7 (-22; 52)	60 11.3 (11.7) 21.1 (-38; 56)
<b>3 Minuten</b>					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 69.0 (64.0) 16.3 (46; 104)	20 80.4 (79.5) 20.7 (39; 113)	20 80.0 (80.0) 16.7 (47; 113)	60 76.5 (78.0) 18.5 (39; 113)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 3.7 (5.5) 16.1 (-38; 30)	20 7.1 (0.5) 14.7 (-19; 33)	20 7.0 (7.0) 15.7 (-20; 35)	60 5.9 (4.5) 15.3 (-38; 35)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 9.4 (9.2) 24.1 (-39; 58)	20 9.4 (0.6) 19.9 (-24; 46)	20 10.7 (8.7) 22.3 (-25; 56)	60 9.9 (6.8) 21.8 (-39; 58)
<b>4 Minuten</b>					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 64.3 (66.0) 17.1 (40; 101)	20 76.1 (72.0) 19.3 (45; 128)	20 73.1 (71.0) 16.9 (40; 98)	60 71.1 (70.0) 18.2 (40; 128)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -1.0 (5.5) 19.1 (-57; 23)	20 2.8 (1.5) 15.1 (-25; 38)	20 0.0 (2.5) 17.7 (-40; 36)	60 0.6 (0.0) 17.2 (-57; 38)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 2.7 (10.1) 26.5 (-59; 38)	20 4.0 (2.8) 18.5 (-27; 42)	20 1.6 (-3.7) 26.0 (-50; 65)	60 2.8 (0.0) 23.6 (-59; 65)
<b>5 Minuten</b>					

Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 61.4 (57.0) 17.4 (35; 98)	20 69.7 (65.5) 15.7 (40; 109)	20 69.0 (66.5) 18.0 (37; 99)	60 66.7 (64.0) 17.2 (35; 109)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -3.9 (-1.5) 17.7 (-39; 23)	20 -3.7 (-4.0) 14.5 (-25; 37)	20 -4.1 (-5.0) 17.4 (-39; 27)	60 -3.9 (-4.0) 16.3 (-39; 37)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -2.8 (-1.9) 24.7 (-52; 35)	20 -4.0 (-5.7) 19.8 (-33; 51)	20 -4.5 (-7.9) 24.0 (-51; 40)	60 -3.7 (-5.7) 22.5 (-52; 51)
10 Minuten					
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 52.3 (52.0) 12.1 (33; 76)	20 56.7 (57.5) 11.6 (33; 83)	20 58.5 (53.5) 13.7 (40; 89)	60 55.8 (54.0) 12.6 (33; 89)
Abweichung (mmHg) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -13.0 (-12.5) 11.7 (-34; 14)	20 -16.7 (-17.0) 14.0 (-37; 11)	20 -14.6 (-14.0) 15.8 (-61; 12)	60 -14.8 (-14.5) 13.8 (-61; 14)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 -17.5 (-21.8) 18.0 (-44; 39)	20 -21.4 (-24.3) 17.1 (-46; 15)	20 -19.0 (-21.0) 17.5 (-53; 16)	60 -19.3 (-22.0) 17.3 (-53; 39)

**Tabelle 21:** „Instudy“-Zeitraum: Diastolischer Blutdruck, AST-Gruppe (N=60)

		Org 9487	Succinylcholin	Placebo	gepoolte Behandlungs- gruppen
<b>Ausgangswerte</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 89.7 (92.5) 22.4 (52; 154)	20 80.3 (80.0) 14.8 (57; 112)	20 89.3 (91.0) 16.2 (63; 123)	60 86.4 (86.0) 18.3 (52; 154)
<b>1 Minute</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 99.7 (98.5) 26.6 (54; 164)	20 87.1 (87.0) 13.9 (64; 110)	20 91.6 (86.0) 19.9 (64; 128)	60 92.8 (92.0) 21.1 (54; 164)
Abweichung (Schlä- ge/Minute) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 10.0 (10.0) 14.8 (-16; 35)	20 6.9 (5.0) 9.1 (-4; 30)	20 2.3 (-1.0) 18.7 (-46; 42)	60 6.4 (4.0) 14.8 (-46; 42)
relative Abweichung (%) von den Aus- gangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 11.8 (8.8) 18.3 (-17; 56)	20 9.7 (6.4) 13.4 (-4; 47)	20 4.0 (-1.2) 21.8 (-40; 67)	60 8.5 (4.4) 18.1 (-40; 67)
<b>2 Minuten</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 102.7 (103.0) 18.3 (70; 142)	20 85.9 (86.0) 15.7 (60; 120)	20 90.9 (90.0) 17.7 (62; 123)	60 93.2 (91.0) 18.4 (60; 142)
Abweichung (Schlä- ge/Minute) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 13.0 (10.0) 13.9 (-12; 34)	20 5.7 (3.5) 10.3 (-8; 30)	20 1.6 (0.0) 18.9 (-52; 32)	60 6.7 (6.0) 15.3 (-52; 34)
relative Abweichung (%) von den Aus- gangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 17.4 (10.5) 18.8 (-8; 53)	20 8.0 (4.4) 15.0 (-11; 46)	20 3.7 (0.0) 21.3 (-45; 51)	60 9.7 (6.5) 19.1 (-45; 53)
<b>3 Minuten</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 102.5 (98.5) 18.2 (56; 132)	20 87.9 (85.0) 15.3 (57; 116)	20 89.6 (88.5) 14.6 (64; 116)	60 93.3 (90.0) 17.1 (56; 132)
Abweichung (Schlä- ge/Minute) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 12.8 (15.5) 16.5 (-36; 36)	20 7.7 (5.0) 11.6 (-8; 32)	20 0.3 (-1.0) 17.8 (-46; 26)	60 6.9 (9.0) 16.1 (-46; 36)
relative Abweichung (%) von den Aus- gangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 17.1 (14.5) 18.2 (-23; 45)	20 10.7 (6.6) 15.8 (-8; 42)	20 2.5 (-1.2) 19.6 (-40; 38)	60 10.1 (9.5) 18.6 (-40; 45)
<b>4 Minuten</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 102.0 (101.0) 20.4 (56; 135)	20 86.3 (83.5) 18.0 (50; 124)	20 91.8 (88.0) 13.6 (72; 114)	60 93.4 (91.5) 18.4 (50; 135)
Abweichung (Schlä- ge/Minute) von den Ausgangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 12.3 (16.0) 21.5 (-52; 38)	20 6.1 (5.5) 11.0 (-13; 28)	20 2.5 (4.0) 16.4 (-36; 34)	60 6.9 (6.5) 17.0 (-52; 38)
relative Abweichung (%) von den Aus- gangswerten	n Mittelwert (Median) Standardabweichung (min; max)	20 16.9 (18.4) 22.7 (-34; 59)	20 7.9 (6.5) 14.2 (-17; 37)	20 4.9 (4.0) 18.5 (-31; 50)	60 9.9 (7.8) 19.2 (-34; 59)
<b>5 Minuten</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n Mittelwert (Median) Standardabweichung	20 99.2 (97.0) 22.6	20 82.2 (78.0) 18.2	20 89.4 (92.0) 15.1	60 90.2 (91.5) 19.8

	(min; max)	(52; 154)	(48; 128)	(66; 110)	(48; 154)
Abweichung (Schläge/Minute) von den Ausgangswerten	n	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	9.5 (9.0)	1.9 (2.0)	0.1 (2.0)	3.8 (4.5)
	Standardabweichung (min; max)	24.0 (-58; 54)	12.1 (-19; 22)	17.9 (-40; 36)	18.8 (-58; 54)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	13.6 (10.1)	2.8 (2.7)	2.2 (2.0)	6.2 (6.3)
	Standardabweichung (min; max)	24.5 (-38; 56)	15.1 (-20; 29)	20.4 (-34; 53)	20.7 (-38; 56)
<b>10 Minuten</b>					
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	n	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	87.3 (88.0)	70.6 (67.0)	85.2 (85.5)	81.0 (81.5)
	Standardabweichung (min; max)	21.9 (42; 146)	17.8 (43; 112)	13.8 (60; 108)	19.3 (42; 146)
Abweichung (Schläge/Minute) von den Ausgangswerten	n	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	-2.4 (-7.5)	-9.7 (-5.0)	-4.1 (-3.0)	-5.4 (-4.0)
	Standardabweichung (min; max)	24.3 (-64; 46)	12.1 (-36; 10)	17.7 (-35; 26)	18.6 (-64; 46)
relative Abweichung (%) von den Ausgangswerten	n	20	20	20	60
	Mittelwert (Median)	0.0 (-8.1)	-12.0 (-7.4)	-2.4 (-3.2)	-4.8 (-5.2)
	Standardabweichung (min; max)	24.5 (-42; 46)	13.7 (-37; 10)	19.7 (-29; 32)	20.1 (-42; 46)

**Tabelle 22:** „Instudy“-Zeitraum: Herzfrequenz, AST-Gruppe (N=60)

## Abkürzungsverzeichnis

ASA-Klasse	Klassifikation der <u>A</u> merican <u>S</u> ociety of <u>A</u> nesthesiologists
AST-Gruppe	<u>A</u> ll- <u>S</u> ubjects- <u>T</u> reated-Group
BMI	<u>B</u> ody- <u>M</u> ass- <u>I</u> ndex
DUR <sub>25</sub>	klinische Wirkdauer; Zeit zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 25% des gemessenen Ausgangswertes
ED <sub>90</sub> ;ED <sub>95</sub>	Dosis eines Muskelrelaxans, die zu einer 90- bzw. 95%igen neuromuskulären Blockade führt
IOP	intraocular pressure
ITT-Gruppe	<u>I</u> ntent- <u>T</u> o- <u>T</u> reat-Group
i.v.	intravenös
M.	Musculus
mg/kgKG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht
mV	Millivolt
µg	Mikrogramm
ng	Nanogramm
PP-Gruppe	<u>P</u> er- <u>P</u> rotocol- <u>G</u> roup
RR <sub>sys</sub>	systolischer Blutdruck
RR <sub>dias</sub>	diastolischer Blutdruck
Sek.	Sekunde
T <sub>1/2a</sub>	Verteilungshalbwertzeit
T <sub>1/2β</sub>	Eliminationshalbwertzeit
T <sub>1</sub>	Amplitude der ersten Zuckung einer TOF-Stimulation
T <sub>4</sub>	Amplitude der vierten Zuckung einer TOF-Stimulation, ausgedrückt in Prozent von T <sub>1</sub>
TOF	Train-of-Four = Einzelreize in Viererserie
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> -Verhältnis	TOF-Quotient
V <sub>ss</sub>	apparentes Verteilungsvolumen im steady state (Fließgleichgewicht)