

**Aus der Universitätsklinik für Anaesthesiologie und
Transfusionsmedizin Tübingen
Abteilung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Unertl**

**Wirkung kompetitiver Muskelrelaxantien auf
verschiedene Muskelgruppen beim
Göttinger Zwergschwein**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Peter Friedrich Hatzelmann
aus
Sigmaringen**

2005

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Lenz

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Guggenberger

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite	
<u>EI</u>	<u>EINLEITUNG</u>	1
EI-I	Muskelrelaxation und Überwachung der neuromuskulären Funktion	1
EI-II	Unterschiede in der Wirkung von Muskelrelaxantien auf verschiedene Muskeln / Muskelgruppen	2
EI-III	Ziele der vorliegenden Untersuchung	6
<u>M</u>	<u>METHODIK</u>	7
M-I	Meßaufnehmer: Untersuchung, Vorbereitung und Kalibration	7
M-I-1	Mechanomyographie	8
M-I-1.1	Musculus flexor digitorum	8
M-I-1.2	Diaphragma	9
M-I-1.3	Larynx	10
M-I-2	Elektromyographie	17
M-I-3	Verstärkung, Verarbeitung und Registrierung der mechanomyo- und elektromyographischen Signale	17
M-II	Operative Präparation und Installation der Meßaufnehmer	19
M-II-1	Versuchstiere	19
M-II-2	Anästhesie	19
M-II-2.1	Prämedikation	19
M-II-2.2	Narkoseeinleitung und-aufrechterhaltung	20
M-II-2.3	Beatmung	20
M-II-2.4	Überwachung der Herz-und Kreislauffunktion	21
M-II-2.5	Blutgase und Säure-Basen-Status	22

	Seite	
M-II-2.6	Temperaturkontrolle und-aufrechterhaltung	22
M-II-2.7	Flüssigkeitshaushalt	22
M-II-3	Präparation	23
M-II-3.1	Vorbereitungen	23
M-II-3.2	Präparation der A. femoralis dextra	23
M-II-3.3	Präparation der Halsregion	24
M-II-3.4	Präparation des Larynx	25
M-II-3.5	Präparation des Diaphragmas / Laparotomie	27
M-II-3.6	Präparation des N. medianus	28
M-II-3.7	Präparation des rechten Vorderlaufs / M. flexor digitorum	28
M-II-3.8	Nervenstimulation	31
M-II-3.9	Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus nach erfolgter Präparation	32
M-II-3.10	Stabilisierungs- und Einstellphase	33
M-III	Meßphase	33
M-III-1	Parameter einer neuromuskulären Blockade und ihre Definition	34
M-III-2	Einzelmessung	35
M-III-3	Dosis-Wirkungskurven	36
M-III-3.1	Dosis-Wirkungskurven für Vecuronium	37
M-III-3.2	Dosis-Wirkungskurven für Pancuronium	38
M-III-4	Bestimmung der pharmakologischen Parameter nach Gabe der individuellen ED 90 _{FLEX}	39
M-III-5	Versuchsende	39
M-IV	Auswertung und Statistik	40
M-IV-1	Statistische Planung	40
M-IV-2	Datenregistrierung und- Weiterverarbeitung	42
M-IV-3	Randomisierung	42
M-IV-4	Statistisches Konzept	42
M-IV-4.1	Fragestellungen	42

M-IV-4.2	Pharmakodynamische Zielparameter	43
M-IV-4.3	Statistisches Modell	43
M-IV-5	Statistische Verfahren und Tests	44
M-IV-5.1	Verteilung der Daten	44
M-IV-5.2	Statistische Tests	44
M-IV-5.2.1	Ergänzende statistische Testverfahren	46
M-IV-6	Ergebnisdarstellung	46

E Ergebnisse 47

E-I	Eigenschaften der mechanomyographischen Meßaufnehmer	47
E-I-1	M. flexor digitorum (Biegestab)	47
E-I-2	Diaphragma (Dehnungsmeßstreifen)	48
E-I-3	Larynx-Druckmeßsystem (DMS)	49
E-I-3.1	Linearität	49
E-I-3.2	Eigenfrequenz des Larynx-Druckmeßsystems	51
E-II	Daten der Versuchstiere	53
E-II-1	Demographische Daten der Versuchstiere	53
E-II-2	Während der Versuche erhobene Tierdaten	54
E-II-2.1	Elektrolytkonzentrationen im Serum	54
E-II-2.2	Blutgase	54
E-II-2.3	Systemische und lokale Temperaturen	56
E-II-2.4	Nervenstimulation (Stromstärken)	56
E-II-2.5	Vorspannung des M. flexor digitorum	57
E-III	Neuromuskuläre Effekte der Muskelrelaxantien	58
E-III-1	Individuell ermittelte ED 90 _{FLEX}	58
E-III-1.1	Vecuronium	58
E-III-1.2	Pancuronium	58
E-III-2	Unterschiede zwischen den Muskeln	58
E-III-2.1	Wirkstärke	59
E-III-2.2	Anschlagszeit	61
E-III-2.3	Wirkdauer 25	63
E-III-2.4	Erholungsindex	66

E-III-2.5	Wirkdauer 90	69
E-III-3	Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien	71
E-III-3.1	Wirkstärke	72
E-III-3.2	Anschlagszeit	72
E-III-3.3	Wirkdauer 25	73
E-III-3.4	Erholungsindex	73
E-III-3.5	Wirkdauer 90	74
E-III-4	Unterschiede zwischen den Ableitmethoden	74
E-IV	Daten zum Versuchsablauf	78
E-IV-1	Versuchsdauer	78
E-IV-2	Reproduzierbarkeit der Meßwerte	78

D Diskussion 80

D-I	Methodenkritik	80
D-I-1	Meßaufnehmer und Meßmethoden	80
D-I-1.1	M. flexor digitorum	80
D-I-1.2	Diaphragma	81
D-I-1.3	Laryngeale Muskulatur	82
D-I-1.4	EMG	85
D-I-2	Präparation und operatives Vorgehen	87
D-I-2.1	Versuchstiere	87
D-I-2.2	Anästhesie	87
D-I-2.3	Temperatur	90
D-I-3	Nervenstimulation	91
D-I-4	Dosis-Wirkungskurven	92
D-II	Diskussion der Ergebnisse	93
D-II-1	Unterschiede zwischen den Muskeln	93
D-II-1.1	Wirkstärke	93
D-II-1.1.1	Diaphragma	93
D-II-1.1.2	Laryngeale Muskulatur	94

D-II-1.2	Zeitlicher Verlauf der neuromuskulären Blockade	94
D-II-1.2.1	Diaphragma	95
D-II-1.2.2	Laryngeale Muskulatur	96
D-II-1.3	Übersicht	97
D-II-2	Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien	98
D-II-2.1	Wirkstärke	98
D-II-2.2	Zeitlicher Verlauf der neuromuskulären Blockade	98
D-II-3	Unterschiede der Muskeln und der Muskelrelaxantien Mögliche Ursachen und deren Deutung	100
D-II-3.1	Perfusion	100
D-II-3.2	Muskulatur	100
D-II-3.3	Molekulare Gesichtspunkte	101
D-II-3.3.1	Aufnahme und Distribution der Muskelrelaxantien	102
D-II-3.3.2	Wirkstärke	102
D-II-3.3.3	Zeitlicher Verlauf der neuromuskulären Blockade	104
D-II-3.4	Deutung der Versuchsergebnisse	105
D-II-4	Unterschiede zwischen den Ableitmethoden	107
D-II-4.1	Mechano- und Elektromyographie in der Literatur	108
D-II-4.2	Interpretation der eigenen Daten	109
D-III	Ausblick	111
<u>Z Zusammenfassung</u>		112
<u>L Literaturverzeichnis</u>		115
<u>DA</u>	<u>Danksagung</u>	126
<u>LL</u>	<u>Lebenslauf</u>	127

EI EINLEITUNG

Muskelrelaxantien sind heute ein integraler Bestandteil fast jeder Allgemeinanästhesie. Die durch sie hervorgerufene schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur erleichtert die endotracheale Intubation und verbessert bei bestimmten Operationen erheblich die Operationsbedingungen.

Das älteste bekannte Muskelrelaxans ist das Curare. Südamerikanische Indianer verwenden dieses aus Chondodendron und Strychnos gewonnene Pfeilgift seit Jahrhunderten zur Jagd, aber auch für besondere rituelle Handlungen. Schon vor über 140 Jahren erforschte der französische Physiologe Claude Bernard mit Hilfe direkter und indirekter Muskelstimulation den Wirkungsmechanismus von Curare (14). Seine Arbeiten waren nicht nur die Grundlage für die spätere Entdeckung der neuromuskulären Endplatte, sondern sie beschrieben auch erste Methoden zur Erfassung der Wirkung von Muskelrelaxantien.

In die anästhesiologische Praxis wurde Curare 1942 durch Griffith und Johnson eingeführt. Doch schon 1954 zeigten Beecher und Todd, daß sich die anästhesie-bedingte Mortalität nach Einführung der Muskelrelaxantien versechsfacht hatte (8).

Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer genauen Kenntnis der Muskelrelaxantien und ihrer Wirkungen.

EI-I Muskelrelaxation und Überwachung der neuromuskulären Funktion

Zu Beginn einer Allgemeinanästhesie ist eine komplette Relaxierung von laryngealer Muskulatur und Zwerchfell erforderlich, um eine atraumatische Intubation unter optimalen Bedingungen zu ermöglichen. Während einer Operation soll die Muskelrelaxation darüber hinaus für bestmögliche Operationsbedingungen sorgen, so z.B. bei abdominalen Eingriffen oder Operationen im Larynxbereich. Am Operationsende jedoch ist eine vollständige

neuromuskuläre Erholung erforderlich. Einen besonderen Stellenwert besitzt hierbei die Muskulatur des respiratorischen Systems, die einerseits eine sichere Spontanatmung ermöglicht, andererseits aber auch die Atemwege offenhält und schützt (38, 81).

Zur Beurteilung der neuromuskulären Funktion wurden und werden oftmals klinische Tests und Zeichen verwendet. Beispiele hierfür sind intraoperativ Atemfrequenz, Inspirationskraft und Beatmungswiderstand; postoperativ Anheben des Kopfes, Husten, Öffnen der Augen, Drücken der Hand. Diese Tests haben den großen Nachteil, daß sie sehr stark untersucherabhängig sind und selbst beim Erfahrenen eine hohe Versagerquote aufweisen (15, 20, 59). Seit den fünfziger Jahren wurden deshalb Methoden entwickelt, die ein objektives Monitoring der neuromuskulären Funktion ermöglichen sollten (1, 2, 12). Favorisiert wird hierbei die Kraftmessung am M. adductor pollicis nach Stimulation des N. ulnaris. Der M. adductor pollicis adduziert als einziger vom N. ulnaris innervierter Muskel den Daumen, so daß mit dieser Anordnung nichtinvasiv eine Nerv-Muskel-Einheit zur Verfügung steht. Der Vorteil einer solchen Nerv-Muskel-Einheit liegt darin, daß die registrierte Reizantwort der Kontraktion eines einzigen Muskels entspricht und nicht der Summe vieler verschiedener Muskelantworten, was gegenseitige Beeinflussungen z.B. von Agonisten und Antagonisten verhindert (1). Aufgrund dieser Vorteile etablierte sich das neuromuskuläre Monitoring am M. adductor pollicis zuerst für wissenschaftliche Zwecke, mit der Einführung bezahlbarer und einfach zu bedienender Nervenstimulatoren aber auch in der klinischen Routine.

EI-II Unterschiede in der Wirkung von Muskelrelaxantien auf verschiedene Muskeln / Muskelgruppen

Sowohl in der Literatur, als auch in der klinischen Praxis finden sich mannigfaltige Hinweise auf eine unterschiedliche Wirkung von Muskelrelaxantien auf verschiedene Muskeln / Muskelgruppen.

EI-II-1 Klinische Beispiele

Selbst wenn zur Bestimmung des Intubationszeitpunkts ein neuromuskuläres Monitoring am M. adductor pollicis durchgeführt und dessen vollständige Relaxation abgewartet wird, so finden sich dennoch in einigen Fällen erschwerte Intubationsbedingungen (104). Diese äußern sich als Husten, Pressen oder in Form von Stimmbandbewegungen. Andererseits finden sich sehr gute Intubationsbedingungen, ausreichende Dosierung des Muskelrelaxans vorausgesetzt, schon vor Erreichen einer vollständigen Paralyse der peripheren Muskulatur.

Intraoperativ zeigen sich oftmals trotz kompletter Relaxation des M. adductor pollicis eingeschränkte Operationsbedingungen, zum Teil verbunden mit einer wiederein-setzenden Spontanatmung.

EI-II-2 Beispiele aus der Literatur

Schon bald nach Einführung der Muskelrelaxantien in die anästhesiologische Praxis wurde in ersten wissenschaftlichen Arbeiten begonnen, ihre Wirkung auf verschiedene Muskeln mit Hilfe indirekter Methoden zu untersuchen.

So wurde z.B. an wachen Probanden eine nicht vollständige Muskelrelaxation mit d-Tubocurarin herbeigeführt und anschließend respiratorische Parameter (Spirometrie, endtidale CO₂-Konzentration) mit der Funktion der peripheren Muskulatur (Kraftentwicklung der Hand, Anheben des Kopfes) verglichen (61, 63, 87, 134, 157). Hierbei zeigte die respiratorische im Vergleich zur peripheren Muskulatur gegenüber Muskelrelaxantien eine verminderte Empfindlichkeit.

Eine differenziertere Untersuchung einzelner Muskeln erforderte neue Untersuchungs- und Stimulationsmethoden, die erst im Verlauf der achtziger Jahre zur Verfügung standen. Sowohl elektromyographische (EMG) als auch mechanomyographische Methoden fanden hierbei Verwendung.

Für die Untersuchung des Diaphragmas wurden Oberflächen EMG's (32, 34, 104, 132), aber auch Messungen der transdiaphragmalen Druckdifferenzen (23, 24, 29, 105, 132) verwendet. Ein Monitoring des Larynx erfolgte mit Hilfe von Druckmessungen auf Stimmbandebene (38, 56, 108, 110, 167).

Die hierbei gewonnenen Daten zeigten, daß nach Verabreichung verschiedener Muskelrelaxantien Diaphragma und Larynx im Vergleich zur peripheren Muskulatur eine geringere Empfindlichkeit aufwiesen. Außerdem trat die Paralyse an Diaphragma und Larynx schneller ein und hielt kürzer an als an der peripheren Muskulatur (23, 24, 34, 39, 104). Es finden sich aber auch Arbeiten, die diese Unterschiede nicht in gleicher Weise nachvollziehen konnten (32, 167).

Die Bewertung der diversen Untersuchungen wird zudem erschwert, da wie oben erwähnt sowohl elektromyographische als auch mechanomyographische Methoden Anwendung finden und deren Gleichwertigkeit stillschweigend vorausgesetzt wird. Für die Vergleichbarkeit von Elektromyographie und Mechanomyographie liegen aber schon für die Muskulatur der Hand unterschiedliche Daten vor. Während Dhonneur et al keinen Unterschied zwischen Elektromyographie und Mechanomyographie nach Gabe von Muskelrelaxantien fanden (26), zeigten andere Untersuchungen, daß sich aus den elektromyographisch gewonnen Daten eine geringere Blockadetiefe ergab als aus den mechanomyographischen (53, 92, 95) . Eine Vergleichbarkeit beider Methoden auch an anderen Muskeln bleibt also fraglich (30, 38).

EI-II-3 Offene Fragen

Für den Anästhesisten ist die Kenntnis der Wirkung von Muskelrelaxantien auf die respiratorische Muskulatur von essentieller Bedeutung. Diaphragma und Larynx sind hierbei von besonderem Interesse. Ihre Relaxation und die folgende neuromuskuläre Erholung haben entscheidenden Einfluß auf die Intubation, die operativen Bedingungen und die Rückkehr einer suffizienten Spontanatmung mit wiederhergestellten Schutzreflexen. Unerkannte Restwirkungen der Muskelrelaxantien können außerdem die pulmonale Funktion postoperativ erheblich beeinträchtigen (47)

Die in der klinischen Routine zur Verfügung stehende Überwachung des M. adductor pollicis läßt leider nur unzureichende Schlüsse auf die Funktion der respiratorischen Muskulatur zu. Bisherige Untersuchungen vergleichen meist entweder das Diaphragma oder den Larynx mit der peripheren

Referenzmuskulatur. Mit ein Grund hierfür mag in der problembehafteten Notwendigkeit einer gleichzeitigen transkutanen Stimulation der Nn. phrenici und laryngeus recurrentes liegen, die zu einer Beeinflussung der Signale der laryngealen Muskulatur führen kann. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird zusätzlich erschwert, da sowohl elektomyographische als auch mechanomyographische Methoden verwendet werden, deren Äquivalenz in der Literatur unterschiedlich bewertet wird (97).

So ermöglichen bisherige Studien nur mit erheblichen Einschränkungen Aussagen über die relativen Empfindlichkeiten und den zeitlichen Verlauf der neuromuskulären Blockade an Diaphragma, Larynx und peripherer Muskulatur (77).

Untersuchungen, die simultan alle drei Muskelgruppen erfassen, sind nur mit erheblich invasiven Methoden möglich, die sich beim Menschen von selbst verbieten. Im Tierversuch jedoch ist eine simultane Untersuchung aller drei Muskelgruppen mit invasiven Meßmethoden zu verwirklichen.

Für die Untersuchung von Muskelrelaxantien gilt die mit Chloralose anaesthesierte Katze als klassisches Modell. Eine Übertragbarkeit der gewonnenen Daten auf den Menschen ist bei diesem Modell für die zeitlichen Parameter jedoch nicht möglich (119, 120, 121). Eine Alternative zur Katze stellt das Schwein dar. Es zeigt für Vecuronium, Pancuronium, Succinylcholin und ORG 6368 hinsichtlich relativer Wirkstärke, zeitlichem Blockadeverlauf und kardiozirkulatorischer Nebenwirkungen eine gute Übereinstimmung mit dem Menschen. Schwein und Mensch zeigen darüber hinaus auch Parallelen in Bezug auf Aufnahme, Metabolismus und Speicherung von Muskelrelaxantien (117, 118).

EI-III Ziele der vorliegenden Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, die Wirkung der Muskelrelaxantien Vecuronium und Pancuronium auf anästhesierelevante Muskeln zu untersuchen.

Am Göttinger Zwergschwein wurden mit Hilfe elektromyographischer und mechanomyographischer Ableitmethoden simultan das Diaphragma, die intrinsische laryngeale Muskulatur und der M. flexor digitorum als peripherer Referenzmuskel untersucht. Nach Ermittlung der individuellen $ED_{90_{FLEX}}$ eines jeden Tieres wurden an allen drei Muskelgruppen nach Gabe dieser Dosis die pharmakodynamischen Parameter Wirkstärke, Anschlagszeit, Wirkdauer 25, Erholungsindex und Wirkdauer 90 für jede Ableitmethode bestimmt ($ED_{90_{FLEX}}$ = diejenige Dosis eines Muskelrelaxans, die am M. flexor digitorum zu einer Minderung der Kontraktionskraft um 90 % führt).

Die Untersuchung sollte klären, ob es Unterschiede zwischen den Muskeln gibt, inwiefern Unterschiede zwischen den Ableitmethoden bestehen und inwieweit sich die beiden Muskelrelaxantien voneinander unterscheiden.

M METHODIK

Die vorliegenden Versuche wurden im Rahmen eines umfassenderen Forschungsvorhabens der Klinik für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin der Universität Tübingen durchgeführt (16). Die sich hieraus ergebenden Konsequenzen für die Methodik und insbesondere die statistische Auswertung werden in den jeweiligen Unterkapiteln behandelt.

Entsprechend §8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes wurden die Vorversuche und die Versuche des Gesamtvorhabens vom Regierungspräsidium Tübingen genehmigt (Aktenzeichen 37-9552).

Die Vorversuche waren ein Teil des oben beschriebenen Forschungsvorhabens und werden dort eingehend beschrieben (16).

Der Versuchsablauf gliederte sich in vier Teilabschnitte:

- I Untersuchung, Vorbereitung und Kalibration der Meßaufnehmer
- II Operative Präparation und Installation der Meßaufnehmer
- III Meßphase
- IV Auswertung und Statistik

M-I Meßaufnehmer: Untersuchung, Vorbereitung und Kalibration

Die Beschreibung der zur Verarbeitung und Registrierung der Meßaufnehmersignale benutzten Geräte erfolgt in Abschnitt M-I-3.

M-I-1 Mechanomyographie

M-I-1.1 Musculus flexor digitorum

Die Mechanomyographie am M. flexor digitorum erfolgte in Form einer isometrischen Kraftmessung. Als Meßaufnehmer diente ein Universalkraftmesser, der einen mit vier Dehnungsmeßstreifen beklebten, federnden Biegestab enthielt. Nachdem die Vorversuche ergeben hatten, daß der M. flexor digitorum unter supramaximaler Stimulation eine Kraft von bis zu neun Newton entwickeln konnte, fiel die Wahl auf ein Modell mit einem Meßbereich von ± 10 N, bei einem zurückgelegten Weg von ± 1 mm (Force-Displacement Transducer K1000, Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten). Die Meßempfindlichkeit betrug $3 \mu\text{V/g-Kraft/V}$, die Eigenfrequenz 400 Hz.

Vor jedem Versuch wurde der Biegestab kalibriert und seine Meßgenauigkeit untersucht. Hierzu wurde zuerst an den in einer Halterung fixierten Meßaufnehmer ein Gewicht von 1 N angehängt und eine Kalibration vorgenommen. Der Biegestab wurde nun mit verschiedenen Gewichten (0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,8; 1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10 N) belastet (Abb. 1.).

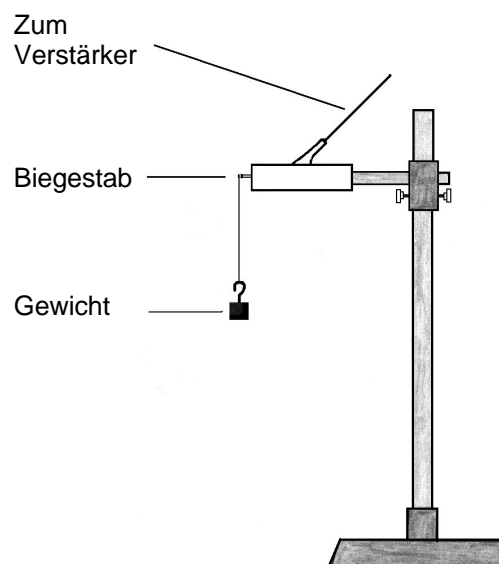


Abb. 1: Versuchsaufbau zur Bestimmung der Meß-Linearität des Biegestabs

Anschließend wurde die Korrelation zwischen einwirkender und gemessener Kraft über eine lineare Regressionsanalyse bestimmt (145, 160). Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r diente hierbei als Maß für die Linearität des Meßverhaltens.

M-I-1.2 Diaphragma

Für die Mechanomyographie am Diaphragma wurde ein implantierbarer Kraftmesser verwendet (Implantable Force Transducer, Star Type, Model F-12IS-3, Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten). Dieser bestand aus vier in Silikon gegossenen Dehnungsmeßstreifen auf einer Fläche von 8x12 mm und wird im folgenden der Einfachheit halber als Dehnungsmeßstreifen bezeichnet. Seine weiche und biegsame Struktur ermöglicht die Anpassung auch an gekrümmte Oberflächen. Die in den Vorversuchen ermittelten maximalen Kräfte eines Muskelbündels des Diaphragmas von 0,6 N lagen innerhalb des Meßbereichs des verwendeten Aufnehmers (0-4 N). Die vom Hersteller angegebene Eigenfrequenz beträgt 400 Hz, der Meßfehler weniger als fünf Prozent.

Vor jedem Versuch wurde der Kraftaufnehmer kalibriert und seine Meßgenauigkeit überprüft. Die Vorgehensweise orientierte sich hierbei an den Vorgaben des Herstellers (Versuchsaufbau s. Abb. 2).

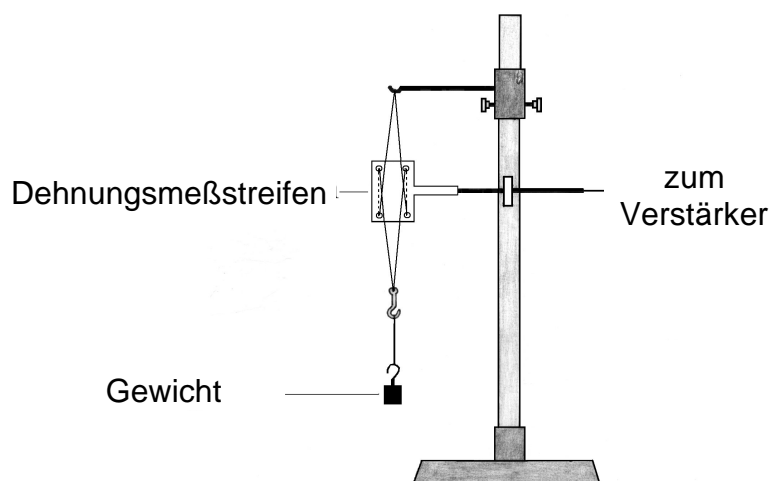


Abb.2: Versuchsaufbau zur Bestimmung der Meß-Linearität des Dehnungsmeßstreifens

Die Kalibration erfolgte mit einem angehängten Gewicht von 0,2 N, zur Bestimmung der Linearität des Meßverhaltens dienten Gewichte von 0,01-0,02-0,05-0,1-0,2-0,3-0,4-0,6-0,8-1,0 N. Die Korrelation zwischen einwirkender und gemessener Kraft wurde mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse ermittelt.

M-I-1.3 Larynx

Für die Erfassung der im Larynx-cavum durch Stimmbandbewegungen nach Stimulation des Nervus recurrens (s. M-II-3.3) entstehenden Kräfte wurde ein eigenes Meßsystem in Zusammenarbeit mit der Firma W. Rüschi AG, Waiblingen, entwickelt und anschließend zehn Exemplare gefertigt. Grundlage für diese Eigenentwicklung waren die Arbeiten von Donati et al (38). Er hatte den Blockungsballon eines Endotrachealtubus auf Stimmbandebene plziert und die bei Stimmbandbewegungen im Ballon entstehenden Druckänderungen zur Mechanomyographie verwendet.

Ziel der Entwicklung war es, ein System zu konstruieren, das zuverlässig im Larynx fixiert werden kann, für die Messung einseitiger Stimmbandbewegungen geeignet ist und als flüssigkeitsgefülltes System mit klinisch gebräuchlichen Druckaufnehmern kombinierbar ist. Neben diesen grundsätzlichen Eigenschaften sollte das Druckmeßsystem folgende Anforderungen erfüllen:

- Das Meßsystem sollte in der Lage sein, im oberen Meßbereich Kräfte zu messen, die bis zu 30% über den in den Vorversuchen gemessenen maximalen Stimmbandkräften (3N) liegen; d.h. Kräfte bis 4 N sollten linear wiedergegeben werden.
- Das lineare Meßverhalten sollte bis in einen Meßbereich von 0,01N, entsprechend 0,5-1% der zu erwartenden Maximalkräfte erhalten bleiben.
- Die Eigenfrequenz des Druckmeßsystems sollte deutlich über der oberen Grenzfrequenz der zu messenden Signale liegen, um eine Beeinflussung der Messungen durch Resonanzphänomene zu vermeiden.

Das Meßsystem (Abb. 3) bestand aus einem ca. 5 cm langen PVC-Hohlzylinder mit einem Außendurchmesser von ca. 1,1 cm. Jeweils zwei Ösen an beiden Enden des Zylinders ermöglichten die Fixierung im Larynx bzw. in der Trachea. Auf diese Grundröhre wurde eine Polyurethan-Membran so aufgeklebt, daß ein länglicher kuppelförmiger Ballon mit einer Grundfläche von $1,7 \times 0,5$ cm bei einer Höhe von 0,3 cm entstand. Zur luftblasenfreien Befüllung des Ballons mit physiologischer Kochsalzlösung dienten zwei ca. 10 cm lange Leitungen, die eine kurze Strecke in der Wand des Grundzylinders verliefen, um dann in das Cavum des Ballons zu münden. Eine der beiden Leitungen trug an ihrem Ende einen Luer-Lock-Anschluß (Ableitung), die andere ein Rückschlagventil (Zuleitung). Der Luer-Lock Anschluß wurde über eine 90 cm lange PVC Leitung (MX 546RD, Cardionova, Düsseldorf) mit einem kalibrierten Druckwandler-System (Typ 095072, Cardionova, Düsseldorf) verbunden. Der eigenentwickelte Meßaufnehmer wird im folgenden als Druckmeßsystem (DMS) bezeichnet.

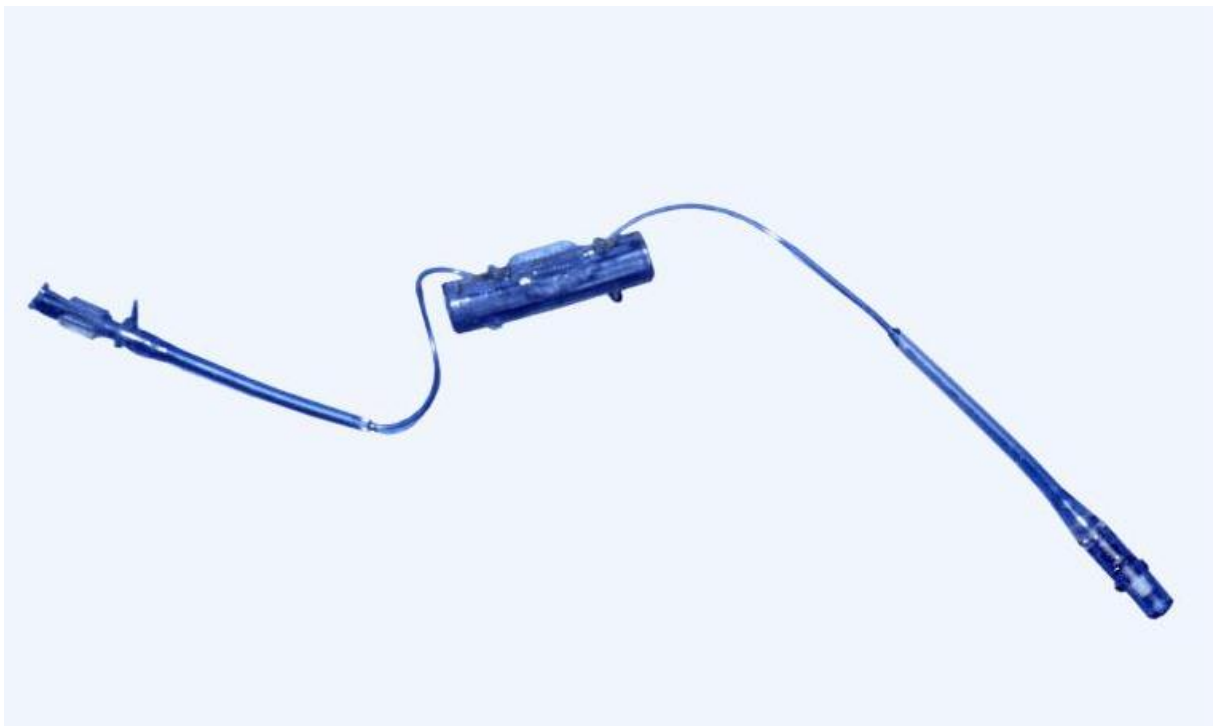


Abb. 3: Druckmeßsystem zur Mechanomyographie im Larynxcavum

M-I-1.3.1 Untersuchung der physikalischen Eigenschaften des DMS

M-I-1.3.1.1 Linearität

Diese Messungen sollten zeigen, inwieweit ein linearer Zusammenhang besteht zwischen den auf das DMS ausgeübten Kräften und den dabei gemessenen Druckanstiegen im System. Gleichzeitig sollten die Auswirkungen verschiedener Basisdrücke im System auf die Linearität des Meßverhaltens überprüft werden. Die Beibehaltung eines einmal eingestellten Basisdrucks während der *in vitro* Versuche diente als Maß für die Dichtigkeit des Gesamtsystems (DMS + Zuleitung + Druckwandler).

Für die Messungen wurde das Druckmeßsystem auf der horizontalen Stange eines Laborgestells befestigt (Abb. 4). Nachdem der nach oben zeigende Ballon blasenfrei befüllt war, wurde er über eine PVC-Leitung mit dem Druckwandler verbunden.

Das an den Druckwandler angeschlossene Druckspülsystem (Accu Flush, Cardionova, Düsseldorf) ermöglichte einerseits die Einstellung verschiedener Basisdrücke im System, konnte aber andererseits während der Messungen über einen Dreiwegehahn vom Druckwandler und dem mit ihm verbundenen DMS getrennt werden. Die Weiterverarbeitung und Registrierung der Signale des Druckwandlers erfolgte wie in Abschnitt M-I-3 beschrieben.

Nach Einstellen der jeweiligen Basisdruckstufe (20-40-60-80-100-120 mmHg) wurden mittels eines über den Ballon gelegten Stoffbandes und der daran befestigten Gewichte (0,02-0,05-0,1-0,2-0,3-0,4-0,6-0,8-1,0-1,5-2,0-2,5-3,0-4,0 N) verschiedene, auf das DMS einwirkende Kräfte erzeugt und die resultierenden Druckanstiege im System gemessen. Die gewählte Abstufung der Gewichte sollte mit entsprechenden Zwischenstufen sowohl die maximale Kraftentwicklung der Stimmbandadduktoren, als auch die nur noch minimalen Kräfte nach einer ausgeprägten submaximalen Muskelrelaxation simulieren. Aus den Ergebnissen wurden für jede Basisdruckstufe Kraft-Druckanstiegskurven erstellt und über eine lineare Regressionsanalyse der Pearson'sche Korrelationskoeffizient bestimmt.

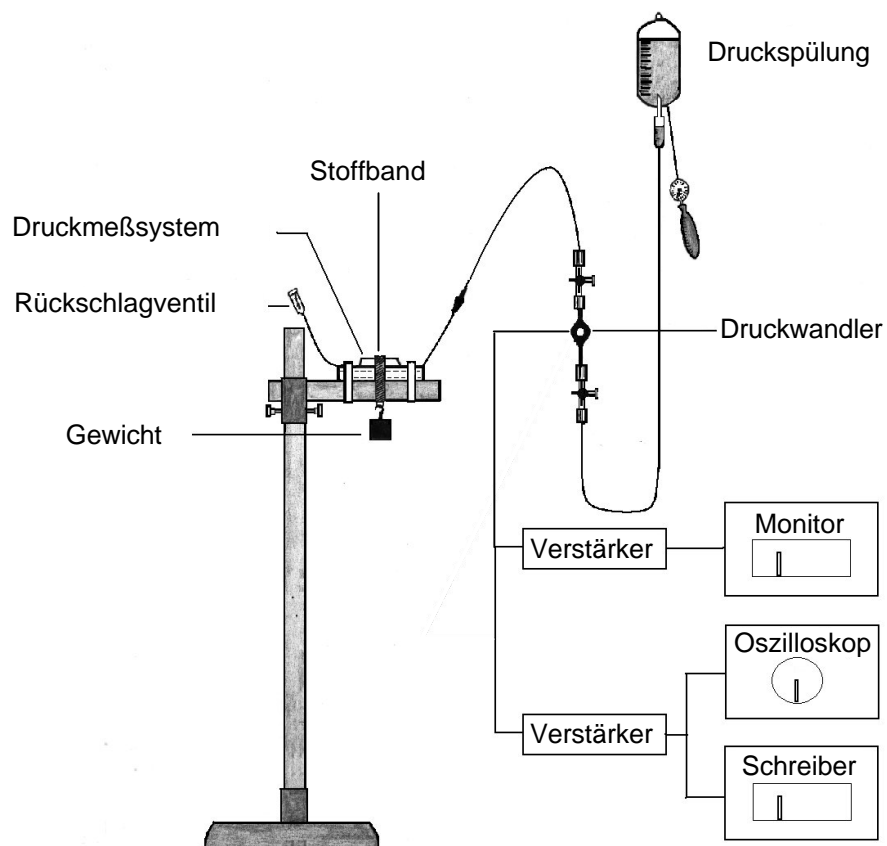


Abb. 4: Versuchsaufbau für die Linearitätsmessungen am DMS

M-I-1.3.1.2 Eigenfrequenz

In der Beurteilung eines Meßaufnehmers spielt seine Eigenfrequenz eine große Rolle, da es bei einer Annäherung der Frequenz f_S des zu messenden Signals an die Eigenfrequenz f_E des Meßaufnehmers zu Resonanzphänomenen kommt. Ein komplexes Signal wie die Kontraktion eines Muskels besteht oftmals aus mehreren Einzelschwingungen mit unterschiedlichen Frequenzen. Entscheidend für die Untersuchung von geeigneten Meßaufnehmern ist hierbei die höchste Teilfrequenz f_{SM} eines Signals. Sie kann mit entsprechend großem mathematischen Aufwand über eine schnelle Fourier-Analyse ermittelt werden, aber auch näherungsweise, indem der Signalanstieg mit einer geeigneten Sinusschwingung zur Deckung gebracht wird und f_{SM} so bestimmt werden kann (43).

Ist $f_{SM} < f_E$, so werden bei Annäherung von f_{SM} an f_E die Amplituden der zu messenden Signale zu hoch bestimmt (Amplitudenüberhöhung), wobei das Ausmaß der Amplitudenüberhöhung vom Dämpfungsverhalten des Meßaufnehmers abhängig ist.

Ist $f_{SM} > f_E$, so nehmen die gemessenen Amplituden hingegen deutlich ab. Darüber hinaus kommt es für $f_{SM} \geq f_E$ zu Phasenverschiebungen zwischen dem zu messenden und dem vom Meßaufnehmer registrierten Signal.

Amplitudenveränderungen durch Resonanzphänomene des Meßaufnehmers, aber auch Phasenverschiebungen zwischen zu messendem und gemessenem Signal können zu einer erheblichen Verfälschung der durch einen Messaufnehmer gewonnenen Daten führen und müssen deshalb vermieden werden.

Amplitudenüberhöhung und Phasenverschiebung wurden im unten beschriebenen Versuchsaufbau aber dazu genutzt, die Eigenfrequenz des DMS zu bestimmen. Ziel war es, das Resonanzverhalten des DMS unter der Einwirkung verschiedener Kräfte zu untersuchen.

Hierbei diente ein handelsüblicher Lautsprecher (8 Ohm, 1,6W) als anregendes System. In die Mitte der Lautsprechermembran wurde ein aus Draht gelöteter Metallkegel geklebt, der die Signale des Lautsprechers auf den Ballon des DMS übertragen sollte. Lautsprecher und DMS wurden in einer Halterung fixiert, die es ermöglichte, das DMS waagrecht über dem Lautsprecher auszurichten und es gleichzeitig stufenlos in der Höhe zu verstellen (Abb. 5). Diese Halterung verhinderte zugleich Relativbewegungen zwischen dem DMS und dem Lautsprecher. Das DMS wurde so plziert, daß in Ruhestellung der Metallkegel und der Ballon gerade Kontakt hatten. Ein fest mit dem Metallkegel verbundener Bewegungsaufnehmer (B40, Typ 373, Hugo Sachs Elektronik, March) registrierte die tatsächlichen Bewegungen des Systems Lautsprecher / Metallkegel. Das Signal des Bewegungsaufnehmers wird im Folgenden als Meßsignal bezeichnet.

Das DMS wurde mit physiologischer Kochsalzlösung befüllt und ein Basisdruck von 60 mmHg eingestellt. Dieser hatte sich nach den Linearitätsmessungen (s. M- I-1.3.1.1) als idealer Basisdruck erwiesen.

Die Signale des an das DMS angeschlossenen Druckwandlers (DMS-Signale) wurden, ebenso wie die Meßsignale verstärkt und synchron sowohl auf einem Oszilloskop als auch auf einem Schreiber registriert.

Die Steuerung des Lautsprechers erfolgte über einen Frequenzgenerator (Type FG2, Hugo Sachs Elektronik, March-Hugstetten) mittels eines regelbaren Gleichspannungs-Leistungsverstärkers. Die gewählte Anordnung ermöglichte es, Meßsignale verschiedener Intensität (Kraft) und Frequenz zu erzeugen. Das erzeugte Meßsignal hatte die Form einer Sinushalbwellen, deren Tiefpunkt auf Null gesetzt wurde (Lautsprecher in Ausgangsposition). Die gewählte Signalform entspricht näherungsweise der Anstiegsphase einer Muskelkontraktion.

Die Bestimmung der Frequenz f_M des Meßsignals erfolgte hierbei nicht durch Ablesen der Frequenzeinstellung am Frequenzgenerator, sondern wurde aus der Anstiegszeit a des Meßsignals ($f_M = \frac{1}{2} a$) berechnet, um Fehler durch Frequenzgangsabweichungen des atypisch belasteten Lautsprechers zu vermeiden.

Die zeitgerechte Registrierung von Meßsignal und DMS-Signal wurde durch eine Triggerleitung zwischen dem Frequenzgenerator und den aufzeichnenden Geräten sichergestellt.

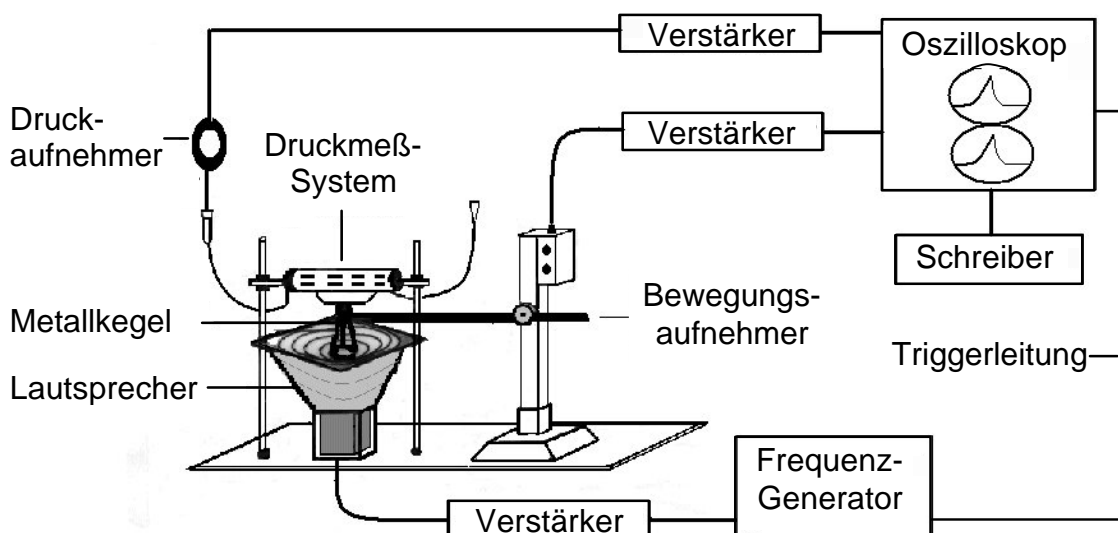


Abb. 5: Versuchsaufbau für die Bestimmung der Eigenfrequenz des DMS

Versuchsablauf:

Wie schon oben erwähnt, sollte das Frequenzverhalten des DMS unter Einwirkung verschieden großer Kräfte untersucht werden. Die hierbei verwendeten vier 'Kraftstufen' wurden so gewählt, daß sie der vollen Kraft der Stimmbandadduktoren (3N) bzw. einer 50-, 75- und 90%igen Minderung derselben entsprachen, analog zu verschiedenen Relaxationsgraden der Larynxmuskulatur.

Aus diesem Grund wurden zuerst unter einer fixen Meßsignalfrequenz von 1 Hz diejenigen Einstellungen (Kraftstufen) am Gleichspannungs-Leistungsverstärker ermittelt, die im DMS zu Druckanstiegen von 80, 40, 20 und 8 mmHg führten. Diese Druckanstiege im DMS waren zuvor aus den Kraft-Druckanstiegskurven (s. M-I-1.3.1.1) ermittelt worden und entsprachen Kräften von 3, 1,5, 0,75 und 0,3 N.

Nach Einstellung der jeweiligen Kraftstufe am Verstärker wurde nun die Frequenz f_M des Meßsignals moduliert (1-2-5-10-15-20-30-35-40-45-50 Hz) und zeitgleich das DMS-Signal aufgezeichnet.

Innerhalb jeder Kraftstufe wurde nun ermittelt, ob und wie sich die Amplituden der DMS-Signale unter den verschiedenen Frequenzen f_M des Meßsignals veränderten. Außerdem wurde geprüft, inwieweit das Verhältnis der vier, auf den jeweils vier Kraftstufen einer Frequenzeinstellung beruhenden Amplituden der DMS-Signale frequenzabhängig war. Die Phasenverschiebung φ wurde gegebenenfalls aus dem zeitlichen Abstand Δt der Maxima des Meß- und des DMS-Signals nach der Gleichung $\varphi = (\Delta t * 2\pi) / 2a$ (a = Anstiegszeit des Meßsignals) bestimmt.

Erreichte die Amplitude des DMS-Signals bei einer bestimmten Frequenz f_M innerhalb einer Kraftstufe ihr Maximum, so war f_M gleich der Eigenfrequenz f_E des DMS.

Nach Abschluß der oben genannten Messungen wurde das DMS jeweils auf 0,5 N kalibriert.

M-1-2 Elektromyographie

Die Ableitung der EMG-Aktionspotentiale des M. flexor digitorum und des M. vocalis (als Vertreter der Muskulatur des Larynx) erfolgte mit Hilfe sogenannter 'hooked wire'- Elektroden (89). Sie ermöglichten eine bipolare Ableitung der EMG-Signale und wurden nach einer von Basmajian und Stecko beschriebenen Methode (7) aus Manganindrähten (Manganin-Präzisionswiderstandsdraht, Isofil-Drahtwerk GmbH, Dillenburg) selbst hergestellt.

Am Diaphragma fanden Klemmelektroden aus poliertem rostfreiem Stahldraht (\varnothing 0,5 mm) der Firma Hugo Sachs Elektronik KG, March-Hugstetten Verwendung.

M-I-3 Verstärkung, Verarbeitung und Registrierung der mechanomyo- und elektromyographischen Signale

Eine modular aufgebaute Gerätekombination (PLUGSYS Basic System Case, Hugo Sachs Elektronik KG, March-Hugstetten) ermöglichte die Verstärkung und Verarbeitung der gemessenen Signale. Die Verstärkereinheit diente mit ihrem Erdungsanschluß darüber hinaus der gemeinsamen Erdung aller bei den Versuchen verwendeten elektrischen Geräte, wodurch sich der Einsatz zusätzlicher Filter, die eventuell zu Veränderungen der Meßsignale geführt hätten (90), erübrigte.

Für die mechanomyographischen Signale wurden Spannungsbrückenverstärker (DC-Bridge Amplifier Module, Type 660) verwendet. Filter begrenzten den Meßbereich auf 0,1 – 3kHz, um eventuelle Störeinflüsse zu eliminieren.

Die elektromyographischen Signale wurden an einen EMG-Koppler (EMG-Coupler Typ 573) geleitet, der eine Vor- / Endverstärker-Kombination darstellte. Die Filtereinstellungen am Vorverstärker erlaubten Signalfrequenzen zwischen 20 Hz und 2 kHz, am Endverstärker fand sich eine Begrenzung der

Signalfrequenz nach unten auf 100 Hz. Die gewählten Filtereinstellungen orientierten sich an den Vorgaben des Herstellers.

Für die Registrierung und Auswertung der Signale wurde ein 2-Kanal-Speicher-Oszilloskop mit angeschlossenem Printer (Hameg Oscilloscope HM 205-3, Graphic-Printer HM8148-2, Hameg GmbH, Frankfurt am Main) und ein für die Aufzeichnung schneller Signale (bis 10 kHz) geeigneter 8-Kanal-Thermoschreiber (Thermal Arraycorder WR 7700, Graphtec Corporation, Tokyo, Japan) verwendet. Die Oszilloskop-Signale dienten hierbei als Hilfe bei der korrekten Plazierung der Meßaufnehmer und ermöglichten eine Kontrolle der Signale im Verlauf der Messungen.

Der Thermoschreiber wurde zur simultanen Registrierung aller mechano- und elektromyographischen Signale während der pharmakologischen Messungen verwendet.

Die Auswertung der Meßprotokolle erfolgte mit Lineal und Lupe. Bei den mechanomyographischen Verfahren wurde die Amplitude des Meßsignals als direktes Korrelat zur entwickelten Kraft vermessen. Die Quantifizierung der biphasischen elektromyographischen Meßsignale hätte sowohl über die vom Meßsignal umschlossenen Flächen als auch durch die Signalamplituden erfolgen können. Für die bei den vorliegenden Versuchen geplanten Fragestellungen erwies sich die Messung der Gesamtamplitude des Meßsignals als geeignete Methode (50, 51, 64, 137), zumal sie auch einer manuellen Auswertung zugänglich war.

M-II Operative Präparation und Installation der Meßaufnehmer

M-II-1 Versuchstiere

Für die vorliegende Untersuchung wurden zwanzig Göttinger Zwergschweine verwendet. Das Göttinger Zwergschwein ist eine Kreuzung aus dem Minnesota Miniature Pig, dem deutschen Hausschwein und dem vietnamesischen Hängebauchschwein (68, 151).

Die Gesamtzahl der im umfassenderen Forschungsvorhaben verwendeten Tiere betrug 65: 15 für Vorversuche zur Methodenentwicklung und deren Standardisierung, 50 für die eigentlichen Versuche. Die Zuteilung der Tiere zu den einzelnen Gruppen wird in M-IV-3 beschrieben.

M-II-1.1 Versuchstierhaltung

Nach Lieferung durch das Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen wurden die Tiere im Versuchstierstall der Universität Tübingen gehalten. Die Tiere erhielten eine standardisierte Nahrung und Flüssigkeitszufuhr nach Bedarf, was neben den Quarantänebedingungen für vergleichbare Ausgangsvoraussetzungen bei allen Tieren sorgte.

Vor den Versuchen wurde eine 24 stündige Nahrungskarenz bei freier Flüssigkeitszufuhr eingehalten.

M-II-2 Anästhesie

M-II-2.1 Prämedikation

Die Prämedikation erfolgte intramuskulär in die Glutäal- oder Nackenmuskulatur. Verwendet wurden 150 mg Ketamin (Ketanest^R, Parker Davis GmbH, Berlin), 160 mg Azaperon (Stresnil^R, Janssen GmbH, Neuss), 2 mg Flunitrazepam (Rohypnol^R, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen) und 0,5 mg Atropin (B.Braun Melsungen AG, Melsungen) (10).

Die nach Wirkungseintritt schlafenden Tiere wurden anschließend in den Tier-OP verbracht und dort gewogen.

M-II-2.2 Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung

Nach erfolgter Rückenlagerung wurde eine Ohrvene kanüliert (20 G Insyte^R, Becton-Dickinson GmbH, Heidelberg) und Blut zur laborchemischen Bestimmung abgenommen. Die Narkoseeinleitung erfolgte mittels intravenöser Bolusgabe von 0,1 mg Fentanyl (Fentanyl-Janssen^R, Janssen-Cilag GmbH, Neuss) und 20-40 mg Methohexital (Brevimytal^R, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg). Bei erhaltener Spontanatmung erfolgte die direkte Laryngoskopie mit Hilfe eines 20 cm langen geraden Laryngoskopspatels nach Wisconsin-Foregger. Unter Sicht wurde nun ein HI-LO Jet^R-Endotrachealtubus mit einem Innendurchmesser von sechs Millimetern (Mallinckrodt Laboratories, Athlone, Ireland) eingeführt. Auskultation und Kapnometrie bestätigten die korrekte endotracheale Lage. Eine oral gelegte Magen-sonde (Ch 14, Sherwood Medical, Tullamore, Ireland) diente der kontinuierlichen Ableitung von Magensaft.

Die Narkose wurde als TIVA (totale intravenöse Anaesthesie) fortgeführt. Verwendung fanden hierbei Fentanyl (10 µg/kgKG/h) und Methohexital (5 mg/kgKG/h). In Situationen, die eine Vertiefung der Narkose erforderten, wurden zusätzliche Fentanylboli (0,05-0,1 mg) verabreicht. Ziel der sich an den hämodynamischen Parametern Herzfrequenz und Blutdruck orientierenden Narkoseführung war es, diese im Bereich von +30% bis -20% der Ausgangswerte konstant zu halten.

M-II-2.3 Beatmung

Vorversuche hatten gezeigt, daß eine konventionelle volumenkontrollierte Beatmung mit einem gebräuchlichen Respirator die Messungen am Diaphragma erheblich störten, deshalb erfolgte die Beatmung während der Versuche als Hochfrequenz-Jet-Beatmung. Diese war mit ihren auf ein

Minimum reduzierten Zwerchfellbewegungen Voraussetzung für eine störungsarme Messung am Diaphragma.

Als Beatmungsgerät wurde ein Hochfrequenz-Jet-Ventilator der Firma Hoyer (HF-Ventilator 8303) mit kontinuierlicher Überwachung des mittleren Atemwegsdrucks gewählt. Die Einhaltung der Zielgrößen der Beatmung (arterieller $pO_2 > 80\text{mmHg}$, arterieller $pCO_2 36-45\text{ mmHG}$) wurde regelmäßig durch die Abnahme arterieller Blutgasanalysen (s. Punkt M-II- 2.5) kontrolliert. Die Einstellungen am Respirator, d.h. Atemfrequenz (150 Impulse/Min.), Betriebsdruck (ca. 2bar), Inspirationszeit (30%) und Sauerstoffkonzentration wurden bei Bedarf angepasst.

Die Anwärmung und Befeuchtung der Atemgase im Zuführungsschlauch übernahm ein integriertes Heiz-und Befeuchtersystem.

M-II-2.4 Überwachung der Herz-und Kreislauffunktion

Für das hämodynamische Monitoring wurde ein klinisch gebräuchliches System der Firma Hewlett Packard eingesetzt. Die Echtzeitüberwachung erfolgte mittels eines

MERLIN-Systems mit den dazugehörigen Messmodulen (Monitor-Typ HP M1094 B, 2 × Druck M 1006A, EKG/resp T M 1002 A). Zur Speicherung der Daten wurde ein MARS-System (Monitor-Typ HP D 1182 B) verwendet.

Die Ableitung des Oberflächen-EKG's (II nach Einthoven) erfolgte kontinuierlich über Klebeelektroden (Red Dot, 3M Health Care, Borken).

Für die invasive Messung des arteriellen Blutdrucks wurde ein Katheter (20 G, Insyte^R, Becton-Dickinson GmbH, Heidelberg) in die A. femoralis dextra eingeführt. Die Erfassung des zentralen Venendrucks ermöglichte ein über die V. jugularis interna in die V. cava superior vorgeschobener Dreilumenkatheter (DeltacathTM, Becton-Dickinson GmbH Heidelberg).

Die über Spülsysteme (Accu FlushTM, Cardionova, Düsseldorf) mit den intravasalen Kathetern verbundenen Druckaufnehmer (Typ 095072, Cardionova, Düsseldorf) lieferten ihre Daten an die entsprechenden Messmodule des Monitorsystems.

M-II-2.5 Blutgase und Säurebasenstatus

Aus heparinisiertem arteriellem Blut wurden O₂-Partialdruck, CO₂-Partialdruck, pH-Wert, Standardbicarbonat und Standard-Basenüberschuß bestimmt (ABL 3 Autoanalyser, Radiometer, Kopenhagen, DK).

Die Bestimmung der Elektrolyte Natrium, Kalium und ionisiertes Calcium erfolgte ebenfalls aus heparinisiertem arteriellem Blut (Ionometer EF-HK, Fresenius AG, Bad Homburg).

M-II-2.6 Temperaturkontrolle und -aufrechterhaltung

Der Einhaltung konstanter Temperaturen sowohl zentral als auch an den einzelnen Messorten wurde besondere Beachtung geschenkt, um eine Beeinflussung der Messungen durch größere Temperaturabweichungen auszuschließen.

Der kontinuierlichen Kontrolle der Körperkerntemperatur dienten subphrenisch und rektal eingebrachte Temperatursonden (Modul Temp M 1029, Hewlett Packard, Böblingen).

Außerdem wurden vor und nach jeder pharmakologischen Meßphase mittels Kontaktthermometer (Digital, Paul Hartmann AG, Heidenheim) die lokalen Temperaturen subkutan im Bereich des M. flexor digitorum und am Larynx gemessen.

Zu den temperaturerhaltenden/-regulierenden Maßnahmen zählten die Lagerung der Tiere auf einer Wärmematte (Thermocontrol, Maquet, Rastatt), der Einsatz eines Infusionswärmers (Asto^R, IVAC Corporation, San Diego, USA), die Anwärmung der Atemgase, eine Raumtemperatur von 25°C und die Verwendung einer Wärmelampe, die für konstante Oberflächentemperaturen besonders im Bereich des auskühlungsgefährdeten M.flexor digitorum sorgte.

M-II-2.7 Flüssigkeitshaushalt

Zur Deckung des Erhaltungsbedarfs und als Ersatz der intraoperativ entstehenden Flüssigkeitsverluste erfolgte die Gabe einer Vollelektrolytlösung (Sterofundin^RB. Braun Melsungen AG, Melsungen). Die Infusionsrate bewegte

sich, abhängig von den operativen Maßnahmen im Bereich von 7-15 ml/kgKG/h. Bei Bedarf wurde zusätzlich eine Gelatine-Lösung (Hämaccel^R 35, Behringwerke AG, Marburg) als Volumenersatz infundiert. Die Maximaldosis betrug hierbei 40 ml/kgKG.

Zur Kontrolle der Ausfuhr wurde während der Laparotomie ein Blasenkatheter (Cystofix CH10, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) direkt unter Sicht in die Blase eingeführt. Auf eine transurethrale Katheterisierung wurde aufgrund der besonders beim Eber schwierigen anatomischen Verhältnisse verzichtet.

Um die oftmals während der Versuche entstehenden intraabdominellen Flüssigkeitsverluste zu drainieren und zu bilanzieren, erfolgte ebenfalls im Rahmen der Laparotomie die Anlage einer subphrenischen Drainage, die mit einer Vakuum-Pumpe verbunden wurde.

Die stündlich durchgeführte Bilanzierung umfasste die Urinproduktion, die über die Magensonde erfasste gastrale Sekretion und die Flüssigkeitsverluste über die subphrenische Drainage.

M-II-3 Präparation

M-II-3.1 Vorbereitungen

Nach Ende der Narkoseeinleitung wurden die Tiere rasiert (Thorax, Abdomen, Hals und rechter Vorderlauf) und anschließend mittels elastischer Binden an allen vier Extremitäten in Rückenlage fixiert. Die Hautdesinfektion, wie auch die Vorgehensweisen und Abläufe entsprachen der gängigen chirurgischen Praxis. Zugangswege und Präparation erfolgten angelehnt an die veterinärmedizinische Literatur unter Berücksichtigung der in den Vorversuchen gemachten Erfahrungen (47, 120, 132).

M-II-3.2 Präparation der A. femoralis dextra

Nach Lokalisation der in der Leistenregion gut tastbaren A. femoralis dextra erfolgte im Gefäßverlauf eine 3-4 cm lange Hautinzision. Das freigelgte Gefäß wurde distal und proximal angeschlungen und eröffnet. Der Katheter (s. M-II-2.4) konnte nun nach proximal vorgeschoben und fixiert werden.

Anschließend wurde er zwischen den lediglich adaptierenden Hautnähten nach außen abgeleitet.

M-II-3.3 Präparation der Halsregion

Der primäre Zugang zur Halsregion erfolgte über einen ungefähr zehn Zentimeter langen vom Manubrium sterni ausgehenden nach kranial gerichteten Längsschnitt mit Durchtrennung des subcutanen Fettgewebes.

Anschließend wurden die Mm. sternocephalici beidseits von ihrem sternalen Ansatz abgelöst (9, 48).

Nun folgte die Eröffnung der Gefäßnervenscheide auf der rechten Seite, um die V. jugularis interna freizulegen. Der eingeführte 3-Lumen-Katheter (s. M-II-2.4) wurde mit seiner Spitze in der V. cava superior placiert.

Der über den M. scalenus anterior ziehende N. phrenicus verläuft medial der A. axillaris zum Brusteingang. Nach teilweiser Durchtrennung der tiefen Halsmuskulatur wurde er auf der linken Halsseite unter Orientierung an den Leitstrukturen V. jugularis interna und A. axillaris auf einer Länge von zwei Zentimetern freigelegt (48, 124).

Die Präparation des N. recurrens erfolgte im Anschluß auf der rechten Seite. Er findet sich latero-dorsal der Trachea ungefähr drei Zentimeter kaudal des Larynx und wurde auf einer Länge von zwei Zentimetern dargestellt.

Nach ihrer Freilegung wurden sowohl der N. phrenicus als auch der N. recurrens von dem sie umgebenden Bindegewebe befreit. Die freipräparierten Nerven wurden in Reizelektroden passender Größe eingelegt. Hierbei handelte es sich um bipolare Plexiglas-Platin-Elektroden (Hugo Sachs Elektronik KG, March-Hugstetten). Diese bestehen aus einem verschieblichen Oberteil und einem hakenförmigen Unterteil in das entlang der Konkavität parallel zwei Platindrähte eingebettet sind. Der zu stimulierende Nerv wird in das Unterteil eingelegt und mit dem beweglichen Oberteil fixiert.

Die Platindrähte verlaufen also quer zum zu stimulierenden Nerven und umfassen diesen teilweise.

Anschließend wurden die Nerven nach zentral unterbunden, um Störimpulse von zentral während der Nervenstimulation zu verhindern (89, 117). Die die beiden Nerven umgebenden Wundhöhlen wurden mit Paraffinöl ausgefüllt, was jene einerseits vor Austrocknung schützen sollte, andererseits aber auch zur Isolation der Elektroden zum umgebenden Gewebe beitrug (89, 117).

Drei bis vier Knorpelspangen unterhalb des Ringknorpels erfolgte nun eine konventionelle Tracheotomie. Der über das Tracheostoma eingeführte und mit Nähten fixierte Endotrachealtubus ermöglichte den für die weiteren Arbeiten am Larynx notwendigen freien Zugang insbesondere auch zur Stimmbandebene.

M-II-3.4 Präparation des Larynx

Die Installation der Meßaufnehmer erforderte einen direkten Zugang zum Larynx, weshalb die Pharynxvorderwand mit einem bogenförmigen Schnitt von kranial her bis zum Kehlkopfeingang eröffnet wurde.

Zuerst erfolgte die für die Ableitung eines Elektromyogramms notwendige Implantation zweier hooked wire-Elektroden (s. M-I-2) im M. vocalis. Die Elektroden wurden hierzu in anterolateraler Richtung ca. 5-8 mm tief in den M. vocalis eingestochen. Unter Stimulation des rechten N. recurrens (zur Nervenstimulation s. M-II-3.8) konnte nun das EMG-Signal unter oszilloskopischer Kontrolle optimiert werden. Ziel war es, bei möglichst geringer Stimulationsstromstärke eine größtmögliche Signalamplitude zu erzielen und zugleich einen durch die Nervenstimulation verursachten Stimulationsartefakt zu vermeiden.

Auch die Positionierung des DMS (s. M-1.3) erfolgte unter Stimulation des N. recurrens dexter. Die Vorversuche hatten nämlich gezeigt, daß sich die Konfiguration des DMS-Signals mit der Einführtiefe des DMS in das Larynxcavum änderte. Bei optimaler Lage des DMS-Ballons, d.h. auf Höhe des rechten Stimmbands, zeigte sich ein Signal mit ausschließlich positiver Amplitude, während das Signal bei zu tiefer Plazierung im Kehlkopf biphasisch wurde. Die kontinuierliche Überwachung des EMG-Signals des M. vocalis im Verlaufe der DMS-Installation half, mögliche Dislokationen der EMG-Ableitelektroden zu erkennen bzw. zu vermeiden. War eine optimale Position für das DMS gefunden, so wurde es an seinen vier Ösen mit durchgreifenden Nähten an Larynx und Trachea befestigt. Die Abbildung 6 zeigt das Präparat eines Versuchstier-Kehlkopfes mit eingelegtem DMS.

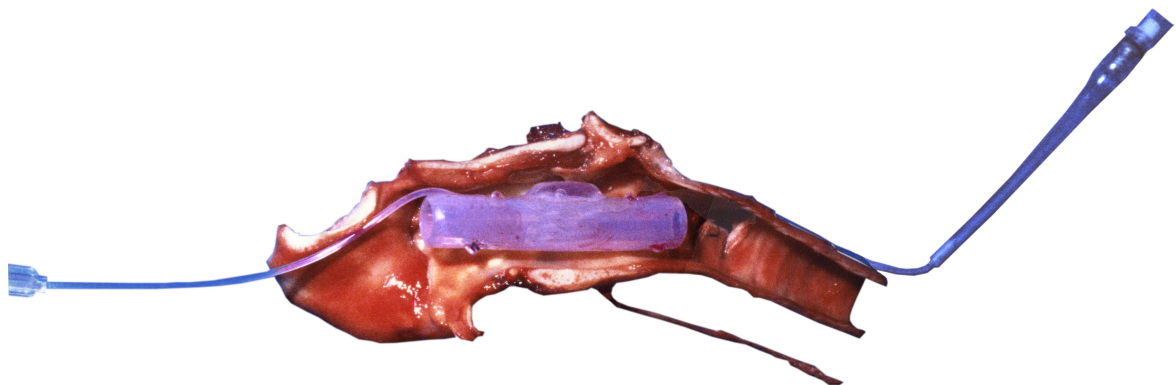


Abb. 6: Larynxpräparat mit eingelegtem DMS

Nach Beendigung aller Arbeiten in der Halsregion wurde die Haut mit adaptierenden Nähten verschlossen.

M-II-3.5 Präparation des Diaphragmas / Laparotomie

Eine mediane Oberbauchlaparotomie ermöglichte den Zugang zur Bauchhöhle. Als Ort der Implantation der Meßaufnehmer für die Mechano- und Elektromyographie des Diaphragmas wurde ein Muskelbündel des mediolateralen costalen Anteils des linken Zwerchfells gewählt.

Der Meßaufnehmer für die Mechanomyographie (s. M-I-1.2) wurde nach Eröffnung des bedeckenden Peritoneums mit zwei durchgreifenden Nähten in Verlaufsrichtung der Muskelfasern fixiert (s. Abb.7) und das Peritoneum wieder verschlossen. Die Kontraktion des Diaphragmas führte bei dieser Anordnung zu einer Biegung des Meßaufnehmers und ermöglichte so die Messung der vom entsprechenden Muskelbündel aufgetragenen Kraft.

Die beiden Klemmelektroden (s. M-I-2) zur Ableitung der elektromyographischen Signale wurden dorsolateral des mechanomyographischen Meßaufnehmers in das Muskelbündel eingestochen und im Abstand von einem Zentimeter zueinander mit entsprechenden Nähten fixiert.

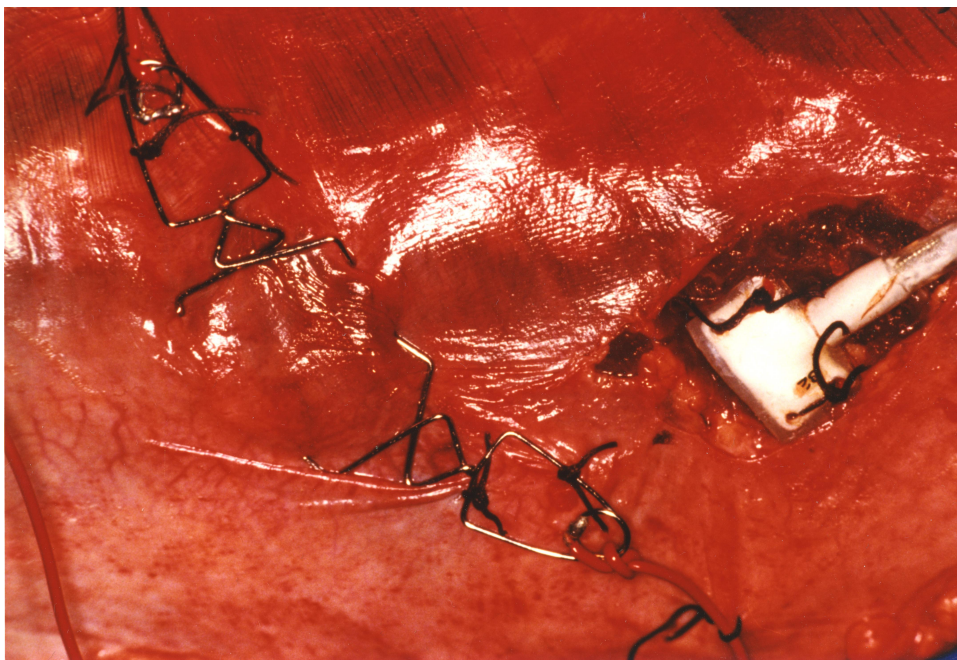


Abb. 7: Diaphragma nach Installation der Meßaufnehmer

Die Zuleitungen der Meßaufnehmer wurden zur Zugentlastung mit Hilfe einiger Nähte zusätzlich am Peritoneum befestigt.

Bei noch eröffneter Bauchhöhle erfolgte nun noch die Platzierung sowohl der intraabdominellen Saugdrainage als auch der subphrenischen Temperatursonde und im Anschluß daran die suprapubische Blasenpunktion unter Sicht (s. M-II-2.6/2.7).

Die Bauchdecke wurde mit einer fortlaufenden durchgreifenden Naht verschlossen und alle Leitungen / Katheter zwischen den Wundrändern nach außen geführt.

M-II-3.6 Präparation des N. medianus

Der N. medianus verläuft in der Axilla medial des N. ulnaris in direkter Nachbarschaft zur A. brachialis (124, 136). Die Darstellung der Gefäßnervenscheide erfolgte über einen ca. 6cm langen Hautschnitt in der Axilla. Nach seiner Identifikation wurde der N. medianus nun auf einer Länge von ca. 2cm vom umgebenden Bindegewebe befreit und in eine passende Plexiglas-Platin-Reizelektrode (s. M-II-3.3) eingelegt. Die anschließende Unterbindung des Nervens nach zentral und das Ausfüllen der Wundhöhle mit Parafinöl entsprach dem in Punkt M-II-3.3 beschriebenen Vorgehen.

M-II-3.7 Präparation des rechten Vorderlaufs / M. flexor digitorum

Der für die Untersuchung der peripheren Muskulatur gewählte M. flexor digitorum bewirkt am Vorderlauf des Göttinger Zwergschweins eine Beugung der Zehen. Er setzt sich aus zwei verschiedenen stark ausgebildeten Anteilen zusammen, dem M. flexor digitorum superficialis und dem wesentlich kräftigeren M. flexor digitorum profundus (48, 136). Während der Versuche

fand nur der M. flexor digitorum profundus, der im folgenden als M. flexor digitorum bezeichnet wird, Verwendung.

Seine Freilegung erfolgte über einen ca. 2-3 cm langen Längsschnitt an der Palmarseite des Vorderlaufs. Die Ableitung des Elektromyogramms erfolgte über zwei 'hooked wire' - Elektroden (s. M-I-2), die unter Sicht in den Muskelbauch eingestochen wurden. In Analogie zum Vorgehen am Larynx (s. M-II-3.5) geschah dies unter oszilloskopischer Ableitung der Signale, und auch hier war das Ziel, eine möglichst große Signalamplitude bei minimaler Stimulationsstromstärke unter Vermeidung eines Stimulationsartefakts zu erreichen. Nach Implantation der Ableitelektroden wurde der Muskel mit einer Folie (Parafilm, American Can Company, Dixie / Marathon, Greenwich, USA) abgedeckt, um seine Austrocknung zu verhindern (89). Die Elektroden wurden mit Pflasterstreifen auf der Haut befestigt.

Die für die Mechanomyographie des M. flexor digitorum vorgesehene isometrische Kraftmessung erforderte eine sichere langzeitstabile Fixierung sowohl des Vorderlaufs als auch des Meßaufnehmers (s. M-I-1.1). Außerdem mußte gewährleistet sein, daß die Meßeinrichtung auf die individuellen anatomischen Gegebenheiten der Versuchstiere eingestellt werden konnte. Hierzu wurde am OP-Tisch eine Schienenkonstruktion verankert, die es ermöglichte, den mit einem Fixateur externe versehenen Vorderlauf und den Meßaufnehmer gegeneinander in allen Ebenen zu verschieben und anschließend zu fixieren.

Für den Fixateur externe wurden zwei Kirschnerdrähte im Abstand von ca. 6-7 cm quer zum Vorderlauf durch Radius und Ulna gebohrt. Auf jeder Seite des Vorderlaufs sorgte ein parallel zu ihm verlaufender Metallstab für eine stabile Verbindung der beiden Kirschnerdrähte. Durch die Klaue wurde nun parallel zur Palmarebene ein weiterer Kirschnerdraht gebohrt, an den beidseits am Austritt aus der Haut ein Stahldraht befestigt werden konnte (Abb. 8). Dieser wurde direkt mit der Öse des Meßaufnehmers verbunden.

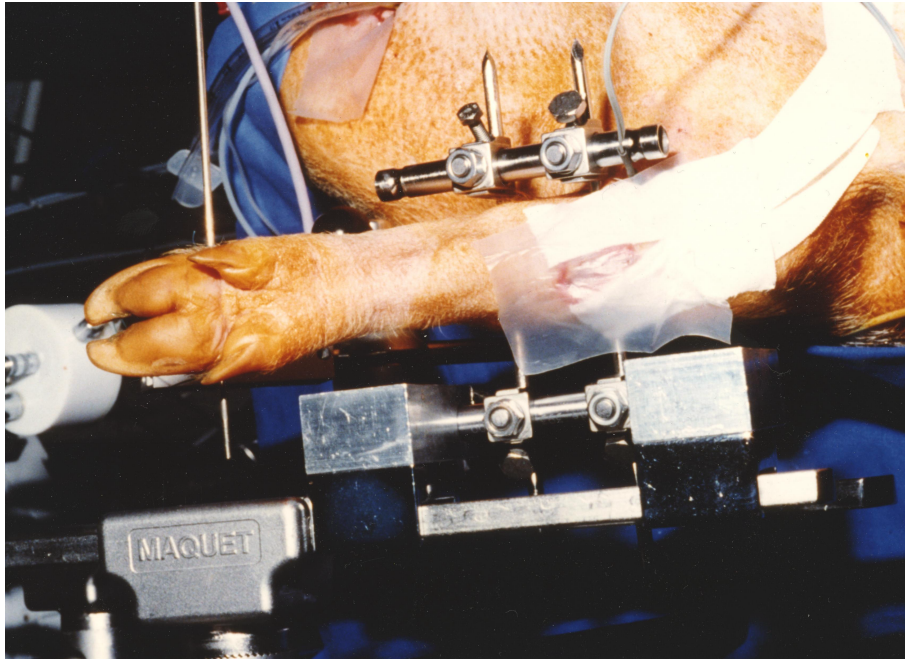


Abb. 8: Vorderlauf und Messaufnehmer in Meßposition

Die Ausrichtung von Meßaufnehmer und Vorderlauf erfolgte so, daß die Achse des Aufnehmers und die Zugrichtung der Klaue unter Stimulation des N. medianus einen Winkel von 90° bildeten. Die Schienenkonstruktion ermöglichte hierbei durch paralleles Verschieben von Meßaufnehmer und Vorderlauf unter Beibehaltung der Achsenverhältnisse die Einstellung verschiedener Vorspannungen am M. flexor digitorum. Die ideale Vorspannung wurde dadurch ermittelt, daß unter supramaximaler Stimulation des N. medianus der Meßaufnehmer solange verschoben wurde, bis die Kraftentwicklung des M. flexor digitorum ihr Maximum erreichte. Die Beibehaltung dieser Vorspannung wurde vor und nach jeder Messung überprüft und war zugleich ein Maß für die Stabilität der Meßanordnung und der Meßbedingungen.

M-II-3.8 Nervenstimulation

Für die Stimulation der Nn. medianus, recurrens und phrenicus wurden drei handelsübliche Nervenstimulatoren (Myotest DBS, Biometer International A/S, Odense, Denmark) eingesetzt. Sie ermöglichten eine stromkonstante (einstellbar 0 – 60 mA) Stimulation bei einer maximalen Spannung von 225 V. Somit war eine Beibehaltung der Stimulationsstromstärke auch bei wechselnden Impedanzen sichergestellt (43, 89). Die Nervenstimulation erfolgte mit Einzelreizen in Form von Rechteckimpulsen (0,2 ms) und einer Frequenz von 1 Hz (Präparations-/ Einstellphase) bzw. 0,1 Hz (Meßphase). Die Stimulatoren wurden hierbei über ein externes Triggerkabel synchronisiert. Für jeden der drei Muskeln und den jeweils zugehörigen Nerv wurde zuerst die Schwellenstromstärke (= Stromstärke, bei der eine erste Reizantwort auftritt) und im Anschluß daran die maximale Stromstärke (= Stromstärke, bei der die Reizantwort erstmalig maximal wird) bestimmt. Die in den Versuchen gewählte Stimulationsstromstärke (Reizstromstärke) betrug 120 % der maximalen Stromstärke. Dies garantierte die stets maximale Stimulationsantwort, was für die Verwertbarkeit der Messungen von essentieller Bedeutung war. Mit dieser individuellen Ermittlung der Reizstromstärke wurde den Unterschieden zwischen verschiedenen Nerven verschiedener Individuen Rechnung getragen (4, 43, 89).

Die Überprüfung der Schwellenstromstärke und der notwendigen Reizstromstärke erfolgte zusätzlich vor und nach jeder pharmakologischen Messung.

M-II-3.9 Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus nach erfolgter Präparation

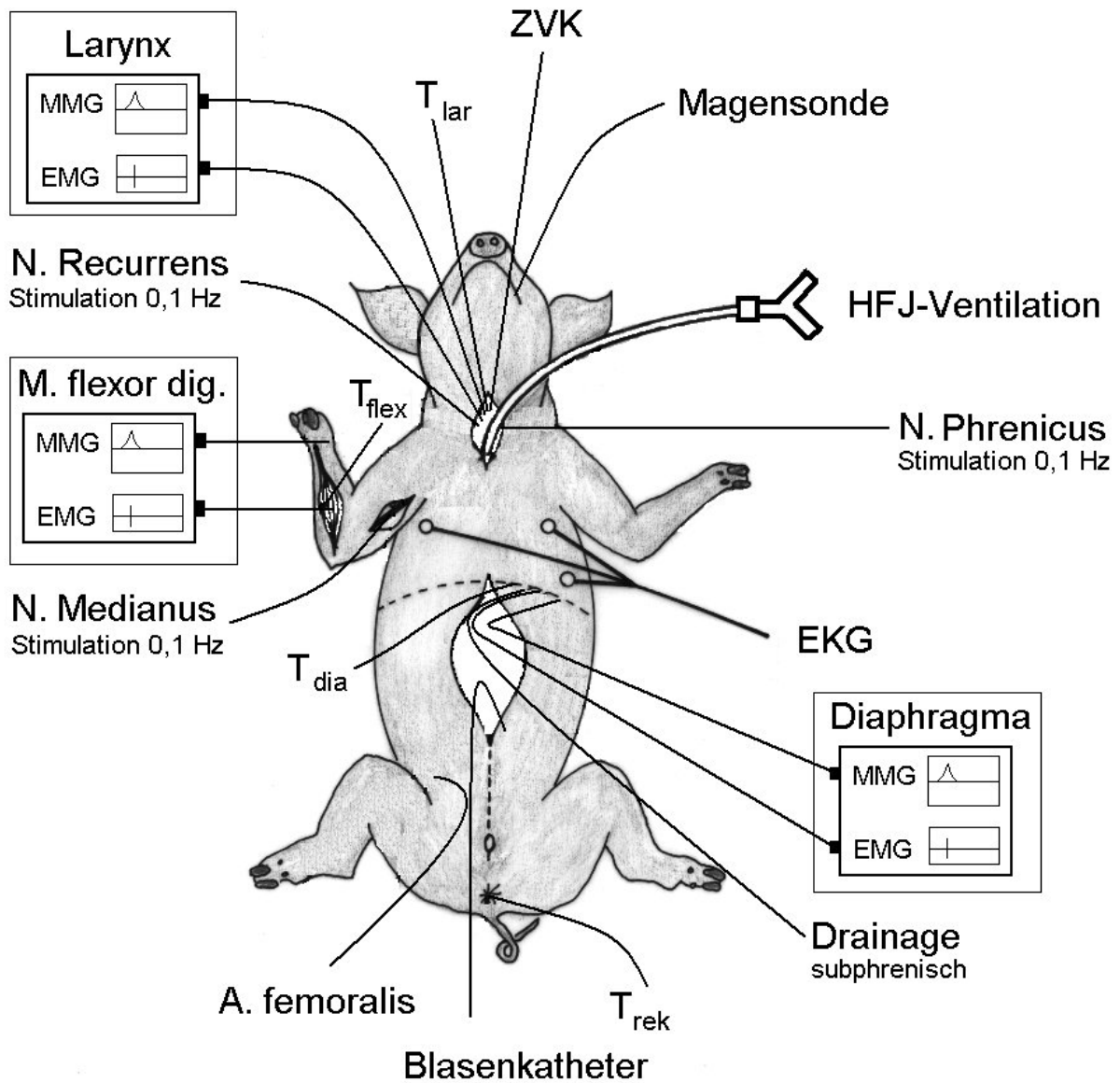


Abb. 9: ZVK=zentraler Venenkatheter, lar=intrinsische laryngeale Muskulatur, flex=M.flexor digitorum, dia=Diaphragma, rek=rektal, T=Temperatur, HF= Hochfrequenz, MMG=Mechanomyographie, EMG=Elektromyographie

M-II-3.10 Stabilisierungs- und Einstellphase

Zwischen dem Ende der operativen Maßnahmen und dem Beginn der pharmakologischen Messungen diente ein 60-90 Minuten dauernder Versuchsabschnitt der postoperativen Erholung der Versuchstiere. Sobald sich die Hämodynamik, die Beatmung, die Narkosetiefe und die gemessenen Temperaturen vollständig stabilisiert hatten, wurde mit der Bestimmung der Schwellen- und Reizstromstärken begonnen und gemäß den Empfehlungen der 'Copenhagen Consensus Conference on Good Clinical Research Practice for the investigation of muscle relaxants' die Nervenstimulation (0,1 Hz) zur Stabilisierung der Meßsignale für ca. 20 Minuten fortgesetzt (160). Darüber hinaus erfolgten in diesem Zeitraum die Vorbereitungen für die eigentliche Meßphase. Hierzu gehörte die oszilloskopische Kontrolle und Registrierung aller mechano- und elektromyographischen Meßsignale (Originalsignale).

M-III Meßphase

Ziel der Untersuchung war es, die Wirkung der Muskelrelaxantien nach Gabe der individuellen ED 90_{FLEX} (= diejenige Dosis eines Muskelrelaxans, die am M. flexor digitorum zu einer Minderung der Kontraktionskraft um 90 % führt) zu untersuchen.

Der erste Teil der Meßphase diente deshalb der Erstellung von Dosis-Wirkungskurven zur Ermittlung der individuellen ED 90_{FLEX}. Der zweite Teil ermöglichte hingegen die Bestimmung der pharmakodynamischen Parameter nach Gabe eben dieser individuellen ED 90_{FLEX}.

M-III-1 Parameter einer neuromuskulären Blockade und ihre Definition

Wirkstärke: Maximale Reduktion der Stimulationsantwort eines Muskels nach Gabe eines Muskelrelaxans (MR). Angegeben wird, um wieviel Prozent der Ausgangswert vermindert wurde. Eine Wirkstärke von 90% bedeutet z.B., daß ein Muskel nach Gabe des MR nur noch 10 % seiner ursprünglichen Kraft entwickelt, d.h. die Kraft wurde um 90% reduziert.

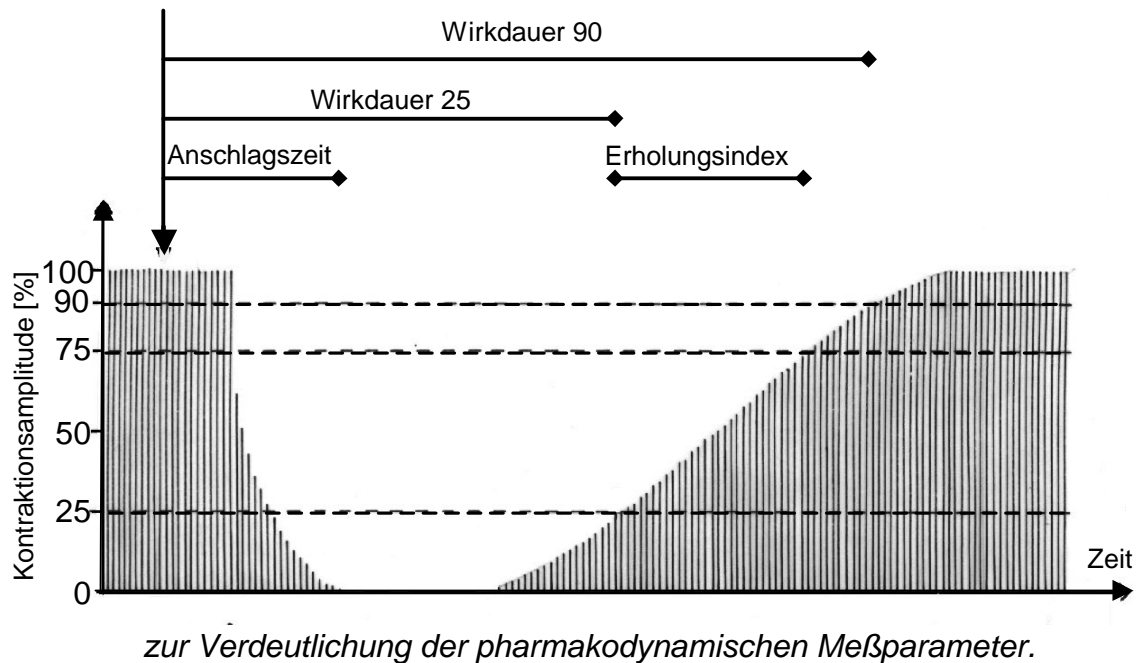
Anschlagszeit: Zeitraum zwischen dem Ende der Injektion eines MR und dem Eintreten des maximalen Blockadeeffekts.

Wirkdauer 25: Zeitraum zwischen dem Ende der Injektion eines MR und der Erholung der Stimulationsantwort auf 25% des Ausgangswertes.

Erholungsindex: Zeitraum zwischen dem Ende der Wirkdauer 25 und der Erholung der Stimulationsantwort auf 75% des Ausgangswertes.

Wirkdauer 90: Zeitraum zwischen dem Ende der Injektion eines MR und der Erholung der Stimulationsantwort auf 90% des Ausgangswertes.

ED XX: Diejenige Dosis eines MR, die nach Injektion eine Wirkstärke von XX-% hervorruft, d.h. die Gabe z.B. einer ED 90 erzeugt eine Wirkstärke von 90%.



M-III-2 Einzelmessung

Die Gabe einer bestimmten Dosis eines Muskelrelaxans' und die Registrierung der Signale der Meßaufnehmer bis zur vollständigen Erholung aller Reizantworten wird im folgenden als Einzelmessung bezeichnet.

Beide Teile der Meßphase (s.o.) setzen sich aus einer bestimmten Anzahl von Einzelmessungen zusammen.

Zwischen den verschiedenen Einzelmessungen wurden nach Vollerholung aller Reizantworten zusätzliche Pausen von mindestens zwei (Vecuronium) bzw. drei (Pancuronium) Stunden eingehalten, um Kumulationseffekte zu vermeiden.

Vor und nach jeder Einzelmessung wurden folgende Parameter kontrolliert und dokumentiert:

- Stromstärken für die supramaximale Nervenstimulation (s. M-II-3.8)
- oszilloskopische Originalsignale von allen Meßorten
- Nullpunktlage aller Meßaufnehmer
- systemische und lokale Temperaturen
- Blutgasanalysen und Laborwerte (s. M-II-2.5)
- Vorspannung am M. flexor digitorum (s. M-II-3,7)

Außerdem erfolgte nach jeder Einzelmessung eine fünfzehnminütige Umpolung des Stimulationsstroms, um eine mögliche Polarisation der Platin-Stimulationselektroden zu beseitigen (28,43, 44).

Vor jeder Einzelmessung wurde, wie in M-II-3.10 beschrieben, eine mindestens zwanzigminütige Nervenstimulation (0,1 Hz) durchgeführt. Als Ausgangswert wurde der Mittelwert der zehn letzten Reizantworten vor der Injektion des Muskelrelaxans` gewählt. Die Injektion des Muskelrelaxans erfolgte hierbei in der zehnssekündigen Pause zwischen zwei Einzelstimulationen.

M-III-3 Dosis-Wirkungskurven

Das Fehlen jedweder Daten über die Dosierung von Muskelrelaxantien beim Göttinger Zwergschwein erforderte, auf Basis der in den Vorversuchen gemachten ersten Dosierungserfahrungen, die Ermittlung eigener Normwerte. Zwischen der Dosis eines Muskelrelaxans und der von ihr hervorgerufenen Wirkung, gemessen als prozentuale Verminderung der Stimulationsantwort (Wirkstärke), besteht ein exponentieller Zusammenhang (45). Erfolgt eine halblogarithmische Darstellung einer solchen Dosis-Wirkungskurve (Dosis logarithmisch, Wirkung linear), so erhält man einen sigmoiden Kurvenverlauf, der in Wirkstärkebereichen von 20-80% annähernd linear verläuft (55, 148). Wird nun die Wirkstärke einer Probit-Transformation unterzogen, so findet sich ein linearer Bereich zwischen einem und neunundneunzig Prozent, d.h. die einzelnen Punkte der Dosis-Wirkungsbeziehung befinden sich auf einer Gerade. Liegen nun einige Punkte der Dosis-Wirkungskurve vor, so läßt sich diese nach einer Log-Probit-Transformation der Werte über eine lineare Regressionsanalyse berechnen (41, 72, 91). Nach Vorliegen der

Geradengleichung der Log-Probit-transformierten Dosis-Wirkungskurve läßt sich die für eine bestimmte Wirkstärke notwendige Dosis eines Muskelrelaxans berechnen.

Dosis-Wirkungskurven für ein Muskelrelaxans können auf zwei verschiedene Weisen ermittelt werden. Eine Möglichkeit ist die Bolus-Methode, bei der eine größere Anzahl von Probanden jeweils nur eine bestimmte Dosis erhält und die Daten aller Probanden in eine einzige Dosis-Wirkungskurve einfließen. Die Alternative hierzu ist die kumulative Methode, bei der ein Proband in kurzer Folge mehrere kleine Dosen eines Muskelrelaxans erhält, bis die Wirkstärke einen vorgegebenen hohen Wert (z.B. 90 %) erreicht. Aus drei bis vier Einzeldosen, deren Wirkung jeweils abgewartet wird, kann so innerhalb von 10-12 Minuten für den Probanden eine individuelle Dosis-Wirkungskurve erstellt werden. Die kumulative Methode hat den Vorteil, bei der Erstellung von Normwerten mit deutlich weniger Probanden als die Bolus-Methode auszukommen (55, 72, 115).

M-III-3.1 Dosis-Wirkungskurven für Vecuronium

Für Vecuronium wurde eine modifizierte Bolusmethode verwendet. Hierbei wurden die einzelnen Dosen nicht auf verschiedene Tiere verteilt, sondern einem einzigen Tier appliziert. Ziel war es, die individuelle ED 90_{FLEX} für jedes Tier zu ermitteln. Unter Berücksichtigung der in den Vorversuchen gemachten Dosierungserfahrungen wurden für die ersten beiden Tiere Dosis-Wirkungskurven aus vier bis sechs Einzeldosen erstellt und so die individuelle ED 90_{FLEX} bestimmt. Besonderen Wert wurde dabei auf eine ausreichend lange Wartezeit zwischen den Injektionen der Einzeldosen gelegt, um eine Kumulation des Muskelrelaxans zu vermeiden. Nach Beendigung einer Messung, d.h. der Vollerholung der Meßsignale an allen Muskeln auf 100% (Ausgangswerte) wurde deshalb eine zusätzliche Wartezeit von zwei Stunden bis zur nächsten Injektion des Muskelrelaxans eingehalten.

Nach Vorliegen dieser ersten beiden Dosis-Wirkungskurven wurde als Erstdosis bei den folgenden Tieren die mittlere ED50 der jeweils vorangegangenen Tiere

gewählt. Die weiteren, zur Erstellung einer individuellen Dosis-Wirkungskurve erforderlichen Einzeldosen orientierten sich dann an der individuellen Empfindlichkeit des jeweiligen Versuchstiers. Mit diesem Vorgehen war es durch Vermeidung extremer Relaxierungsgrade möglich, die zur Ermittlung der individuellen ED 90_{FLEX} erforderliche Anzahl an Einzeldosen nochmals zu reduzieren.

M-III-3.2 Dosiswirkungskurven für Pancuronium

Die Aufstellung der Dosis-Wirkungskurven erfolgte für Pancuronium mit Hilfe der kumulativen Methode. Ziel war es hierbei, durch Injektion von vier bis sechs Einzeldosen in höchstens 12 Minuten eine Wirkstärke von mindestens 90% am M. flexor digitorum zu erzielen.

Die Auswahl der Einzeldosen erfolgte aus drei vorher festgelegten Dosisstufen (0,0375, 0,025 und 0,0125 mg Pancuronium /kgKG), wobei als erste Dosis immer die höchste Dosisstufe gewählt wurde, um einen Nulleffekt (72) zu vermeiden. Die Wahl der nun folgenden Dosen richtete sich nach der jeweiligen Empfindlichkeit der Versuchstiere.

Die Injektion einer nachfolgenden Dosis erfolgte, wenn der maximale Effekt der vorangegangenen Dosis erreicht war, also immer dann, wenn drei Reizantworten hintereinander die gleiche Größe aufwiesen (72, 114, 168). Die Größe dieser drei Reizantworten definierten dann auch den Effekt der bis zu diesem Zeitpunkt gegebenen Gesamtdosis. Aus den so gewonnenen Daten wurden Dosis-Wirkungskurven erstellt und hieraus jeweils die individuelle ED 90_{FLEX} für Pancuronium bestimmt.

M-III-4 Bestimmung der pharmakologischen Parameter nach Gabe der individuellen ED 90_{FLEX}

Die aus der jeweiligen Dosis-Wirkungskurve ermittelte individuelle ED 90_{FLEX} wurde nun im Rahmen einer Einzelmessung (s. M-III-2) dem betreffenden Tier injiziert.

Ergab die Auswertung der mechanomyographischen Signale des M. flexor digitorum eine Wirkstärke zwischen 85 und 95%, so wurden nun aus den Aufzeichnungen des Mehrkanalschreibers (s. M-I-3) die Parameter Wirkstärke, Anschlagszeit, Wirkdauer 25, Erholungsindex und Wirkdauer 90 für alle Meßorte bestimmt.

Lag die gemessene Wirkstärke am M. flexor digitorum (Mechanomyographie) außerhalb dieses Bereiches, so erfolgte unter Berücksichtigung der neuen, zusätzlichen Werte eine Neukalkulation der Dosis-Wirkungskurve. Die hieraus ermittelte korrigierte individuelle ED 90_{FLEX} wurde anschließend für eine weitere Einzelmessung injiziert. Dieses Vorgehen wurde solange wiederholt, bis die Wirkstärke am M. flexor digitorum (MMG) innerhalb der gewählten Vorgabe (85-95%) lag.

Konnte die ED 90_{FLEX} mit weniger als zwei Neukalkulationen ermittelt werden, so wurde sie bei den betreffenden Tieren im Rahmen einer weiteren Einzelmessung erneut injiziert. Die bei der zweiten Injektion der ED 90_{FLEX} ermittelten Meßwerte dienten der Kontrolle der ersten ED 90_{FLEX} und des gesamten Versuchsaufbaus und ermöglichten den Ausschluß kumulativer Effekte. Gelang die Bestimmung der ED 90_{FLEX} jedoch erst nach mehreren Neukalkulationen, so wurde wegen der langen Versuchsdauer auf eine zweite Injektion der ED 90_{FLEX} verzichtet.

M-III-5 Versuchsende

Nach Abschluß aller Messungen wurden die Tiere durch die intravenöse Gabe von T61^R (Hoechst Veterinär GmbH) getötet und anschließend alle Meßaufnehmer entfernt.

M-IV Auswertung und Statistik

M-IV-1 Statistische Planung

Wie schon zu Beginn des methodischen Teils beschrieben, waren die hier vorgestellten Versuche Bestandteil eines umfassenderen Forschungsvorhabens (16).

Das Gesamtvorhaben umfaßte die Prüfung von fünf Muskelrelaxantien (Vecuronium, Pancuronium, Atracurium, d-Tubocurarin und Pipecuronium) an insgesamt fünfzig Göttinger Zwergschweinen, wobei jedes Muskelrelaxans an jeweils zehn Tieren unter vergleichbaren Bedingungen untersucht wurde. Für die gesamte Studie wurde der gleiche, im bisherigen methodischen Teil beschriebene Versuchsaufbau verwendet. Bei jedem der zu untersuchenden fünfzig Tiere wurde die Wirkung des betreffenden Muskelrelaxans auf drei verschiedene Muskeln bzw. Muskelgruppen (M. flexor digitorum, laryngeale Muskulatur, Diaphragma) mit Hilfe zweier Meßmethoden (MMG, EMG) im Hinblick auf fünf verschiedene pharmakodynamische Zielparameter untersucht. Die Daten für die beiden Muskelrelaxantien Vecuronium und Pancuronium wurden im Rahmen der vorliegenden Studie an zwanzig Göttinger Zwergschweinen (2 x 10 Tiere) erhoben.

Das Gesamtvorhaben, seine Ausführung und die statistische Auswertung wurden vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen mitgeplant und betreut. Die in der vorliegenden Studie verwendeten statistischen Verfahren entsprechen denen des Gesamtvorhabens. Die Abbildung 11 zeigt schematisch den Aufbau der Gesamtstudie.

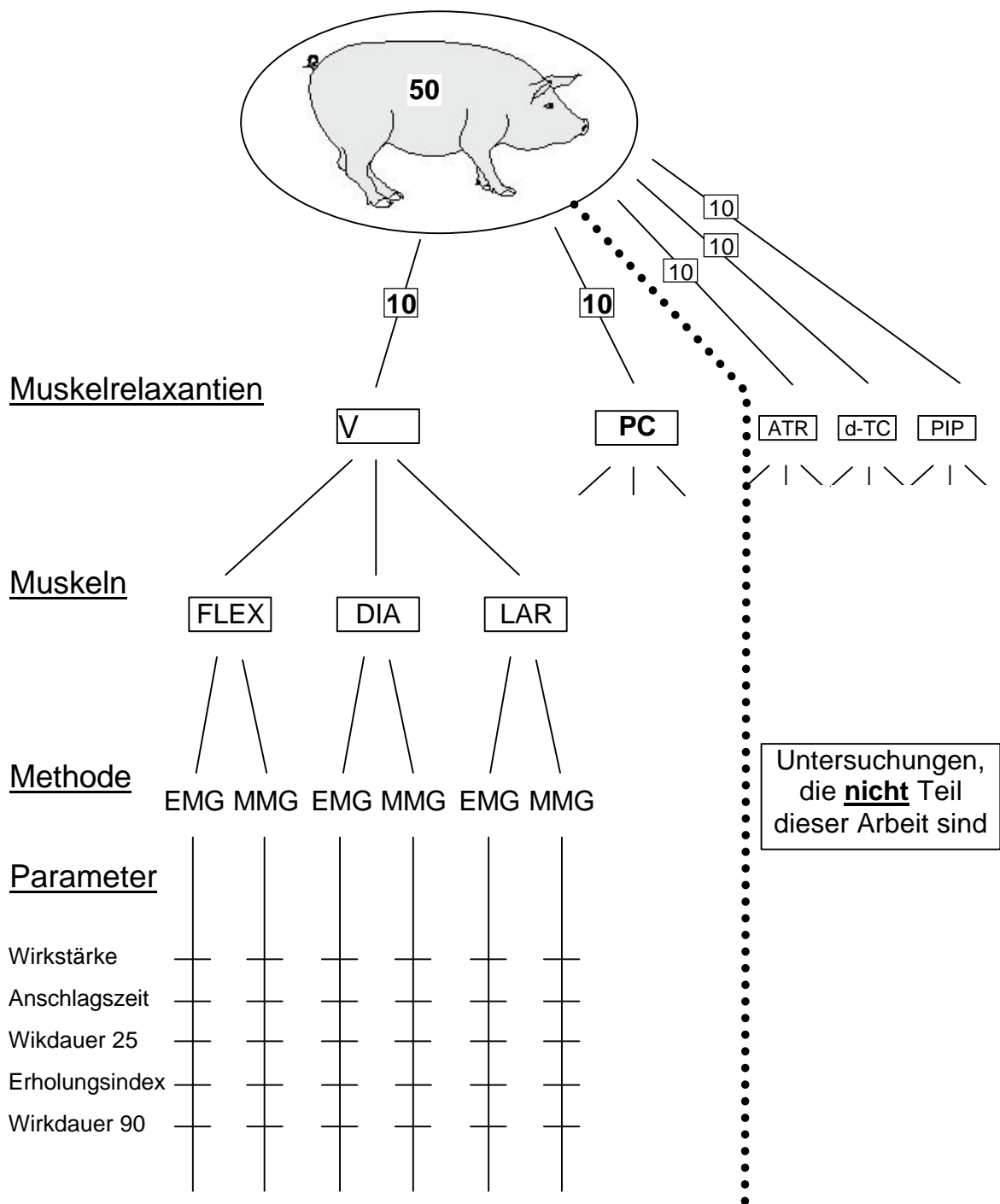


Abb. 11 Schematische Darstellung des Gesamtvorhabens.
 VEC=Vecuronium, PC=Pancuronium, ATR=Atracurium,
 d-TC=d-Tubocurarin, PIP=Pipecuronium, FLEX=M.flexor digitorum,
 DIA=Diaphragma, LAR=laryngeale Muskulatur,
 MMG=Mechanomyographie, EMG=Elektromyographie,
 □ =Anzahl der Tiere

M-IV-2 Datenregistrierung und -weiterverarbeitung

Alle im Rahmen der Versuche erfaßten Daten und Meßwerte wurden unter Verwendung eines Tabellenkalkulationsprogramms (Quattro Pro 3.0, Borland GmbH, München) auf einem Personalcomputer gespeichert und weiterverarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms SAS-PC für Windows, Version 6.12 (71).

M-IV-3 Randomisierung

Um eine randomisierte Zuteilung der Versuchstiere zu den fünf Muskelrelaxantien-Gruppen zu ermöglichen, wurde eine Blockrandomisierung (150) durchgeführt. Jeweils fünf Tiere bildeten hierbei einen Block. Jedem Block wurde ein Briefumschlag zugeteilt, der auf fünf gleichartigen einzelnen Zetteln die Namen der fünf Muskelrelaxantien enthielt. Zu Beginn eines jeden Versuchs wurde aus diesem Umschlag blind der Name des zu verwendenden Muskelrelaxans gezogen und der betreffende Zettel nicht wieder in den Umschlag zurückgelegt. Mit dieser Art der Randomisierung war es möglich, trotz der relativ geringen Versuchstierzahl, die Probandenzahl in den einzelnen Muskelrelaxantien-Gruppen gleich groß zu halten.

M-IV-4 Statistisches Konzept

M-IV-4.1 Fragestellungen

Ziel der Studie war es, zu klären, ob sich bei den am Göttinger Zwergschwein erhobenen pharmakodynamischen Zielparametern (s. Abb. 11) der getesteten fünf Muskelrelaxantien Unterschiede fanden

- zwischen den untersuchten Muskeln
- zwischen den verwendeten Ableitmethoden
- zwischen den geprüften Muskelrelaxantien

M-IV-4.2 Pharmakodynamische Zielparameter

Nach Gabe der individuellen $ED_{90_{FLEX}}$ eines Muskelrelaxans wurden an allen sechs Meßorten die pharmakodynamischen Zielparameter Wirkstärke, Anschlagszeit, Wirkdauer 25, Erholungsindex und Wirkdauer 90 bestimmt.

Voraussetzung für die Ermittlung der Parameter Wirkdauer 25 und Erholungsindex ist eine Wirkstärke von mindestens 75%. Am Diaphragma wurden Wirkstärken in dieser Höhe nur bei einem Teil der Tiere erreicht, so daß eine statistische Untersuchung der Daten für die Wirkdauer 25 und den Erholungsindex am Diaphragma nicht sinnvoll erschien.

Die pharmakodynamischen Zielparameter wurden deshalb in Haupt- und Nebenzielparameter unterteilt.

Die statistische Auswertung der Hauptzielparameter Wirkstärke, Anschlagszeit und Wirkdauer 90 erfolgte mit schließenden Testverfahren hypothesenbeweisend.

Bei den Nebenzielparametern Wirkdauer 25 und Erholungsindex fanden hypothesengenerierende statistische Verfahren Verwendung.

M-IV-4.3 Statistisches Modell

Der Versuchsaufbau (s. Abb.11) ist hierarchisch strukturiert. Es finden sich drei verschiedene Ebenen (Muskelrelaxans, Muskel und Methode), die über das Versuchstier aneinander gekoppelt sind. Die sich hieraus ergebenden Abhängigkeiten mußten bei der Wahl des statistischen Modells besonders berücksichtigt werden.

Als geeignetes Modell für die Hauptzielparameter erwies sich ein Split-Plot Factorial-5.32 Design (94). Das einzelne Versuchstier bildet hierbei den 'main plot' (=individueller Faktor), die fünf Muskelrelaxantien hingegen die 'main plot factors' (=interindividuelle Faktoren). Die drei Muskeln und die jeweils verwendeten zwei Methoden stellen die intraindividuellen Faktoren des Modells dar.

Bei der statistischen Bearbeitung der Nebenzielparameter wurde das Diaphragma nicht berücksichtigt, was einem Split-Plot Factorial-5.22 Design (94) entspricht.

M-IV-5 Statistische Tests und Verfahren

M-IV-5.1 Verteilung der Daten

Die Anzahl der Meßwerte in den einzelnen Parametergruppen war relativ gering, so daß eine Testung auf eine etwaige Normalverteilung nicht sinnvoll erschien.

Die Daten pharmakologischer Versuche entstammen jedoch oftmals aus einer log-normal verteilten Grundgesamtheit, weshalb sie nach Logarithmierung in eine Normalverteilung überführt werden können (75, 165).

Die Zielparameter Anschlagszeit, Wirkdauer 25, Erholungsindex und Wirkdauer 90 wurden deshalb einer logarithmischen Transformation unterworfen.

Die in Prozentwerten erfaßte Wirkstärke mit einem theoretischen Wertebereich von 0-100% wurde zuerst nach Odds transformiert (Prozentwert / 100%-Prozentwert), was eine theoretische Verteilung der Werte von 0 bis plus unendlich ermöglichte. Auch die Odds-transformierten Werte wurden anschließend einer logarithmischen Transformation unterzogen.

M-IV-5.2 Statistische Tests

Gemeinsam mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen wurde innerhalb des Programms SAS-PC für Windows, Version 6.12 unter der Prozedur GLM eine Routine programmiert, die eine statistische Auswertung der Daten mit Hilfe einer für das jeweilige Split-Plot-Factorial-Design geeigneten ANOVA ermöglichte. Die Versuchstiere waren

hierbei die Zufallsfaktoren, wohingegen Muskelrelaxantien, Muskeln und Ableitmethoden die fixen Faktoren bildeten.

Für jeden Hauptzielparameter wurden zuerst mit der entsprechenden Varianzanalyse die globalen Fragestellungen getestet:

- Gibt es Unterschiede zwischen den Muskeln?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Ableitmethoden?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien?

Da alle drei Hauptzielparameter einer gemeinsamen Grundgesamtheit entstammten, wurde das Signifikanzniveau für die globalen Fragestellungen auf 1% festgelegt, um Problemen des multiplen Testens gerecht zu werden.

Zeigte sich bei der ANOVA für den betreffenden Hauptzielparameter bezüglich einer der globalen Fragestellungen ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,01$), so erfolgte die weitere Differenzierung der Unterschiede ebenfalls innerhalb der Prozedur GLM mittels der Routine LSMEANS. Die hiermit möglichen multiplen Mittelwertsvergleiche wurden nach dem Verfahren von Tukey-Kramer durchgeführt, das seinerseits bereits für eine Adjustierung sorgt, so daß für diese Tests ein Signifikanzniveau von 5% gewählt werden konnte (71, 75).

Auch die Nebenzielparameter wurden zu hypothesengenerierenden Zwecken in Bezug auf die obengenannten globalen Fragestellungen einer für ihr Split-Plot Factorial Design geeigneten ANOVA unterzogen. War hierbei für die globalen Fragestellungen $p < 0,05$, so wurde analog zum Vorgehen bei den Hauptzielparametern ein Mittelwertsvergleich nach Tukey-Kramer angeschlossen.

Die Tests hatten hierbei keinen hypothesenbeweisenden Charakter, weshalb bei p -Werten $< 0,05$ von 'statistisch auffälligen' Ergebnissen gesprochen wird.

M-IV-5.2.1 Ergänzende statistische Testverfahren

Die demographischen Daten der Versuchstiere (Alter, Gewicht und Standdauer im Stall) wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse (165) auf etwaige Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien-Gruppen untersucht.

M-IV-6 Ergebnisdarstellung

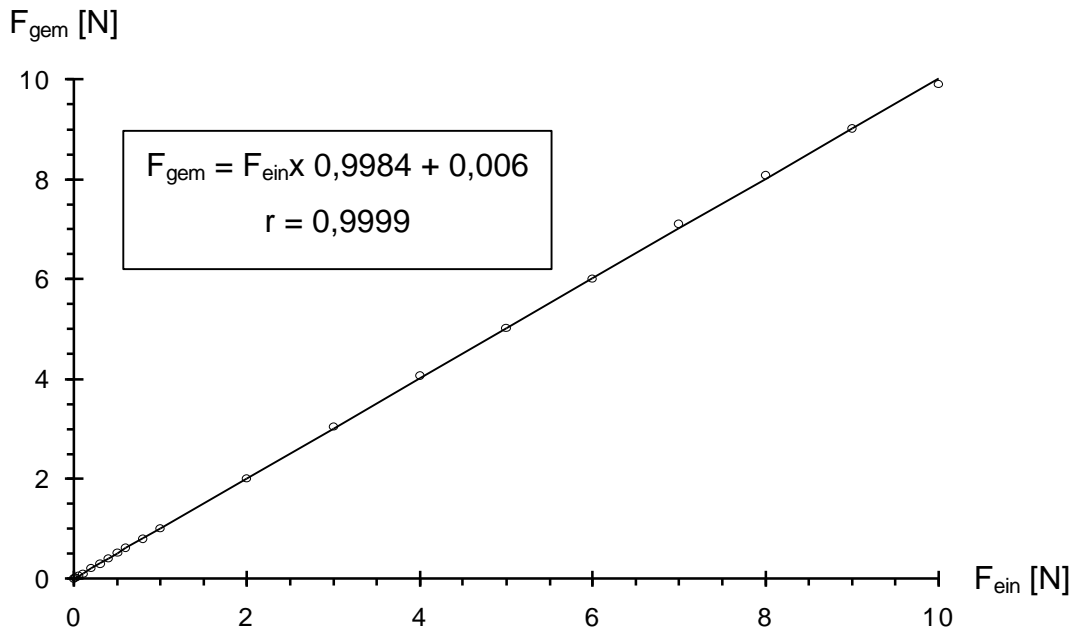
Die Daten werden in tabellarischer und/oder graphischer Form wiedergegeben. Angegeben sind arithmetische Mittelwerte mit beidseitigem 95%-igem Konfidenzintervall, Standardabweichungen bzw. fakultativ Minimum und Maximum. Bei statistischen Tests erfolgt die Nennung der p-Werte.

E Ergebnisse

E-I Eigenschaften der mechanomyographischen Meßaufnehmer

E-I-1 M. flexor digitorum (Biegestab)

Der vor jedem Versuch aus den Meßwerten für die einwirkenden Kräfte F_{ein} und die gemessenen Kräfte F_{gem} über eine lineare Regressionsanalyse ermittelte Pearson'sche Korrelationskoeffizient r , der als Maß für die Meßgenauigkeit des Biegestabs diente, betrug 0,99992 bis 0,99999. Beispielhaft wird das Ergebnis einer Meßserie dargestellt (Abb.12).



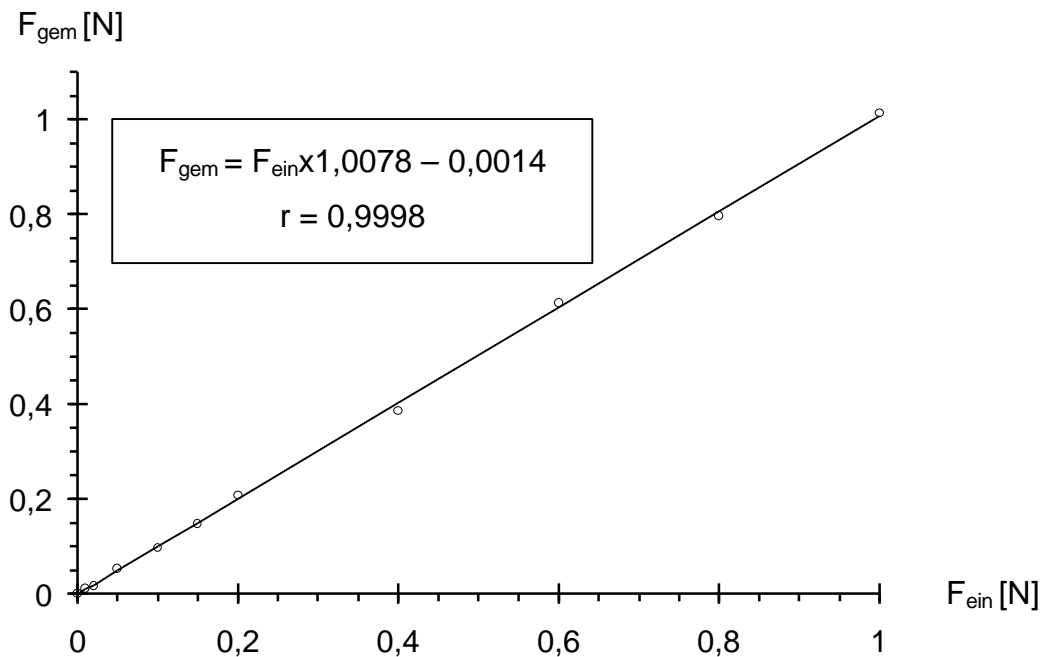
$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0	0,01	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,8
$F_{\text{gem}}[\text{N}]$	0	0,009	0,022	0,049	0,098	0,210	0,287	0,398	0,520	0,609	0,785

$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	1,0	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$F_{\text{gem}}[\text{N}]$	1,000	2	3,04	4,06	5,01	6	7,1	8,075	9,01	9,91

Abb. 12: Graphische und tabellarische Darstellung einer einzelnen Meßserie für F_{ein} und F_{gem} am Biegestab mit Meßwerten, der Regressionsgeraden mit ihrer Gleichung und dem Pearson'schem Korrelationskoeffizienten r .

E-I-2 Diaphragma (Dehnungsmeßstreifen)

Der auch am Dehnungsmeßstreifen vor jedem Versuch mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse für den Zusammenhang zwischen F_{ein} und F_{gem} ermittelte Pearson'sche Korrelationskoeffizient r betrug 0,9952-0,9999. Wie in Punkt 1 erfolgt die Darstellung einer einzelnen Meßserie (Abb. 13).



$F_{\text{ein}} [\text{N}]$	0	0,01	0,02	0,05	0,1	0,15	0,2	0,4	0,6	0,8	1
$F_{\text{gem}} [\text{N}]$	0	0,011	0,017	0,053	0,097	0,147	0,208	0,386	0,613	0,796	1,013

Abb. 13: Graphische und tabellarische Darstellung einer einzelnen Meßserie für F_{ein} und F_{gem} am Dehnungsmeßstreifen mit Meßwerten, der Regressionsgeraden mit ihrer Gleichung und dem Pearson'schem Korrelationskoeffizienten r .

E-I-3 Larynx (DMS)

E-I-3.1 Linearität

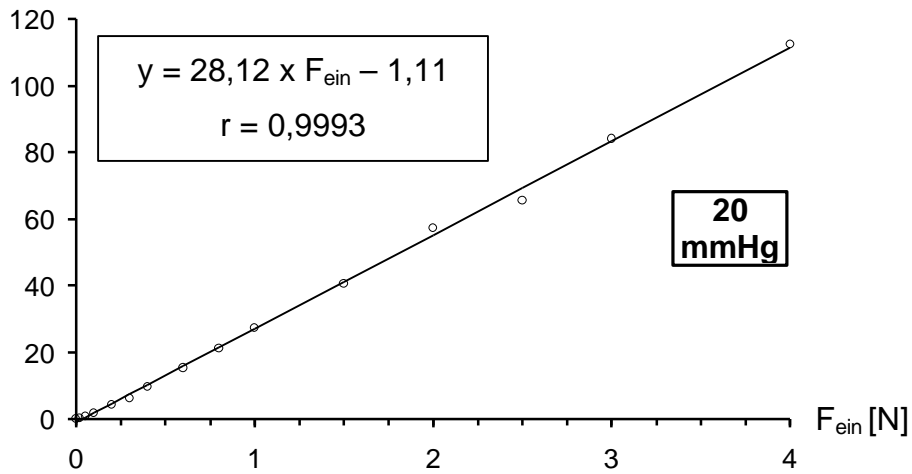
An jedem der zehn zur Verfügung stehenden Druckmeßsysteme wurden für die verschiedenen sechs Basisdruckstufen (BDS) jeweils mit Hilfe einer linearen Regressionsanalyse Kraft-Druckanstiegskurven erstellt und der Pearson'sche Korrelationskoeffizient r bestimmt. Tabelle 1 zeigt die Spannweite von r in Abhängigkeit von den Basisdruckstufen.

BDS [mmHg)	20	40	60	80	100	120
r [min-max]	0,9632-0,993	0,9745- 0,9967	0,9919- 0,9999	0,9987- 0,9999	0,9934- 0,9999	0,9921- 0,9999

Tab. 1: Korrelationskoeffizienten r in Abhängigkeit von den am DMS eingestellten Basisdruckstufen (BDS) .

Trotz der sehr guten Werte für r zeigte sich, daß bei einer eingestellten Basisdruck-stufe von 20 mmHg kleine Kräfte (bis 0,05 N) zu geringeren Druckanstiegen im System führten als bei den höheren BDS (ab 40mmHg). Der Basisdruck als Maß für die Dichtigkeit des Gesamtsystems blieb während der Versuche konstant. Für die in-vivo Versuche wurde die Basisdruckstufe 60mmHg gewählt. Bei den für alle DMS eng beieinander liegenden r -Werten erfolgt beispielhaft die Darstellung der Kraft-Druck-Anstiegskurven für das DMS Nr.10 unter drei verschiedenen BDS (Abb.14a und 14b).

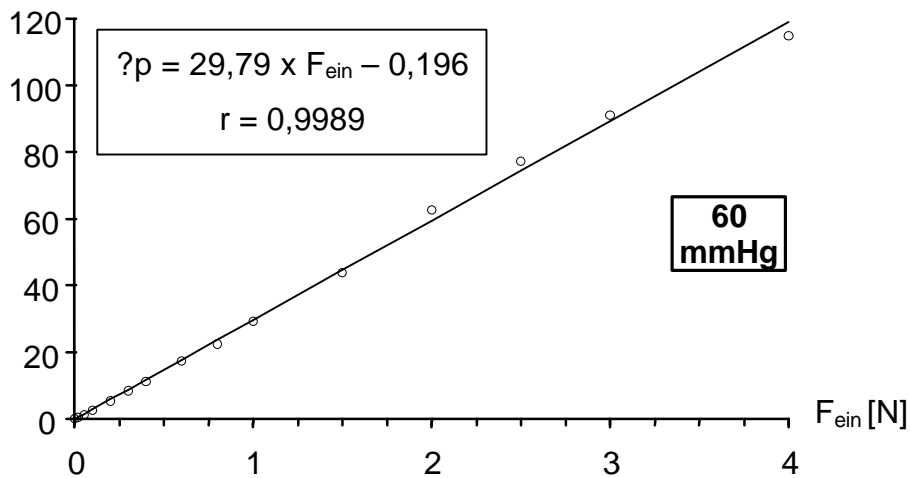
?p [mmHg]



$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6
?p[mmHg]	0	0,3	0,88	1,85	4,31	6,1	9,71	15,2

$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0,8	1	1,5	2	2,5	3	4
?p[mmHg]	21,2	27,3	40,5	57,2	65,4	84,2	112,4

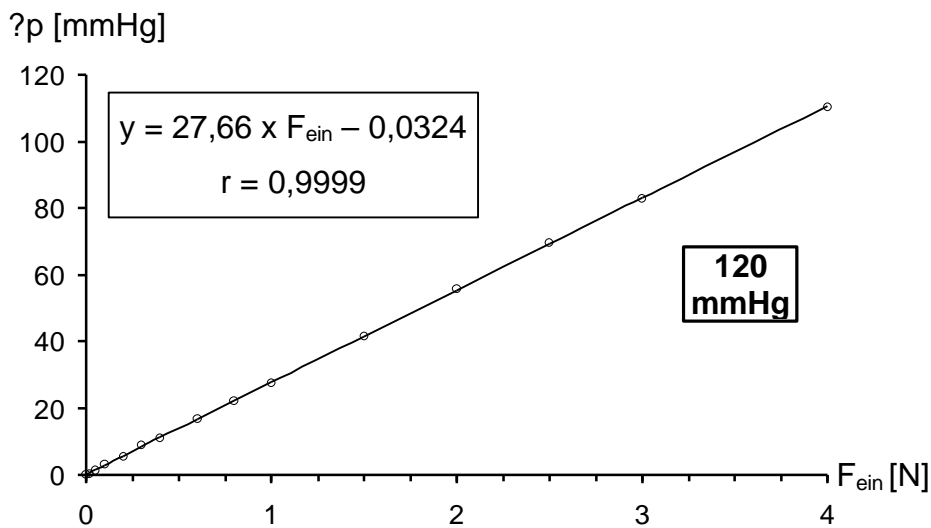
?p [mmHg]



$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6
?p[mmHg]	0	0,51	1,28	2,56	5,26	8,46	11,3	17,4

$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0,8	1	1,5	2	2,5	3	4
?p[mmHg]	22,3	29,2	43,7	62,6	77,1	91	115

Abb. 14a: Druckanstiege ?p im DMS unter verschiedenen einwirkenden Kräften F_{ein} bei einer Basisdruckstufe von 20 mmHg bzw. 60 mmHg. Einzelmeßwerte, Regressionsgerade mit Gleichung und Pearson'scher Korrelationskoeffizienten r .



$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0	0,02	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4	0,6
$?p[\text{mmHg}]$	0	0,38	1,15	2,95	5,26	8,85	11	16,7

$F_{\text{ein}}[\text{N}]$	0,8	1	1,5	2	2,5	3	4
$?p[\text{mmHg}]$	22,2	27,4	41,6	55,8	69,6	82,7	110,4

Abb. 14b: Druckanstiege $?p$ im DMS unter verschiedenen einwirkenden Kräften F_{ein} bei einer Basisdruckstufe von 120 mmHg. Einzelmeßwerte, Regressionsgerade mit Gleichung und Pearson'scher Korrelationskoeffizienten r .

E-I-3.2 Eigenfrequenz des DMS

Die Amplituden der DMS-Signale änderten sich bis zu einer Frequenz $f_M=20$ Hz nicht. Dies war unabhängig von der gewählten Kraftstufe. Wurde f_M auf über 20 Hz gesteigert, so nahmen die Amplituden bis zu einer Frequenz $f_M = 30$ Hz zu, um anschließend ab einer Frequenz von circa 35 Hz wieder abzunehmen. Die maximale Amplitudenüberhöhung betrug je nach Druckmeßsystem 20 bis 35% der Ausgangsamplitude. Die Verhältnisse der durch die vier Kraftstufen bewirkten Druckanstiege blieben jedoch über das gemessene Frequenzspektrum erhalten.

Phasenverschiebungen traten bis zu einer Frequenz $f_M =20$ Hz nicht auf. Ab 25 Hz zeigte sich eine zunehmende Phasenverschiebung f , die bei 30 Hz Werte um $p/2$ annahm und bei 50 Hz mit p ihr Maximum erreichte.

Aus der Lage der Amplitudenmaxima und dem Verlauf der Phasenverschiebung konnten für die zehn Druckmeßsysteme Eigenfrequenzen um ca. 30 Hz ermittelt werden. Die schnellsten Signalanteile der zu messenden laryngealen Adduktoren-muskulatur besaßen eine Frequenz f_{SM} von $14,4 \pm 1,97$ Hz (Min. 10,9 Hz; Max. 16,9 Hz). Die Abbildungen 15a, b und c zeigen exemplarisch für das DMS Nr. 10 den Verlauf der Amplituden des DMS-Signals und der Phasenverschiebung f in Abhängigkeit von f_S .

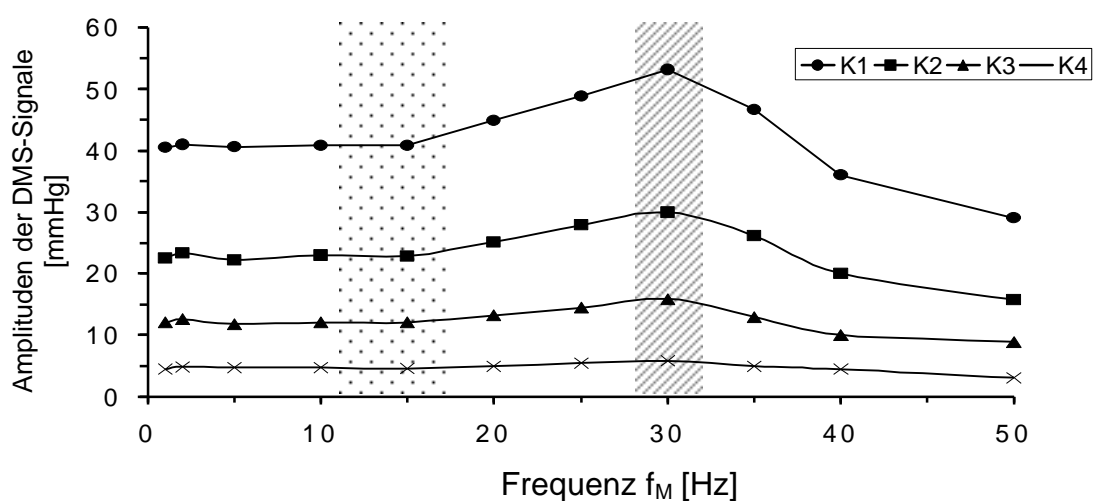


Abb 15a: Abhängigkeit der Amplituden des DMS von der Meßsignalfrequenz f_M für die vier vorgewählten Kraftstufen K1-K4. Schraffierter Bereich: Eigenfrequenz des DMS. Punktiertes Bereich: Frequenz f_{SM} der laryngealen Adduktoren-muskulatur.

	Amplituden der DMS-Signale [mmHg]										
	Frequenz f_M [Hz]										
Kraftstufen	1	2	5	10	15	20	25	30	35	40	50
K1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
K2	56	57	55	56	56	56	57	56	56	56	54
K3	30	30	29	30	29	29	30	30	28	28	31
K4	11	12	12	11	11	11	11	11	10	13	11

Abb. 15b: Abhängigkeit der Amplituden des DMS von der Meßsignalfrequenz f_M für die vier vorgewählten Kraftstufen K1-K4.

Frequenz f_M [Hz]	Phasenverschiebung f [°]			
	K1	K2	K3	K4
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
5	0	0	0	0
10	0	0	0	0
15	0	0	0	0
20	0	0	0	0
25	17	18	16	18
30	90	90	96	90
35	111	115	120	120
40	150	144	150	150
50	184	176	173	180

Abb. 15c: Phasenverschiebung des DMS-Signals gegenüber dem Meßsignal für die Kraftstufen K1-4 in Abhängigkeit von f_M .

E-II Daten der Versuchstiere

E-II-1 Demographische Daten der Versuchstiere

In der Vecuronium- und in der Pancuronium-Gruppe befanden sich jeweils 10 Tiere. Sie unterschieden sich bezüglich Alter, Gewicht und Standdauer vor dem Versuch im Tierstall nicht voneinander ($p > 0,05$).

	Standzeit [Tage]	Alter [Tage]	Gewicht [kg]	Geschlecht [m/w]
Vecuronium	21,9 ± 4,23 (15;28)	242 ± 19,1 (212; 284)	23,7 ± 2,45 (19; 28)	9 / 1
Pancuronium	19 ± 4,17 (14; 29)	244 ± 17,7 (209; 275)	23,6 ± 2,06 (19; 26)	6 / 4

Tabelle 2: Demographische Daten der Versuchstiere. Angabe von Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum; Maximum), m=männlich, w=weiblich.

E-II-2 Während der Versuche erhobene Tierdaten

E-II-2.1 Elektrolytkonzentrationen im Serum

Die Serumkonzentrationen der Elektrolyte Natrium, Kalium und ionisiertes Calcium blieben während der gesamten Versuche im Normbereich und wiesen nur geringe Schwankungen auf. Es konnten keine Unterschiede zwischen den beiden Relaxantiengruppen ermittelt werden.

Muskelrelaxans	Elektrolytkonzentrationen [mmol/l]					
	Calcium		Natrium		Kalium	
	erste Messung	letzte Messung	erste Messung	letzte Messung	erste Messung	letzte Messung
Vecuronium	1,2 ± 0,13 (0,9; 1,3)	1,1 ± 0,07 (0,9; 1,17)	140 ± 2,4 (136; 143)	141 ± 4,0 (135; 147)	4,3 ± 0,34 (3,7; 4,9)	4,3 ± 0,36 (3,8; 4,9)
Pancuronium	1,2 ± 0,07 (1,06; 1,29)	1,1 ± 0,09 (0,9; 1,11)	141 ± 1,5 (138; 142)	143 ± 2,5 (138; 148)	4,3 ± 0,4 (3,7; 4,9)	4,3 ± 0,27 (3,8; 4,7)

Tabelle 3: Serumelektrolytkonzentrationen von Kalium, Natrium und ionisiertem Calcium jeweils vor der ersten bzw. letzten Messung. Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum; Maximum).

E-II-2.2 Blutgase

Die zu Beginn der Versuche eingestellte inspiratorische Sauerstoffkonzentration lag bei 40-50% und konnte bis auf jeweils zwei Tiere in jeder Gruppe konstant gehalten werden. Bei vier Tieren erforderte die verschlechterte Oxygenierung eine Erhöhung der F_iO_2 .

Der arterielle pO_2 betrug vor der ersten Messung $123 \pm 18,6$ mmHg, vor der letzten $114 \pm 11,2$ mmHg. Die zeitgleich bestimmten Werte für den arteriellen pCO_2 lagen vor der ersten bzw. letzten Messung bei $39,8 \pm 2,32$ mmHg bzw. $40,9 \pm 2,32$ mmHg.

PH-Werte, Standard-Bikarbonat und Standard-Basenüberschuß blieben während der gesamten Versuche im Normbereich.

Parameter	Messung	Muskelrelaxans	
		Vecuronium	Pancuronium
FiO ₂	erste	0,43 ± 0,046 (0,4; 0,5)	0,43 ± 0,046 (0,4; 0,5)
	letzte	0,48 ± 0,125 (0,4; 0,8)	0,5 ± 0,118 (0,4; 0,8)
pO ₂ [mmHg]	erste	122 ± 14,6 (90; 138)	124 ± 20,3 (96; 155)
	letzte	112 ± 10,8 (92; 130)	116 ± 11,8 (92; 133)
pCO ₂ [mmHg]	erste	40 ± 2,67 (36,2; 42,8)	39,7 ± 1,85 (37,1; 42,3)
	letzte	41,1 ± 1,97 (38,6; 44,9)	40,7 ± 2,49 (36,9; 44,0)

Tabelle 4: Arterielle Blutgase und am Respirator eingestellte inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO₂) vor der ersten bzw. letzten Messung. pO₂= O₂-Partialdruck, pCO₂= CO₂-Partialdruck; Mittelwert ±SW (Min; Max)

Parameter	Messung	Muskelrelaxans	
		Vecuronium	Pancuronium
pH	erste	7,427 ± 0,023 (7,369; 7,443)	7,427 ± 0,015 (7,393; 7,441)
	letzte	7,409 ± 0,029 (7,362; 7,442)	7,423 ± 0,019 (7,381; 7,444)
S- Bikarbonat [mmol/l]	erste	25,5 ± 0,90 (23,7; 26,5)	25,5 ± 0,58 (24,4; 26,6)
	letzte	24,3 ± 1,53 (21,4; 26,4)	25,5 ± 0,65 (24,1; 26,2)
S-Basen- Überschuß [mmol/l]	erste	1,5 ± 1,69 (-2,5; 2,5)	1,8 ± 0,57 (0,4; 2,5)
	letzte	0,9 ± 1,85 (-2,5; 2,5)	2,2 ± 0,43 (1,3; 2,5)

Tabelle 5: Säure-Basenstatus vor der ersten bzw. letzten Messung. Mittelwert ± Standardabweichung (Minimum; Maximum).

E-II-2.3 Systemische und lokale Temperaturen

Die vor jeder Einzelmessung gemessenen rektalen Temperaturen lagen zwischen 38,6 und 39,9 °C. An keinem der Meßorte wurde während der Versuche eine Temperatur von 37,0 °C unter- bzw. von 39,9 °C überschritten.

[°C]	rektal	FLEX	DIA	LAR
Vecuronium	38,1; 39,8	37,4;39,1	38,2;39,9	37,4; 39,6
Pancuronium	38,6; 39,9	37,4; 39,0	38,1; 39,9	37,0; 39,6

Tabelle 6: Temperaturen an den verschiedenen Meßorten während der Versuche. Minimum; Maximum. FLEX = M. flexor digitorum, DIA = Diaphragma, LAR = laryngeale Muskulatur.

E-II-2.4 Nervenstimulation (Stromstärken)

Die Schwellenstromstärken für die Stimulation der Nn. medianus, phrenicus und recurrens waren für alle Muskelrelaxantien ähnlich und blieben im Verlauf der Untersuchungen konstant. Die Stromstärken für eine maximale Muskelantwort und die in den Versuchen verwendeten supramaximalen Stromstärken waren in beiden Gruppen für den N. recurrens am niedrigsten. Für die Nn. medianus und phrenicus waren höhere, untereinander aber vergleichbare Stromintensitäten erforderlich. Bei der am Ende einer jeden Einzelmessung durchgeführten Kontrollmessung zeigte sich bei einem Teil der Tiere für einen oder mehrere Nerven ein Anstieg der maximalen Stromstärke um bis zu 10 %. Nach Abschluß der Einzelmessungen wurde die Stimulation für 15 Minuten mit umgepolten Elektroden fortgesetzt. Hierdurch war es möglich, die für eine maximale Muskelkontraktion benötigte Stromstärke in den meisten Fällen wieder abzusenken. Insgesamt mußten jedoch die maximalen und supramaximalen Stromstärken bis zum Versuchsende für alle drei Nerven erhöht werden.

Stromstärke	Nerv	Vecuronium		Pancuronium	
		erste Messung	letzte Messung	erste Messung	letzte Messung
Schwelle [mA]	Medianus	0,7 ± 0,59 (0,1; 2)	0,5 ± 0,62 (0,1; 2)	0,6 ± 0,58 (0,1;2,0)	0,7 ± 0,6 (0,1;2,0)
	Phrenicus	1,7 ± 1,57 (0,1; 5)	1,3 ± 1,51 (0,1; 5)	0,8 ± 0,72 (0,1;2,0)	1,0 ± 1,11 (0,1; 4)
	Recurrens	0,4 ± 0,43 (0,1; 1,5)	0,3 ± 0,30 (0,1; 1)	0,5 ± 0,46 (0,1; 1,5)	0,6 ± 0,49 (0,1; 1,5)
Maximal [mA]	Medianus	6,4 ± 6,33 (1; 22)	7,7 ± 6,09 (1,5; 22)	8,5 ± 7,02 (1; 22)	12,1 ± 14,54 (1,0; 50)
	Phrenicus	11,7 ± 13,89 (2,0;50)	11,7 ± 13,87 (3,0;50)	5,1 ± 3,36 (1,5; 13)	7,9 ± 6,81 (2,0; 25)
	Recurrens	2,6 ± 1,88 (0,5;7)	2,6 ± 2,11 (1,0; 8)	3,3 ± 3,26 (0,5; 10)	4,8 ± 3,85 (1,0; 13)
Supramaximal [mA]	Medianus	8,3 ± 7,41 (3,0; 27)	10,4 ± 6,95 (2,0;27)	11,0 ± 8,19 (2,0; 27)	14,6 ± 17,0 (2,0; 60)
	Phrenicus	14,7 ± 16,41 (3,0; 27)	14,7 ± 16,49 (4,0;60)	6,4 ± 3,98 (3; 16)	10,8 ± 8,16 (3,0; 30)
	Recurrens	3,7 ± 2,21 (2,0; 9)	4,6 ± 4,25 (2,0; 50)	4,6 ± 3,72 (1,0; 12)	6,7 ± 4,50 (2,0;16)

Tabelle 7: Schwellenstromstärke, maximale und supramaximale Stimulationsstromstärke vor der ersten und letzten Einzelmessung für die Nn. medianus, phrenicus und recurrens. Mittelwert ± Standard-Abweichung, (Minimum; Maximum).

E-II-2.5 Vorspannung des M. flexor digitorum

Die am M. flexor digitorum gemessene Vorspannung betrug vor der ersten Messung im Durchschnitt $2,5 \pm 0,55$ N, vor der letzten Messung $2,6 \pm 0,54$ N, sie veränderte sich also während der Versuche kaum.

E-III Neuromuskuläre Effekte der Muskelrelaxantien

E-III-1 Individuell ermittelte ED 90_{FLEX}

E-III-1.1 Vecuronium

Die für Vecuronium aus den Dosis-Wirkungskurven individuell ermittelte ED 90_{FLEX} betrug $204 \pm 47,4$ µg/kgKG. Zur Erstellung der Dosis-Wirkungskurve wurden $3,2 \pm 0,75$ Einzeldosen (min. 2; max. 4) benötigt.

Die am M. flexor digitorum nach Injektion der ED 90_{FLEX} gemessene Wirkstärke betrug $90 \pm 3,4$ % (min. 88; max. 92).

E-III-1.2 Pancuronium

Für die kumulativ erstellten Dosis-Wirkungskurven wurden $4,9 \pm 0,74$ Einzeldosen (min. 4; max. 6) verwendet. Die hierfür benötigte Zeit betrug $9,9 \pm 0,70$ Minuten (min. 9,0; max. 11,0). Die ermittelte ED 90_{FLEX} betrug $110 \pm 14,3$ µg/kgKG.

Die am M. flexor digitorum nach Injektion der ED 90_{FLEX} gemessene Wirkstärke betrug $93 \pm 2,8$ % (min. 91; max. 94).

E-III-2 Unterschiede zwischen den Muskeln

Wie schon zum Beginn des methodischen Teils und in M IV beschrieben, stellt die vorliegende Arbeit einen Teil eines umfassenderen Forschungsvorhabens dar. Alle Ergebnisse der statistischen Tests beziehen sich daher auf das Gesamtvorhaben.

Im Rahmen der globalen statistischen Testung wurde für die Hauptzielparameter Wirkstärke, Anschlagszeit und Wirkdauer 90 ein signifikanter Unterschied zwischen den Muskeln nachgewiesen (Split-Plot Factorial-3.32 Anova). Darüberhinaus ergaben sich Hinweise auf Unterschiede

für die Nebenzielparameter Wirkdauer 25 und Erholungsindex (Split-Plot Factorial-5.22 ANOVA) (Tabelle 8).

Faktor	Hauptzielparameter			Nebenzielparameter	
	Split-Plot factorial-5.32 Anova			Split-Plot factorial-5.22 Anova	
	p-Werte			p-Werte	
	Wirkstärke	AZ	WD 90	WD 25	EZ
Muskel	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01#	< 0,01#

Tabelle 8: Ergebnisse der varianzanalytischen Globaltests bezüglich der Frage, ob Unterschiede zwischen den Muskeln in Hinblick auf Haupt- und Nebenzielparameter nachweisbar sind.

*AZ=Anschlagszeit, WD 90=Wirkdauer 90, WD 25=Wirkdauer 25, EZ= Erholungsindex, *=statistisch signifikant, #=statistisch auffällig.*

E-III-2.1 Wirkstärke

Mechanomyographie:

Die ED 90_{FLEX} führte am Diaphragma für beide Muskelrelaxantien zu einer signifikant geringeren neuromuskulären Blockade als am M. flexor digitorum und an den laryngealen Adduktoren ($p < 0,01$ und $p < 0,05$). Für Pancuronium war die Wirkstärke am M. Flexor digitorum zusätzlich signifikant größer als an den laryngealen Adduktoren ($p < 0,05$) (Tabelle 9a, b; Abb. 16).

Elektromyographie:

Für beide Muskelrelaxantien wies nach Gabe der ED 90_{Flex} das Diaphragma eine signifikant geringere Wirkungsstärke als der M.flexor digitorum und die laryngealen Adduktoren auf (Tabelle 9a, b; Abb. 16).

Muskelrelaxans	Methode	Wirkstärke [%]		
		FLEX	DIA	LAR
Vecuronium	MMG	90 ± 3,4 (88-92)	72 ± 6,4 (68-76)	83 ± 6,4 (79-87)
	EMG	90 ± 5,1 (87-93)	75 ± 8,0 (70-80)	92 ± 3,0 (91-94)
Pancuronium	MMG	93 ± 2,8 (88-91)	73 ± 7,9 (69-78)	84 ± 7,4 (79-87)
	EMG	93 ± 3,7 (91-95)	75 ± 9,8 (69-81)	94 ± 3,4 (92-97)

Tabelle 9a: Wirkstärke der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexo digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren, Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges Konfidenzintervall).

Muskelrelaxans	Methode	Vergleich Wirkstärke [p-Werte]		
		FLEX vs DIA	FLEX vs LAR	DIA vs LAR
Vecuronium	MMG	< 0,01	0,1	< 0,05
	EMG	< 0,01	1,0	< 0,01
Pancuronium	MMG	< 0,01	< 0,05	< 0,01
	EMG	< 0,01	0,9943	< 0,01

Tabelle 9b: Wirkstärke der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren im paarweisen Vergleich, Ergebnisse Tukey Kramer Test.

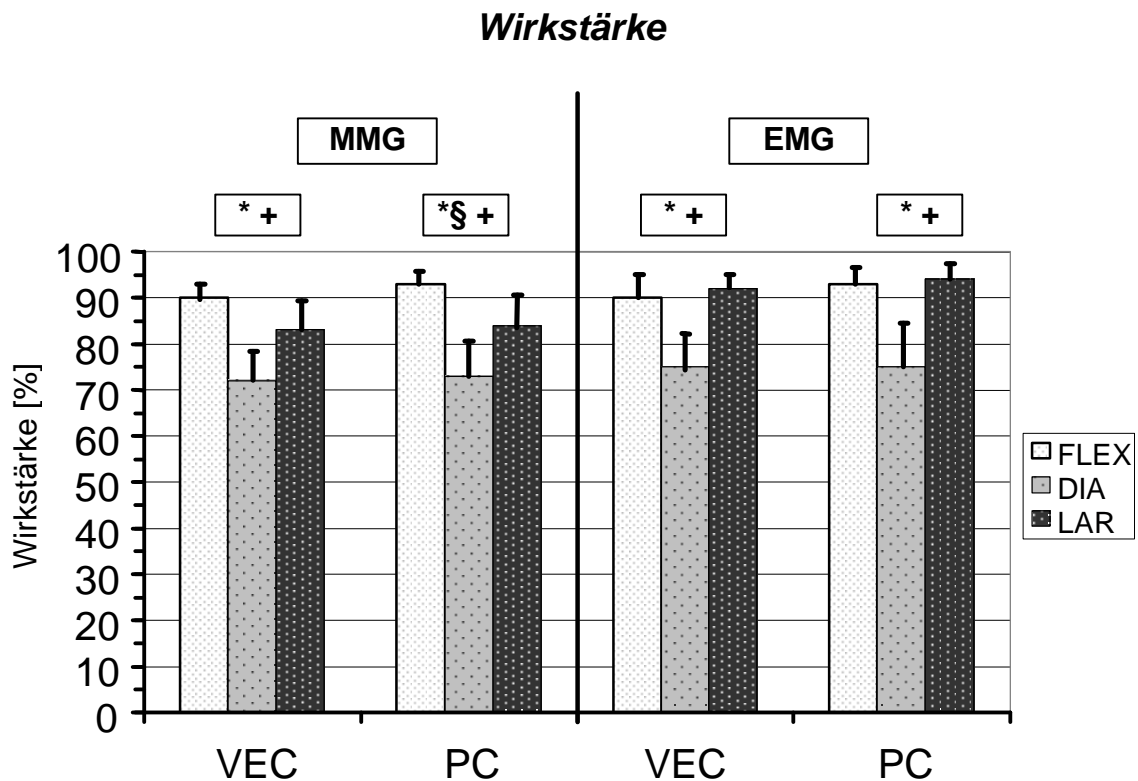


Abb. 16: Wirkstärke der ED₉₀_{FLEX} Vecuronium (VEC) und Pancuronium (PC) an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren, * $p < 0,01$ FLEX vs DIA, § $p < 0,05$ FLEX vs LAR, + $p < 0,05$ LAR vs DIA.

E-III-2.2 Anschlagzeit

Mechanomyographie:

Die Anschlagzeit war für beide Muskelrelaxantien am Diaphragma signifikant kürzer als am M. flexor digitorum ($p < 0,01$).

Für Vecuronium trat darüber hinaus die Relaxierung am Diaphragma signifikant schneller als an den laryngealen Adduktoren ein ($p < 0,05$).

Für Pancuronium ergaben die Messungen an den laryngealen Adduktoren eine signifikant kürzere Anschlagzeit als am M. flexor digitorum ($p < 0,01$).

Tabelle 10a, b; Abb. 17.

Elektromyographie:

Beide Muskelrelaxantien zeigten am Diaphragma eine signifikant kürzere Anschlagszeit als am M. flexor digitorum ($p < 0,05$).

Unter Pancuronium wurde an den laryngealen Adduktoren eine signifikant schneller eintretende Muskelrelaxation als am M. flexor digitorum beobachtet ($p < 0,05$).

Tabelle 10a, b; Abb. 17.

Muskelrelaxans	Methode	Anschlagszeit [s]		
		FLEX	DIA	LAR
Vecuronium	MMG	161 ± 32,2 (141-181)	120 ± 30,4 (101-139)	140 ± 26,0 (124-156)
	EMG	153 ± 45,4 (125-181)	126 ± 35,0 (104-147)	142 ± 27,1 (125-159)
Pancuronium	MMG	243 ± 24,2 (228-258)	179 ± 26,7 (162-195)	200 ± 20,1 (187-212)
	EMG	244 ± 18,5 (223-255)	187 ± 20,4 (175-200)	203 ± 17,9 (192-214)

Tabelle 10a: Anschlagszeit der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren, Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges Konfidenzintervall).

Muskelrelaxans	Methode	Vergleich Anschlagszeit [p-Werte]		
		FLEX vs DIA	FLEX vs LAR	DIA vs LAR
Vecuronium	MMG	< 0,01	0,3299	< 0,05
	EMG	< 0,05	1,0	0,3207
Pancuronium	MMG	< 0,01	< 0,01	0,6735
	EMG	< 0,01	< 0,05	0,9951

Tabelle 10b: Anschlagszeit der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren im paarweisen Vergleich, Ergebnisse Tukey Kramer Test.

Anschlagszeit

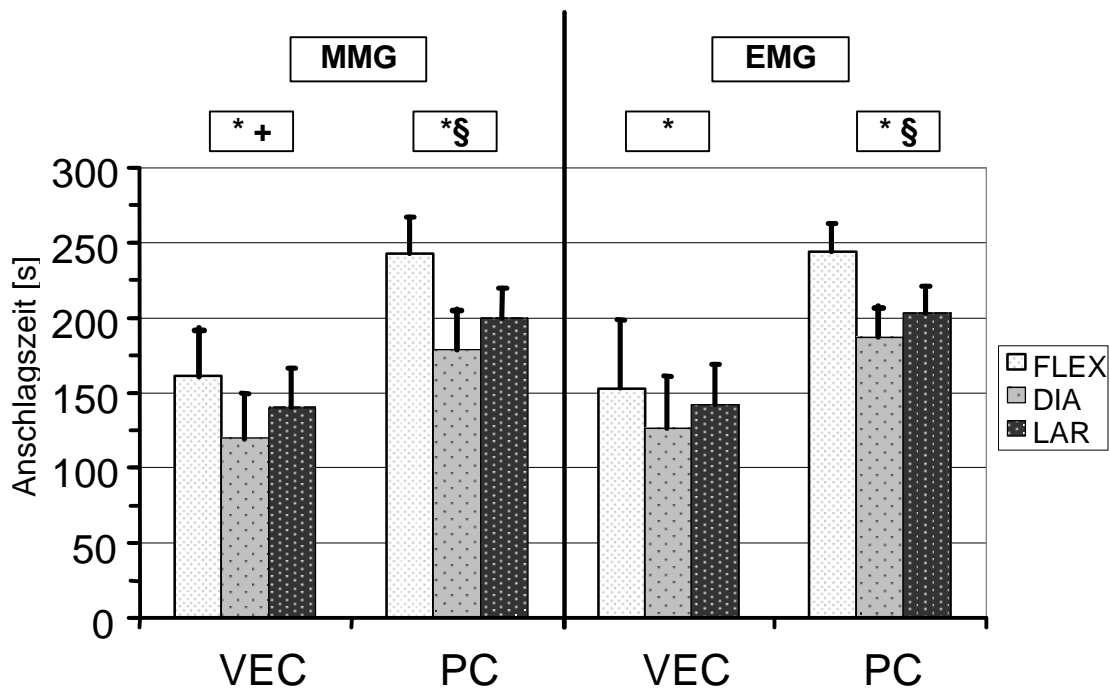


Abb. 17: Anschlagszeit der ED₉₀_{FLEX} Vecuronium (VEC) und Pancuronium (PC) an FLEX=M. flexor, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren, * $p < 0,05$ FLEX vs DIA, § $p < 0,05$ FLEX vs LAR, + $p < 0,05$ LAR vs DIA

E-III-2.3 Wirkdauer 25

Mechanomyographie:

Sechs der zehn Vecuronium-Tiere und fünf der zehn Pancuronium-Tiere erreichten am Diaphragma den zur Bestimmung der Wirkdauer 25 erforderlichen neuromuskulären Block von 75%. Für das Diaphragma ist damit die Datenmenge für die Wirkdauer 25 begrenzt, so daß der statistische Vergleich lediglich zwischen M. flexor digitorum und den laryngealen Adduktoren erfolgt.

Die Wirkdauer 25 war für beide Muskelrelaxantien am M. flexor digitorum statistisch auffällig länger als an den laryngealen Adduktoren ($p < 0,05$).

Die Daten der Tiere, die an allen drei Muskelgruppen eine mindestens 75%ige neuromuskuläre Blockade erreichten, zeigen Hinweise auf eine auch im Vergleich zu den laryngealen Adduktoren am Diaphragma verkürzte Wirkdauer 25. Tabelle 11a, b, c; Abb. 18.

Elektromyographie:

Sieben der zehn Vecuronium-Tiere und sechs der zehn Pancuronium-Tiere erreichten am Diaphragma den zur Bestimmung der Wirkdauer 25 erforderlichen neuromuskulären Block von 75%. Für die elektromyographischen Untersuchungen am Diaphragma ist damit die Datenmenge für die Wirkdauer 25 ebenfalls begrenzt, so daß der statistische Vergleich lediglich zwischen M. flexor digitorum und dem M. Vocalis erfolgt.

Die Wirkdauer 25 war für beide Muskelrelaxantien am M. vocalis statistisch auffällig länger als am M. flexor digitorum ($p < 0,01$).

Die Daten der Tiere, die an allen drei Muskelgruppen eine mindestens 75%ige neuromuskuläre Blockade erreichten, zeigen Hinweise auf eine am Diaphragma im Vergleich zu den Mm. flexor digitorum und vocalis verkürzte Wirkdauer 25.

Tabelle 11a, b, c; Abb. 18.

Muskelrelaxans	Methode	Wirkdauer 25 [s]		
		FLEX	DIA	LAR
Vecuronium	MMG n=6	314 ±39,4 (283-346)	185 ±48,9 (146-224)	261 ±88,1 (191-332)
	EMG n=7	294 ± 69,0 (243-345)	194 ± 56,0 (152-235)	421 ± 102,2 (346-497)
Pancuronium	MMG n=5	596 ± 107,2 (502-690)	384 ± 123,2 (276-492)	529 ±110,9 (432-626)
	EMG n=6	632 ± 108,7 (545-719)	384 ± 123,2 (276-492)	1087 ± 250,0 (887-1287)

Tabelle 11a: Wirkdauer 25 der ED₉₀FLEX Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealer Muskulatur, für die Tiere (Anzahl=n), die an allen drei Muskelgruppen eine Wirkstärke von mindestens 75% erreichten Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges Konfidenzintervall).

Muskelrelaxans	Methode	Wirkdauer 25 [s]	
		FLEX	LAR
Vecuronium	MMG n=10	308 ± 41,7 (282-334)	253 ± 73,5 (205-301)
	EMG n=10	292 ± 65,8 (251-333)	422 ± 89,6 (367-478)
Pancuronium	MMG n=10	584 ± 112,6 (514-653)	462 ± 152,1 (356-567)
	EMG n=10	591 ± 113,1 (520-661)	1029 ± 231,2 (886-1173)

Tabelle 11b: Wirkdauer 25 der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum und LAR=laryngealer Muskulatur, Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges Konfidenzintervall).

Muskelrelaxans	Methode	Vergleich Wirkdauer 25 [p-Werte]
		FLEX vs LAR
Vecuronium	MMG	< 0,05
	EMG	< 0,01
Pancuronium	MMG	< 0,01
	EMG	< 0,01

Tabelle 11c: Wirkdauer 25 der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum und LAR=laryngealer Muskulatur im Vergleich, Ergebnisse Tukey Kramer Test.

Wirkdauer 25

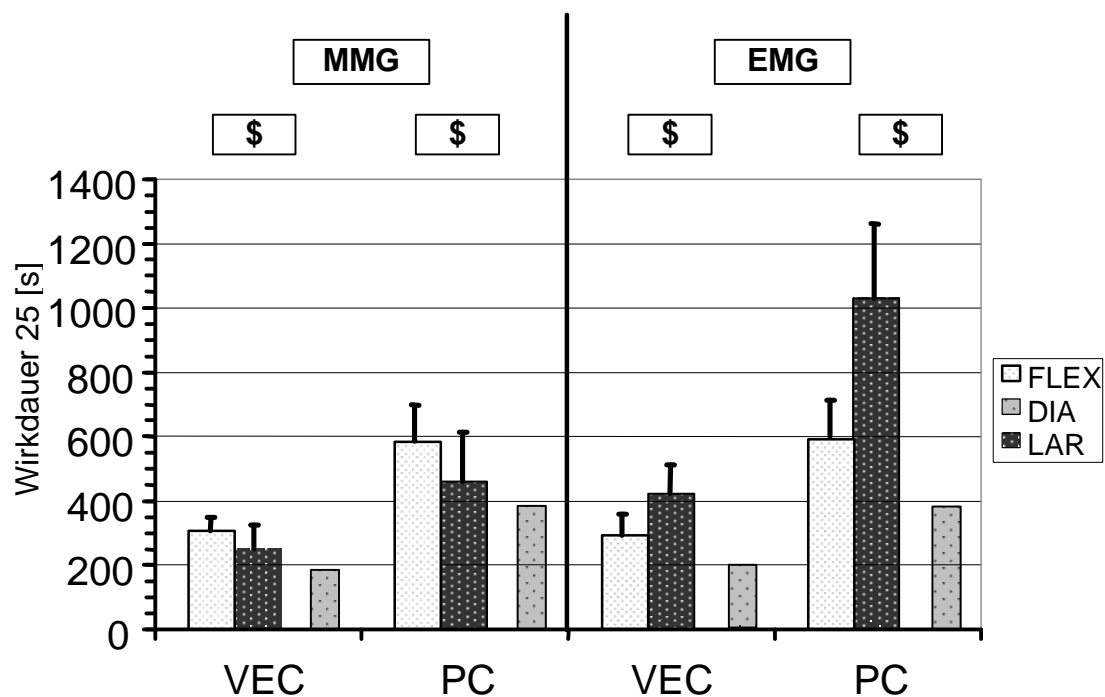


Abb. 18: Wirkdauer 25 der ED 90_{FLEX} Vecuronium (VEC) und Pancuronium (PC) an FLEX=M. flexor digitorum und LAR=laryngealer Muskulatur, \$ p < 0,05 Flex vs Lar (stat. auffällig). Für das Diaphragma= DIA sind die Mittelwerte der Tiere eingefügt, bei denen die Wirkdauer 25 bestimmbar war.

E-III-2.4 Erholungsindex

Mechanomyographie:

Für die Bestimmung des Erholungsindexes ist es wie bei der Wirkdauer 25 erforderlich, daß eine Wirkstärke von mindestens 75% nach Injektion der ED 90_{FLEX} erreicht wird. Aus diesem Grund konnte der Erholungsindex für das Diaphragma ebenfalls nur bei einem Teil der Tiere ermittelt werden, weshalb auch in diesem Fall der statistische Vergleich lediglich zwischen dem M. flexor digitorum und den laryngealen Adduktoren erfolgt.

Der Erholungsindex unterschied sich für beide Muskelrelaxantien beim Vergleich zwischen M. flexor digitorum und den laryngealen Adduktoren nicht ($p > 0,05$).

Die verfügbaren Daten für das Diaphragma scheinen aber auf einen kürzeren Erholungsindex im Vergleich zu den anderen Muskelgruppen hinzuweisen.

Tabelle 12a, b, c; Abb. 19.

Elektromyographie:

Wegen der auch in diesem Fall beschränkten Datenmenge für das Diaphragma erfolgte der statistische Vergleich ausschließlich zwischen M. flexor digitorum und dem M. vocalis.

Der Erholungsindex war für den M. vocalis statistisch auffällig verlängert im Vergleich zum M. flexor digitorum.

Die verfügbaren Daten für das Diaphragma scheinen darüber hinaus auf einen kürzeren Erholungsindex im Vergleich zum M. vocalis hinzuweisen.

Tabelle 12a, b, c; Abb. 19.

Muskelrelaxans	Methode	Erholungsindex [s]		
		FLEX	DIA	LAR
Vecuronium	MMG n=6	168 ± 43,0 (130-206)	135 ± 38,7 (101-169)	210 ± 55,3 (162-258)
	EMG n=7	149 ± 43,9 (116-181)	160 ± 36,9 (133-187)	340 ± 105,8 (262-418)
Pancuronium	MMG n=5	366 ± 95,5 (282-450)	298 ± 92,2 (217-379)	429 ± 104,7 (337-521)
	EMG n=6	328 ± 99,6 (249-408)	320 ± 86,4 (251-389)	1011 ± 252,7 (809-1213)

Tabelle 12a: Erholungsindex der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealer Muskulatur, für die Tiere (Anzahl=n), die an allen drei Muskelgruppen eine Wirkstärke von mindestens 75% erreichten. Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges onfidenzintervall).

Muskelrelaxans	Methode	Erholungsindex [s]	
		FLEX	LAR
Vecuronium	MMG n=10	176 ± 36,6 (153-198)	209 ± 48,5 (177-241)
	EMG n=10	160 ± 54,1 (127-194)	318 ± 105,5 (252-383)
Pancuronium	MMG n=10	339 ± 89,2 (283-394)	370 ± 105,5 (297-443)
	EMG n=10	324 ± 87,6 (269-378)	915 ± 235,7 (769-1061)

Tabelle 12b: Erholungsindex der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum und LAR=laryngealer Muskulatur, Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges Konfidenzintervall)

Muskelrelaxans	Methode	Vergleich Erholungsindex [p-Werte]
		FLEX vs LAR
Vecuronium	MMG	0,1084
	EMG	< 0,01
Pancuronium	MMG	1,0
	EMG	< 0,01

Tabelle 12c: Erholungsindex der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum und LAR=laryngealer Muskulatur im Vergleich, Ergebnisse Tukey Kramer Test

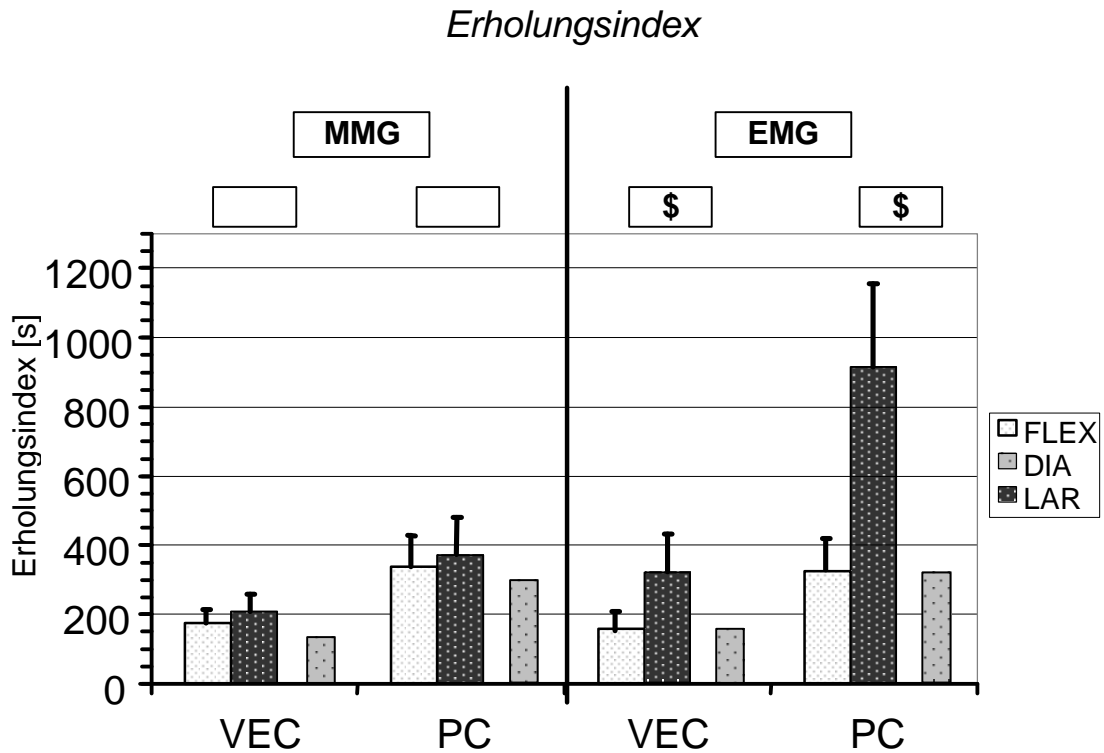


Abb. 19: Erholungsindex der ED₉₀_{FLEX} Vecuronium (VEC) und Pancuronium (PC) an FLEX=M. flexor digitorum und LAR=laryngealer Muskulatur, \$ p < 0,05 Flex vs Lar (stat. auffällig). Für das Diaphragma= DIA sind die Mittelwerte der Tiere eingefügt, bei denen die Wirkdauer 25 bestimmbar war.

E-III-2.5 Wirkdauer 90

Mechanomyographie:

Das Diaphragma zeigte im Vergleich zum M. flexor digitorum und zu den laryngealen Adduktoren unter beiden Muskelrelaxantien eine signifikant kürzere Wirkdauer 90 (p < 0,01).

Tabelle 13a, c; Abb. 20.

Elektromyographie:

Die Wirkdauer 90 nach Injektion der ED 90_{FLEX} war am Diaphragma signifikant kürzer als an den beiden anderen Muskelgruppen ($p < 0,05$). Der M. vocalis erholte sich signifikant langsamer als Diaphragma und M. flexor digitorum ($p < 0,01$). Die genannten Unterschiede waren für beide Relaxantien nachweisbar. Tabelle 13a, c; Abb. 20.

Muskelrelaxans	Methode	Wirkdauer 90 [s]		
		FLEX	DIA	LAR
Vecuronium	MMG	549 ± 86,1 (496-603)	413 ± 78,2 (365-462)	553 ± 95,0 (494-612)
	EMG	546 ± 90,1 (490-602)	429 ± 55,8 (394-463)	913 ± 147,5 (821-1004)
Pancuronium	MMG	1071 ± 210,9 (940-1201)	784 ± 195,5 (663-905)	1179 ± 374,1 (947-1411)
	EMG	1050 ± 212,7 (918-1182)	806 ± 189,1 (689-923)	2749 ± 575,7 (2392-3106)

Tabelle 13a: Wirkdauer der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren, Mittelwert ± Standardabweichung (bds. 95%iges Konfidenzintervall).

Muskelrelaxans	Methode	Vergleich Wirkdauer 90 [p-Werte]		
		FLEX vs DIA	FLEX vs LAR	DIA vs LAR
Vecuronium	MMG	< 0,01	1,0	< 0,01
	EMG	< 0,05	< 0,01	< 0,01
Pancuronium	MMG	< 0,01	1,0	< 0,01
	EMG	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 13b: Wirkdauer 90 der ED 90_{FLEX} Vecuronium und Pancuronium an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren im paarweisen Vergleich, Ergebnisse Tukey Kramer Test.

Wirkdauer 90

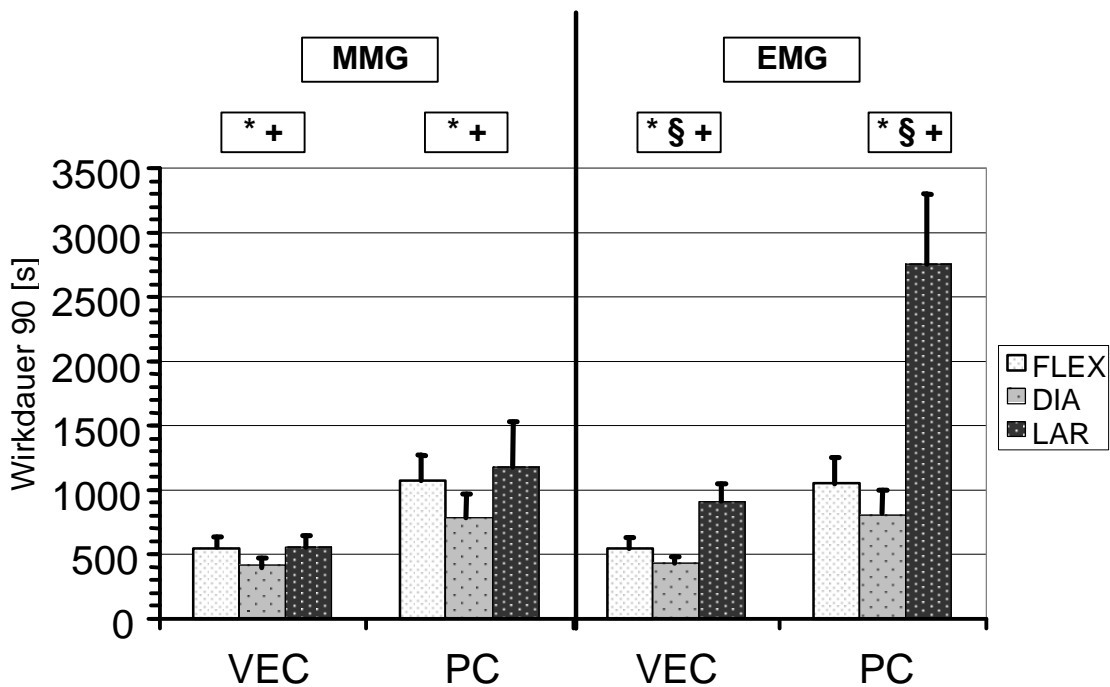


Abb. 20: Wirkdauer 90 der $ED_{90_{FLEX}}$ Vecuronium (VEC) und Pancuronium (PC) an FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngealen Adduktoren, * $p < 0,05$ FLEX vs DIA, § $p < 0,01$ FLEX vs LAR, + $p < 0,01$ LAR vs DIA.

E-III-3 Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien

Im Rahmen der globalen statistischen Testung wurde für die Hauptzielparameter Anschlagzeit und Wirkdauer 90 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Muskelrelaxantien nachgewiesen (Split-Plot Factorial-5.32 Anova). Darüberhinaus ergaben sich Hinweise auf Unterschiede für die Nebenzielparameter Wirkdauer 25 und Erholungsindex (Split-Plot Factorial-5.22 ANOVA) (Tab. 14).

Faktor	Hauptzielparameter			Nebenzielparameter	
	Split-Plot factorial-5.32 Anova			Split-Plot factorial-5.22 Anova	
		p-Werte		p-Werte	
	Wirkstärke	AZ	WD 90	WD 25	EZ
Muskelrelaxantien	0,2864	< 0,01 *	< 0,01 *	< 0,01#	< 0,01#

*Tabelle 9: Ergebnisse der varianzanalytischen Globaltests bezüglich der Frage, ob Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien im Hinblick auf Haupt- und Nebenzielparameter nachweisbar sind. AZ=Anschlagszeit, WD 90=Wirkdauer 90, WD 25=Wirkdauer 25, EZ= Erholungsindex, *=statistisch signifikant, #=statistisch auffällig*

E-III-3.1 Wirkstärke

Die Wirkstärke nach Injektion der ED90_{FLEX} an Diaphragma und der laryngealen Muskulatur zeigte zwischen den verwendeten Muskelrelaxantien keine Unterschiede (p = 0,2864). (s. Tabelle 9a).

E-III-3.2 Anschlagszeit

Mechanomyographie:

Vecuronium hatte an allen drei Muskelgruppen eine signifikant kürzere Anschlagszeit als Pancuronium (p < 0,01). (s. Tabelle 10 a, 15).

Elektromyographie:

Vecuronium hatte an allen drei Muskelgruppen eine signifikant kürzere Anschlagszeit als Pancuronium (p < 0,01). (s. Tabelle 10 a, 15).

E-III-3.3 Wirkdauer 25

Wie schon in E-III-2.3 beschrieben, wurden die Ergebnisse für die Wirkdauer 25 nach Gabe der ED90_{FLEX} nur am M. flexor digitorum und der laryngealen Muskulatur statistisch untersucht.

Beide Muskelgruppen wiesen unabhängig von der gewählten Ableitmethode unter Vecuronium eine statistisch auffällig kürzere Wirkdauer 25 als nach Gabe von Pancuronium auf (jeweils $p < 0,01$). (s. Tabelle 11b,15)

Die Werte für die Tiere, bei denen die Wirkdauer 25 am Diaphragma erhoben werden konnte, deuten darauf hin, daß auch an diesem Muskel die Wirkdauer 25 von Vecuronium deutlich kürzer als die von Pancuronium ist. (s. Tabelle 11b)

E-III-3.4 Erholungsindex

Wie schon in E-III-2.4 beschrieben, wurden die Ergebnisse für den Erholungsindex nach Gabe der ED90_{FLEX} nur am M. flexor digitorum und an der laryngealen Muskulatur statistisch untersucht.

Beide Muskelgruppen wiesen unabhängig von der gewählten Ableitmethode unter Vecuronium einen statistisch auffällig kürzeren Erholungsindex als nach Gabe von Pancuronium auf (jeweils $p < 0,01$). (s. Tabelle 12b, 15)

Die Werte für die Tiere, bei denen der Erholungsindex am Diaphragma erhoben werden konnte, deuten darauf hin, daß auch an diesem Muskel der Erholungsindex von Vecuronium deutlich kürzer als der von Pancuronium ist. (s. Tabelle 12b)

E-III-3.5 Wirkdauer 90

Vecuronium zeigte sowohl in den mechanomyographisch als auch in den elektromyographisch gewonnenen Daten für alle drei Muskelgruppen eine signifikant kürzere Wirkdauer 90 als Pancuronium (jeweils $p < 0,01$). (s. Tabelle 13a, 15).

	Vecuronium – Pancuronium					
	Tukey- Kramer [p- Werte]					
	FLEX		DIA		LAR	
	MMG	EMG	MMG	EMG	MMG	EMG
Anschlagszeit	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*
Wirkdauer 25	< 0,01#	< 0,01#	----	----	< 0,01#	< 0,01#
Erholungsindex	< 0,01#	< 0,01#	----	----	< 0,01#	< 0,01#
Wirkdauer 90	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*	< 0,01*

*Tabelle 15: Ergebnisse der Tukey-Kramer Tests für den Vergleich Vecuronium mit Pancuronium: FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma, LAR=laryngeale Muskulatur, * statistisch signifikant, #statistisch auffällig.*

E-III-4 Unterschiede zwischen den Ableitmethoden

Im Rahmen der globalen statistischen Testung wurde für die Hauptzielparameter Wirkstärke und Wirkdauer 90 ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Ableitmethoden nachgewiesen (Split-Plot Factorial-5.32 Anova). Darüberhinaus ergaben sich Hinweise auf Unterschiede für die Nebenzielparameter Wirkdauer 25 und Erholungsindex (Split-Plot Factorial-5.22 ANOVA) (Tab. 16).

Faktor	Hauptzielparameter			Nebenzielparameter	
	Split-Plot factorial-5.32 Anova			Split-Plot factorial-5.22	
	p-Werte			Anova p-Werte	
	Wirkstärke	AZ	WD 90	WD 25	EZ
Muskelrelaxantien	<0,01	0,1062	< 0,01 *	< 0,01#	< 0,01#

*Tabelle 16: Ergebnisse der varianzanalytischen Globaltests bezüglich der Frage, ob Unterschiede zwischen den Ableitmethoden in Hinblick auf Haupt- und Nebenzielparameter nachweisbar sind. AZ=Anschlagszeit, WD 90=Wirkdauer 90, WD 25=Wirkdauer 25, EZ= Erholungsindex, *=statistisch signifikant, #=statistisch auffällig*

Wirkstärke:

Die elektromyographisch am M. vocalis bestimmte Wirkstärke war signifikant größer ($p < 0,01$) als die mechanomyographisch ermittelte, dies galt für beide Muskelrelaxantien gleichermaßen.

Am Diaphragma und am M. flexor digitorum fanden sich für die beiden Ableitmethoden bezüglich der Wirkstärke keine signifikanten Unterschiede.

(Tabelle 9a, 17; Abb. 21)

Anschlagszeit:

Für die Anschlagszeit fand sich für keine der drei Muskelgruppen ein Unterschied zwischen den Ableitmethoden. Dies galt sowohl unter Vecuronium als auch nach Gabe von Pancuronium ($p > 0,99$). (Tabelle 10a, 17)

Wirkdauer 25:

Unabhängig vom verwendeten Muskelrelaxans zeigten die an der laryngealen Muskulatur mit Hilfe der Elektromyographie ermittelten Werte für die Wirkdauer 25 im Vergleich zu den mechanomyographisch gewonnenen Daten eine statistisch auffällige Verlängerung ($p < 0,01$).

Die am M. flexor digitorum gemessene Wirkdauer 25 unterschied sich im Bezug auf die Ableitmethoden nicht. (Tabelle 11b, 17)

Erholungsindex:

Auch der elektromyographisch bestimmte Erholungsindex der beiden Muskelrelaxantien an der laryngealen Muskulatur wies gegenüber den mittels der mechanomyographischen Ableitung bestimmten Werte eine statistisch auffällige Verlängerung auf ($p < 0,01$).

Ein solcher Unterschied zwischen Mechano- und Elektromyographie konnte am M. flexor digitorum nicht nachgewiesen werden.

(Tabelle 12b, 17)

Wirkdauer 90:

Die elektromyographisch an der laryngealen Muskulatur gemessene Wirkdauer 90 nach Gabe der ED 90_{FLEX} Vecuronium bzw. Pancuronium war gegenüber der mechanomyographisch ermittelten signifikant verlängert ($p < 0,01$).

Die beiden anderen Muskelgruppen wiesen keine solchen Unterschiede auf.

(Tab. 13a, 17; Abb. 21)

EMG – MMG						
Tukey-Kramer [p-Werte]						
Muskel relaxans	Muskel	Wirkstärke	Anschlagszeit	Wirkdauer 25	Erholungsindex	Wirkdauer 90
Vecuronium	FLEX	1,0	0,9971	1,0	0,7916	1,0
	DIA	1,0	1,0	----	----	1,0
	LAR	< 0,01*	1,0	< 0,01#	< 0,01#	< 0,01*
Pancuronium	FLEX	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	DIA	1,0	1,0	----	----	1,0
	LAR	< 0,01*	1,0	< 0,01#	< 0,01#	< 0,01*

Tabelle 17: : Ergebnisse der Tukey-Kramer Tests für den Vergleich der Ableitmethoden,
EMG=Elektromyographie, MMG=Mechanomyographie,
FLEX=M. flexor digitorum, DIA=Diaphragma,
LAR=laryngeale Muskulatur,
* statistisch signifikant, #statistisch auffällig.

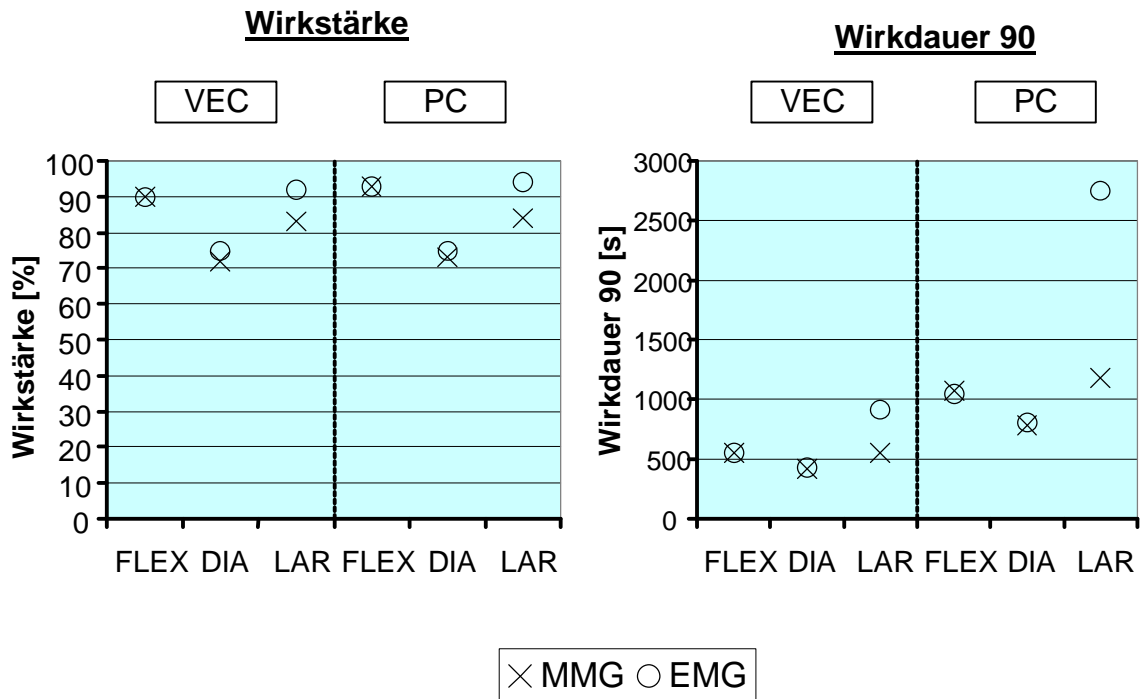


Abb. 21: Vergleich von mechanomyographisch (=MMG) und elektromyographisch (=EMG) gewonnenen Werten für die Parameter Wirkstärke und Wirkdauer 90, VEC=Vecuronium, PC= Pancuronium, FLEX= M. flexor digitorum, DIA= Diaphragma, LAR=laryngeale Muskulatur.

E-IV Daten zum Versuchsablauf

E-IV-1 Versuchsdauer

Die Gesamtdauer der Versuche betrug für Vecuronium $16,3 \pm 2,06$ Stunden und $16,8 \pm 2,18$ Stunden für Pancuronium. Die reine Meßphase, d.h. die Gesamtdauer aller pharmakologischen Einzelmessungen wies bei den Vecuronium-Tieren eine Dauer von $9,0 \pm 2,3$ Stunden auf, der entsprechende Wert für Pancuronium betrug $9,6 \pm 2,15$ Stunden. Die Vorbereitung der Tiere nahm für Vecuronium $7,5 \pm 0,47$ und für Pancuronium $7,2 \pm 0,62$ Stunden in Anspruch. In der Vecuronium-Gruppe erfolgten $3,7 \pm 0,78$ Einzelmessungen während sich in der Pancuronium-Gruppe die Anzahl auf $2,9 \pm 0,54$ Einzelmessungen beschränkte. (s. Tabelle 18).

	Gesamtdauer [h]	Vorbereitung [h]	Meßphase [h]	Anzahl der Messungen
Vecuronium	$16,3 \pm 2,06$ (14,0; 19,5)	$7,5 \pm 0,47$ (6,5; 8,0)	$9,0 \pm 2,30$ (7,0; 13,0)	$3,7 \pm 0,78$ (3,0; 5,0)
Pancuronium	$16,8 \pm 2,18$ (12,75; 21,0)	$7,2 \pm 0,62$ (6,25; 8,0)	$9,6 \pm 2,15$ (6,0; 14,0)	$2,9 \pm 0,54$ (2,0; 4,0)

*Tabelle 18: Zeitdauer der einzelnen Versuchsabschnitte
Mittelwert \pm Standardabweichung (Minimum; Maximum)*

5.2 Reproduzierbarkeit der Meßwerte

Unter bestimmten Voraussetzungen (s. M-III-4) wurden die pharmakodynamischen Parameter nach Injektion der ED 90_{FLEX} ein zweites Mal bestimmt. Die Werte der beiden Messungen (ED 90_{FLEX1}; ED90_{FLEX2}) wichen im Schnitt um 2,9 % voneinander ab. Die Tabelle 19 zeigt exemplarisch für jeweils ein Tier der beiden Relaxantiengruppen die bei Erst- und Zweitgabe der ED 90_{FLEX} ermittelten pharmakodynamischen Meßwerte.

			ED 90 _{FLEX1} – ED90 _{FLEX2}			
			Vecuronium		Pancuronium	
			ED 90 _{FLEX1}	ED 90 _{FLEX2}	ED 90 _{FLEX1}	ED 90 _{FLEX2}
	Muskel	Methode				
Wirkstärke [%]	FLEX	MMG	93	91	92	90
		EMG	98	97	94	92
	LAR	MMG	75	76	72	70
		EMG	77	78	74	71
	DIA	MMG	85	84	87	87
		EMG	94	92	96	94
Anschlagszeit [s]	FLEX	MMG	150	160	230	210
		EMG	130	140	230	220
	LAR	MMG	110	120	180	190
		EMG	130	140	190	190
	DIA	MMG	140	140	200	210
		EMG	120	130	210	200
Wirkdauer 25 [s]	FLEX	MMG	320	340	530	510
		EMG	300	320	550	530
	LAR	MMG	210	230	----	----
		EMG	220	240	----	----
	DIA	MMG	270	290	490	480
		EMG	430	450	1010	1040
Erholungsindex [s]	FLEX	MMG	190	180	360	380
		EMG	160	160	370	370
	LAR	MMG	170	180	----	----
		EMG	190	190	----	----
	DIA	MMG	250	240	380	400
		EMG	370	380	840	860
Wirkdauer 90 [s]	FLEX	MMG	590	620	1080	1120
		EMG	600	630	1100	1140
	LAR	MMG	490	500	740	800
		EMG	480	510	800	790
	DIA	MMG	600	610	1340	1290
		EMG	1010	1000	2820	2880

Tabelle 19: Pharmakodynamische Daten nach Gabe der ED 90_{FLEX} (ED 90_{FLEX1}) und nach nochmaliger Gabe der ED 90_{FLEX} (ED 90_{FLEX2}). Daten jeweils für ein Versuchstier. FLEX=M. flexor digitorum, LAR=laryngele Muskulatur, DIA=Diaphragma.

D Diskussion

D-I Methodenkritik

D-I-1 Meßaufnehmer und Meßmethoden

D-I-1.1 M. flexor digitorum

Die gebräuchlichste Meßanordnung zur Bestimmung der Muskelkraft ist das sogenannte Nerv-Muskelpräparat (1, 12). Hierzu wäre, um Beeinflussungen durch die benachbarte Muskulatur zu vermeiden, eine Ablösung des Muskels von seinen Ansatzpunkten und eine direkte Verbindung mit dem Meßaufnehmer erforderlich gewesen. In den Vorversuchen wurde sowohl diese Meßanordnung als auch die schließlich in den Versuchen gewählte miteinander verglichen. Die pharmakodynamischen Daten unterschieden sich bei den beiden Methoden nicht. In Anbetracht der zu erwartenden mehrstündigen Versuchsdauer und der dabei möglicherweise auftretenden trophischen Störungen des aus seiner anatomischen Umgebung herausgelösten Muskels wurde die in der Methodik beschriebene Versuchsanordnung gewählt. Die Befestigung des Meßaufnehmers und des am Vorderlauf installierten externen Fixateurs auf einem gemeinsamen Schienensystem ermöglichte während der gesamten Versuchsdauer eine sichere Ankopplung der Klaue an den zur Kraftmessung verwendeten Biegestab. Sowohl die während der Meßphase mehrfach kontrollierte Vorspannung als auch die biologische Nulllinie der gesamten Meßanordnung am Vorderlauf blieben über mehrere Stunden konstant.

Der verwendete Biegestab zeigte in den in-vitro Messungen über den gesamten Untersuchungsverlauf konstant hervorragende Linearitätseigenschaften.

Die gewählte Meßanordnung zur isometrischen Kraftmessung am M. flexor digitorum ermöglichte bei minimaler Invasivität zuverlässige und reproduzierbare Untersuchungsbedingungen auch über lange Versuchsintervalle.

D-I-1.2 Diaphragma

Die Kraftentwicklung des Diaphragmas wird durch seine Vorspannung (Lungenvolumen) und die gegebene Nachlast (intraabdomineller Druck) determiniert.

Bei einer konventionellen volumenkontrollierten Beatmung ändert sich während eines Atemzyklus das Lungenvolumen und damit die Vorspannung am Diaphragma erheblich. Dies zeigte sich in den Vorversuchen durch große Schwankungen der Nulllinie des Kraftmessers in Abhängigkeit von der Beatmung. Unter der in den Versuchen gewählten Hochfrequenzbeatmung mit einer Atemfrequenz von 150/Min ergaben sich bei einer durch PEEP und Entrainment vorgegebenen Atemmittellage nur noch vernachlässigbare Schwankungen des Meßaufnehmer-Nullpunkts. Da während der Einzelmessungen keine Veränderungen der Respiratoreinstellungen vorgenommen wurden, ist von einer weitestgehend konstanten Vorspannung des Diaphragmas bei den Messungen auszugehen.

Durch die kontinuierliche Drainage von Mageninhalt und intraabdominellern Sekret kann von einer ebenfalls weitestgehend konstanten Nachlast des Diaphragmas ausgegangen werden.

Die Messung der bei einer einseitigen Stimulation des linken N. phrenicus entstehenden Kräfte am Diaphragma erfolgten mit Hilfe des direkt auf ein Muskelbündel der linken pars costalis aufgenähten Dehnungsmeßstereifens. Bei dieser Meßanordnung mußten folgende Besonderheiten berücksichtigt werden:

Bezüglich der beiden Anteile pars costalis und cruralis des Diaphragmas konnte in einer Untersuchung von Goldman et al (70) eine unterschiedliche Kontraktilität nachgewiesen werden. Die crurale Muskulatur verkürzte sich hierbei aufgrund anderer Verhältnisse bei der Nachlast mehr als die costale. Die Untersucher konnten aber an beiden Muskelanteilen nach Gabe des Muskelrelaxans Atracurium einen in allen Parametern identischen Verlauf der neuromuskulären Blockade und der folgenden Erholung nachweisen. Das Diaphragma verhält sich demnach in Bezug auf die Wirkung von

Muskelrelaxantien als einheitlicher Muskel, so daß von den an der pars costalis gemessenen Werten auf das gesamte Zwerchfell geschlossen werden kann.

In den vorliegenden Versuchen wurde lediglich der linke N. phrenicus stimuliert, um Wechselwirkungen mit der Stimulation am rechten N. recurrens zu vermeiden. Für die Kraftmessung an einem einzelnen Muskelbündel auf der stimulierten Seite des Diaphragmas ist davon auszugehen, daß es nicht zu einer Beeinflussung der Messwerte durch die nicht stimulierte Seite kommt. Andere in der Literatur beschriebene Methoden zur Relaxometrie am Zwerchfell, wie zum Beispiel die transdiaphragmale Druckmessung, erfordern hingegen eine beidseitige Stimulation der Nn. phrenici (104, 146) und sind deshalb bei gleichzeitiger Stimulation des N. recurrens weniger geeignet.

Der gewählte Versuchsaufbau ist nicht geeignet, die Gesamtkraft des Diaphragmas zu messen, da er nur ein einzelnes Muskelbündel erfaßt. Für die Relaxometrie ist aber nicht die Erfassung von absoluten Kräften, sondern deren prozentuales Verhältnisse zueinander von Bedeutung.

So kann in Anbetracht der in-vitro ermittelten sehr guten Meßeigenschaften des zur Kraftmessung am Diaphragma verwendeten Dehnungsmeßstreifens und unter Berücksichtigung der obengenannten Besonderheiten von einer zuverlässigen und reproduzierbaren Messung am Diaphragma ausgegangen werden.

D-I-1.3 Laryngeale Muskulatur

Das nach eigenen Plänen entwickelte Druckmeßsystem zeigte eine sehr gute Linearität zwischen der zu messenden Kraft und den im System entstehenden Druckanstiegen. Obwohl der Pearson'sche Korrelationskoeffizient als Maß für die linearen Meßeigenschaften für alle geprüften Basisdruckstufen Werte über 0,96 annahm, zeigten sich im Bereich kleiner zu messender Kräfte bei der niedrigsten Basisdruckstufe (20mmHg) geringgradige Abweichungen der Kraft-Druckanstiegskurven von der Ideallinie. Für die Wahl der in den in vivo Messungen verwendeten Basisdruckstufe war die Abwägung folgender Punkte entscheidend:

Eine möglichst niedrige Basisdruckstufe trägt wesentlich zur Schonung des gemessenen Stimmbandes bei und stellt bei niedrigen Gesamtdrücken im System weniger Ansprüche an die Dichtigkeit des Systems. Andererseits ist besonders die Meßgenauigkeit des DMS im unteren Meßbereich von entscheidender Bedeutung für die Verlässlichkeit der erhobenen Daten, bei denen nach Gabe der ED 90_{FLEX} Kräfte im Bereich von 5-15% der Ausgangskraft zu erwarten waren. Die Dichtigkeit des Systems, ersichtlich an der Nullpunktkonstanz auch über lange Versuchsabschnitte war für alle geprüften Basisdruckstufen sehr gut, so daß sie bei der Wahl der Basisdruckstufe für die in vivo Versuche nur eine untergeordnete Rolle spielte. Die Steigerung des Basisdrucks über 60 mmHg brachte keine sichtbaren Verbesserungen der Meßeigenschaften, weshalb ein Systemdruck von 60 mmHg als Basisdruckstufe gewählt wurde, da sie beste Meßeigenschaften mit geringen Belastungen des Larynx, aber auch des Systems verband.

Die Bestimmung der Eigenfrequenz des Druckmeßsystems und seiner Meßeigenschaften bei verschiedenen Signalfrequenzen war von entscheidender Bedeutung, da Messungen unter Resonanzphänomenen möglicherweise die Verwertbarkeit der erhobenen Daten erheblich eingeschränkt hätten.

Für die obere Grenzfrequenz der laryngealen Muskulatur fanden sich Werte von $14,3 \pm 2,11$ Hz. Die Druckmeßsysteme zeigten ab 25 Hz beginnende Amplitudenüberhöhungen, die ihr Maximum bei 30 Hz erreichten, um anschließend wieder abzufallen. Aus diesen Werten, aber auch aus den gemessenen Werten von f ergab sich für das DMS eine Eigenfrequenz von annäherungsweise 30 Hz. Die zu messenden Signale lagen mit ihrer oberen Grenzfrequenz außerhalb des Resonanzbereichs des Meßaufnehmers, so daß keine Resonanzphänomene während der Messungen zu erwarten waren. Darüber hinaus zeigte die Auswertung der Verhältnisse der durch die vier Kraftstufen im System ausgelösten Druckanstiege eine von der Eigenfrequenz des Signals über einen weiten Bereich (1-40Hz) unabhängige, korrekte Wiedergabe der Relation einwirkender Kräfte zueinander. Das heißt, daß die für die Relaxometrie entscheidenden Verhältnisse der gemessenen Kräfte

zueinander selbst im Bereich der Eigenfrequenz des Meßaufnehmers exakt wiedergegeben wurden. Relaxometrische Messungen wären so auch im Bereich der Eigenfrequenz des DMS möglich gewesen.

Die Stimulation des Nervus laryngeus recurrens bewirkte beim Göttinger Zwergschwein eine biphasische Stimmbandbewegung. Beide Bewegungsanteile konnten in Abhängigkeit von der Position des Druckmeßsystems im Larynxcavum nachgewiesen werden. So bestand das Meßsignal bei tiefer Einführung ins Larynxcavum, d.h. bei einer mehr infraglottischen Position, aus einem biphasischen Anteil, der zunächst eine Erhöhung, anschließend eine Verminderung des Drucks im Druckmeßsystem und damit eine kombinierte Adduktions-Abduktionsbewegung des Stimmbands anzeigte. Bei zunehmender Verminderung der Einführtiefe, d.h. bei mehr supraglottischer Position, dagegen fand sich schließlich ein ausschließlich positives Signal, das durch eine Druckerhöhung im Druckmeßsystem und damit durch eine Adduktionsbewegung des Stimmbands bedingt war. Durch eine entsprechend standardisierte Positionierung des Druckmeßsystems im Larynxcavum konnte daher gezielt die Adduktionsbewegung des abgeleiteten Stimmbands erfaßt werden.

Über ähnliche Befunde berichteten Donati et al (38), die beim Menschen mit Hilfe des luftgefüllten Blockballons eines Endotrachealtubus die durch Stimmbandbewegungen verursachten Druckänderungen im Larynxcavum für die Relaxometrie nutzbar machten. Diese Befunde verdeutlichen, daß die Stimmbandbewegung eine Resultante aus der antagonistischen Wirkung von Stimmbandadduktoren und Stimmbandabduktor darstellt. Beide Bewegungsanteile lassen sich unter einer Einzelreizung des N. laryngeus recurrens nachweisen, da die Kontraktionszeiten der beteiligten Muskulatur unterschiedlich sind (139, 158, 159). Die Ursache für die Abhängigkeit der Signalkonfiguration von der Position des Druckmeßsystems im Larynxcavum liegt möglicherweise darin, daß, zumindest beim Menschen, der M. cricoarytaenoideus posterior als einziger Abduktor der Stimmbandbewegung eine kaudalere Position im Larynx aufweist als die Adduktorenmuskulatur (106). Damit läßt sich erklären, daß bei mehr supraglottischer Position des

Druckmeßsystems bevorzugt die Aktivität der muskelstarken Adduktorenmuskulatur abgeleitet wird, während bei mehr infraglottischer Position auch die Aktivität des muskelschwächeren Abduktors miterfaßt wird. Vorstellbar wäre auch die von Donati et al (38) diskutierte Möglichkeit, daß die Stimmbänder sich bei der Abduktionsbewegung nach kaudal, bei der Adduktionsbewegung dagegen nach kranial bewegen.

Durch die Vierpunktbefestigung des Druckmeßsystems im Larynxcavum wurde während der gesamten Versuchsdauer sichergestellt, daß sich die einmal gefundene exakte Position des DMS nicht mehr änderte. Dies ist auch besonders von Belang, da Ab- und Adduktoren einen unterschiedlichen neuromuskulären Blockadeverlauf aufzuweisen scheinen (78). Beleg hierfür waren die vor und nach jeder Einzelmessung am Oszilloskop überprüften Meßaufnehmersignale, die sich während der Versuche nicht änderten. Diese sichere Positionierung des Druckmeßsystems ermöglichte die einseitige Stimulation des N. laryngeus recurrens im Gegensatz zu anderen Arbeiten, die den Blockungsballon eines Endotrachealtubus als Meßsystem verwendeten und hierbei auf eine beidseitige Stimulation der Nn recurrenti angewiesen waren (38, 39, 108, 167, 168). Durch die Möglichkeit zur einseitigen Stimulation des N. laryngeus recurrens konnte eine eventuelle Wechselwirkung bei einer seitengleichen Stimulation der Nn. phrenicus und laryngeus recurrens vermieden werden.

Das Druckmeßsystem und der gewählte Versuchsaufbau ermöglichten eine sichere Erfassung der Stimmbandadduktion und lieferten unter konstanten Meßbedingungen zuverlässige Meßwerte.

D-I-1.4 EMG

Die Ableitung von EMG-Signalen ist grundsätzlich sowohl über Oberflächen-elektroden als auch mittels direkter invasiver Methoden möglich. Die Methode mit Oberflächenelektroden weist eine größere Variabilität der Amplitude und der Form der abgeleiteten Potentiale auf als die invasive EMG-Ableitung

(89, 145). Am Diaphragma ergeben sich bei einer Elektomyographie mit Oberflächenelektroden zusätzliche Probleme aus der sich durch die Beatmung ständig ändernden räumlichen Lagebeziehungen zwischen Ableitort und Zwerchfell, so daß zuverlässige Ableitbedingungen nur mit invasiven Methoden möglich sind (29, 64).

Aus den obengenannten Gründen erfolgte die Ableitung der EMG-Signale an allen drei Meßorten mit Hilfe invasiver Methoden.

Die bei einigen EMG-Signalen beobachteten kleineren Abweichungen von der theoretischen Idealform haben ihre Ursache wahrscheinlich in dem nicht exakt zeitgleichen Ablauf der Aktionspotentiale benachbarter Muskelfasern, was zu Überlagerungseffekten im Summationssignal führen kann, aber zumeist keinen Einfluß auf die Verwertbarkeit der Meßsignale hat (27).

Die Ableitung der EMG-Signale über Klemmelektroden bzw. „hooked wire“-Elektroden erwies sich während der Versuche als zuverlässig.

Zur Auswertung von EMG-Signalen können die Gesamtamplitude, die Amplitude der negativen Hauptauslenkung, die Fläche unter der Gesamtkurve, die Fläche unter der negativen Hauptauslenkung oder die Dauer der negativen Hauptauslenkung verwendet werden. Die Amplituden und Flächen können im Gegensatz zur Dauer der negativen Hauptauslenkung gleichermaßen gut zur Bestimmung von Anschlagszeit und Erholungsphase eines neuromuskulären Blocks verwendet werden (50, 51, 64, 137). In den vorliegenden Versuchen wurde deshalb die Bestimmung der Gesamtamplitude gewählt, weil sie von den beschriebenen, gleichwertigen Auswertmethoden bei den vorliegenden Meßsignalen in geringer zeitlicher Auflösung einer manuellen Auswertung am zuverlässigsten zugänglich war.

D-I-2 Präparation und operatives Vorgehen

D-I-2.1 Versuchstiere

Das klassische Tiemodell für die Untersuchung von Muskelrelaxantien ist die mit Chloralose anaesthetisierte Katze. Leider lassen sich die hierbei gewonnenen Daten für die zeitlichen Parameter einer neuromuskulären Blockade nicht auf den Menschen übertragen (119, 120, 121). Aus Untersuchungen von Motsch et al ist bekannt, daß die Verteilung und die Aufnahme von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien beim Schwein ähnlich wie beim Menschen erfolgen (117, 118). Muir et al konnten sogar zeigen, daß die an Schweinen gefundenen Zeitverläufe einer neuromuskulären Blockade ähnlich denen beim Menschen sind (119, 120).

Beim Schwein finden sich darüber hinaus in Bezug auf das Herzkreislaufsystem, das Leberenzymssystem und den Säure-Basenhaushalt wesentliche Gemeinsamkeiten mit den humanen Funktionssystemen (13, 33, 52).

Im Einklang mit einer Empfehlung der European Academy of Anesthesiology zur Auswahl geeigneter Tiere für tierexperimentelle Studien (3) wurde deshalb das Göttinger Zwergschwein für die vorliegenden Untersuchungen gewählt.

D-I-2.2 Anästhesie

Prämedikation:

Eine ausreichende Prämedikation der Schweine war bei deren Neigung zu erheblichen Stressreaktionen des Herzkreislaufsystems unbedingt erforderlich (147). Sowohl Ketamin, als auch Flunitrazepam beeinflussen in geringem Maße den neuromuskulären Übertragungsweg (80, 141).

Die Wirkung von Muskelrelaxantien kann durch Ketamin verstärkt werden (98, 153). Bei einer Eliminationshalbwertszeit von zwei bis drei Stunden (102) und

einem Zeitintervall zwischen Prämedikation und Gabe der Muskelrelaxantien von mindestens sieben Stunden ist, wenn überhaupt, mit einer vernachlässigbaren Verfälschung der Messwerte zu rechnen, die aber alle Tier gleichermaßen betreffen würde. Für Flunitrazepam, dessen verstärkende Wirkung einer neuromuskulären Blockade zumal nach Einzelinjektion als gering angesehen wird (98), ist trotz einer Eliminationshalbwertszeit von 20 Stunden ebenfalls mit keiner relevanten Beeinflussung der Messungen zu rechnen.

Die Gabe von Atropin im Rahmen der Prämedikation verhinderte die nach Gabe von Ketamin, aber auch Azaperon auftretende Hypersalivation zuverlässig.

Mit der Kombination aus Ketamin, dem Neuroleptikum Azaperon, Atropin und Flunitrazepam zur Prämedikation gelang es bei allen Tieren überschießende Steißreaktionen bei Transport und Narkoseeinleitung zu vermeiden.

Anaesthesie:

Ziel bei der Auswahl der während der Versuche verwendeten Anästhetika war es, die neuromuskuläre Übertragung möglichst nicht zu beeinflussen. Für Fentanyl sind keinerlei Interaktionen mit der neuromuskulären Endplatte beschrieben, was es zu einer idealen Substanz im Rahmen von *in vivo* Untersuchungen von Muskelrelaxantien macht. Narkosegase zur zusätzlichen Supplementierung sieden wegen der gewählten Hochfrequenzbeatmung von vorneherein aus.

Für die gebräuchlichen intravenösen Narkotika Thiopental, Etomidate und Propofol konnten, bei Verwendung der Muskelrelaxantien Atracurium, Vecuronium und Succinylcholin, keine relevanten durch die Narkotika verursachten Unterschiede in Verlauf und Stärke der neuromuskulären Blockade festgestellt werden (125, 131, 153).

Für die Substanzgruppe der Barbiturate, aus der das verwendete Methohexital stammt, sind zumindest für Thiopental sowohl die Relaxation durch Muskelrelaxantien begünstigende, als auch abschwächende Phänomene bekannt (57, 11). Diese Phänomene scheinen aber in ihrer Wirkung so gering

ausgeprägt zu sein, daß sie zu keinem relevanten Unterschied zwischen den intravenösen Anästhetika in Bezug auf Muskelrelaxantien führen (s.o.).

Die Entscheidung für ein Barbiturat zur Supplementierung der Fentanyl Gabe erfolgte auch aufgrund seiner vielfachen Verwendung bei Studien zu Muskelrelaxantien bei Tier und Mensch (24, 30, 84, 85, 117, 118).

Beatmung:

Die gewählte Hochfrequenzbeatmung mit ihren Vorteilen für die Mechanomyographie am Diaphragma (s. D-I-1.2) ermöglichte unter engmaschiger Kontrolle eine stabile Oxygenierung und Elimination des CO₂.

Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt

Die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium interagieren in erheblichem Ausmaß mit der Wirkung der Muskelrelaxantien.

Die Erhöhung der extrazellulären Konzentration von Natrium bewirkt eine antagonistische Wirkung in Bezug auf die Interaktion der Muskelrelaxantien an der neuromuskulären Endplatte (123), während die Senkung derselben agonistische Effekte zeigt (57). Die aus einer Hypokaliämie resultierende Hyperpolarisation der subsynaptischen Membran führt zu einer verstärkten Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien (114, 123), eine Hyperkaliämie zum gegenteiligen Effekt (123). Calcium greift in die Wirkung der Muskelrelaxantien an verschiedenen Stellen ein, es erleichtert die Acetylcholinfreisetzung, stabilisiert die subsynaptische Membran und begünstigt die elektromechanische Koppelung. Die beschriebenen Interaktionen wirken zum Teil gegensätzlich, jedoch scheint eine hohe Calcium-Konzentration die neuromuskulär blockierenden Eigenschaften der Muskelrelaxantien über die vermehrte präsynaptische Acetylcholinfreisetzung eher zu vermindern (57, 114).

Veränderungen im Säure-Basenhaushalt können die Auswirkungen einer neuromuskulären Blockade mit Muskelrelaxantien erheblich beeinflussen. Eine respiratorische Azidose verstärkt den neuromuskulären Block, während die

respiratorische Alkalose die Tiefe der Blockade mindert (57, 114, 123), wobei weniger der pH-Wert, als vielmehr die damit verbundenen Elektrolytverschiebungen die auslösende Ursache für die beschriebenen Phänomene zu sein scheinen (114).

Dies zeigt die entscheidende Bedeutung des während der Versuche in engen Grenzen konstant gehaltenen Säure-Basen- bzw. Elektrolythaushalts.

D-I-2.3 Temperatur

Sowohl die Körperkerntemperatur als auch die lokale Temperatur der Muskulatur haben erheblichen Einfluß auf die Wirkung von Muskelrelaxantien. Ein Absenken der Körperkern- oder Muskeltemperatur führt beim Menschen nach Gabe von Muskelrelaxantien zu einer Verlängerung und Verstärkung der neuromuskulären Blockade (21, 54, 76,).

Bereits die Absenkung der Hauttemperatur um vier bis sechs °C kann die Zeitdauer der neuromuskulären Erholung nach Gabe von Vecuronium verdoppeln (54, 76). Ein Abfall der Körperkerntemperatur auf 34,5 °C verdoppelt die Wirkdauer von Vecuronium beim Menschen (76).

Verschiedene Ursachen dieser Einflüsse der Temperatur auf die Wirkung von Muskelrelaxantien sind beschrieben worden:

Die Absenkung der Muskeltemperatur führt zu einer verminderten Durchblutung der Muskulatur, was eine schnelle Veränderung der Muskelrelaxanskonzentration an der neuromuskulären Endplatte bei sinkenden Plasmaspiegeln verhindert (22, 73, 79). Darüber hinaus sorgt eine unter hypothermen Bedingungen verminderte Acetylcholinausschüttung und-mobilisation für eine Verlängerung der neuromuskulären Blockade (81). Auch scheint der Metabolismus z.B. für Vecuronium unter hypothermen Bedingungen erheblich langsamer zu verlaufen (76).

Der große Einfluß der Temperatur auf den Verlauf und die Stärke der neuromuskulären Blockade nach Gabe von Muskelrelaxantien erforderte bei

den Versuchen die Schaffung und den Erhalt weitestgehend konstanter Temperaturbedingungen während der Messungen.

Wie unter E-II-2.3 gut ersichtlich, gelang es unter den in M-II-2.6 beschriebenen Wärmemaßnahmen während der ganzen Versuche für weitestgehend konstante Temperaturverhältnisse zu sorgen, immer unter Berücksichtigung der normalen Körperkerntemperatur des Zwergschweins von 39,1 °C.

D-I-3 Nervenstimulation

Die zur Nervenstimulation erforderlichen maximalen und supramaximalen Stromstärken zeigten abhängig vom Nerven, aber auch von den einzelnen Tieren, eine erhebliche Streubreite. Die erwünschte supramaximale Reizantwort konnte aber bei allen Tieren an den ausgewählten Nerven über die gesamte Versuchslänge garantiert werden. Bei den Unterschieden zwischen den erforderlichen Stimulationsstromstärken spielten sowohl anatomische (Querschnitt des Nerven) als auch Unterschiede bei der Präparation der Nerven und der damit verbundenen unterschiedlichen Herauslösung aus ihrem angestammten Umfeld eine Rolle (4, 43, 89). So benötigte der Nerv mit dem geringsten Durchmesser, der N. laryngeus recurrens, auch die geringsten Stimulationsstromstärken.

Die während der Versuche zu beobachtenden Anstiege der erforderlichen Stimulationsstromstärken um bis zu 10% finden einen Teil ihrer Ursache in Polarisierungseffekten an den Platin-Stimulationselektroden. Unter Stimulation kann sich an den Elektroden eine sogenannte isolierende Helmholtzsche Doppelschicht bilden, die über eine der Elektroden Spannung gegenläufige Polarisierungsspannung zu einer verminderten Reizantwort führt (28, 43, 44). Aber auch die bei der Polarisierung an der Kathode entstehende Natronlauge bzw. die an der Anode entstehende Salzsäure beeinflussen durch ihre Gewebseffekte die Nervenstimulation (43, 44).

Diesen Effekten wurde durch die folgenden Maßnahmen Rechnung getragen: Die Verwendung eines stromkonstanten Nervenstimulators ermöglichte unabhängig von möglichen Polarisierungseffekten einen konstanten

Stimulationsstrom, da ein polarisationsbedingter Abfall über eine erhöhte Stimulationsspannung ausgeglichen wurde (170). Unabhängig von Polarisationseffekten konnte so während der gesamten Versuche eine konstante Stimulationsstromstärke sichergestellt werden.

Nach jeder Einzelmessung wurden die Stimulationselektroden für fünf Minuten umgepolt und die Stimulation fortgesetzt, um so die eventuell eingetretene Polarisation wieder rückgängig zu machen (28, 43). Mit dieser Maßnahme konnte der Anstieg der Stimulationsstromstärken während der Versuche auf einen maximalen Wert von zehn Prozent begrenzt werden.

D-I-4 Dosis-Wirkungskurven

Für jedes Versuchstier musste im Rahmen der Versuche die individuelle ED_{90-FLEX} für das jeweils verwendete Muskelrelaxans ermittelt werden. In der Literatur finden sich keine Daten zur Wirkung von Vecuronium und Pancuronium am Göttinger Zwergschwein. Zur Dosisfindung war deshalb für jedes Tier die Erstellung einer individuellen Dosiswirkungskurve am M. flexor digitorum erforderlich.

Die Erstellung der Dosis-Wirkungskurven kann, wie in M-III-3 beschrieben, mit Hilfe einer modifizierten Bolusmethode oder der kumulativen Methode erfolgen (42).

Die kumulative Methode eignet sich besonders für langwirksame Muskelrelaxantien wie Pancuronium, da es während des zur Erstellung der Dosis-Wirkungskurve erforderlichen Zeitraums (10-12 Minuten) zu keiner relevanten Metabolisierung bzw. Ausscheidung der Substanz kommt (42, 66). Bei dem kürzer wirksamen Vecuronium hingegen mit seiner beim Menschen dreifach schnelleren Plasmaclearance als Pancuronium würde der Dosisbedarf über die kumulative Methode zu hoch eingeschätzt, da schon während der Erstellung der Dosis-Wirkungskurve Eliminationsvorgänge stattfinden (42, 55, 65). Für Vecuronium musste deshalb die beschriebene modifizierte Bolusmethode angewandt werden, die im Gegensatz zur kumulativen Methode mehrere Einzelmessungen erfordert und so einen höheren Zeitbedarf hat.

D-II Diskussion der Ergebnisse

D-II-1 Unterschiede zwischen den Muskeln

D-II-1.1 Wirkstärke

Das Diaphragma zeigte nach Gabe der ED 90_{FLEX} eine signifikant kleinere Wirkstärke als der M. flexor digitorum bzw. die laryngeale Muskulatur. Der höhere Dosisbedarf des Diaphragmas war unter beiden Ableitmethoden nachweisbar.

In der Literatur finden sich verschiedenste Arbeiten, die sich mit der unterschiedlichen Wirkung von Muskelrelaxantien auf die periphere Muskulatur im Vergleich zu Diaphragma *oder* laryngealer Muskulatur beschäftigen. Diese Studien verwenden zum Teil verschiedene Stimulationsmuster, die Ableitung der Signale erfolgt mit verschiedenen Methoden, deren Vergleichbarkeit zumeist nicht validiert wird und darüber hinaus finden unterschiedlichste Muskelrelaxantien sowohl in paralytischen als auch in subparalytischen Dosen Verwendung. Ein weiteres Problem ist, daß eine zeitgleiche Untersuchung aller drei Muskelgruppen nicht erfolgt. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Daten erheblich.

D-II-1.1.1 Diaphragma

Schon in älteren Studien mit d-Tubocurarin am Menschen fanden sich Hinweise auf einen höheren Dosisbedarf des Diaphragmas im Vergleich zur peripheren Muskulatur. So konnten Wymore et al zeigen, daß für eine 90%ige Minderung der inspiratorischen Kraft eine fast zweifach höhere Muskelrelaxantiendosis im Vergleich zu einer 90%igen Blockade am M. adductor pollicis erforderlich ist. Auch Untersuchungen, die die Greifkraft unter d-Tubocurarin mit den Änderungen der Vitalkapazität der Lunge verglichen (61, 87), legen eine

geringere Empfindlichkeit des Diaphragmas gegenüber der peripheren Muskulatur nahe.

In neueren, technisch aufwendigeren Studien findet sich für Vecuronium (104, 105) und Pancuronium (34), aber auch für das neuere nichtdepolarisierende Muskelrelaxans Rocuronium (23) ein im Vergleich zur peripheren Muskulatur erhöhter Dosisbedarf für das Diaphragma. Die in den Versuchen am Zwergschwein ermittelte geringere Empfindlichkeit des Diaphragmas gegenüber nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien findet sich also in gleicher Weise beim Menschen.

D-II-1.1.2 Laryngeale Muskulatur

Die Ergebnisse am Göttinger Zwergschwein zeigten an der laryngealen Muskulatur, außer für die mechanomyographischen Messungen unter Pancuronium, keinen Unterschied in der Wirkstärke nach Gabe der ED₉₀_{FLEX} im Vergleich zur peripheren Muskulatur. Nur nach Gabe der ED₉₀_{FLEX} Pancuronium zeigte die laryngeale Muskulatur in der mechanomyographischen Messung eine signifikant geringere Wirkstärke als der M. flexor digitorum.

Im Gegensatz hierzu findet sich beim Menschen für Vecuronium (39, 56, 67), aber auch für neuere (108, 109, 110, 116, 135, 167) und neueste (169) nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien eine geringere Empfindlichkeit der laryngealen Muskulatur im Vergleich zum M. adductor pollicis. Aus diesem Grund werden für die Intubation unter guten Bedingungen auch wesentlich höhere Muskelrelaxantidosen angegeben als für die Relaxation der peripheren Muskulatur erforderlich wäre (39, 83, 110, 116). Eine neuere Studie mit dem nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans Rocuronium ergab aber erstaunlicherweise eine vergleichbare Wirkstärke an der laryngealen Muskulatur und am M.adductor pollicis.

Die wohl spezies-bedingten Unterschiede in der Empfindlichkeit der laryngealen Muskulatur gegenüber nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien könnten ihre Ursache in den evolutionsbedingten unterschiedlichen Anforderungen an den Larynx (z.B. Sprache) haben (6).

D-II-1.2 Zeitlicher Verlauf der neuromuskulären Blockade

Die Anschlagszeit der ED 90_{FLEX} war sowohl für Vecuronium als auch für Pancuronium am Diaphragma unabhängig von der Ableitmethode signifikant kürzer als am M. flexor digitorum. Unter Pancuronium zeigte sich zusätzlich eine signifikant kürzere Anschlagszeit der laryngealen Muskulatur im Vergleich zum M. flexor digitorum.

Die am Diaphragma gemessene Wirkdauer 90 erwies sich gegenüber dem M. flexor digitorum als signifikant verkürzt. Die mechanomyographisch ermittelten Werte für die Wirkdauer 90 an den laryngealen Adduktoren unterschieden sich nicht von den Meßwerten am M. flexor digitorum. Die elektromyographisch am M. vocalis bestimmte Wirkdauer 90 war jedoch signifikant länger als am peripheren Referenzmuskel.

D-II-1.2.1 Diaphragma

Die Arbeiten am Menschen, die den zeitlichen Verlauf einer neuromuskulären Blockade am Diaphragma mit der peripheren Muskulatur vergleichen, finden sowohl für Vecuronium (24, 11, 37), als auch für Pancuronium (31), darüber hinaus aber auch für andere nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien (30, 132) einen schnelleren Ablauf von neuromuskulärer Blockade und Erholung am Diaphragma im Vergleich zur peripheren Muskulatur. Die beschriebenen humanen Daten sind aber zumeist nach Gabe subparalytischer und paralytischer Muskelrelaxantiendosen unterschiedlichster Größe erhoben, lediglich Donati et al (37) verwendeten eine mit der in der vorliegenden Arbeit applizierten ED 90_{FLEX} vergleichbare Dosis. Auch in dieser Arbeit war die Anschlagszeit am Diaphragma signifikant kürzer als an der peripheren Muskulatur. Die neuromuskuläre Erholung des Diaphragmas war hier ebenfalls signifikant kürzer als am M. adductor pollicis.

Somit zeigt das Göttinger Zwergschwein ein dem Menschen vergleichbares Verhältnis zwischen Diaphragma und peripherer Muskulatur in Hinblick auf den

zeitlichen Ablauf der neuromuskulären Blockade nach Gabe nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien.

D-II-1.2.2 Laryngeale Muskulatur

Die in humanen Versuchen erhobenen Daten zeigen für Vecuronium (39, 56), aber auch für andere Muskelrelaxantien (108, 110, 135, 156, 167) zumeist eine kürzere Anschlagszeit der laryngealen Muskulatur im Vergleich zur peripheren Muskulatur.

Darüberhinaus existieren aber auch Arbeiten, die keinen Unterschied zwischen der laryngealen Muskulatur und dem M. adductor pollicis in Hinblick auf die Anschlagszeit finden konnten (32, 167). Die am Göttinger Zwergschwein für Vecuronium nicht, für Pancuronium aber sehr wohl nachweisbaren Unterschiede in der Anschlagszeit der ED 90_{FLEX} an laryngealer Muskulatur und M. flexor digitorum spiegeln die auch beim Menschen widersprüchliche Datenlage wieder.

Für die Wirkdauer 90 zeigen die am Menschen durchgeführten Versuche an der laryngealen Muskulatur ebenfalls deutlich verkürzte Werte (39, 56, 108, 110, 135, 156, 167). Diese Verhältnisse lassen sich in den vorliegenden Versuchen nicht reproduzieren. Für die mechanomyographisch an den laryngealen Adduktoren ermittelte Wirkdauer 90 findet sich kein Unterschied zu den Werten am M. flexor digitorum, die Ergebnisse der elektromyographischen Messungen zeigen am M. vocalis sogar eine signifikant längere Wirkdauer 90 im Vergleich zur peripheren Muskulatur. Die Ursache der festgestellten Unterschiede zwischen Mensch und Göttinger Zwergschwein mag zwar an den unterschiedlichen Funktions-Anforderungen des Larynx liegen, aber die Ursachenforschung muß bei fehlender Datenlage weitestgehend spekulativ bleiben, zumal für den Menschen in Bezug auf den M.vocalis nur eine kasuistische Fallbeschreibung über die Anschlagszeit im Vergleich zum M. adductor pollicis (67) vorliegt.

D-II-1.3 Übersicht

Die Ergebnisse über den Vergleich des Diaphragmas mit der peripheren Referenzmuskulatur in Bezug auf Intensität und zeitlichen Verlauf einer neuromuskulären Blockade zeigen am Göttinger Zwergschwein dem Menschen vergleichbare Verhältnisse.

Die an der laryngealen Muskulatur für Vecuronium nicht, für Pancuronium jedoch als signifikant nachgewiesene Verkürzung der Anschlagszeit im Vergleich zur peripheren Muskulatur spiegelt die auch beim Menschen widersprüchlichen Ergebnisse in diesem Punkt wieder. Die beim Menschen an der laryngealen Muskulatur festgestellte geringere Intensität und kürzere zeitliche Dauer der neuromuskulären Blockade im Vergleich zu peripheren Meßorten läßt sich am vorliegenden Versuchsaufbau nicht nachvollziehen. Die mechanomyographischen Messungen an den laryngealen Adduktoren ergaben in Bezug auf Intensität und Wirkdauer einer neuromuskulären Blockade keine Unterschiede zum M.flexor digitorum. Die elektromyographischen Messungen am M. vocalis ergaben sogar eine besonders hohe Empfindlichkeit und eine langanhaltende neuromuskuläre Blockade nach Gabe von Vecuronium und Pancuronium im Vergleich zu M. flexor digitorum und Diaphragma.

In Punkt D-II-3 werden die möglichen Ursachen für die ermittelten Unterschiede zwischen den drei Muskelgruppen gemeinsam mit jenen für die Unterschiede der Muskelrelaxantien gemeinsam diskutiert.

D-II-2 Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien

D-II-2.1 Wirkstärke

Die nach Gabe der jeweils individuell ermittelten ED 90_{FLEX} an den einzelnen Muskeln mit den beiden Ableitmethoden erhobenen Werte für die Wirkstärke waren für die beiden verwendeten Muskelrelaxantien vergleichbar.

Da Untersuchungen am Menschen, die die unterschiedliche Wirkung von Muskelrelaxantien nach Gabe subparalytischer Dosen an Diaphragma und laryngealer Muskulatur untersuchen, fehlen, bezieht sich der Vergleich zwischen Mensch und Göttinger Zwergschwein in Bezug auf die Wirkstärke der beiden untersuchten Muskelrelaxantien lediglich auf die periphere Muskulatur.

Um die Wirkstärke verschiedener Muskelrelaxantien an der Muskulatur zu vergleichen, müssen äquipotente Dosen miteinander verglichen werden. Verwendet wird hierzu meist die ED 90 bzw. 95 (s. M-III-1). Die Werte für den Menschen werden in der Literatur mit 0,04-0,05 mg/kgKG für Vecuronium und 0,05-0,06 mg/kgKG für Pancuronium angegeben (100, 112, 143). Das heißt Vecuronium und Pancuronium besitzen beim Menschen eine annähernd gleich große neuromuskuläre Potenz. Die am Göttinger Zwergschwein ermittelten ED 90-Werte (Vecuronium 0,204 mg/kgKG; Pancuronium 0,108 mg/kgKG) betragen ein mehrfaches der humanen Werte und unterscheiden sich untereinander um den Faktor zwei. Die vorliegenden Daten lassen leider keine genaueren Rückschlüsse auf die möglichen Ursachen dieser eventuell speziesspezifischen Unterschiede zu. Auch in der Literatur finden sich keine Daten, die eine sinnvolle Deutung dieser Befunde zulassen würden.

D-II-2.2 Zeitlicher Verlauf der neuromuskulären Blockade

Beim Menschen erfolgt die Einteilung der Muskelrelaxantien entsprechend dem zeitlichen Verlauf der neuromuskulären Blockade in mittellang (Vecuronium) und langwirkende (Pancuronium). Die Daten für die Anschlagszeit, den

Erholungsindex und die Wirkdauer beziehen sich in der Literatur zumeist auf die zur endotrachealen Intubation verwendete zweifache ED 95.

Die Werte für Anschlagzeit, Erholungsindex und Wirkdauer 90 nach Injektion einer zweifachen ED 95 betragen beim Menschen (58, 99, 100, 101, 112) für

Vecuronium:

Anschlagzeit: 2-3 Minuten, Erholungsindex 10-15 Minuten,

Wirkdauer 90 45-60 Minuten

Pancuronium:

Anschlagzeit: 3-5 Minuten, Erholungsindex 30-40 Minuten, Wirkdauer 90

90-120 Minuten

Vecuronium und Pancuronium unterscheiden sich in Erholungsindex und Wirkdauer 90 um den Faktor zwei bis drei.

Die Zeitverläufe der neuromuskulären Blockaden sind am Göttinger Zwergschwein für die beiden untersuchten Muskelrelaxantien erheblich kürzer als beim Menschen. Die Verhältnisse der Dauer der verschiedenen zeitlichen Parameter der neuromuskulären Blockade im Vergleich der beiden Muskelrelaxantien gleicht aber weitestgehend denen beim Menschen. Das heißt, die beim Menschen ca. doppelt so lange Wirkdauer 90 von Pancuronium im Vergleich zu Vecuronium ist auch beim gewählten Versuchsaufbau nachweisbar, obwohl die Absolutwerte für das Göttinger Zwergschwein einen wesentlich kürzeren Blockadeverlauf als beim Menschen ergeben.

Die Diskussion verschiedener Einflußgrößen auf den zeitlichen Verlauf der neuromuskulären Blockade beim Göttinger Zwergschwein und der möglichen Ursachen der Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien erfolgt im Rahmen des Punktes D-II-3.

D-II-3 Unterschiede der Muskeln und der Muskelrelaxantien Mögliche Ursachen und deren Deutung

D-II-3.1 Perfusion

In der Literatur wird angenommen, daß die Anschlagszeit eines Muskelrelaxans nach intravenöser Gabe vom Herzminutenvolumen, der Zirkulationszeit zum Muskel, dem Blutfluß zum Muskel und der Nähe des Muskels zur zentralen arteriellen Zirkulation bestimmt wird (35, 86). Die Lage von Diaphragma und Larynx in enger räumlicher Nachbarschaft zur Aorta sorgt im Vergleich zu der periphereren Muskulatur für eine deutlich bessere Durchblutung (19, 107, 138). Durch die kurze Zirkulationszeit und die gute Perfusion wird die maximale Konzentration des Muskelrelaxans am Wirkort deutlich schneller erreicht als an der Extremitätenmuskulatur. Dies führt zu einem schnelleren Eintritt der maximalen neuromuskulären Blockade an Diaphragma und Larynx (109, 110). Die Perfusion eines Muskels wird aber auch als Einflußgröße für die Wirkstärke gesehen und es konnte gezeigt werden, daß eine verbesserte Perfusion zu einer tieferen neuromuskulären Blockade führt (69). Die Perfusion ist somit eine Determinante sowohl der Anschlagszeit als auch der Wirkstärke (83).

Als die für die Blockrückbildung entscheidenden Faktoren werden in der Literatur das Abfallen des Plasmaspiegels des Muskelrelaxans, aber auch die Empfindlichkeit des betreffenden Muskels gegenüber dem Muskelrelaxans angesehen (83). Ob die Perfusion hierbei ebenfalls eine Rolle spielt, bleibt unklar, zumal in einer Arbeit an isoliert perfundierten Rattenzwerchfellen ein entscheidender Einfluß auf die Rückbildung des neuromuskulären Blocks nachgewiesen wurde (5), zugleich aber Goat et al. am Hund keine Auswirkungen der Perfusion auf die neuromuskuläre Erholung nachweisen konnte (69).

D-II-3.2 Muskulatur

Betrachtet man die Daten in der Literatur zu Anatomie und Physiologie der Muskeln, so ergeben sich Hinweise auf mögliche Ursachen der in den vorliegenden Untersuchungen und am Menschen festgestellten Unterschiede in der Reaktion verschiedener Muskeln auf Muskelrelaxantien.

Einige Untersucher konnten zeigen, daß es Unterschiede in Bezug auf die ultrastrukturelle Morphologie der neuromuskulären Endplatte, die Anzahl und Dichte der Acetylcholin-Rezeptoren (140), aber auch der Aktivität der Acetylcholinesterase gibt (149). Darüber hinaus variiert die Empfindlichkeit der Acetylcholin-Rezeptoren (93, 166).

Neben der Faserzusammensetzung eines Muskels (88, 133) wird ebenfalls die Muskelfasergröße als möglicher Einflußfaktor diskutiert. So fanden Ibebunjo et al in gegenüber Muskelrelaxantien empfindlicheren Muskeln der Ziege größere Muskelfasern mit vergleichsweise kleinen neuromuskulären Endplatten (82, 85). Dies ist insofern interessant, als beim Menschen in den weniger empfindlichen Muskeln des Larynx und des Diaphragmas eher kleine Fasern gefunden werden (37, 39).

Ob und inwieweit diese Befunde z.B. für die von Waud und Waud gefundene Tatsache, daß das Diaphragma, was die Autoren als physiologisch sinnvolle Sicherheitsreserve betrachteten, für eine störungsfreie neuromuskuläre Übertragung nur halb so viele freie Acetylcholin-Rezeptoren benötigte wie der M.tibialis eine Rolle spielen, bleibt fraglich. Zu unklar sind die Bedeutung und die Interaktion der einzelnen Faktoren(83, 85).

D-II-3.3 Molekulare Gesichtspunkte

Die chemischen Eigenschaften der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien ähneln sich. Es handelt sich hierbei um hydrophile Substanzen mit einem

Molekulargewicht von weniger als 1000 Dalton, die sich im Extrazellulärraum verteilen (100). Nach ihrer reversiblen Bindung an die subsynaptischen Acetylcholin-Rezeptoren verhindern sie die Aktivierung des Rezeptors durch Acetylcholin. Bei ausreichender Rezeptorbesetzung ist die Depolarisation der subsynaptischen Membran nicht mehr möglich und es kommt, wenn genügend Muskelfasern betroffen sind, zur Ausbildung eines meßbaren neuromuskulären Blocks. Die beschriebenen Vorgänge, aber auch die Mechanismen, die die Aufnahme, Verteilung und Elimination der Muskelrelaxantien steuern, sind Gegenstand verschiedener pharmakologischer Modelle, die das Verständnis und die Vorhersehbarkeit der Wirkung der Muskelrelaxantien erleichtern sollen (40, 56, 126, 127, 128, 130, 144, 155, 169). Mit Hilfe eines (126, 128, 130) der zitierten Modelle soll im folgenden Teil der Versuch gemacht werden, die noch offenen Fragen zu klären.

D-II-3.3.1 Aufnahme und Distribution der Muskelrelaxantien

Nach der intravenösen Bolusinjektion erreicht ein Muskelrelaxans innerhalb von 60-90 Sekunden seinen Spitzenspiegel im Plasma. In der folgenden Verteilungsphase fällt die Konzentration des Muskelrelaxans schnell ab, da die Substanz in bradytrophe Gewebe umverteilt wird. Anschließend wird das Muskelrelaxans über Metabolismus und Exkretion aus dem Körper entfernt und hierbei aus den weniger gut durchbluteten Geweben rückverteilt (79).

D-II-3.3.2 Wirkstärke

Das Muskelrelaxans bildet mit seinem Rezeptor einen reversiblen Komplex, dessen Bildung durch die Assoziationskonstante k_{ass} bestimmt wird, während die Auflösung durch die Dissoziationskonstante k_{diss} beschrieben werden kann (128). Die Assoziationskonstante weist für alle gebräuchlichen Muskelrelaxantien den gleichen Wert auf (103, 128), während k_{diss} vom verwendeten Muskelrelaxans abhängig ist. Dies bedeutet, daß lediglich die Geschwindigkeit der Auflösung des Rezeptorkomplexes vom verwendeten Muskelrelaxans abhängig ist, nicht jedoch die seiner Bildung. Ist nun k_{diss} groß, so wird sich das Relaxans früh vom Rezeptor lösen und die Wirkstärke klein

sein. Der Quotient aus k_{diss} und k_{ass} wird als Äquilibrium-Dissoziationskonstante K_D bezeichnet und entspricht der Muskelrelaxantienkonzentration, die vorliegt, wenn die Hälfte der Acetylcholinrezeptoren besetzt ist. K_D ist spezifisch für die Interaktion eines bestimmten Muskelrelaxans mit der motorischen Endplatte eines bestimmten Muskels, d.h. K_D ist zugleich muskel- und muskelrelaxantien-spezifisch (56, 130).

Die Konzentration eines Muskelrelaxans im Interstitium und K_D bestimmen die Besetzung OCC der Acetylcholinrezeptoren, wobei OCC den prozentualen Anteil der durch Muskelrelaxantien besetzten Rezeptoren angibt. Für jeden Muskel gibt es einen spezifischen Zusammenhang zwischen der Tiefe des neuromuskulären Blocks und der hierzu erforderlichen OCC. Eine gleiche OCC wird an einem definierten Muskel unabhängig vom verwendeten Muskelrelaxans stets die gleiche Wirkstärke entfalten (56, 129).

Die Wirkstärke eines Muskelrelaxans an einem bestimmten Muskel wird also von seiner Affinität zum Rezeptor, definiert durch k_{diss} bzw. K_D und seine Konzentration im Interstitium des Muskels, die eine Funktion der Dosis darstellt und zusätzlich durch den muskelspezifischen Zusammenhang zwischen dem neuromuskulären Block und der OCC bestimmt.

Die in den Versuchen festgestellte, für beide Muskelrelaxantien gleichermaßen vorhandene geringere Empfindlichkeit des Diaphragmas würde sich nach diesem Modell, vorausgesetzt der Zugang für das Muskelrelaxans zur neuromuskulären Endplatte ist, wie von Furchgott beschrieben, keinen anatomischen Beschränkungen unterworfen (60), aus dem muskelspezifischen Zusammenhang zwischen der OCC und der neuromuskulären Blockade erklären. Im Falle des Diaphragmas müßten also mehr Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte besetzt werden als am M. flexor digitorum. Für den empfindlichsten Muskel, den M. vocalis, ist deshalb, um einen definierten neuromuskulären Block zu erreichen, die geringste prozentuale Rezeptorbesetzung erforderlich, dies deckt sich auch mit den Arbeiten von Waud (163) und Pansard et al (132).

Der unterschiedliche Dosisbedarf verschiedener Muskelrelaxantien, um an einem bestimmten Muskel eine gleichgroße Relaxationstiefe zu erreichen, erklärt sich eventuell durch verschiedene Werte des muskel- und muskelrelaxantienabhängigen Parameters K_D (s.D-II-3.4).

D-II-3.3.3 Zeitlicher Verlauf der neuromuskulären Blockade

Aufgrund des geringen Molekulargewichts diffundieren die Muskelrelaxantien frei entlang des Konzentrationsgradienten vom Plasma durch die Kapillarmembran ins Interstitium des Muskels. Zwischen Interstitium und neuromuskulärer Endplatte findet sich keine anatomische Barriere (60), so daß von zeitgleichen Konzentrationsverhältnissen an der neuromuskulären Endplatte und im Interstitium ausgegangen werden kann. Die Konzentration der Muskelrelaxantien im Interstitium und folglich an der neuromuskulären Endplatte gleichen sich aufgrund der freien Diffusion schnell der plasmatischen Konzentration an. Der Konzentrationsverlauf des Muskelrelaxans im Interstitium ist hierbei vom Blutfluß durch den Muskel, dem Volumen des Interstitiums und dem zeitlichen Verlauf der Plasmakonzentration abhängig. Geht man davon aus, daß die verwendeten Muskelrelaxantien weder den Blutfluß noch das interstitielle Volumen eines Muskels verändern, so ist der Konzentrationsverlauf der Muskelrelaxantien weitestgehend alleinig vom Verlauf der Plasmakonzentration abhängig (126). Es gilt hierbei, daß ein schneller initialer Abfall der Plasmakonzentration eine frühe Spitzenkonzentration an der neuromuskulären Endplatte bewirkt (126). Die Blutfluß-Differenzen zwischen den verschiedenen Muskeln sind nach den oben gemachten Feststellungen der zweite determinierende Faktor für den Konzentrationsverlauf an der neuromuskulären Endplatte.

Die Unterschiede im Blutfluß verschiedener Muskeln definieren also bei gleicher Muskelrelaxantiendosis die Anschlagzeit an einem bestimmten Muskel. Für den Menschen finden sich keine Blutflußwerte für das Diaphragma im Vergleich zur peripheren Muskulatur. Aus einer Arbeit von Brancatisano et al (19) weiß

man aber, daß das Diaphragma des Hundes einen über 2,2-fachen Blutfluß im Vergleich zur laryngealen Muskulatur aufweist. Es kann aufgrund dieser Werte zumindest davon ausgegangen werden, daß das Diaphragma bei Säugetieren einen besonders gut durchbluteten Muskel darstellt. Auch für den Menschen wird ein höherer Blutfluß der respiratorischen Muskulatur im Vergleich zur peripheren Muskulatur angenommen (23, 24, 39, 109, 110, 132). Die kurze Anschlagzeit am Diaphragma würde sich also durchaus mit den Einschätzungen zum Blutfluß an diesem Muskel decken.

Die Unterschiede in der Anschlagzeit benachbarter und damit wohl ähnlich durchbluteter Muskeln wie im Falle der laryngealen Adduktoren und des M. vocalis lassen sich durch die Perfusion nicht erklären, die Unterschiede müssen wohl durch unterschiedliche Affinitäten der Muskelrelaxantien zu den verschiedenen Muskeln bedingt sein.

Für die Rückbildung der neuromuskulären Blockade ist weitestgehend der absinkende Plasmaspiegel des Muskelrelaxans verantwortlich (128).

D-II-3.4 Deutung der Versuchsergebnisse

Unterschiede zwischen den Muskeln:

Die schnelle Anschlagzeit des Diaphragmas läßt sich zwanglos mit der guten Perfusion dieses Muskels erklären. Die niedrige Wirkstärke scheint ihre Ursache in einer im Verhältnis zur peripheren Muskulatur erforderlichen höheren Rezeptorbesetzung (OCC) zur Erzielung eines vergleichbaren neuromuskulären Blocks zu haben. Die Ursache könnte sich in strukturellen Abweichungen der neuromuskulären Endplatte des Diaphragmas finden, was aber bei der ungenügenden Datenlage spekulativ bleiben muß. Die für eine Relaxation des Diaphragmas im Vergleich zur peripheren Muskulatur erforderliche höhere Rezeptorbesetzung wird nach Waud (163) auch als „diaphragm sparing effect“ bezeichnet.

Der Zeitverlauf für die neuromuskuläre Erholung eines Muskels nach Gabe eines Muskelrelaxans ist weitestgehend vom Absinken des Plasmaspiegels der

Substanz abhängig. Die schnellere neuromuskuläre Erholung des Diaphragmas im Vergleich zu der peripheren Muskulatur erklärt sich dennoch durch den oben erwähnten „diaphragam sparing effect“. Sinkt nämlich der Plasmaspiegel, erreicht das Diaphragma, das ja eine höhere prozentuale Rezeptorbesetzung zur Erzielung einer neuromuskulären Blockade als die periphere Muskulatur benötigt, die Schwelle, bei der eine neuromuskuläre Blockade nicht mehr nachweisbar ist, schon bei Muskelrelaxantienkonzentrationen, für die an den anderen Muskeln noch eine Relaxation nachweisbar ist.

Die am M. vocalis nachgewiesene langsame Erholung läge demnach eventuell an einem „umgekehrten sparing effect“.

Unterschiede zwischen den Muskelrelaxantien:

Der Verlauf der neuromuskulären Blockade nach Gabe der ED 90_{FLEX} Vecuronium ist im Vergleich zu Pancuronium an allen drei Muskeln gekennzeichnet durch eine deutlich kürzere Anschlagszeit und eine wesentlich schnellere neuromuskuläre Erholung.

Das biquaternäre Aminosteroid Pancuronium wird beim Menschen zu 60-80% unverändert durch die Niere ausgeschieden. In der Leber wird ein abgeschwächt (50%) wirksamer 3-Hydroxy-Metabolit gebildet. Vecuronium hingegen als monoquaternäres Aminosteroid wird rasch in die Leber umverteilt und dort zu 60-80% eliminiert.

Motsch konnte für das Hausschwein zeigen, daß die intraportale Injektion von Vecuronium zu einer kürzer und schwächer ausgeprägten Relaxation führt als die intravasale Gabe (117, 118). Eine deutlich längere und tiefere neuromuskuläre Blockade zeigte sich aber, wenn die Leberperfusion vor Gabe von Vecuronium unterbunden wurde. Schon die erste Leberpassage eliminiert demnach einen großen Teil einer verabreichten Vecuronium-Dosis.

Die schnelle Aufnahme in die Leber erklärt durch den damit einhergehenden schnellen Abfall der Plasmakonzentration von Vecuronium die kurze Anschlagszeit der Substanz im Vergleich zu Pancuronium. Die deutlich verlängerte Wirkung von Pancuronium erklärt sich aus der beim Menschen

dreifach schnelleren Plasmaclearance von Vecuronium im Vergleich von Pancuronium. Für das Schwein muß in Ermangelung von Daten von einem ähnlichen Plasmaclearance-Verhältnis der beiden Muskelrelaxantien ausgegangen werden.

Die beim Göttinger Zwergschwein im Vergleich zum Menschen für beide untersuchten Muskelrelaxantien zur Erzielung der ED 90_{FLEX} erforderlichen mehrfach höheren Dosen finden ihre Erklärung möglicherweise in speziesspezifischen K_D -Werten. So könnten die K_D -Werte für das Göttinger Zwergschwein für die verwendeten Muskelrelaxantien über denen des Menschen liegen, was sich in einem erheblich höheren Dosisbedarf äußern würde. Für den beim Menschen in dieser Form nicht nachweisbaren großen Unterschied im Dosisbedarf von Vecuronium und Pancuronium könnte ein beim Zwergschwein für diese Relaxantien mehr als beim Menschen abweichender K_D -Wert ursächlich sein. Welche Unterschiede der neuromuskulären Endplatte für diese möglicherweise speziesspezifischen Unterschiede bezüglich K_D verantwortlich sind, müssen weitere Studien zeigen.

D-II-4 Unterschiede zwischen den Ableitmethoden

Die an M. flexor digitorum und Diaphragma mit Hilfe der mechanomyographischen und elektromyographischen Methoden erhobenen Parameter unterschieden sich hinsichtlich der verwendeten Ableitmethode nicht voneinander.

An der laryngealen Muskulatur fanden sich außer für die Anschlagszeit für alle erhobenen Parameter Unterschiede zwischen den mechanomyographisch an den laryngealen Adduktoren und den elektromyographisch am M. vocalis gewonnenen Daten.

D-II-4.1 Mechano- und Elektromyographie in der Literatur

In der Literatur finden sich Arbeiten, die sich mit der Vergleichbarkeit von Mechanomyographie und Elektromyographie für relaxometrische Zwecke beschäftigen, hauptsächlich für die Muskulatur der Hand. Viele Autoren berichten über eine höhere Empfindlichkeit der Mechanomyographie im Vergleich zur Elektromyographie (46, 53, 74, 92, 95, 152, 164). Andere wenige Veröffentlichungen konnten für mechanomyographisch erhobene Signale eine schnellere Erholung im Vergleich zu elektromyographisch gewonnenen Daten erheben (49, 142). Die Unterschiede werden zum Teil als vernachlässigbar angesehen (95, 96, 111). Wiederum in anderen Arbeiten werden beide Ableitmethoden als absolut gleichwertig betrachtet (2, 25, 26, 32, 21).

Lebraut et al konnten beim Vergleich einer Oberflächen-EMG-Ableitung mit einer als Mechanomyographie verwendeten transdiaphragmalen Druckmessung eine stärkere Beeinträchtigung der mechanomyographischen Signale nachweisen (105). Die Autoren postulierten deshalb für das Diaphragma in Hinblick auf die beiden Ableitmethoden ähnliche Verhältnisse wie an der Muskulatur der Hand.

Für die Muskulatur des Larynx sind beim Menschen leider keine Studien bekannt, die sich mit der Vergleichbarkeit mechano- und elektromyographisch erhobener relaxometrischer Daten beschäftigen.

Die Ursache für das Auseinanderweichen der mit Hilfe der Mechanomyographie und der Elektromyographie erhobenen Daten wird zum Teil darin gesehen, daß beide Methoden unterschiedliche physiologische Ereignisse darstellen, die nicht immer identisch sind (53). Auch konnte gezeigt werden, daß der Unterschied zwischen beiden Methoden in Abhängigkeit vom Stimulationsmuster auftreten kann (74). Die unter Einzelreizen gewonnenen Signale unterschieden sich nicht, während unter einer train-of-four Stimulation, die auch präsynaptische Muskel-relaxantienwirkungen erfaßt, die in anderen

Arbeiten nachgewiesene größere Empfindlichkeit der Mechanomyographie bestätigt werden konnte. Eine mögliche weitere Erklärung für die Differenzen zwischen Mechano- und Elektromyographie könnte sein, daß unter bestimmten Konstellationen bei Versuchen Signale aus verschiedenen Muskeln abgeleitet werden (32). Einigkeit herrscht aber unter allen Autoren, daß bei Zweifeln an der Validität einer der beiden Methoden der Mechanomyographie der Vorzug zu geben ist.

D-II-4.2 Interpretation der eigenen Daten

Im Gegensatz zu vielen verschiedenen Studien wurden in den vorliegenden Versuchen standardisierte Ableitmethoden verwendet. Die gute Übereinstimmung der am M. flexor digitorum und am Diaphragma gewonnenen Daten zeigt, daß an diesen Muskeln die beiden Ableitmethoden als vergleichbar anzusehen sind.

Von einigen Autoren wird für die korrekte Durchführung einer Mechanomyographie eine sogenannte Nerv-Muskelpräparation (1) gefordert. Bei einer solchen Anordnung wird vom stimulierten Nerven nur der zu messende Muskel innerviert. Für die Mechanomyographie am Diaphragma wurde diese Anforderung erfüllt. Außerdem konnte es bei der Erfassung der elektromyographischen Signale nicht zu einer Beeinflussung durch andere Muskeln kommen.

Für die mechanomyographischen Messungen am M. flexor digitorum konnte keine klassische Nerv-Muskelpräparation realisiert werden. Einerseits versorgt der in den Versuchen stimulierte N. medianus auch noch andere an der Flexionsbewegung des Vorderlauf beteiligte Muskeln, andererseits wird der M. flexor digitorum zusätzlich vom N. ulnaris innerviert (48, 124). In den Vorversuchen wurden, um eine Verfälschung der mechanomyographischen Meßwerte durch die vom N. medianus mitinnervierten Muskeln

auszuschließen, sowohl mit der in den Versuchen gewählten Meßanordnung, als auch mit einem am kontralateralen Vorderlauf freipräparierten und an seinem distalen Ende direkt mit dem Meßaufnehmer verbundenen M. flexor digitorum vergleichende Messungen durchgeführt. Die beiden Versuchsaufbauten lieferten annähernd gleiche Ergebnisse, so daß die weit weniger invasive Präparation in den Versuchen Anwendung fand und für beide Ableitmethoden vergleichbare und zuverlässige Werte erhoben werden konnten.

Die für die Relaxometrie im Larynxraum durchgeführte Stimulation des N. laryngeus recurrens führte zu einer Kontraktion der Gesamtheit der von ihm innervierten Muskeln (159). Das zur Mechanomyographie verwendete Druckmeßsystem erfaßte somit eine Summationsbewegung aller dieser Muskeln. Die Elektromyographie am M. vocalis hingegen lieferte ausschließlich Werte für diesen speziellen Muskel. Die stammesgeschichtlich bedingte Aufgabe des M. vocalis ist hauptsächlich die Regulation der Stimmbandspannung, während die mit der Mechanomyographie erfaßten Muskeln komplexere Funktionen wie die Phonation, aber auch lebensnotwendige wie den schnellen reflektorischen Glottisschluß besitzen. Die Mechano- und die Elektromyographie des Larynx erfaßte also Muskeln mit vollständig anderem Aufgabenprofil. Die am Larynx für alle Muskelrelaxantien nachgewiesenen Unterschiede der mechano- und elektromyographischen Meßwerte weisen also weniger auf eine Inkompatibilität der beiden Meßmethoden am Larynx, als vielmehr auf das unterschiedliche Verhalten strukturell und funktionell differenter Muskeln gegenüber Muskelrelaxantien hin.

Aufgrund der oben beschriebenen methodischen Besonderheiten kann über die Vergleichbarkeit der beiden Ableitmethoden am Larynx keine Aussage getroffen werden. Am M. flexor digitorum und am Diaphragma hingegen sind die im hier gewählten Versuchsaufbau eingesetzten Methoden der Elektro- und Mechanomyographie als gleichwertig zu betrachten.

D-III Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Versuchsanordnung lieferte stabile und reproduzierbare Meßwerte. Sie ist somit sicherlich gut geeignet für weitere Untersuchungen von Muskelrelaxantien und deren Wirkungen auf anästhesierelevante Muskeln.

Das im Rahmen der Versuche selbst entwickelte Druckmeßsystem für die Mechanomyographie des Larynx erwies sich als zuverlässig und zeigte auch bei den ausführlichen Untersuchungen seiner physikalischen Meßeigenschaften eine gute Eignung für den geplanten Verwendungszweck. Ein Einsatz beim Menschen wäre bei entsprechender Modifikation durchaus denkbar.

Z Zusammenfassung

Muskelrelaxantien führen bei einer Allgemeinanästhesie zu einer reversiblen schlaffen Parese der quergestreiften Muskulatur. Sie erleichtern die Intubation und verbessern die Operationsbedingungen. Bei Operationsende sollte ihre Wirkung jedoch vollständig abgeklungen sein, um eine suffiziente Spontanatmung bei intakten Schutzreflexen zu gewährleisten. Die durch den M. adductor pollicis nach transdermaler Stimulation des N. ulnaris ausgelöste Adduktionsbewegung des Daumens ist das gebräuchliche Verfahren zur Überwachung von Muskelrelaxantien. Viele Hinweise aus dem klinischen Alltag und der Literatur zeigen aber, daß sich gerade die für die Atmung wichtigen Muskeln des Larynx und des Diaphragmas gegenüber Muskelrelaxantien anders verhalten als der M. adductor pollicis. Ein direktes Monitoring verbietet sich aber beim Menschen aufgrund der hierfür notwendigen Invasivität.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es an 20 Göttinger Zwergschweinen die Wirkung der Muskelrelaxantien Vecuronium und Pancuronium auf das Diaphragma, die laryngeale Muskulatur und den M. flexor digitorum als einen dem M. adductor pollicis vergleichbaren Muskel zu untersuchen. Die Wirkung der Muskelrelaxantien auf die einzelnen Muskeln wurde sowohl mittels Elektromyographie als auch Mechanomyographie untersucht. Hierzu wurden die Nn. medianus, phrenicus und recurrens freigelegt und es erfolgte eine direkte Nervenstimulation. Die Zehenbeugung des M. flexor digitorum konnte am fixierten Vorderlauf durch einen isometrischen Kraftmesser erfaßt werden. Auf das Diaphragma wurde ein aus Dehnungsmeßstreifen bestehender Kraftmesser aufgenäht. Zur Mechanomyographie des Larynx wurde der Stimmbandschluß herangezogen. Hierfür wurde eigens ein auf Stimmbandebene zu fixierendes Meßsystem konstruiert und dessen Meßverhalten ausführlich untersucht. Die Ableitung der elektromyographischen Signale erfolgte durch in die jeweiligen Muskeln eingestochene Elektroden, wobei für die Elektromyographie des Larynx mit dem M. vocalis kein Stimmbandadduktor, sondern ein Stimmbandspanner gewählt wurde. Für jedes Tier wurde über Dosis-Wirkungskurven diejenige

Muskelrelaxantendosis ermittelt, die zu einer Minderung der Kraft des M. flexor digitorum um 90% führt ($ED_{90_{FLEX}}$). Nach Injektion dieser $ED_{90_{FLEX}}$ wurde an den drei Meßorten sowohl mechano- als auch elektromyographisch die maximale Ausprägung und der zeitliche Verlauf der neuromuskulären Blockade untersucht.

Am Diaphragma war die neuromuskuläre Blockade geringer ausgeprägt als am Larynx und am M. flexor digitorum. Die maximale Wirkung trat aber schneller ein und war früher wieder beendet als an den beiden anderen Meßorten. Dieses Verhalten fand sich sowohl mechanomyographisch als auch elektromyographisch.

Beim Vergleich zwischen dem M. flexor digitorum und der Larynxmuskulatur zeigte sich eine gewisse Heterogenität. In der Mechanomyographie war der neuromuskuläre Block am Larynx im Vergleich zum M. flexor digitorum geringer ausgeprägt, trat schneller ein und war vergleichbar lang, signifikant war dies aber nur für Pancuronium. Beim Vergleich der elektromyographischen Daten zeigte sich am Larynx tendenziell ein ebenfalls schnellerer Eintritt der Blockade als am M. flexor digitorum, sie hielt aber signifikant länger an, ohne sich in der maximalen Blockadetiefe zu unterscheiden. Während Elektro- und Mechanomyographie an M. flexor digitorum und Diaphragma also vergleichbare Werte lieferten, zeigten die beiden Meßmethoden am Larynx erhebliche Unterschiede. Da am Larynx aus technischen Gründen Mechano- und Elektromyographie nicht an demselben Muskel stattfinden konnten, zeigt sich hierbei aber eher das Verhalten von Muskeln unterschiedlicher Funktion als ein Unterschied zwischen den Meßmethoden.

Die in den Versuchen gewonnenen Daten ermöglichen dem Anästhesisten aus dem Verlauf der neuromuskulären Blockade an einem peripheren Muskel (M. adductor pollicis) Rückschlüsse auf die Blockadetiefe und den Blockadeverlauf an Larynx und Diaphragma zu ziehen.

Außerdem wurde eine Versuchsanordnung geschaffen, die stabile und reproduzierbare Bedingungen für weitere Forschungen an Muskelrelaxantien

bietet. Darüber hinaus konnte ein verlässliches Meßsystem für die Mechanomyographie des Larynx im Tierexperiment entwickelt werden.

L Literaturverzeichnis

1. **Ali HH**
Monitoring of neuromuscular function and clinical interaction.
Clin Anaesthesiol 3:447-465, 1985.
2. **Ali HH**
Monitoring neuromuscular function.
Anesthesiology 64:532, 1986 (letter).
3. **Animal research in cardiopulmonary resuscitation**
Recommendations of a working party of the European Academy of Anaesthesiology.
Eur J Anaesthesiol 5:287-289, 1988.
4. **Antoni H**
Elektrophysiologische Grundlagen der Reizung und Erregung von Nerven und Muskeln.
In: 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik 18.-19.02.1988.
Biomeßtechnik-Verlag March GmbH, March, pp 1-18, 1988.
5. **Bartkowski RR**
Recovery of neuromuscular function in the perfused rat diaphragm after succinylcholine and pancuronium blockade.
Anesthesiology 58:409-413, 1983.
6. **Bartlett D Jr**
Respiratory function of the larynx.
Physiological Reviews 69:33-57, 1989.
7. **Basmajian JV, Stecko G**
A new bipolar electrode for electromyography.
J Appl Physiol 17:849, 1962.
8. **Beecher HK, Todd DP**
A study of the deaths associated with anesthesia and surgery.
Anals of Surgery 140: 1954.
9. **Becker RM, Lord L, Dobell ARC**
Techniques and pitfalls of anesthesia and thoracic surgery in the pig.
J Surg Res 13:215-219, 1972.
10. **Becker M, Beglinger R**
Die vergleichende Betrachtung der Vitalfunktionen nach Neuroleptika und Narkosemittelapplikation beim Schwein.
Berl Münch Tierärztl Wochenschr 87:165-170 1974.
11. **Beemer GH, Bjorksten AR, Crankshaw DP**
Pharmacodynamics of atracurium during propofol, thiopentone and opioid anaesthesia.
Br J Anaesth 65:675-683, 1990(a).
12. **Beemer GH, Reeves JH, Bjorksten AR**
Accurate monitoring of neuromuscular blockade using a peripheral nerve stimulator - a review.
Anaesth Intens Care 18:490-496, 1990(b).
13. **Beglinger R, Becker M, Eggenberger E, Lombard C**
Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier. 1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung, Kreislaufparameter.
Res Exp Med 165:251-263, 1975.
14. **Bernard C**
Études physiologiques sur quelques poisons américains. I. Le Curare
La Science expérimentale, Baillière, Paris 1878, pp. 237-315
15. **Bissinger U, Rothe KF, Lenz G**
Überwachung der neuromuskulären Funktion. Teil I: Grundlagen der Relaxometrie.
Anästh Intensivmed 30:132-137, 1989(a).

16. **Bissinger U**
Pharmakodynamisches Profil von Vecuronium, Atracurium, Pancuronium, Pipecuronium und d-Tubocurarin an M. flexor digitorum, Diaphragma und intrinsischer laryngealer Muskulatur-eine tierexperimentelle Studie.
Habilitationsschrift für das Fach Anaesthesiologie d. Med. Fakultät d. Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 1999.
17. **Boeninghaus HG**
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 310-316, 1993.
18. **Bowman WC**
Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction.
Anesth Analg 59:935-942, 1980.
19. **Brancatisano A, Kelly WT, Baile EM, Pare P, Engel LA**
Blood flow distribution to upper airway muscles.
J Appl Physiol 74:1928-1933, 1993.
20. **Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali AH**
Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked responses.
Anesth Analg 56:55-58, 1977.
21. **Buzello W, Schluermann D, Schindler M, Spillner G**
Hypothermic cardiopulmonary bypass and neuromuscular block by pancuronium and vecuronium.
Anesthesiology 62:201-204, 1985(b).
22. **Cannard TH, Zaimis E**
The effect of lowered muscle temperature on the action of neuromuscular blocking drugs in man.
J Physiol (Lond) 149:112-119, 1959.
23. **Cantineau JP, Porte F, d'Honneur G, Duvaldestin P**
Neuromuscular effects of rocuronium on the diaphragm and adductor pollicis muscles in anesthetized patients.
Anesthesiology 81:585-590, 1994.
24. **Chauvin M, Lebrault C, Duvaldestin P**
The neuromuscular blocking effect of vecuronium on the human diaphragm.
Anesth Analg 66:117-122, 1987.
25. **Crul JF, Booij LHDJ, Robertson EN.**
Clinical experiences with norcuron. In: Agoston S, Bowman WC, Miller RD, Viby-Mogensen J (eds): Symposium Proceedings.
Excerpta Medica Amsterdam, pp 60-75, 1983.
26. **D'Honneur G, Guignard B, Slavov V, Ruggier R, Duvaldestin P**
Comparison of the neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium on the adductor pollicis and the geniohyoid muscle in humans.
Anesthesiology 82:649-654, 1995.
27. **De Lisa J, Brozovich FV**
Volume conduction in elektromyography: experimental and theoretical review.
Electromyogr Clin Neurophysiol 23:651-673, 1983.
28. **Dehnert H**
Reizelektroden. In: 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik 18.-19.02.1988.
Biomeßtechnik-Verlag March GmbH, March, pp 63-70, 1988.
29. **Derrington MC, Hindocha N**
Measurement of evoked diaphragm twitch strength during anaesthesia. Adaptation and evaluation of an existing technique.
Br J Anaesth 61:270-278, 1988(a) .
30. **Derrington MC, Hindocha N**
Comparison of neuromuscular blockade in the diaphragm and the hand.
Br J Anaesth 61:279-285, 1988(b).

31. **Derrington MC, Hindocha N**
Comparison of neuromuscular block in the diaphragm and hand after administration of tubocurarine, pancuronium and alcuronium.
Br J Anaesth 64:294-299, 1990.
32. **Dhonneur G, Kirov K, Slavov V, Duvaldestin P**
Effects of an intubating dose of succinylcholine and rocuronium on the larynx and diaphragm - an electromyographic study in humans.
Anesthesiology 90:951-955, 1999.
33. **Dodds WJ**
The pig model for biomedical research.
Ged Proc 41:247-256, 1982.
34. **Donati F, Antzaka C, Bevan DR**
Potency of pancuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans.
Anesthesiology 65:1-5, 1986.
35. **Donati F**
Onset of action of relaxants.
Can J Anaesth 65:1-5, 1988.
36. **Donati F**
Atracurium, pharmacokinetics and metabolites.
Can J Anaesth 36:257-261, 1989.
37. **Donati F, Meistelman C, Plaud B**
Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles.
Anesthesiology 73:870-875, 1990.
38. **Donati F, Plaud B, Meistelman C**
A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anesthesia.
Anesthesiology 74:827-832, 1991(a).
39. **Donati F, Meistelman C, Plaud B**
Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis.
Anesthesiology 74:833-837, 1991(b).
40. **Donati F, Meistelman C**
A kinetic-dynamic model to explain the relationship between high potency and slow onset time for neuromuscular blocking drugs.
J Pharmacokin Biopharm 19:537-552, 1991(c).
41. **Donlon JV Jr, Ali HH, Saravese JJ**
A new approach to the study of four nondepolarizing relaxants in man.
Anesth Analg 53:934-938, 1974.
42. **Donlon JV, Savarese JJ, Ali HH, Teplik RS**
Human dose-response curves for neuromuscular blocking drugs: a comparison of two methods of construction and analysis.
Anesthesiology 53:161-166, 1980.
43. **Döring HJ, Classen HG, Dehnert H**
Muskelkontraktionen - isotonisch, auxotonisch, isometrisch - elektronische Messung und analoge Verrechnung.
Hugo Sachs Elektronik KG, March-Hugstetten, pp 1-136, 1983.
44. **Döring HJ**
Elektrochemische Vorgänge an Elektroden - Elektrodenauswahl. In: 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik 18.-19.02.1988.
Biomeßtechnik-Verlag March GmbH, March, pp 43-57, 1988.
45. **Dost FH**
Grundlagen der Pharmakokinetik. 2. Auflage.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1968.
46. **Dupuis JY, Martin R, Tétrault JP**
Clinical, electrical and mechanical correlations during recovery from neuromuscular blockade with vecuronium.
Can J Anaesth 37:192-196, 1990.

47. **Eikermann M, Groeben H, Bünthen B, Peters J**
Fade of pulmonary function during residual neuromuscular Blockade
Chest 127:1703-1709, 2005.
48. **Ellenberger W, Baum H**
Handbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere. 16. Auflage.
Verlag von Julius Springer Berlin, 1926.
49. **Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard LT**
Clinical recovery and train-of-four ratio measured mechanically and electromyographically following atracurium.
Anesthesiology 71:391-395, 1989.
50. **Engbaek J, Skovgaard LT, Friis B, Kann T, Viby-Mogensen J.**
Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat.
Acta Anaesthesiol Scand 36:495-504, 1992.
51. **Engbaek J, Skovgaard LT, Fries B, Kann T, Viby-Mogensen J.**
Monitoring of neuromuscular transmission by electromyography (II). Evoked compound EMG area, amplitude and duration compared to mechanical twitch recording during onset and recovery of pancuronium-induced blockade in the cat.
Acta Anaesthesiol Scand 37:788-798, 1993.
52. **Engelhardt vW**
Swine cardiovascular physiology - a review. In: Bustad LK, McClellan RO (eds): Swine in biomedical research.
Pacific Northwest Laboratory Richland, Washington, pp 307-329, 1966.
53. **Epstein RA, Epstein RM**
The electromyogram and the mechanical response of indirectly stimulated muscle in anesthetised man following curarisation.
Anesthesiology 38:212-223, 1973.
54. **Eriksson LI, Viby-Mogensen J, Lennmarken C**
The effect of peripheral hypothermia on a vecuronium-induced neuromuscular block.
Acta Anaesthesiol Scand 35:387-392, 1991.
55. **Fisher DM, Fahey MR, Cronnelly R, Miller RD**
Potency determination for vecuronium (ORG NC45): comparison of cumulative and single-dose techniques.
Anesthesiology 57:309-310, 1982.
56. **Fisher DM, Szenohradszky J, Wright PMC, Lau M, Brown R, Sharma M**
Pharmacodynamic modeling of vecuronium-induced twitch depression. Rapid plasma-effect site equilibration explains faster onset at resistant laryngeal muscles than at the adductor pollicis.
Anesthesiology 86:558-566, 1997(a).
57. **Foldes FF**
Factors which alter the effects of muscle relaxants.
Anesthesiology 20:464-504, 1959.
58. **Fuchs-Buder T**
Neue Muskelrelaxantien. Update Mivacurium, Rocuronium und Cis-Atracurium.
Anaesthesist 46:350-359, 1997.
59. **Fuchs-Buder T**
Neuromuskuläres Monitoring. Eine Standortbestimmung.
Anaesthesist 47:629-637, 1998.
60. **Furchgott RF**
The pharmacology of vascular smooth muscle.
Pharmacol Rev 7:183-265, 1955.
61. **Gal TJ, Smith TC**
Partial paralysis with d-tubocurarine and the ventilatory response to CO₂: an example of respiratory sparing?
Anesthesiology 45:22-28, 1976.

62. **Gal TJ, Goldberg SK**
Diaphragmatic function in healthy subjects during partial curarization.
J Appl Physiol 48:921-926, 1980.
63. **Gal TJ, Goldberg SK**
Relationship between respiratory muscle strength and vital capacity during partial curarization in awake subjects.
Anesthesiology 54:141-147, 1981.
64. **Gandevia SC, McKenzie DK**
Human diaphragmatic EMG: changes with lung volume and posture during supramaximal phrenic stimulation.
J Appl Physiol 60:1420-1428, 1986.
65. **Gibson FM, Mirakhur RK, Clarke RSJ, Lavery GG.**
Comparison of cumulative and single bolus dose techniques for determining the potency of vecuronium.
Br J Anaesth 57:1060-1062, 1985.
66. **Gibson FM, Mirakhur RK**
Dose-response curves for pancuronium and tubocurarine: comparison of single and cumulative dose techniques.
Eur J Anaesthesiol 4:143-147, 1987.
67. **Gilly H, Redl G, Streinzer W, Zrunek M, Draxler V**
Zur Pharmakodynamik von Vecuronium an Stimmband- und Thenarmuskulatur.
Anaesthesist 35:661-664, 1986.
68. **Glodek P**
Entstehung und züchterische Fortentwicklung. In: Glodek P, Oldigs B (eds): Das Göttinger Miniaturschwein. Schriftenreihe Versuchstierkunde 7.
Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg, pp 9-17, 1981.
69. **Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA**
The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide.
Br J Anaesth 48:69-72, 1976.
70. **Goldman E, Road J, Grassino A**
Recovery of costal and crural diaphragmatic contractility from partial paralysis.
Anesthesiology 75:123-129, 1991.
71. **Graf A, Ortseifen C**
Statistische und graphische Datenanalyse mit SAS.
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, pp 128-134, 1995.
72. **Gramstad L, Lilleaasen P**
Dose-response relation for atracurium, ORG NC45 and Pancuronium.
Br J Anaesth 54:647-651, 1982.
73. **Ham J, Stanski DR, Neufield P**
Pharmacokinetics and dynamics of d-tubocurarine during hypothermia in humans.
Anesthesiology 55:631-635, 1981.
74. **Harper NJN, Bradshaw EG, Healy TEJ**
Evoked electromyographic and mechanical responses of the adductor pollicis compared during the onset of neuromuscular blockade by atracurium or alcuronium, and during antagonism by neostigmine.
Br J Anaesth 58:1278-1284, 1986.
75. **Hartung J, Elpelt B, Klösener K-H**
Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik.
R Oldenbourg Verlag München, Wien, 1985.
76. **Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD**
Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans.
Anesthesiology 74:815-819, 1991.
77. **Hemmerling TM, Donati F**
Neuromuscular blockade at the larynx, the diaphragm and the corrugator supercilii muscle
Can J Anaesth 50:779-94, 2003.

78. **Hemmerling TM, Donati F**
Simultaneous determination of neuromuscular blockade at the adducting and abducting laryngeal muscles using phonomyography
Anaesth Analg 98: 1729-33, 2004.
79. **Hennis PI, Stanski DR**
Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that govern the clinical use of muscle relaxants.
Semin Anesth 4:21-30, 1985.
80. **Hertle I, Scheller M, Bufler J, Schneck HJ, Stocker M, Kochs E, Franke C**
Interaction of midazolam with the nicotinic acetylcholine receptor of mouse myotubes.
Anesth Analg 85:174-181, 1997.
81. **Hubbard JI, Jones SF, Landau EM**
The effect of temperature change upon transmitter release, facilitation and post-tetanic potentiation.
J Physiol (Lond) 216:591-609, 1971.
82. **Ibebunjo C, Hall LW**
Muscle fibre diameter and sensitivity to muscle relaxant drugs.
Br J Anaesth 71:732-733, 1993.
83. **Ibebunjo C, Donati F**
Sensitivities of different muscles to relaxant drugs.
Bailliere's Clin Anaesthesiol 8:369-394, 1994(a).
84. **Ibebunjo C, Hall LW**
Succinylcholine and vecuronium blockade of the diaphragm, laryngeal and limb muscles in the anaesthetized goat.
Can J Anaesth 41:36-42, 1994(b).
85. **Ibebunjo C, Srikant CB, Donati F**
Duration of succinylcholine and vecuronium blockade but not potency correlates with the ratio of endplate size to fibre size in seven muscles in the goat.
Can J Anaesth 43:485-494, 1996.
86. **Iwasaki H, Igarashi M, Kawana S, Namiki A**
Accelerated onset of vecuronium neuromuscular block with pulmonary arterial administration.
Can J Anaesth 41:1178-1180, 1994.
87. **Johansen SH, Jorgensen M, Molbech S**
Effect of tubocurarine on respiratory and non-respiratory muscle power in man.
J Appl Physiol 19:990-994, 1964.
88. **Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D**
Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study.
J Neurol Sci 18:111-129, 1973.
89. **Jurna I**
Neuro-Myopharmaka. In: Kümmerle K, Spitzenberger S, Spitzky KH (eds): *Klinische Pharmakologie*. 4. Auflage. Ecomed-Verlag, pp 1-32, 1984.
90. **Kapp H**
Signal-Verstärkung und Bearbeitung. In: 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik 18.-19.02.1988.
Biomeßtechnik-Verlag March GmbH, March, pp 195-203, 1988.
91. **Karzel K**
Pharmakologische Aspekte der experimentellen Medizin. In: Struck H (ed): *Experimentelle Medizin*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp 290-332, 1973.
92. **Katz RL**
Electromyographic and mechanical effects of suxamethonium and tubocurarine on twitch, tetanic and posttetanic responses.
Br J Anaesth 45:849-859, 1973.

93. **Kharkevich DA, Fisenko VP**
On the comparative sensitivity of acetylcholine receptors of various groups of skeletal muscles to neuromuscular blocking agents. In: Kharkevich DA (ed). Handbook of experimental pharmacology. New neuromuscular blocking agents. Springer Verlag Berlin, pp 171-189, 1986.
94. **Kirk RE**
Procedures for the behavioral sciences. 3rd edition. Brooks / Cole Publishing Company, pp 512-559, 1995.
95. **Kopman AF**
The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. Anesthesiology 63:208-211, 1985.
96. **Kopman AF**
The dose-effect relationship of metocurine: the integrated electromyogram of the first dorsal interosseus muscle and the mechanomyogram of the adductor pollicis compared. Anesthesiology 68:604-607, 1988.
97. **Kopman AF, Chin W, Cyriac J**
Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation Acta Anaesth Scand 49:316-322, 2005.
98. **Kress HG**
Wirkmechanismen von Ketamin. Anaesthesist 46:S8-S19, 1997.
99. **Krieg N, Crul JF, Booij LHDJ**
Relative potency of ORG NC45, pancuronium, alcuronium and tubocurarine in anaesthetized man. Br J Anaesth 52:783-788, 1980.
100. **Larijani GE, Gratz I, Silverberg M, Jacobi AG**
Clinical pharmacology of the neuromuscular blocking agents. Ann Pharmacother 25:54-64, 1991.
101. **Larijani GE, Gratz I, Minassian SS, Hughes DL, Afshar M, Karayannis BN**
Comparative evaluation of the neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium, pancuronium, atracurium, and vecuronium under isoflurane anesthesia. Pharmacotherapy 12:278-282, 1992.
102. **Larsen R.**
Anästhesie. 5. Auflage. Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore, pp 208-245, 1995.
103. **Law Min JC, Bekavac I, Glavinovic MI, Donati F, Bevan DR**
Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. Anesthesiology 77:351-356, 1992.
104. **Laycock JRD, Donati F, Smith CE, Bevan DR**
Potency of atracurium and vecuronium at the diaphragm and the adductor pollicis muscle. Br J Anaesth 61:286-291, 1988.
105. **Lebrault C, Chauvin M, Guirimand F, Duvaldestin P**
Relative potency of vecuronium on the diaphragm and the adductor pollicis. Br J Anaesth 63:389-392, 1989.
106. **Lipton RJ, McCaffrey TV, Cahill DR**
Sectional anatomy of the larynx: implications for the transcutaneous approach to endolaryngeal structures. Ann Otol Rhinol Laryngol 98:141-144, 1989.
107. **Mascarello F, Veggetti A**
A comparative histochemical study of intrinsic laryngeal muscles of ungulates and carnivores. Basic Appl Histochem 23:103-125, 1979.
108. **Meistelman C, Plaud B, Donati F**
Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx

- and adductor pollicis in humans.
Can J Anaesth 39:665-669, 1992.
109. **Meistelman C, Plaud B, Donati F**
A comparison of the neuromuscular blocking effects of rocuronium bromide at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles.
Eur J Anaesthesiol 11:33-36, 1994.
 110. **Meistelman C**
Effects on laryngeal muscles and intubating conditions with new generation muscle relaxants.
Acta Anaesth Belg 48:11-14, 1997.
 111. **Mellinghof H, Diefenbach C, Arhelger S, Buzello W**
Mechanomyographie und Elektromyographie - zwei konkurrierende Methoden der Relaxometrie unter Verwendung von Vecuronium.
Anästh Intensivther Notfallmed 24:57-59, 1989.
 112. **Mellinghoff H**
Moderne Muskelrelaxantien und ihre klinische Anwendung.
Anaesthesist 43:270-282, 1994.
 113. **Miller RD, Way WL, Dolan WM, Stevens WC, Eger EI II**
Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine, and succinylcholine during forane and halothane anesthesia in man.
Anesthesiology 35:509-514, 1971.
 114. **Miller RD**
Der Einfluß von Störungen der Homöostase auf die Wirkung von Muskelrelaxantien und deren Antagonisten. In: Buzello W (ed): Muskelrelaxantien. Neuere Konzepte ihrer Pharmakologie und klinischen Anwendung.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, pp 149-155, 1981.
 115. **Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Cronnelly R, Fahey MR, Sohn YJ**
Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium.
Anesthesiology 61:444-453, 1984.
 116. **Moorthy SS, Reddy RV, Dunfield JA, Radpour S, Dierdorf SF**
The effect of muscle relaxants on the cricothyroid muscle: a report of three cases.
Anesth Analg 82:657-660, 1996.
 117. **Motsch J**
Studien über die Eignung des Schweins als neues pharmakodynamisches Modell zur Untersuchung von Muskelrelaxantien.
Habilitationsschrift, Homburg/Saar 1989(a).
 118. **Motsch J, Hennis PJ, Zimmermann FA, Agoston S**
A model for determining the influence of hepatic uptake of nondepolarizing muscle relaxants in the pig.
Anesthesiology 70:128-133, 1989(b).
 119. **Muir AW, Marshall RJ**
Comparative neuromuscular blocking effects of vecuronium, pancuronium, ORG 6368 and suxamethonium in the anaesthetized domestic pig.
Br J Anaesth 59:622-629, 1987.
 120. **Muir AW, Houston J, Green KL, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG**
Effects of a new neuromuscular blocking agent (Org 9426) in anaesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations.
Br J Anaesth 63:400-410, 1989(a).
 121. **Muir AW, Houston J, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG**
A comparison of the neuromuscular blocking and autonomic effects of two new short-acting muscle relaxants with those of succinylcholine in the anesthetized cat and pig.
Anesthesiology 70:533-540, 1989(b).
 122. **Muir AW, Anderson KA, Pow E**
Interaction between rocuronium bromide and some drugs used during anaesthesia.
Eur J Anaesthesiol 11:93-98, 1994.
 123. **Nemes C, Niemer M, Noack G**
Datenbuch Anästhesiologie. 3. Auflage.
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1985.

124. **Nickel R, Schummer A, Seiferle E**
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band IV: Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen.
Verlag Paul Parey Berlin, Hamburg, pp 193-221, 1975.
125. **Nightingale P, Petts NV, Healy TEJ, Kay B, McGuinness K**
Induction of anaesthesia with propofol („Diprivan“) or thiopentone and interactions with suxamethonium, atracurium and vecuronium.
Postgraduate Medical Journal 61:31-34, 1985.
126. **Nigrovic V, Banoub M**
Onset of the nondepolarizing neuromuscular block in humans: quantitative aspects.
Anesth Analg 76:85-91, 1993.
127. **Nigrovic V**
Neuromuscular block by vecuronium: simulation with a flow-volume model.
Eur J Anaesthesiol 11:65-74, 1994.
128. **Nigrovic V, Banoub A**
Conceptual building blocks in developing a pharmacodynamic model for a muscle relaxant. In: Fukushima K, Ochiai R (eds): Muscle relaxants.
Springer Verlag Tokyo, Berlin, pp 194-204, 1995(a).
129. **Nigrovic V, Standaert FG**
The slopes of the neuromuscular block curves: a property of the muscle or the muscle relaxants?
Anaesth Analg 80:S343, 1995(b) (letter).
130. **Nigrovic V, Banoub A, Diefenbach C, Mellinghof H, Buzello W**
Onset of the neuromuscular block simulated in an anatomical model.
Br J Clin Pharmacol 43:55-63, 1996(a).
131. **Ostergaard D**
Drug interactions.
Current Opinion in Anaesthesiology 2:497-500, 1989.
132. **Pansard JL, Chauvin M, Lebrault C, Gauneau P, Duvaldestin P**
Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans.
Anesthesiology 67:326-330, 1987.
133. **Paton WDM, Zaimis EJ**
The action of d-tubocurarine and decamethonium on respiratory and other muscles in the cat.
J Physiol 112:311-331, 1951.
134. **Pavlin EG, Holle RH, Schoene RB**
Recovery of airway protection compared with ventilation in humans after paralysis with curare.
Anesthesiology 70:381-385, 1989.
135. **Plaud B, Debaene B, Lequeau F, Meistelman C, Donati F**
Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans.
Anesthesiology 85:77-81, 1996.
136. **Popesko P**
Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere. Band III: Becken und Gliedmaßen.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1979.
137. **Pugh ND, Kay B, Healy TEJ**
Electromyography in anaesthesia. A comparison between two methods.
Anaesthesia 39:574-577, 1984.
138. **Robertson CH Jr, Pagel MA, Johnson RL Jr**
The distribution of blood flow, oxygen consumption, and work output among the respiratory muscles during unobstructed hyperventilation.
J Clin Invest 59:43-50, 1977.
139. **Sanders I, Aviv J, Kraus WM, Racenstein MM, Biller HF**
Transcutaneous electrical stimulation of the recurrent laryngeal nerve in monkeys.
Ann Otol Rhinol Laryngol 96:38-42, 1987.

140. **Sundman E, Yost CS, Margolin G, Kuylenstierna R, Ekberg O, Eriksson LI**
Acetylcholine receptor density in human cricopharyngeal muscle and pharyngeal constrictor muscle
Acta Anaesth Scand 46: 999-1002, 2002.
141. **Scheller M, Bufler J, Hertle I, Schneck HJ, Franke C, Kochs E**
Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state.
Anesth Analg 83:830-836, 1996.
142. **Shanks CA, Walker JS, Ramzan MI, Triggs EJ**
Dose-response curves for four neuromuscular blockers using continuous i.v. infusion.
Br J Anaesth 53:627-633, 1981.
143. **Shanks CA**
Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens.
Anesthesiology 64:72-86, 1986.
144. **Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J**
Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine.
Clin Pharmacol Ther 25:358-371, 1979.
145. **Slomic A, Rosenfalck A, Buchthal F**
Electrical and mechanical responses of normal and myasthenic muscle.
Brain Res 10:1-78, 1968.
146. **Smith J, Bellemare F**
Effect of lung volume on in vivo contraction characteristics of human diaphragm.
J Appl Physiol 62:1983-1900, 1987.
147. **Spoerri H**
Warum ist das Schwein für den Herztod praedisponiert?
Zentr. Veterinaermed 1:799-809, 1954.
148. **Stanski DR, Sheiner LB**
Pharmacokinetics and dynamics of muscle relaxants.
Anesthesiology 51:103-105, 1979.
149. **Sterz R, Pagala M, Peper K**
Postjunctional characteristics of the endplates in mammalian fast and slow muscles.
Pflügers Arch 398:48-54, 1983.
150. **Struck H**
Statistik. In: Struck H (ed): *Experimentelle Medizin*.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp 28-61, 1973(a).
151. **Struck H**
Versuchstiere. In: Struck H (ed): *Experimentelle Medizin*.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp 62-92, 1973(b).
152. **Tammisto T, Wirtavuori K, Linko K**
Assessment of neuromuscular block: comparison of three clinical methods and evoked electromyography.
Eur J Anaesthesiol 5:1-8, 1988.
153. **Tsai SK, Liao KT, Lee C**
Modification by ketamine on the neuromuscular actions of magnesium, pancuronium and alpha-bungarotoxin in the primate.
Can J Anaesth 39:79-82, 1992.
154. **Ulsamer B**
Effects of etomidate, ranitidine and cimetidine on pharmacodynamics of vecuronium bromide.
Anaesthesist 37:504-509, 1988.
155. **Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB**
Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models.
Clin Pharmacol Ther 40:86-93, 1986.

156. **Ungureanu D, Meistelman C, Frossard J, Donati F**
The orbicularis oculi and the adductor pollicis muscles as monitors of atracurium block of laryngeal muscles.
Anesth Analg 77:775-779, 1993.
157. **Unna KR, Pelikan EW, MacFarlane DW, Cazort RJ, Sadove MS, Nelson JT, Drucker AP**
Evaluation of curarizing drugs in man. I. Potency, duration of action, and effects on vital capacity of d-tubocurarine, dimethyl-d-tubocurarine, and decamethylene-bis(trimethylammonium bromide).
J Pharmacol Exp Ther 98:318-329, 1950.
158. **Van Lunteren E, Strohl KP**
Striated respiratory muscles of the upper airways. In: Mathew OP, Sant'Ambrogio G (eds): Respiratory function of the upper airways. (Lung Biol Health Dis Ser). Dekker New York, pp 87-123, 1988.
159. **Vandenbrom RHG, Houwertjes MC, Agoston S**
A method for studying the pharmacodynamic profile of neuromuscular blocking agents on vocal cord movements in anaesthetized cats.
Br J Pharmacol 102:861-864, 1991.
160. **Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, Koscielniak-Nielsen Z, Skovgaard LT, Ostergaard D**
Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents.
Acta Anaesthesiol Scand 40:59-74, 1996.
161. **Waud BE, Waud DR**
On dose-response curves and anesthetics.
Anesthesiology 33:1-4, 1970.
162. **Waud BE, Waud DR**
The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block.
Anesthesiology 35: 456-464, 1971.
163. **Waud BE, Waud DR**
The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm.
Anesthesiology 37:417-422, 1972.
164. **Weber S, Muravchick S** Electrical and mechanical train-of-four responses during depolarizing and nondepolarizing neuromuscular blockade.
Anesth Analg 65:771-776, 1986.
165. **Werner J**
Biomathematik und Medizinische Statistik. Eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen.
Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore, pp 43-56, 1992.
166. **Williams NE, Webb SN, Calvey TN**
Differential effects of myoneural blocking drugs on neuromuscular transmission.
Br J Anaesth 52:1111-1115, 1980.
167. **Wright PMC, Caldwell JE, Miller RD**
Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans.
Anesthesiology 81:1110-1115, 1994(a).
168. **Wright PMC, Hart P, Lau M, Sharma ML, Gruenke L, Fisher DM**
Cumulative characteristics of atracurium and vecuronium. A simultaneous clinical and pharmacokinetic study.
Anesthesiology 81:59-68, 1994(b).
169. **Wright PMC, Brown R, Lau M, Fisher DM**
A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/offset of rapacuronium bromide.
Anesthesiology 90:16-23, 1999.
170. **Zink R**
Vorgänge an Reizelektroden. In: 4. Freiburger Fortbildungsseminar Biomeßtechnik 18.-19.02.1988.
Biomeßtechnik-Verlag March GmbH, March, pp 71-76, 1988.

DA Danksagung

Mein Dank gilt all jenen, die mich während der Versuche und der Fertigstellung dieser Arbeit über all die Zeit unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt:

- Herrn Prof. Dr. G. Lenz für die Überlassung des Promotionsthemas und die große Geduld über die Jahre.
- Herrn PD Dr. U. Bissinger für die hervorragende Betreuung und die freundschaftliche Zusammenarbeit .
- Frau Dr. med. C. Hafner für die sehr gute Zusammenarbeit mit viel Rat und Tat während der gemeinsamen Experimente.
- Herrn Prof. H.-K. Selbmann, Fr. Dr. Pietsch-Breitfeld und Herrn Lüdge für die statistische Planung und Beratung.
- Herrn Dr. med. vet. O. Rau für die veterinärmedizinische Betreuung.
- Herrn I. Vollmer für seine tatkräftige Unterstützung in allen technischen Fragen
- Fr. K. Kraft für ideelle Unterstützung, Geduld und Verständnis.

Lebenslauf

Name: Peter Hatzelmann

Geburtsdatum: 15.05.1966

Geburtsort: Sigmaringen

Familienstand: ledig

Eltern: Walter Hatzelmann, Studiendirektor
Dr. Ursula Hatzelmann, geb.Schnell, Oberstudienrätin

Schulbildung: 1972 –1976 Grundschule in Sigmaringen-Laiz
1976 -1985 Hohenzollerngymnasium Sigmaringen
28.06.1985 Abitur

Wehrpflicht: 1.8.85-31.3.87 Ersatzdienst auf einer chirurgischen
Station am KKH Sigmaringen

Studium: 21.4.87 Aufnahme des Medizinstudiums an
der Universität Tübingen
14.3.89 Physikum
11.5.94 medizinisches Staatsexamen

Berufstätigkeit: 1.7.94-31.12.95 Arzt im Praktikum
an der Abteilung für Anaesthesiologie
und Intensivmedizin der Klinik für
Anaesthesiologie und Transfusions-
medizin der Universität Tübingen
01.01.1996 Approbation und Übernahme als
Assistenzarzt an o.g. Klinik
11.09.2003 Facharzt Anästhesiologie
01.10.2003 Facharzt f. Anästhesiologie am
Klinikum Nürnberg
15.10.2003 Zusatzbezeichnung spez.
anästhesiologische Intensivmedizin

Zusatzstudium 2003-2/2005 Betriebswirtschaft im Krankenhaus
Universität Nürnberg-Erlangen

Sprachkenntnisse: Englisch, Französisch, Latein