

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie  
( Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Volk )  
Fakultät 2 ( Klinische Medizin )  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

# **Ist eine Entzündungsreaktion am Auftreten postoperativer Myalgien nach Succinylcholingabe beteiligt?**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
**2011**

vorgelegt von:  
Oliver Alexander Fürst  
Geboren am 26.01.1976 in Freiburg

# Inhaltsverzeichnis

- Zusammenfassung	3
- Summary	5
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1 Grundlagen der neuromuskulären Übertragung	6
1.2 Muskelrelaxantien	9
1.2.1 Geschichte	9
1.2.2 Substanzübersicht und Wirkungsweise	10
1.2.3 Pharmakokinetik	15
1.3 Klinische Anwendung von Muskelrelaxantien	18
1.4 Muskelfaszikulationen und postoperative Myalgie	21
1.5 Fragestellung der Arbeit	23
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>24</b>
2.1 Patienten	24
2.2 Gruppeneinteilung und Randomisierung	24
2.3 Pharmaka	27
2.3.1 Succinylcholin	27
2.3.2 Dexamethason	27
2.4 Methode	30
2.4.1 Anästhesie und Studienablauf	30
2.4.2 Interleukin-6-Messung	32
2.4.3 Datenerhebung und Studienablauf	33
2.5 Statistik	39
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>40</b>
3.1 Ergebnisse klinischer Teil	40
3.1.1 Demographische Daten	40
3.1.2 Klinische Werte	40
3.1.3 Auswertung der Nachbefragung	42
3.2 Ergebnisse experimenteller Teil	49
<b>4. Diskussion</b>	<b>50</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>6. Publikationen/Danksagungen</b>	<b>72</b>
<b>7. Lebenslauf</b>	<b>76</b>

## Zusammenfassung:

Postoperative Myalgie nach Gabe von Succinylcholin ist eine häufig zu beobachtende Nebenwirkung. Die Pathogenese dieser Myalgien ist noch immer unklar; eine Entzündungsreaktion als Grund wurde schon öfter vermutet, bisher allerdings ohne überzeugenden Beweis. Die vorliegende Studie wurde konzipiert um zu prüfen, ob eine Entzündungsreaktion ursächlich am Entstehen dieser Myalgien beteiligt ist. Um das Auftreten und die Schwere Succinylcholin-assoziiertes Myalgien zu ermitteln, wurden 64 Patienten in 2 Gruppen (je n=32) randomisiert, von der die Gruppe I 8 mg Dexamethason intravenös in 2 ml Natriumchlorid 0,9%, die Gruppe II als Kontrollgruppe volumengleiche Kochsalzlösung 0,9% intravenös vor Succinylcholingabe erhielt. Dabei unterschieden sich Auftreten und Schwere der Myalgien in den beiden Gruppen nicht signifikant untereinander: 15 Patienten der Dexamethason-Gruppe beklagten Myalgien, im Vergleich zu 18 Patienten der Kontrollgruppe, und schwere Myalgien wurden von 5 Patienten der Dexamethason-Gruppe berichtet, 3 waren es in der Kontrollgruppe (nicht signifikant). 48 Stunden postoperativ klagten noch immer 12 Patienten in beiden Gruppen über Myalgien. Darüber hinaus wurde Interleukin-6 (IL-6) als ein früher Entzündungsmarker im Blut bei 10 Patienten der Kontrollgruppe bestimmt. Bei der Untersuchung der gemessenen Interleukin-6-Werte lagen nur 3 Werte oberhalb der Nachweisgrenze. Von diesen drei Patienten berichtete lediglich ein Patient über postoperativen Muskelkater. Es war kein Zusammenhang zwischen dem Anstieg von IL-6 im Blut und der Schwere der Myalgien feststellbar. Abschließend lässt sich feststellen, dass kein Zusammenhang zwischen Succinylcholin-assoziierten Myalgien und einer entzündlichen Genese dieser nachgewiesen werden konnte. Die präventive Gabe von Dexamethason

bewirkte keine signifikante Reduktion der Inzidenz oder Schwere postoperativer Myalgien. Es konnte keine Korrelation zwischen gemessenen Interleukin-6-Werten und dem Auftreten beziehungsweise der Schwere Succinylcholin-assoziiierter Myalgien nachgewiesen werden.

## Summary:

A common side effect associated with succinylcholin is postoperative myalgia. The pathogenesis of this myalgia is still unclear; inflammation as a cause has been suggested but without convincing evidence. The present study was designed to investigate whether an inflammatory reaction contributes to this myalgia. The incidence and severity of succinylcholin-associated myalgia was determined in 64 patients pretreated with saline or dexamethason prior succinylcholin (n = 32 for each). Incidence and severity of myalgia did not differ significantly between the two groups: 15 patients in the dexamethason group complained of myalgia, compared to 18 patients in the saline group, and severe myalgia was reported by 5 patients and 3 patients, respectively (n.s.). At 48 hours postoperatively 12 patients in both groups still suffered from myalgia; n.s. In addition, interleukin-6 (IL-6) as an early marker of inflammation was assessed in a subgroup of 10 patients pretreated with saline. We found an increase of IL-6 for only three patients but only one patient reported myalgia; no relationship between myalgia and the increase of IL-6 was found. In conclusion, there is no evidence for an inflammatory origin of succinylcholin-associated myalgia.

Administration of dexamethason before succinylcholin was not effective in decreasing the incidence or the severity of succinylcholin-induced postoperative myalgia. Furthermore, there was no significant relationship between postoperative myalgia and time course of interleukin-6 concentrations, a marker of inflammation. Pre-treatment with dexamethasone is not justified to prevent postoperative myalgia after succinylcholin.

# 1. Einleitung:

## 1.1 Grundlagen der neuromuskulären Übertragung

Die motorische Endplatte stellt die synaptische Verbindung zwischen einer motorischen Nervenfasern und einer Skelettmuskelfaser her, an ihr erfolgt die Impulsübertragung (Abb. 1.1). Zwischen Nerven- und Skelettmuskelfaser findet sich eine ca. 50nm breite Distanz, der synaptische Spalt. Die Informationsübertragung zwischen Nerv und Muskel erfolgt mit Hilfe eines Botenstoffes, dem Neurotransmitter Acetylcholin.

Acetylcholin (ACh), welches in Vesikeln gespeichert in den präsynaptischen Nervenendigungen vorliegt, wird durch Nervenimpulse in den synaptischen Spalt freigesetzt und stimuliert die nikotinergen Rezeptoren der postsynaptischen Membran. Diese stellen ligandengesteuerte Ionenkanäle dar, bestehend aus 5 Untereinheiten, die rosettenförmig angeordnet einen nicht selektiven Ionenkanal bilden, durch den Natriumionen in die Zelle hinein- und Kaliumionen aus der Zelle hinaus diffundieren können (Abb. 1.2). Die Stimulation der Rezeptoren durch Acetylcholin führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors und damit zu einer kurzen, ca. 1ms lang dauernden Öffnung der assoziierten Ionenkanäle, was zu einem Natriumeinstrom in die Zelle führt, der die Depolarisation der Membran im Bereich der motorischen Endplatte auslöst.

Das dabei entstehende Aktionspotential breitet sich dann über die gesamte Muskelfaser aus und führt am Ende zur Kontraktion des Muskels.

Die Inaktivierung von Acetylcholin erfolgt durch die sich im synaptischen Spalt befindliche Acetylcholinesterase. Sie spaltet Acetylcholin in Cholin und

Acetat, welche dann wieder von der Nervenzelle aufgenommen werden und erneut zu Acetylcholin synthetisiert werden können. Nur ein kleiner Teil des Acetylcholin diffundiert unverändert in die Vesikel zurück oder wird ins Blut aufgenommen, wo es durch ein unspezifisches Enzym, die Pseudocholinesterase, abgebaut wird. Da sich Acetylcholin durch die schnelle enzymatische Spaltung nur sehr kurz am Rezeptor befindet, ist die Muskelzelle binnen kurzer Zeit wieder erregbar, was die Voraussetzung für die schnelle Reaktionsfähigkeit der Skelettmuskulatur darstellt.

Abb1.1:

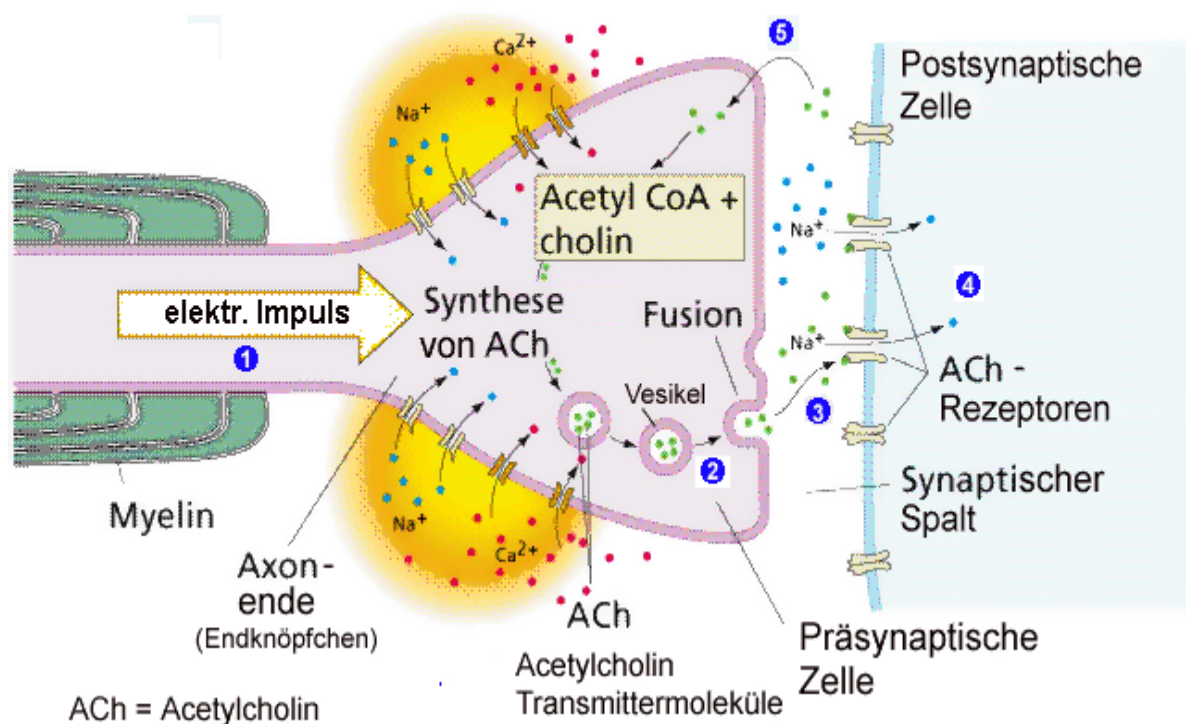
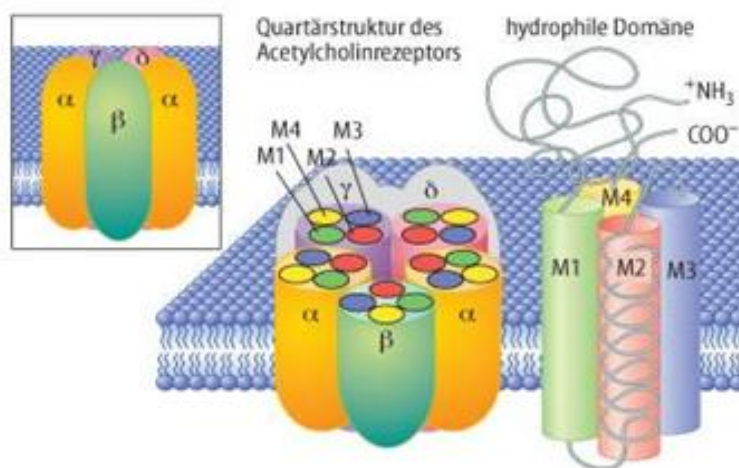


Abb.1.2:





## 1.2 Muskelrelaxantien

### 1.2.1 Geschichte

Ausgangssubstanz der heute verwendeten Muskelrelaxantien ist Curare, das älteste bekannte Muskelrelaxans. Es wurde von südamerikanischen Indianern jahrhundertlang als Pfeil- und Speergift für die Jagd, aber auch als Zaubermittel für rituelle Handlungen angewendet. Gewonnen wurde das Gift aus Chondodendron und Strychnos. Claude Bernard, ein französischer Physiologe, erkannte, dass Curare keine zentralen Wirkungen besitzt, 1942 schließlich wurde es von Griffith in die anästhesiologische Praxis eingeführt (Larsen 2010) (Griffith 1942).

Durch sie ist es möglich, das Operationsgebiet ohne sehr hohe Dosen von Inhalationsanästhetika ruhig zu stellen und durch verringerte Muskelspannung dem Operateur verbesserte intraoperative Verhältnisse zu schaffen (Larsen 2010).

Muskelrelaxantien haben keinen Einfluss auf das Bewusstsein und die Schmerzempfindung und müssen daher immer mit Hypnotika und Analgetika kombiniert werden. Sie gehören zusammen mit diesen zu den drei Säulen der modernen Anästhesie und ihre klinische Einführung kann durchaus als ein Meilenstein betrachtet werden.

Durch die Verwendung von Muskelrelaxantien ist die endotracheale Intubation zu einem Routineverfahren in der Allgemeinanästhesie geworden, was die intraoperative Kontrolle der Atemwege deutlich verbesserte und eine maschinelle Beatmung ermöglichte beziehungsweise erleichterte. Weiterhin führte die Anwendung von Muskelrelaxantien damit nicht zuletzt dazu, dass manch chirurgischer Eingriff überhaupt erst möglich wurde.

### 1.2.2 Substanzübersicht und Wirkungsweise

Muskelrelaxantien zeigen strukturelle Ähnlichkeit mit Acetylcholin und besitzen eine Polarität im Molekül, weshalb sie nicht enteral resorbiert werden und sich ausschließlich im Extrazellulärraum verteilen. Sie konkurrieren mit Acetylcholin um die Bindungsstellen an den nikotinergen Rezeptoren der postsynaptischen Membran. Nach ihrer Wirkungsweise am Rezeptor unterscheidet man

- Depolarisierende und
- nicht depolarisierende

Muskelrelaxantien. Zu den nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien (NDRM) gehören die Benzylisochinoline wie Atracurium, cis-Atracurium und Mivacurium und die Aminosterioide, denen Pancuronium, Vecuronium und Rocuronium zuzuordnen sind. Der einzige klinisch genutzte Vertreter der depolarisierenden Muskelrelaxantien ist das 1951/52 von Brücke und Foldes in die klinische Anästhesie eingeführte Succinylcholin, ein Bicholinester der Bernsteinsäure (Brücke et al. 1951), daher der Name Succinylbicholin oder Succinylcholin. Die Substanz hat den schnellsten Wirkungseintritt (30-60s) und die kürzeste Wirkdauer (klinische Wirkdauer 5min) aller derzeit zugelassenen Muskelrelaxantien.

Succinylcholin entspricht strukturell einer Verbindung von zwei Acetylcholinmolekülen. Dies erklärt, dass Succinylcholin zunächst als Agonist an den postsynaptischen Nicotinrezeptor bindet, ihn aktiviert, den Ionenkanal öffnet und eine Depolarisation der neuromuskulären Endplatte bewirkt. Es haftet danach allerdings noch länger an den Bindungsstellen, was zu einer länger anhaltenden Membrandepolarisation führt als es bei Acetylcholin der Fall ist. Dadurch resultiert ein so genannter Depolarisationsblock oder Phase I-Block. Dieser wird als Block bezeichnet, da für die Zeitspanne, in der Succinylcholin am Rezeptor bindet, dieser nicht erregt werden kann. In

dieser Phase wirkt Succinylcholin demnach antagonistisch. Um die polarisierte Endplatte herum legt sich ein breiter Ring spannungsabhängiger Natriumkanäle, die sich nach ihrer Öffnung spontan schließen und inaktiviert bleiben, genauso wie die nikotineren Rezeptorkanäle der Endplatte. Damit kann keine Membrandepolarisation stattfinden, eine Erregung kann nicht als Aktionspotential auf die Muskelfasern übergreifen. Für eine Wiederherstellung der Funktion des Rezeptors muss Succinylcholin erst von diesem getrennt werden (Thiel 2009). Klinisch erkennt man die Phase der Depolarisation oft an kurzen, unkoordinierten Muskelzuckungen, den Faszikulationen, welche das Korrelat der Erregung darstellen. Wenn dann durch die dauerhafte Depolarisation keine Aktionspotentiale mehr ausgelöst werden können zeigt sich eine schlaffe Lähmung. Kontraktionen bei direkter elektrischer Reizung des Muskels werden durch Succinylcholin, wie auch durch alle anderen Muskelrelaxantien, allerdings nicht blockiert.

Die nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien blockieren die Acetylcholin-Bindungsstellen am nikotineren Rezeptor, dabei reicht die Bindung an eine der  $\alpha$ -Untereinheiten aus, ohne eine Erregung auszulösen und verhindern damit eine Aktivierung des Ionenkanals durch Acetylcholin. Der daraus entstandene Nicht-Depolarisationsblock führt zu einer schlaffen Lähmung der Muskulatur (Larsen 2010).

Im normalen Skelettmuskel finden sich die N-Cholinozeptoren vom adulten Typ (mit  $2\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ - Subeinheiten) im Bereich der motorischen Endplatte (= junctionale N-Cholinozeptoren) in 1000fach höherer Konzentration als an extrajunctionalen Stellen auf der Muskelzellmembran und sind auf diesen Bereich beschränkt (Antognini JF, Gronert 1996). Damit tritt Kalium in Folge der Membrandepolarisation durch Succinylcholin lediglich an der motorischen Endplatte aus, bei Patienten ohne neuromuskuläre Erkrankungen führt dies zu einem weniger als 10–15min dauernden Anstieg der Serumkaliumkonzentration um 0,5–1mmol/l (Thiel 2009). Wenn

allerdings eine Schädigung der Skelettmuskulatur (durch beispielsweise Verbrennungen, schweren abdominelle Infektionen, verschiedene neuromuskuläre Erkrankungen, Immobilisation oder genetisch bedingte Anomalien) vorliegen, entstehen neue Cholinozeptoren zunächst im Randbereich der motorischen Endplatte (perijunktional) und dann auch außerhalb derselben auf der gesamten Oberfläche des Skelettmuskels (extrajunktional). Die peri- und extrajunktionalen Cholinozeptoren entsprechen dem embryonalen Typ ( $\gamma$ - anstelle der  $\epsilon$ -Untereinheit). Die mittlere Öffnungszeit dieser Cholinozeptoren ist länger als die der normalen adulten Rezeptoren und der durch Acetylcholin (oder Succinylcholin) induzierte Kaliumefflux aus den Muskelzellen ist um das 2,5fache höher (Gronert GA 2001). Eine alleinige perijunktionale Hochregulation von Acetylcholinrezeptoren hat einerseits eine Resistenz gegenüber nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien zur Folge. Nach Bindung von Succinylcholin an extrajunktionale Cholinozeptoren aber kann es zu lebensbedrohlichen Hyperkaliämien kommen (Antognini JF, Gronert 1996, Martyn JAJ 1999). Diese manifestieren sich klinisch als lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen oder Asystolie mit einer Mortalität von 40–55% (Gronert GA 2001). Bereits 3–5 Tage nach einer Denervierung ist eine hyperkaliämische Reaktion auf Succinylcholin möglich, gefährlich wird sie ab dem siebten Tag (Martyn JA et al 1992). Aus diesen Gründen verbietet sich ein Einsatz bei immobilen bzw. bettlägerigen Patienten.

Lebensbedrohliche Hyperkaliämien nach Succinylcholin können neben der Hochregulation von Acetylcholinrezeptoren auch Folge einer massiven Rhabdomyolyse sein. Letztere ist v. a. bei männlichen Kindern mit einer undiagnostizierten progressiven Muskeldystrophie vom Typ Duchenne oder Becker zu befürchten (Breucking E et al. 2000) und bei der Malignen Hyperthermie-Myopathie.

Um eine messbare Lähmung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien zu erreichen, müssen mindestens 70-80% der Rezeptoren an den motorischen Endplatten besetzt sein, was als neuromuskuläre Sicherheitsreserve oder Eisbergphänomen bezeichnet wird (Larsen 2010), eine komplette Blockade tritt sogar erst bei einer Besetzung von 95% der Rezeptoren durch das Relaxans ein. Die Menge, die hierfür benötigt wird, bezeichnet man als Effektivdosis 95 (ED95). Bei Succinylcholin geht man davon aus, dass die Besetzung von 30-50% der Rezeptoren schon ausreichend für einen Depolarisationsblock ist. Zum Erreichen möglichst optimaler Intubationsbedingungen wird als so genannte Intubationsdosis mindestens die doppelte ED 95 verwendet, bei Succinylcholin in der Regel die drei- bis fünffache (Thiel 2009).

Die Zeit nach Bolusinjektion des Muskelrelaxans bis zur möglichen Durchführung der endotrachealen Intubation ist die so genannte Anschlagzeit. Sie ist bei Succinylcholin am kürzesten im Vergleich aller klinisch gebrauchten Muskelrelaxantien. Um geeignete Intubationsbedingungen innerhalb 60 Sekunden zu erreichen, wird meist eine Dosierung von 1mg/kgKG gewählt. Naguib et al. zeigten 2003 jedoch, dass vergleichbare Bedingungen auch mit 0,3 oder 0,5 mg/kgKG erreicht werden. Im Rahmen einer rapid-sequence-induction wurden bei Patienten mit normalem Atemweg nach Gabe von 0,56mg/kgKG innerhalb 60 Sekunden gute intubationsbedingungen erzielt. Und man sollte immer bedenken, dass eine Reduktion der Succinylcholindosis auch zu schneller wiederkehrender Spontanatmung und Schutzreflexen führt (Naguib et al. 2003).

Die Empfindlichkeit der Skelettmuskulatur gegenüber Muskelrelaxantien ist allerdings unterschiedlich. Je dicker eine Muskelfaser ist, umso langsamer setzt die Wirkung des Relaxans ein. Unter klinischen Bedingungen können auch Faktoren wie Durchblutung, Temperatur und Anästhesiequalität eine Rolle spielen.

Neben der erwünschten Wirkung der neuromuskulären Blockade treten wie bei allen Medikamenten auch bei den Muskelrelaxantien unerwünschte Wirkungen auf. Diese sind gerade bei Succinylcholin nicht zu unterschätzen. Als häufigste Nebenwirkungen präsentieren sich Muskelfaszikulationen kurz nach Applikation und postoperative Myalgien. Weiter sind Hyperkaliämien, Herzrhythmusstörungen, geringgradige Hautreaktionen und eine Steigerung des intraokulären Druckes nach Succinylcholingabe beschrieben. Auch wird Succinylcholin eine wichtige Triggerrolle beim Auftreten gefürchteter maligner Hyperthermien (MH) zugesprochen. Aus seinen Nebenwirkungen ergeben sich auch die meisten Kontraindikationen für Succinylcholin. Neben einem Verdacht auf Praedisposition für die Myotonie Maligne Hyperthermie verbietet sich der Einsatz der Substanz z.B. bei Verbrennungspatienten, Polytraumata, den meisten neuromuskulären Erkrankungen, erhöhtem Augeninnendruck (Glaukompatienten) sowie bei bekannter Hyperkaliämie.

Einerseits kann es bei Verwendung von Succinylcholin zu erheblichen bis letal endenden Nebenwirkungen gerade im Kindesalter kommen, andererseits ist die Hauptindikation für die Anwendung des Muskelrelaxans Succinylcholin – nämlich die zügige Intubation der Trachea bei Patienten mit hohem Risiko der Aspiration von Mageninhalt (Ileus, Sectio caesarea) bzw. bei respiratorischen Notfällen (Laryngospasmus) – bis heute weitestgehend gleich geblieben. Dies ist vor allem auf die schnelle Anschlagszeit von Succinylcholin in Verbindung mit seiner sehr kurzen Wirkungsdauer zurückzuführen (DGAI 2003).

### 1.2.3 Pharmakokinetik

Der zeitliche Verlauf der Wirkung von Muskelrelaxantien wird charakterisiert durch Anschlagzeit, Wirkungsdauer und Erholungsindex. Die Anschlagzeit ist der Gradmesser zur Durchführung der endotrachealen Intubation, die klinische Wirkdauer (DUR 25) beinhaltet den Zeitraum, in dem für die meisten operativen Eingriffe eine ausreichende Relaxierung besteht, der Erholungsindex beschreibt die Geschwindigkeit, mit der die Wirkung der Muskelrelaxantien abklingt (Thiel 2009). Die Gesamtwirkungsdauer (DUR 95) schließlich bezieht sich auf die nahezu völlige Erholung der Skelettmuskelkraft.

Die Elimination der Muskelrelaxantien erfolgt bei Succinylcholin (und auch bei dem nicht-depolarisierenden Mivacurium) hauptsächlich durch die im Plasma befindliche Pseudocholinesterase (PChE), welche beide hydrolytisch spaltet und damit inaktiviert (Larsen 2010).

Der Wirkverlust von Succinylcholin ergibt sich damit primär durch eine Umverteilung ins Plasma, dieser folgt dort die rasche Spaltung durch die Pseudocholinesterase des Plasmas und der Leber, die auch Butyrylcholinesterase bezeichnet wird, weil zur Bestimmung der Enzymaktivität meist das Substrat Butyrylthiocholin verwendet wird. Damit wird die Wirkdauer bestimmt durch die Diffusionskapazität ins Blut und die Konzentration und Aktivität des Enzyms. Die Endplatte selber enthält kaum Butyrylcholinesterase. Bei dem Abbau durch Hydrolyse der ersten Esterverbindung entsteht neben Cholin auch Succinylmonocholin mit allerdings sehr viel geringerer muskelrelaxierender Wirkung, bei der Hydrolyse der zweiten Esterverbindung dann Bernsteinsäure und Cholin. Nicht bei allen Menschen wird Succinylcholin in dieser Kürze abgebaut. Einerseits stammt die Butyrylcholinesterase im Plasma aus der Leber und

kann infolge Erkrankungen dieses Organs eine niedrigere Konzentration aufweisen, andererseits kennt man mehrere genetische Varianten der Butyrylcholinesterase, von denen einige Succinylcholin nur sehr langsam hydrolysieren. Eine hochgradige Verminderung bis hin zum völligen Verlust der Aktivität des Enzyms stellt sich aber nur bei homozygoten genetischen Defekten dar. Die Häufigkeit dieser Genotypen, die eine atypische Pseudocholinesterase besitzen, beträgt 1:2500 (Huneke 2007). Bei diesen Menschen kann die Wirkdauer von Succinylcholin auf mehrere Stunden verlängert sein. Bei heterozygoten Patienten ist die Wirkung meist nur geringfügig verlängert, betroffen sind hier allerdings mehr Träger als bei der homozygoten Form, die Zahlen variieren je nach Literatur zwischen 1:80 und 1:480 (Pestel et al. 2003). Zum Auffinden abnormer Enzymvarianten wird Dibucain, ein Amid-Lokalanästhetikum, verwendet. Es kann nur von der normalen Pseudocholinesterase umgesetzt werden, nicht von deren atypischen Varianten. Der Umsatz des Enzyms wird dann durch die Dibucainzahl angegeben. Eine quantitative Messung des Umsatzes durch die PChE ist somit ein Parameter deren Funktion und ein Maß für die Qualität der Pseudocholinesterase (Pestel et al. 2003).

Sämtliche anderen klinisch gebräuchlichen Muskelrelaxantien werden unabhängig von dem Enzym Pseudocholinesterase abgebaut. Atracurium und Cis-Atracurium zerfallen bei physiologischem pH-Wert und normaler Körpertemperatur durch spontane Hofmann-Elimination, Atracurium wird zusätzlich durch unspezifische Esterasen gespalten.

Vecuronium, Rocuronium und Pancuronium unterliegen der Leber- und Nierenfunktion, sie werden hepatisch metabolisiert beziehungsweise biliär oder renal ausgeschieden.

Die Wirkung fast aller NDMR kann durch Hemmstoffe der Cholinesterase wie die Carbaminsäurederivate Neostigmin, Pyridostigmin und auch



Physostigmin aufgehoben werden, wobei Neostigmin die im Alltag gebräuchliche Substanz und Physostigmin der einzig liquorgängige Vertreter darstellt. Sie hemmen reversibel die Acetylcholinesterase und damit den Abbau von Acetylcholin, wodurch die Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt ansteigt und damit das Relaxans kompetitiv antagonisiert wird (Thiel 2009). Die Cholinesterasehemmer unterstützen damit die Erholung der neuromuskulären Funktion, hauptsächlich im Stadium einer abklingenden Relaxanswirkung; wenn aber die Plasmakonzentration des NDMR noch nicht weit genug abgefallen ist kommt es zu einem Rebound-Effekt. Die Cholinesterasehemmer sind nicht dazu geeignet, eine bestehende Vollrelaxierung zu antagonisieren.

Ein Depolarisationsblock durch Succinylcholin dagegen kann mit Cholinesterasehemmern nicht aufgehoben werden. Die Wirkung würde sogar noch verlängert, weil neben der Acetylcholinesterase auch die strukturähnliche Pseudocholinesterase und damit der Abbau von Succinylcholin gehemmt würden. Bei einem Dualblock allerdings, der sich infolge Überdosierung oder längere Infusion von Succinylcholin aus einem Depolarisationsblock entwickeln kann, ist eine Antagonisierung durch Cholinesterasehemmer, zumindest teilweise, möglich.

### 1.3 Klinische Anwendung von Muskelrelaxantien

Die Hauptindikationen für Muskelrelaxantien sind die endotracheale Intubation, Operationen, bei denen eine Muskelerlaffung das Arbeiten für die Chirurgen erleichtert oder solche, bei denen spontane Bewegungen des Patienten diesen gefährden würden, beispielsweise in der Neurochirurgie. Seltener ist ihr Einsatz in der Intensivmedizin nötig.

In den letzten Jahren ist der Stellenwert von Succinylcholin in der modernen Anästhesie aufgrund des genannten Nebenwirkungsprofils häufig diskutiert worden (Sparr und Jahr 2002).

Studien zeigen aber, dass Succinylcholin trotz der bekannten Nebenwirkungen in 13,6% der befragten Krankenhäuser regelmäßig und in 90% zumindest gelegentlich verwendet wird (n=2054) (Geldner et al. 2003).

Der Vorteil in der klinischen Anwendung von Succinylcholin wird in seiner kurzen Anschlagzeit von 60-90 Sekunden sowie in der raschen Metabolisierung der Substanz und der dadurch bedingten kurzen klinischen Wirkdauer von 5-8 min gesehen (Durant und Katz 1982).

Hauptsächlich findet Succinylcholin daher Verwendung zur Notintubation und im Rahmen der so genannten Ileuseinleitung oder rapid-sequence-induction nicht nüchternen bzw. aspirationsgefährdeter Patienten. Aber auch bei sehr kurzen Eingriffen, die dennoch eine komplette Relaxierung erfordern wie z.B. Tonsillektomien oder Repositionen und im Rahmen der Elektrokrampftherapie wird Succinylcholin aufgrund seiner Eigenschaften häufig eingesetzt. Auch im Rettungswesen behält Succinylcholin durch seine pharmakologische Charakteristik weiterhin seinen Stellenwert.

Aufgrund der seltenen aber zum Teil schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. das Auslösen einer malignen Hyperthermie oder lebensgefährlicher Herzrhythmusstörungen ist die Indikation für Succinylcholin allerdings äußerst

streng zu stellen.

Da die nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien in der Regel nicht zu diesen Komplikationen führen, gelten sie bei den meisten Eingriffen bei elektiven Patienten als Standardsubstanzen, sofern eine Relaxierung benötigt wird (Thiel 2009). Auch bei nicht nüchternen Patienten werden statt Succinylcholin zunehmend NDMR verwendet, vor allem Rocuronium, da es von allen derzeit klinisch einsetzbaren nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien mit 30-90s Anschlagzeit den schnellsten Wirkungseintritt bei Applikation der zweifachen ED<sub>95</sub> (0,6mg/kgKG) aufweist (Khuenl-Brady 1993).

Zur Überwachung der neuromuskulären Funktion während der Phase der Muskelrelaxation wird routinemäßig der M. adductor pollicis herangezogen. Er spiegelt zwar nicht ausreichend die Erschlaffung der zur Intubation und Operation wichtigen Muskeln wider, ist aber als „sensibler“ Muskel gut geeignet, um einen Relaxansüberhang sicher zu erkennen (Thiel 2009). Dafür wird im klinischen Alltag die Relaxometrie/-graphie verwendet, in der Regel in Form einer Akzeleromyographie, bei der ein gemischter peripherer Nerv - für den M adductor pollicis der N. ulnaris am Unterarm - elektrisch gereizt wird und das motorische Ergebnis am M. adductor pollicis beobachtet oder aufgezeichnet wird. Am gebräuchlichsten ist die Vierfachreizung, Train of four (TOF), die deutlich sensitiver ist als die Einzelreizung. Sie wurde erstmals in den Siebziger Jahren des letzten Jahrhunderts in der klinischen Praxis verwendet (Ali et al. 1970) und ermöglicht eine Differenzierung zwischen der Wirkung nicht-depolarisierender und depolarisierender Muskelrelaxantien. Es werden 4 supramaximale Reize mit einer Frequenz von 2 Hz appliziert. Ohne neuromuskuläre Blockade sind die Antworten auf alle vier applizierten Reize in gleicher Stärke wahrzunehmen. Nach Gabe

nicht-depolarisierender Muskelrelaxantien ändern sich die Reizantworten, wobei sich zuerst die vierte Reizantwort vermindert, bis sie schließlich nicht mehr messbar ist, danach folgen die anderen Antworten nach und nach in gleicher Weise. Beim Depolarisationsblock ist dieses unterschiedliche Verhalten nicht zu erkennen, es zeigt sich eine in gleicher Weise verminderte Antwort aller vier Reize. Das Verhältnis der vierten zur ersten Zuckungsamplitude, der TOF-Quotient oder die TOF-Ratio, und das sukzessive Verschwinden der vierten bis zur ersten Reizantwort, die T4-Zahl, sind das Maß für die neuromuskuläre Blockade beim Nicht-Depolarisationsblock. Eine TOF-Ratio von 0,9 gilt als Indikator für eine adäquate Wiederherstellung der neuromuskulären Funktion, was aber nicht mit einer klinischen Vollerholung gleichzusetzen ist, denn noch immer sind bis zu 75% der Rezeptoren besetzt. Beim Depolarisationsblock beträgt die TOF-Ratio solange Kontraktionen auszulösen sind idealerweise immer 1 (Thiel 2009).

## 1.4 Muskelfaszikulationen und postoperative Myalgie

Als eine der häufigsten Nebenwirkungen von Succinylcholin treten kurz nach der Applikation sog. Faszikulationen (Muskelfibrillationen) auf. Im klinischen Alltag wird dies häufig durch eine vorherige Gabe einer nicht relaxationsrelevanten Dosis eines Nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans versucht zu verhindern (Prinzip der Praekurarierung). Man verspricht sich außer kosmetischen Effekten eine Verminderung möglicher intragastraler Druckerhöhungen und einer daraus resultierenden gesteigerten Refluxgefahr. Die klinisch am meisten mit Succinylcholin assoziierten Nebenwirkungen sind postoperative Muskelschmerzen, so genannte Myalgien.

Die vollständige Ätiologie der auftretenden Myalgien bleibt aber bis heute noch unklar. Erstbeschrieben wurde dieses Phänomen im Jahre 1952 (Thesleff et al. 1952). Churchill-Davidson versuchte 1954 erstmals die Inzidenz bzw. die Schwere der postoperativen Myalgien nach Succinylcholingabe durch Vorabgabe eines anderen Medikamentes, hier Gallamine, zu senken (Churchill-Davidson 1954). Weitere Versuche zur Senkung der Myalgieinzidenz durch Praekurarierung (Gabe einer geringen, nicht paralyisierenden Menge eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans) folgten (Dottori et al. 1965) (Mayrhofer 1959) (Lamoreaux und Urbach 1960) (Glauber 1966) (White 1962). In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Substanzen studiert, am erfolgreichsten stellte sich die intravenöse Vorabgabe von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) wie Acetylsalicylsäure (ASS) dar (McLoughlin et al. 1988). Ebenso wurden Diazepam (Verma et al. 1978), Vitamin C (Gupte und Savant 1971), Lidocain (Usubiaga et al. 1967) und Thiopental (Burtles und Tunstall 1961)

(Craig 1964) untersucht. Trotz teilweise signifikanter Ergebnisse hat sich jedoch keine dieser Substanzen zur Prävention postoperativer Myalgien im klinischen Alltag durchgesetzt.

Die Gabe von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien in niedriger Dosis vor der Relaxation in Form einer Praekurarisation vermindert zwar die Häufigkeit und Stärke der Faszikulationen, jedoch ist eine Reduktion der Myalgieinzidenz nicht bewiesen. (Bryson und Ormston 1962) (Brodsky et al. 1979) (Ferres et al. 1983) (Bennetts und Khalil 1981).

Verschiedene Dosierungen und Geschwindigkeiten der Applikation wurden untersucht (Stewart et al. 1991) und eine Reduzierung der Muskelkaterhäufigkeit bei niedrigen Dosen (<1.5 mg/kg KG) von Succinylcholin festgestellt. Eine aktuelle Meta-Analyse zeigte jedoch das Gegenteil, nämlich eine signifikante Reduktion der Myalgieinzidenz durch eine höhere Menge (1,5 mg/kg KG) an Succinylcholin (Schreiber et al. 2005).

Trotzdem wird die Praekurarisation mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien bis heute bei mit Succinylcholin eingeleiteten Elektivnarkosen angewandt (Larsen 2010). Diese Methode wird allerdings immer noch wegen ihrer möglichen Nebenwirkungen kontrovers diskutiert (Pace 1990) (Smith et al. 1990) (Mencke et al. 2002). Während Martin 1998 eine hohe Myalgieinzidenz nach Praekurarisation feststellte (Martin et al. 1998), konnten andere Studien diese Ergebnisse nicht stützen (Joshi et al. 1999) (Mencke et al. 2002) (Mikat-Stevens et al. 2000). Wong et al. beschreiben eine Varianz der Inzidenz zwischen 10 und 90% und eine Abhängigkeit ihrer von beispielsweise Geschlecht des Patienten oder Art des operativen Eingriffs. (Wong und Chung 2000).

Es fanden sich bisher weder eine verlässliche Substanz noch ein Verfahren, um den durch Succinylcholin bedingten Myalgien vollständig vorzubeugen.

Der bei mit Succinylcholin relaxierten Patienten auftretende Muskelkater imponiert klinisch ähnlich dem in der Sportmedizin hinlänglich bekannten Phänomen des “delayed onset muscular soreness (DOMS)“, einem verspätet einsetzenden Muskelkater (Newnam und Loudon 1966). Eine Studie zu DOMS fand einen signifikanten Anstieg inflammatorischer Parameter wie Interleukin 6 in Korrelation zu der Stärke und Qualität des Muskelkaters nach ungewohnter Belastung der Muskulatur (MacIntyre et al. 2001) (Cannon und St Pierre 1998). Ein kausaler Zusammenhang zwischen inflammatorischen Parametern und dem Succinylcholin-assoziierten Muskelkater wurde schon von mehreren Autoren postuliert (Kahraman et al. 1993) (Leeson Payne C 1994) (McLoughlin et al. 1988) (McLoughlin et al. 1992) (Naguib et al. 1987).

## **1.5 Fragestellung der Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob eine Entzündungsreaktion ursächlich am Auftreten postoperativer Myalgien nach Succinylcholingabe beteiligt ist. Dies wird anhand der klinischen Ausprägung der Myalgien im Vergleich zu einem möglichen Anstieg des inflammatorischen Parameters Interleukin-6 im Blut beurteilt. Außerdem wird geprüft, ob sich die postoperativen Myalgien in ihrer Schwere und Häufigkeit durch prophylaktische Gabe des Glucokortikoids Dexamethason, welches starke antientzündliche Potenz besitzt, verringern oder verhindern lassen.

## **2. Material und Methoden:**

Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt.

### **2.1 Patienten:**

Untersucht wurden 64 Patienten mit Indikation zur Inkubationsnarkose, die sich einem Eingriff im Hals-Nasen-Ohren-Bereich unterzogen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine Einstufung in die ASA-Grade I oder II (Einteilung des präoperativen Zustandes des Patienten nach der American Society of Anesthesiologists mit den Schweregraden I-V). Ein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie nach ausführlicher Aufklärung über deren Ablauf sowie über mögliche Nebenwirkungen der geplanten Untersuchung wurde für die Teilnahme ebenfalls vorausgesetzt.

### **2.2 Gruppeneinteilung und Randomisierung**

Die Studie wurde randomisiert und doppelt verblindet durchgeführt.

64 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Sie wurden am Vortag der Operation im Rahmen der Prämedikationsvisite untersucht und die schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eingeholt.

Am OP-Tag erfolgte die Randomisierung durch Losentscheid in folgende



zwei Gruppen

- Gruppe I (n = 32) : 8 mg Dexamethason in 2ml NaCl i.v.
- Gruppe II (n = 32) : 2 ml NaCl 0,9% i.v. (Placebogruppe)

Die Applikation erfolgte bei beiden Gruppen kurz vor Einleitung der Narkose.

In Patientengruppe II erfolgte eine zweite Randomisierung. Aus dieser Gruppe wurden 10 Patienten per Losentscheid ermittelt, bei denen zusätzlich zu vorher festgelegten Zeitpunkten eine Blutentnahme zum Zwecke der Interleukin-6-Bestimmung durchgeführt wurde.

Kriterien, die zum Ausschluss von unserer Studie führten, sind in folgender Tabelle aufgezeigt (Tabelle 2.1).

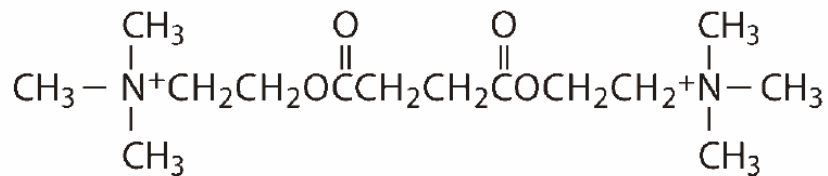
**Tabelle 2.1:**

Ausschließende Kriterien:

1. Lebensalter unter 18 Jahren
2. CRP größer 3,0mg/l
3. Adipositas (Body Mass Index < 30)
4. Verständigungsschwierigkeiten, die eine angemessene Aufklärung verhinderten
5. Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenabusus
6. Dauermedikation mit Substanzen, die in Wechselwirkung mit den verwendeten Medikamenten stehen
7. bekannte Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegen verwendete Medikamente
8. präoperative Einnahme von Kortikosteroiden und/oder NSAID
9. neurologische oder neuromuskuläre Erkrankungen mit zu erwartender Beeinflussung des Untersuchungsergebnisses
10. Diabetes mellitus
11. intraoperative Verwendung einer Blutsperre
12. hochgradige Leberfunktionsstörungen
13. akut oder chronisch entzündliche Erkrankungen
14. Ablehnung des Patienten

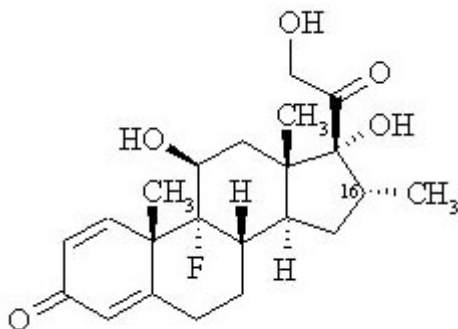
## 2.3 Pharmaka:

### 2.3.1 Succinylcholin:



Die Wirkungsweise, Pharmakokinetik und klinischen Wirkungen von Succinylcholin werden im Kapitel Einleitung bereits ausführlich erläutert.

### 2.3.2 Dexamethason:



Dexamethason ist ein monofluoriertes Glukokortikoid und besitzt eine etwa 7,5mal stärkere glukokortikoide Wirkung als Prednisolon und Prednison, im

Vergleich zu Hydrocortison ist es 30mal stärker wirksam, mineralokortikoide Wirkungen fehlen. Die Cushing-Schwellendosis wird mit 1,5mg/Tag angegeben. Mit der biologischen Halbwertszeit von 36-72 Stunden gehört Dexamethason zu den sehr lang wirksamen Glukokortikoiden. Aufgrund der langen Wirkdauer kann Dexamethason damit bei einer täglichen kontinuierlichen Gabe zu Kumulation und Überdosierung führen.

Es kann sowohl systemisch als auch lokal angewendet werden, dabei ist es sowohl zur Injektion als auch zur peroralen Gabe geeignet, denn es wird durch die gute Membrangängigkeit, durch die es seine intrazellulären Rezeptoren erreicht, auch aus dem Gastrointestinaltrakt gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit beträgt 80-90%.. Es ist im Blut zu 80% an Plasmaproteine, vorwiegend Albumin, gebunden. Erst im Bereich sehr hoher Dosen zirkuliert der größte Teil frei. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,6-0,8l/kg, Dexamethason passiert sowohl die Blut-Hirn- als auch die Plazentarschranke und ist in der Muttermilch nachzuweisen. Seine maximale pharmakologische Wirkung erreicht es 6-24 Stunden nach Applikation.

Dexamethason wird renal ausgeschieden, zum Teil unverändert, 30-40% der Dexamethasonmoleküle werden vorher in der Leber an Position 6 hydroxyliert und sind danach in konjugierter Form im Urin nachzuweisen. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 3-5 Stunden, die Plasmaclearance beim Erwachsenen 2-5ml/kg/min.

Dexamethason wirkt stark entzündungshemmend, antiallergisch (antiödematös) und antiproliferativ. Es steigert den Kohlenhydratstoffwechsel, wirkt eiweißkatabol, unspezifisch antitoxisch (Membranstabilisierung) und mikrozirkulationsfördernd.

An den entzündungshemmenden Wirkungen ist die Unterdrückung der Bildung von Zytokinen beteiligt wie beispielsweise Interleukin 1,3,4,5,6,8 und dem Tumornekrosefaktor  $\alpha$ . Auch die Synthese von Zytokin-Rezeptoren und Entzündungsmediatoren wird gedrosselt.

Dies ist Folge einer Reduktion der Synthese des Enzyms Phospholipase A2 und damit der Synthese von Leukotrienen, Hydroxyfettsäuren, Prostacyclin, Prostaglandin E2 und Thromboxan A2 (Lüllmann 2003).

Durch das Fehlen der mineralokortikoiden Eigenschaften bei Dexamethason sind Störungen des kardiovaskulären Systems (z.B. Blutdruckanstieg), wie sie bei anderen Glukokortikoiden vorkommen können, äußerst selten.

Allerdings existieren für Dexamethason einige Kontraindikationen, welche bei der klinischen Anwendung berücksichtigt werden sollten. Bekannte allergische Reaktionen auf Glukokortikoide, akute Virusinfektionen, HBsAg-positiv chronisch aktive Hepatitis und ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen stellen Kontraindikationen zur Dexamethason-Therapie dar. Zu den relativen Gegenanzeigen zählen Magen- und Darmgeschwüre, systemische Mykosen, schwere Hypertonie, Diabetes mellitus und Osteoporose. In manchen Fällen treten übliche Steroidnebenwirkungen auf wie mäßige Leukozytose, Muskelatrophie, Striae distensae, Osteoporose, Glaukom, gastrointestinale Blutungen und Störungen im Elektrolythaushalt. Nach einmaliger Applikation selbst extrem hoher Dosen von Dexamethason sind nach klinischen Erfahrungen keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit und seiner niedrigen Nebenwirkungen findet Dexamethason in der klinischen Anästhesie auch Anwendung als Antiemetikum.

## **2.4 Methode:**

### **2.4.1 Anästhesie und Studienablauf:**

Alle Patienten erhielten 7,5 mg Midazolam p.o. zur Prämedikation. Im Rahmen der Visite wurden die Patienten zu ihren sportlichen Aktivitäten (mehr oder weniger als 6 Stunden/Woche) befragt und dies wurde protokolliert. Nach dem Eintreffen im Einleitungsraum wurden die Patienten an EKG und Pulsoxymetrie angeschlossen. Die Messung des Blutdrucks erfolgte nicht invasiv, 3-minütlich mittels oszillometrischer Blutdruckmessung. Die standardmäßig bei der Narkoseeinleitung erhobenen Vitalwerte wie Herzfrequenz, Blutdruck, Herzrhythmus und Sauerstoffsättigung wurden protokolliert. Es folgte die Anlage eines peripher-venösen Zuganges am gegenüberliegenden Arm oder der gegenüberliegenden Hand zum Arm der Blutdruckmessung. Als Infusionsmedium dienten isotone, kristalloide Infusionslösungen.

Die Patientengruppe I erhielt unmittelbar nach Anlage der Venenverweilkanüle 8 mg Dexamethason in 2 ml NaCl 0,9% intravenös, die Gruppe II volumengleiche NaCl-Lösung 0,9%. Nach drei Minuten Wartezeit, in der mit 10 l/min Sauerstoff praeoxygeniert wurde, begann die Narkoseeinleitung mit der kontinuierlichen Gabe von Remifentanyl 0,25 mg/kg/min mittels eines Perfusors. Nach Wirkungseintritt des Opioids wurde die Narkose mit einer Bolusinjektion von 5-7 mg/kg KG Thiopental i.v. und – nach erfolgreicher Maskenbeatmung - 1,5 mg/kg KG Succinylcholin i.v. eingeleitet. Auftretende Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdruckes wurden protokolliert. Bei Bradykardien erfolgte die Gabe von Atropin in 0,5 mg-Dosen, bei Hypotonien von Akrinor in 0,5 ml-Schritten. Die

Gabe von Atropin und Akrinor erfolgte stets nach klinischen Kriterien.

Auftretende Faszikulationen wurden nach einem Score von Joshi et al. in 4 Schweregrade eingeteilt, bei dem 0 für "keine", 1 für "leichte" (Augenlid, Gesichtsmuskulatur, Finger), 2 für "mittelschwere" (Bewegung einzelner Extremitäten bzw. leichte Bewegungen des Körperstamms) und 3 für "schwere" (Bewegung mehrere Extremitäten und des Körperstamms, welche ein Fixieren des Patienten erforderlich machten) stehen.

Nach sechzig Sekunden Maskenbeatmung und Verlust des Wimpernschlagreflexes wurden die Patienten endotracheal intubiert. Bei der Intubation wurde zuerst die Stimmritze des Patienten mit Hilfe eines Laryngoskopes sichtbar eingestellt und anschließend der Tubus unter direkter Sicht in der Trachea platziert. Nach dem Einführen wurde der Cuff des Tubus geblockt und der Patient von Hand beatmet, um mittels eines Stethoskops die korrekte Belüftung der ganzen Lunge zu überprüfen.

Die Herzfrequenz, der Blutdruck und die Sauerstoffsättigung nach Intubation wurden protokolliert. Die Narkose wurde mit 0,15 bis 0,25 mg/kg/min Remifentanyl und 0,5 MAC Isofluran in einem Sauerstoff-/Luftgemisch nach klinischen Kriterien aufrechterhalten.

20 Minuten vor Ende des Eingriffes erhielten alle Patienten 3 mg Piritramid intravenös zur postoperativen Schmerztherapie, ein synthetisches Opioid mit pharmakodynamischen Eigenschaften ähnlich Morphin (Kumar und Rowbotham 1999) (Wiesner et al. 1999). Bei ausreichender Spontanatmung wurden die Patienten extubiert und in den Aufwachraum zur Überwachung der Vitalfunktionen gebracht. Bei ausreichender Stabilität der klinischen Parameter erfolgte die Verlegung auf Station. Die weitere postoperative Schmerztherapie erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden mit Piritramid i.v., danach auch mit Diclofenac oral, jeweils nach Bedarf. Die Operationsdauer wurde notiert und eine Kopie des Narkoseprotokolls der Studienakte des Patienten beigeheftet.

#### **2.4.2 Interleukin- 6- Messung:**

##### **Probengewinnung:**

Die Abnahme von Blut bei den 10 aus der Kontrollgruppe randomisierten Patienten wurde zu 5 vorher festgelegten Zeitpunkten durchgeführt. Die erste Abnahme erfolgte direkt nach dem Anlegen des peripheren venösen Zuganges, weitere folgten 20 Minuten nach Einleitung, zum Ende der Operation und 6 bzw. 24h postoperativ. Als Abnahmemedium dienten handelsübliche EDTA-Röhrchen. Zur Vermeidung von Fehlern durch die in dem Zugang enthaltenen Medikamente und Medien wurden vor der Messdosisabnahme 10ml Blut entnommen und verworfen.

Das zu den einzelnen Zeitpunkten gewonnene Material wurde direkt auf Eis gekühlt und umgehend bei 4 Grad und 15.000 U/min 14 Minuten lang zentrifugiert. Von dem Überstand wurde unter sterilen Bedingungen 1 ml pipettiert und bei -70 Grad konserviert.

##### **Bestimmung der IL- 6- Werte mittels ELISA**

Die Messung der Interleukin-6-Werte erfolgte mittels eines kommerziell erhältlichen ELISA-Kits (Biosource Europe SA, Nivelles, Belgium; untere Messgrenze 2 pg/ml, Sensitivität 6 pg/ml).

Der ELISA (enzym-linked-immunosorbant-assay) ist ein Testverfahren, durch das Antigene oder Antikörper mittels eines Enzym-markierten Antikörpers (Konjugat) und einer dadurch katalysierten Farbreaktion semi-quantitativ nachgewiesen werden können.



Da bestimmte Kunststoffe Proteine gut anlagern, können sie mit Antigenen oder Antikörpern beschichtet werden. Beim Auswaschen der Kunststoffvertiefungen der ELISA-Platte werden sie nicht abgelöst. Hierauf zugesetzte Antigene oder Antikörper werden ebenfalls nicht mehr abgelöst, so dass sich eine Kaskade aus Antigenen und Antikörpern und dem Konjugat bilden kann. Hierauf wird eine Substrat /Chromogen-Lösung zugesetzt, die nach einer bestimmten Zeit eine der Konjugatkonzentration äquivalente Färbung hervorruft. Die Extinktion der Probe wird dann mittels eines Photometers gemessen und die Konzentration des nachzuweisenden Antigens bzw. Antikörpers anhand einer Standardkurve beurteilt.

Die zu den verschiedenen Zeitpunkten ermittelte Konzentration von Interleukin-6 wurde protokolliert.

### **2.4.3 Datenerhebung und Studienablauf:**

Die Nachbefragung der Patienten erfolgte mittels eines standardisierten Fragebogens (Abbildung 2.1).

Bei beiden Gruppen erfolgte zu vier vorher festgelegten Zeitpunkten (6h, 24h, 48h, 72h postoperativ) durch einen verblindeten Untersucher eine Visite, bei der anhand des Fragebogens die Inzidenz und Stärke eventuell aufgetretener Myalgien erfragt wurde. Ebenso wurden die Dosen der Analgetika protokolliert, die aufgrund aufgetretener Myalgien möglicherweise zusätzlich appliziert werden mussten. Die Stärke des aufgetretenen Muskelkaters wurde anhand einer numerischen Analogskala (NAS), die Lokalisation anhand vorgegebener Muskelgruppen dokumentiert. Die numerische Analogskala ermöglicht es dem Patienten, Abstufungen selbst vorzunehmen, indem man ihn bittet, sein Schmerzereignis auf einer Skala

einzuordnen. Dabei symbolisieren die einzelnen numerischen Werte subjektiv empfundene Schmerzintensitäten des einzelnen Patienten, der Wert 0 bedeutet hier "kein Schmerz", der Wert 10 steht für den "stärksten vorstellbaren Schmerz" des Patienten.

Zu Anfang des Visitengesprächs wurden die Studienteilnehmer befragt, ob sie Schmerzen außerhalb des Operationsgebietes haben und ob sie schon postoperativ mobilisiert wurden. Wurde die Frage nach Schmerzen positiv beantwortet, wurden dem Patienten 10 Lokalisationen zur Auswahl gegeben, denen er seine Schmerzen zuordnen musste. Der Proband wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass es auch möglich ist, mehrere Lokalisationen anzugeben. Darauf folgend wurden die Patienten gebeten, den positiv genannten Schmerzlokalisationen eine Quantität zu geben, indem ihnen die oben vorgestellte numerische Analogskala von 0 "kein Schmerz" bis 10 "stärkster Schmerz" angeboten wurde. Der Einfluss auf die Mobilität des Patienten wurde gesondert erfragt.

Im Anschluss wurden die Studienteilnehmer gebeten, den Muskelschmerz mit eigenen Worten zu beschreiben und dies ebenfalls protokolliert. Bei sehr starken Schmerzen wurde dem Patienten angeboten, seine Schmerztherapie mit geeigneten Analgetika zu optimieren. Dies erfolgte in Absprache und Zusammenarbeit von uns die Studie betreuenden Ärzten der Anästhesie mit den jeweiligen Stationsärzten. Im Falle einer analgetischen Medikation wurde diese gleichermaßen protokolliert.

Zur Vereinfachung der Analyse der Daten wurden die elf Muskelgruppen in drei Regionen (Kopf/Nacken/Schultern, Stamm und Extremitäten) zusammengefasst. Auftretende Myalgien wurden eingeteilt in keine, milde (NAS 1-3), mittlere (NAS 4-6), und schwere (NAS 7-10).

Über die Inzidenz und Beschaffenheit der postoperativen Myalgien hinaus wurde die kumulative Inzidenz (Anzahl der postoperativen Besuche mit positivem Myalgieereignis) innerhalb der ersten 72h erhoben.

Bei Patienten, deren stationärer Aufenthalt in dem Nachbefragungszeitraum endete, wurden die persönlichen Daten dokumentiert und die Befragung telefonisch durchgeführt.

**Abbildung 2.1: Patientenfragebogen**

Patientenfragebogen  
(zutreffendes bitte ankreuzen bzw. unterstreichen)

Name des Patienten (+ Tel.): \_\_\_\_\_

Befragungszeitpunkt:     6h                     24h                     48h                     72h  
(Stunden nach Narkoseeinleitung)

Datum des Eingriffs:                    \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Fragen zum postoperativen Verlauf:

1. Verspüren Sie Schmerzen, Steifigkeit oder sonstige Beschwerden außer Kopfschmerzen oder Schmerzen im Operations-/Wundgebiet?

Ja     Nein

2. Sind Sie nach der Operation bereits aufgestanden?

Ja     Nein

3. Verspüren Sie Schmerzen oder Steifigkeit in den Muskeln?

Ja     Nein

4. In welchen Körperpartien verspüren Sie Muskelschmerz/-steifigkeit?

- |  |                                  |                                 |                                    |                                       |
|--|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Kiefer        | <input type="checkbox"/> Hals    | <input type="checkbox"/> Nacken | <input type="checkbox"/> Schultern | <input type="checkbox"/> Arme         |
| <input type="checkbox"/> Brust         | <input type="checkbox"/> Bauch   | <input type="checkbox"/> Rücken | <input type="checkbox"/> Gesäß     | <input type="checkbox"/> Oberschenkel |
| <input type="checkbox"/> Unterschenkel | <input type="checkbox"/> Überall |                                 |                                    |                                       |

5. Zu welchem Zeitpunkt haben Sie die Schmerzen erstmals bemerkt?

---

6. Bewerten Sie die Muskelschmerzen auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster Schmerz), aber nur an den vorher als schmerzhaft angegebenen Körperpartien

___ Kiefer	___ Hals	___ Nacken	___ Schultern	___ Arme
___ Brust	___ Bauch	___ Rücken	___ Gesäß	___ Oberschenkel
___ Unterschenkel		___ Überall		

7. Was verschlimmert den Muskelschmerz?

Ruhe                       Bewegung

8. Beschreiben den Muskelschmerz in eigenen Worten (auf der Rückseite)

9. Beschränkt der Muskelschmerz Sie in Ihrer körperlichen Aktivität?

Ja    Nein

10. Hält der Muskelschmerz Sie davon ab, das Bett zu verlassen?

Ja    Nein

11. Wie würden Sie die Aktivitätseinschränkung auf einer Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 10 (nur unbedingt notwendige Aktivität wie Toilettengang bzw. keine Aktivität möglich) einstufen? \_\_\_\_\_

12. Benötigen Sie aufgrund Ihrer Muskelschmerzen zusätzlich Schmerzmittel?

Ja    Nein

13. Hilft Ihnen die verordnete Schmerzmedikation hauptsächlich gegen

- Muskelschmerz ?       Wundschmerz ?

Modifiziert nach: (Mikat-Stevens et al. 2000)

## 2.5 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels Fisher-exact Test oder Chi-Quadrat-Test und dem t-Test für ungepaarte Gruppen. Die demographischen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant definiert.

Zur Ermittlung der Stichprobengröße wurde die Number-needed-to-treat (NNT) bestimmt. (Laupacis et al. 1988) Eine positive NNT zeigt, wie viele Probanden einer Maßnahme (hier: Dexamethasongabe) ausgesetzt werden müssen, um ein bestimmtes Therapie- oder Präventionsziel bei einem Patienten zu erreichen (hier: Prävention der postoperativen Myalgien). Eine NNT von 2-4 ist in dem beschriebenen Setting als klinisch relevant anzusehen. Die Einschätzung der Stichprobengröße beruht auf einer Studie von Naguib (Naguib et al. 1987). Um einen mindestens 55%igen Unterschied zwischen der Myalgieinzidenz der Gruppen mit einem  $\alpha$  von 0,05 und einer Sicherheit von 80% anzugeben, brauchte es eine rechnerische Stichprobengröße von 62 Patienten. Um Ausfälle kompensieren zu können wurde die Stichprobengröße bei der vorliegenden Studie auf 64 Patienten (32 je Studiengruppe) festgelegt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Ergebnisse klinischer Teil

#### 3.1.1 Demographische Daten

Beide Gruppen waren vergleichbar in Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht und Anästhesiedauer. Die Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem t-Test für unverbundene Stichproben. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant definiert (Tabelle 3.1).

#### 3.1.2 Klinische Werte

Ebenso wurde die Vergleichbarkeit der Gruppen in ihren klinischen Werten ermittelt. Verglichen wurden die mittels Fingerclip gemessene Herzfrequenz der Studienpatienten vor und nach der Narkoseeinleitung sowie der Blutdruck (nicht-invasive Messung nach Riva-Rocci), das Vorkommen von Arrhythmien und die optionale Gabe von Atropin. Die Auswertung erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test und dem t-Test für unverbundene Stichproben. Ein  $p < 0.05$  wurde als signifikant definiert.

Wie Tabelle 3.2 zeigt konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patientenkollektiven festgestellt werden.



Tabelle 3.1: Vergleich der demographischen Patientendaten

<b>Merkmal</b>	<b>Einheit</b>	<b>Gruppe I DEX (n=32)</b>	<b>Gruppe II SAL (n=32)</b>	<b>p</b>	<b>Signifikanz</b>
Alter	[Jahre]	38,2 (±13,9)	37,8 (±12,1)	0,824	n.s.
Geschlecht	[M/F]	23/9	21/11	0,671	n.s.
Größe	[cm]	174,4 (±9,5)	175,8 (±9,1)	0,308	n.s.
Gewicht	[kg]	77,3 (±12,3)	76,9 (±13,3)	0,907	n.s.
Anästhesiedauer	[min]	93,3 (±30,3)	97,9 (±40,9)	0,988	n.s.

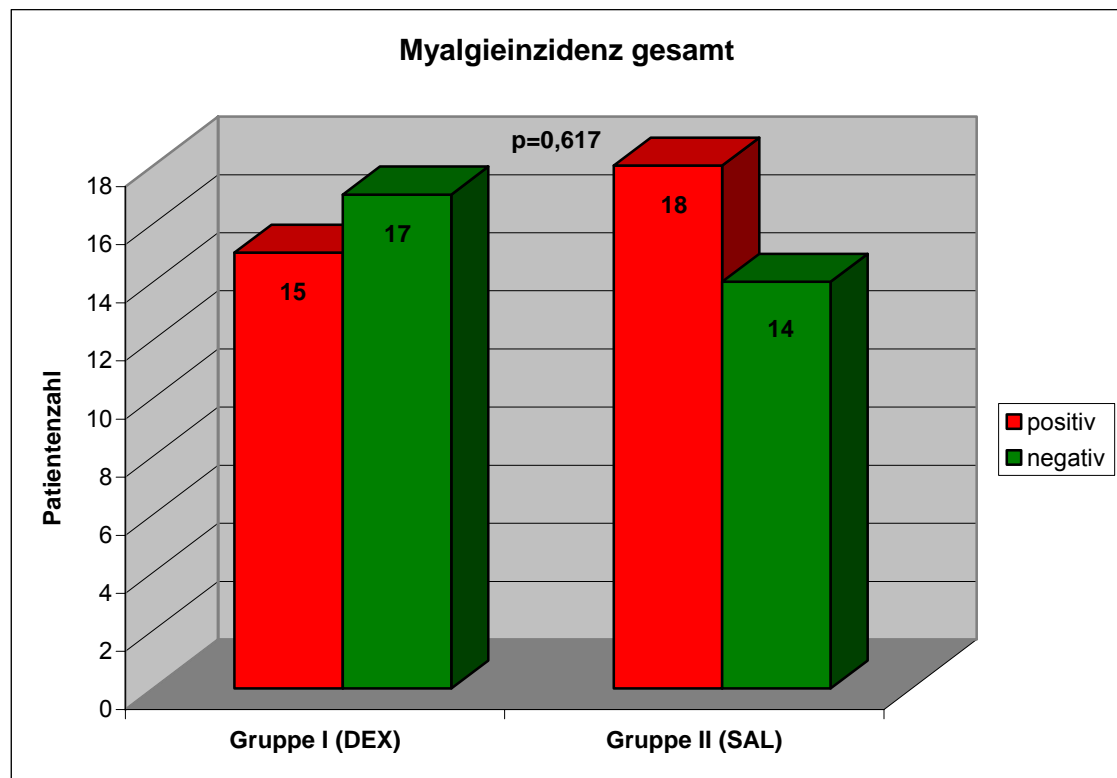
Tabelle 3.2: Vergleich der klinischen Parameter der Patienten

<b>Merkmal</b>	<b>Einheit</b>	<b>Gruppe I DEX (n=32)</b>	<b>Gruppe II SAL (n=32)</b>	<b>p</b>	<b>Signifikanz</b>
Herzfrequenz vor Einleitung	Schläge/min	79	74,00	0,45	n.s.
Herzfrequenz nach Einleitung	Schläge/min	73 (±11)	71 (±13)	0,571	n.s.
Arrhythmien vor Einleitung	Anzahl Pat.	2,00	1,00		n.s.
Arrhythmien nach Einleitung	Anzahl Pat.	1,00	0,00		n.s.
RR vor Einleitung (Systolisch)	mmHG	130 (±17)	128 (±11)	0,59	n.s.
RR nach Einleitung (Systolisch)	mmHG	113,00 (±14)	118 (±20)	0,277	n.s.
Anästhesiedauer	[min]	93 (±30)	98 (±41)	0,988	n.s.
Atropingabe	Anzahl Pat.	5,00	4,00		n.s.

### 3.1.3 Auswertung der Nachbefragung

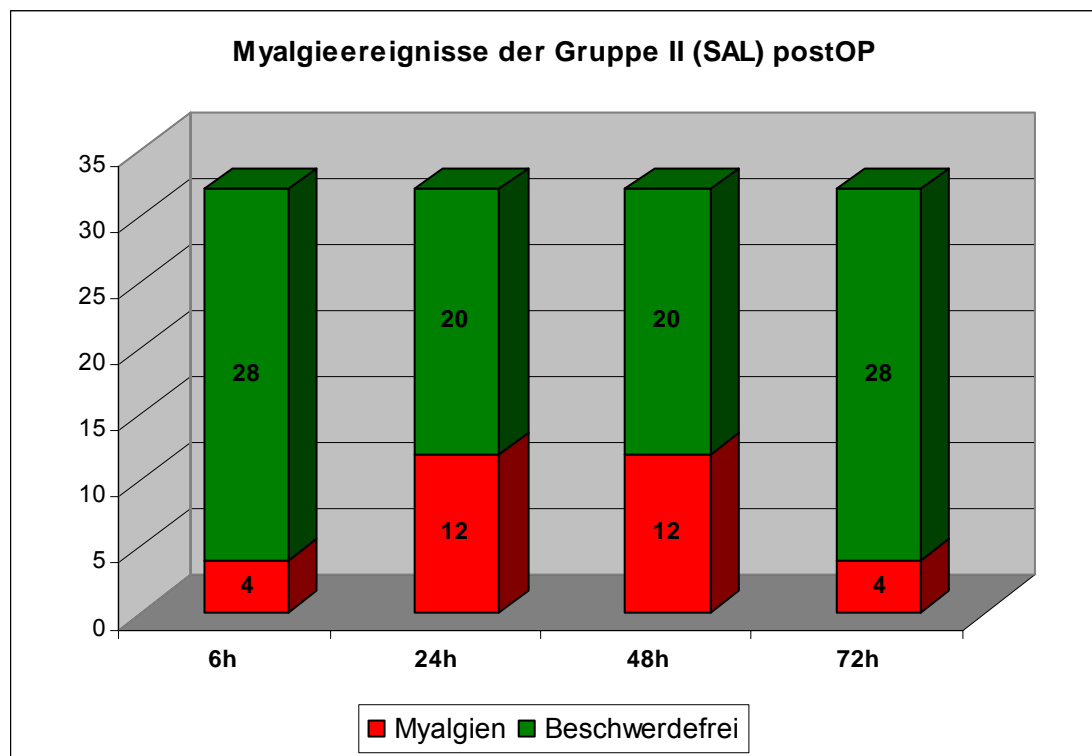
In der Gruppe I (Dexamethason-Gruppe, DEX) gaben 15 der 32 untersuchten Patienten an, unter Muskelkater zu leiden. In der Gruppe II (Kochsalz-Kontrollgruppe, SAL) waren es 18 von ebenfalls 32 Studienteilnehmern, die die Frage auf Myalgien zumindest zu einem Zeitpunkt der Nachbefragung positiv beantworteten (Abbildung 3.1).

Abbildung 3.1: Myalgie-Inzidenz postoperativ



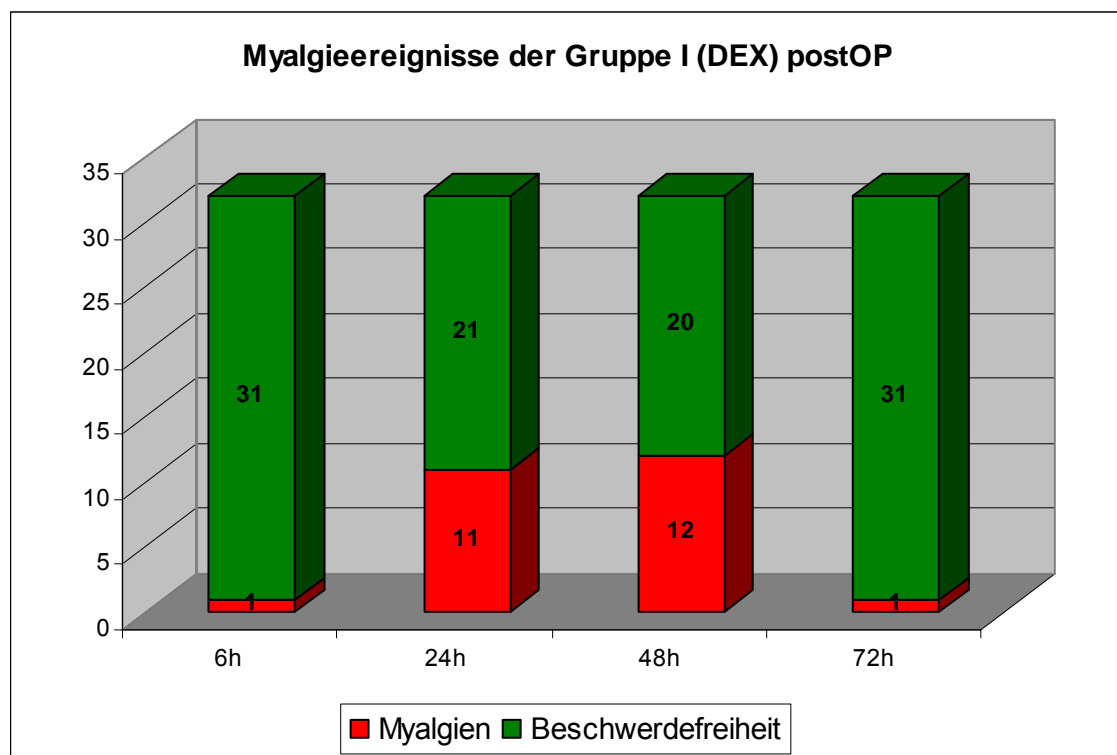
In der Gruppe II (SAL) klagten 4 der Patienten 6 Stunden nach der Operation über muskelkaterartige Schmerzen, 24 und 48 Stunden postoperativ waren es 12 Studienteilnehmer, 4 gaben auch noch nach 72 Stunden Myalgien an (Abbildung 3.2).

**Abbildung 3.2: Myalgie-Inzidenz im zeitlichen Verlauf postoperativ (Gruppe II)**



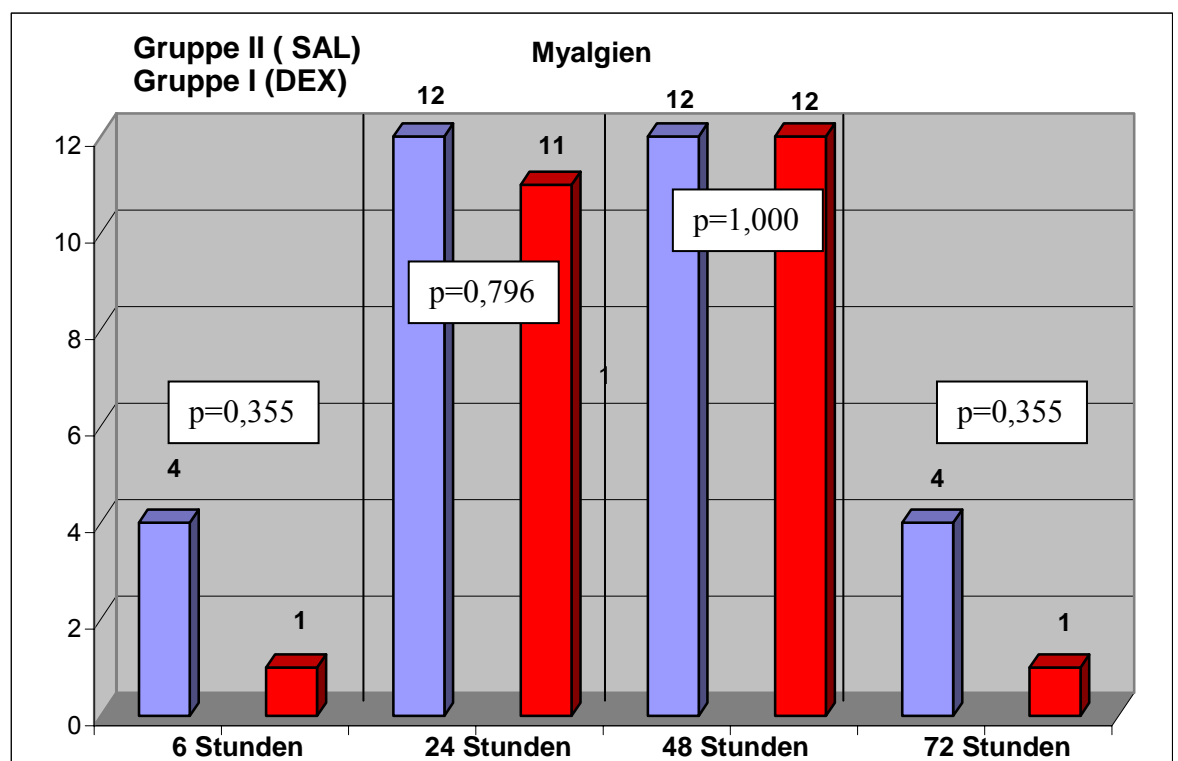
In dem Studienkollektiv der Gruppe I beantwortete 1 Patient 6 Stunden postoperativ die Frage nach Muskelkater positiv. Am Folgetag der Operation litten 11 Patienten unter Myalgien, tags darauf 12 Patienten. 72 Stunden nach der Operation gab nur noch ein Studienteilnehmer an, an Muskelkater zu leiden (Abbildung 3.3).

**Abbildung 3.3: Myalgie-Inzidenz im zeitlichen Verlauf postoperativ (Gruppe I)**



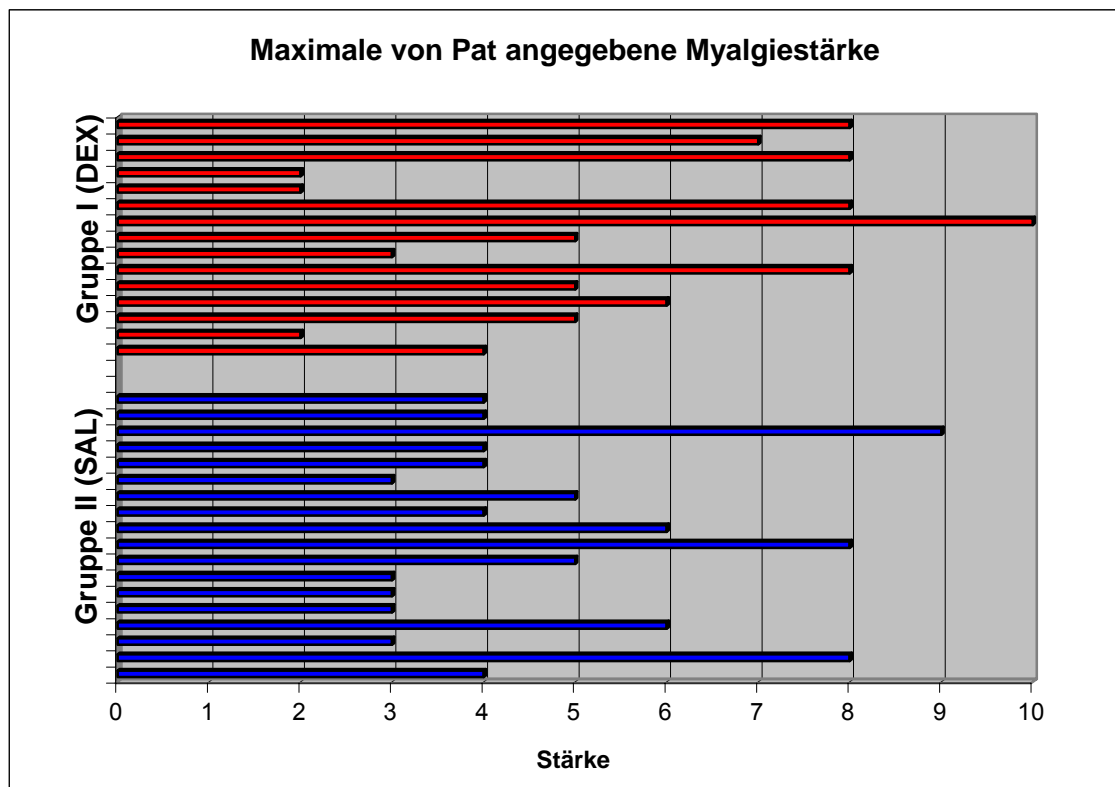
Im Vergleich der Gruppe I (in Abbildung 3.4 rot dargestellt) mit der Gruppe II (in Abbildung 3.4 blau dargestellt) zeigt sich, dass es keine signifikante Korrelation in der Anzahl der Patienten mit Myalgien nach den definierten Zeitintervallen postoperativ zwischen den beiden Gruppen gab. Die Ergebnisse 6 Stunden nach der Operation korrelieren mit einem p von 0,355, was als nicht signifikant angesehen werden muss. Ebenfalls nicht signifikant ist der Vergleich der Myalgieereignisse 24, 48 und 72 Stunden nach Operation (24h:p=1,000; 48h:p=0,796; 72h:p=0,355) (Abbildung 3.4).

**Abbildung 3.4: Vergleich der Myalgie-Inzidenz nach den definierten Zeitintervallen**



Beim Vergleich der maximalen Myalgiewerte der einzelnen Patienten ergaben sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede ( $p=0.426$ ). In Abbildung 3.5 sind die höchsten Werte dargestellt, die die Studienteilnehmer auf der oben beschriebenen Analogskala zu einem der Befragungszeitpunkte für eine oder mehrere Lokalisationen auf die Frage nach Muskelschmerzen angaben.

**Abbildung 3.5: Vergleich der maximalen Myalgiestärke auf Basis der NAS**



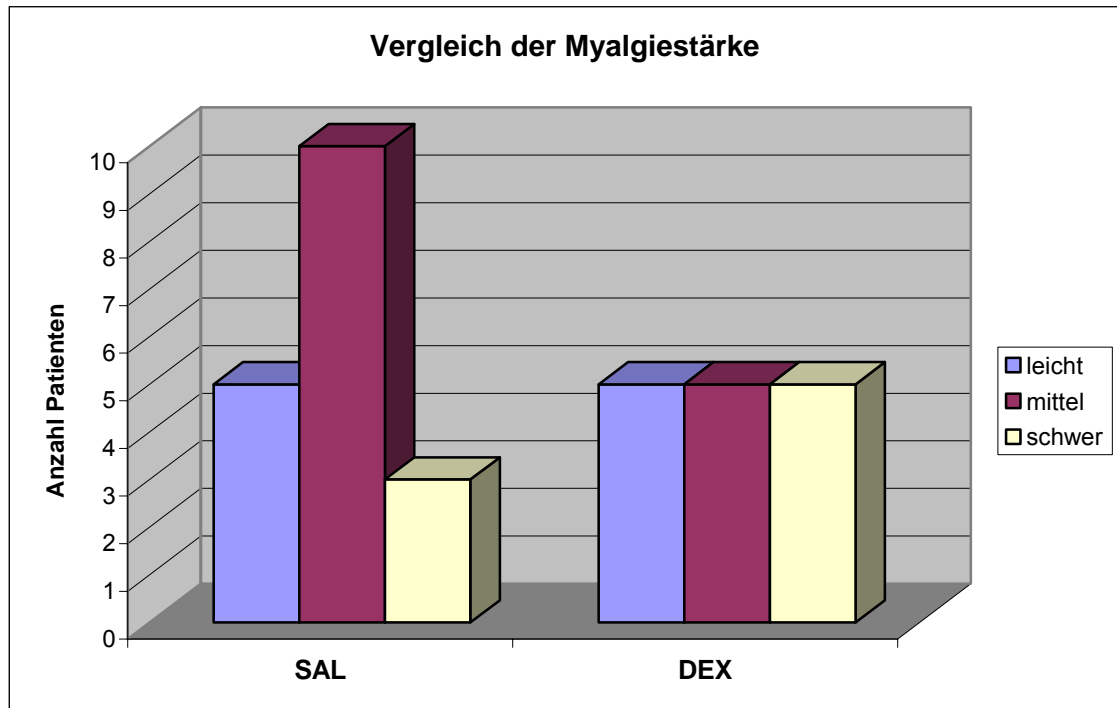
Zur Vereinfachung der Auswertung wurden die Angaben der Patienten zur subjektiven Einschätzung ihrer Schmerzintensität mittels einer numerischen Analogskala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkster Schmerz) in 3 Kategorien eingeteilt. Die Angaben 1 bis 3 wurden unter dem Attribut „leicht“, 4-7 unter „mittel“ und 8 bis 10 unter „schwer“ zusammengefasst. Sowohl in der Gruppe I als auch in der Gruppe II gaben 5 Patienten an, unter leichten Muskelschmerzen zu leiden. Mittelstarke Myalgien traten in der Dexamethasongruppe fünfmal, in der Kontrollgruppe zehnmal auf. Von schwerem Muskelkater berichteten in der Gruppe II 3, in der Gruppe I 5 Patienten. Auch hier wurde wieder das maximale Myalgieereignis unabhängig von dem Nachbefragungszeitpunkt verglichen (Tabelle 3.3, Abbildung 3.6).

Innerhalb der Nachbefragungszeitpunkte 6, 24, 48, und 72 Stunden postoperativ gaben die 15 von Myalgie betroffenen Patienten der Dexamethason-Gruppe insgesamt 25 Mal an, unter Muskelkater zu leiden, während bei den 18 Patienten der Kontrollgruppe, die unter Myalgien litten, in 31 Fällen die Frage nach Muskelschmerzen positiv beantwortet wurde.

Wie in Tabelle 3.3 zu sehen ist, gab es bei diesen Merkmalen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

**Tabelle 3.3: Vergleich der Myalgiestärke (leicht-mittel-schwer)**

	<b>SAL</b>	<b>DEX</b>	<b>p</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>leicht</b>	5	5	1,000	n.s.
<b>mittel</b>	10	5	0,355	n.s.
<b>schwer</b>	3	5	0,418	n.s.

**Abbildung 3.6: Vergleich der Myalgiestärke (leicht-mittel-schwer)**

Bezüglich der Lokalisation des Muskelkaters wurde in der Dexamethason-Gruppe die Nacken-Schulterregion in 10 Fällen, die Brust-Bauch-Rücken-Region in 12 und die Extremitäten viermal von den Patienten genannt. In der Kontrollgruppe klagten 15 Patienten über Schmerzen in der Nackenschulterregion, 8 gaben den Stamm als Lokalisation an und 2 Patienten waren an den Extremitäten betroffen.



### 3.2 Ergebnisse experimenteller Teil

Von den 10 Patienten der Gruppe II, denen Blut vor der Einleitung, 20 min nach Einleitung sowie 6, 24 und 48 Stunden nach dem Operationsbeginn entnommen wurde, wurden 4 bezüglich Myalgien positiv befragt. Ein Anstieg der Interleukin-6-Konzentration gegenüber des Ausgangswertes (Baseline) fand sich bei 3 Probanden, wobei eine Erhöhung zum Zeitpunkt des Operationsendes wahrscheinlich auf die Manipulation während der Operation zurückzuführen ist und deshalb statistisch nicht berücksichtigt wurde. Bei 1 von 4 Studienteilnehmern, die von postoperativen Myalgien betroffen waren, war ein Anstieg der Il-6-Konzentration zu verzeichnen. Die Korrelation dieser Ergebnisse zeigte keine Signifikanz (Tabelle 3.4).

**Tabelle 3.4: Korrelation von Il-6-Konzentrationen und Myalgien/Faszikulationen**

Patient	Geschlecht	Myalgie	Faszikulationen	Interleukin-6-Konzentration
1	M	keine	moderat	< 2 pg/ml
2	M	moderat	stark	< 2 pg/ml
3	M	mild	stark	< 2 pg/ml
4	M	keine	mild	< 2 pg/ml
5	M	keine	moderat	< 2 pg/ml
6	M	keine	mild	72
7	M	keine	moderat	32
8	M	keine	moderat	< 2 pg/ml
9	F	moderat	mild	< 2 pg/ml
10	F	moderat	mild	87

Bei der Interleukin-6-Konzentration wird dabei der gemessene Maximalwert in pg/ml angegeben

Abstufung der Faszikulationen (5): keine = fehlend; mild = Faszikulationen von Augen, Gesicht, Hals oder Fingern aber ohne Extremitäten; moderat = Faszikulationen auch der Extremitäten und/oder des Stammes; stark = Faszikulationen mit Bewegungen einer oder mehrerer Extremitäten und/oder solcher Stärke, die ein Eingreifen erforderlich machen

## 4. Diskussion

Aufgrund seines einzigartigen Wirkprofils hat Succinylcholin auch 50 Jahre nach seiner Einführung in die klinische Praxis seinen festen Platz in der Anästhesie und Notfallmedizin. Nach einer Dosis von 1mg/kgKG entwickelt sich eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur innerhalb von 60–90 s, die sich im Regelfall nach 10–15 min vollständig zurückbildet. Bis heute gibt es kein nicht-depolarisierendes Muskelrelaxans, das Succinylcholin ersetzen könnte und das wiederholt angekündigte „Ende des aktiven Lebens von Succinylcholin“ wird nach der erfolgten Marktrücknahme von Rapacuronium noch längere Zeit auf sich warten lassen (Durant und Katz 1982; Goulden und Hunter 1999; White 2002). Succinylcholin ist nach wie vor das bevorzugte Relaxans für die Erleichterung der Intubation im Rahmen einer Crush-Einleitung („Blitzintubation“, Ileuseinleitung, „rapid-sequence induction“) (Larsen 2010; Loer und Tarnow 1997; Morris und Cook 2001). Trotz zahlreicher unerwünschter und in sehr seltenen Fällen auch lebensbedrohlicher Nebenwirkungen war Succinylcholin noch vor wenigen Jahren auch bei elektiven Eingriffen das am häufigsten verwendete Intubationsrelaxans in Deutschland und Großbritannien (67% bzw. 47%) (Osmer et al. 1996). Insgesamt jedoch ist die Anwendung von Succinylcholin im Rahmen elektiver Eingriffe, insbesondere auch in der ambulanten Anästhesie und in der Kinderanästhesie, rückläufig (Meakin 2001). Gründe dafür sind wahrscheinlich die zunehmende Popularität der Larynxmaske und der Intubation ohne Muskelrelaxanzien sowie die Verfügbarkeit nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien mit raschem Wirkeintritt (Rocuronium) und kurzer Wirkdauer (Mivacurium) (White 2002) (Sparr und Johr 2002).

Zusammenfassend kann man wohl sagen, dass Succinylcholin seinen Stellenwert in der klinischen Anästhesie und besonders in der Notfallmedizin hat und auch auf absehbare Zeit in der klinischen Anästhesie seinen Platz haben wird. (DGAI 2003; Fuchs-Buder 2002)

Vor diesem Hintergrund kommen Strategien, die darauf abzielen, die Nebenwirkungen von Succinylcholin zu reduzieren oder idealerweise komplett zu vermeiden, eine maßgebliche klinische Bedeutung zu. Grundsätzlich unterscheidet man lebensbedrohliche Nebenwirkungen und so genannte Minor-Komplikationen. Zu den lebensbedrohlichen gehören beispielsweise die Hyperkaliämie nach Verbrennungen oder die Maligne Hyperthermie. Diese Nebenwirkungen sind zum einen äußerst selten, zum anderen zumindest bei erwachsenen Patienten zuverlässig im Vorfeld erkennbar. Bei solchen Patienten ist Succinylcholin kontraindiziert. Zu den Minor-Komplikationen gehören auftretende Faszikulationen, eine Erhöhung des intraokulären und intraabdominellen Druckes sowie postoperative Myalgien. Besonders in der ambulanten Anästhesie sind die postoperativen Myalgien ein schon lange bekanntes Problem (Trepanier et al. 1988).

Gerade sie treten häufig auf, eine Metaanalyse von 2005 beschreibt eine Inzidenz der Myalgien von 50% 48 Stunden und von 28% 72 Stunden nach erfolgtem chirurgischem Eingriff (Schreiber et al. 2005). Wie sehr die Myalgien als unerwünschte Wirkung das postoperative Wohlbefinden der Patienten beeinträchtigen und als bewusster Faktor in das Qualitätsempfinden eingehen, zeigt eine Studie von Allen et al. aus dem Jahr 2007. Hier wurden 88 Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten, mittels eines computer-generierten Fragebogens vor der geplanten Operation neben demographischen Daten und bisherigen Erfahrungen mit Muskelschmerzen und postoperativen Myalgien darüber befragt, wie viel sie bereit wären aus eigener Tasche zusätzlich für ein Muskelrelaxans zu zahlen, welches postoperative Myalgien verhindern

würde. In der Annahme einer Inzidenz postoperativer Myalgien von 30% waren die Patienten bereit, im Durchschnitt 33 \$ aus eigener Tasche zu zahlen, um diese Nebenwirkung zu vermeiden. Für ein Medikament, welches zusätzlich weder Arrhythmien oder Maligne Hyperthermie verursacht waren es sogar 37,5 \$, bis zu 40 \$ stieg die Zahlungsbereitschaft an, wenn die Kosten durch die Versicherung übernommen würden (Allen et al. 2007). Dabei wurde die Bereitschaft hinsichtlich Höhe der Zahlungen beeinflusst vom Lebensstandard der Patienten und deren Jahreseinkommen, nicht jedoch signifikant von früheren Erfahrungen mit postoperativen Myalgien, obwohl dies bei früheren Untersuchungen bereits der Fall war (Gan et al. 2001; van den Bosch et al. 2006). Die Studie zeigt aber deutlich, welche Bedeutung Patienten einem Vermeiden postoperativer Myalgien zuordnen und wie wichtig es ist, Medikamente zu entwickeln, die zwar ähnliches Wirkprofil wie Succinylcholin besitzen, nicht jedoch dessen Nebenwirkungen (Allen et al. 2007).

Alternativ steht die Vermeidung der postoperativen Myalgien durch Succinylcholin, indem der Pathomechanismus erkannt und verhindert wird. Denn bisher ist die genaue Pathogenese noch immer unklar (Bourne et al. 1952; Churchill-Davidson 1954; Schreiber et al. 2003) und obwohl es bereits viele Ansätze gab, wie die Myalgien zu verhindern wären wie präoperative Gabe von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien, Natrium-Kanal-Blockern oder nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID), konnte keine dieser Strategien die postoperativen Myalgien gänzlich verhindern (Schreiber et al. 2005).

Ziel unserer Studie war es festzustellen, ob eine Entzündungsreaktion die Ursache postoperativer Myalgien nach Succinylcholingabe darstellt.

Die Analyse der Inzidenz postoperativer Myalgien erfolgte in zwei randomisierten Patientengruppen (bei beiden n=32), wovon eine Gruppe vor

der Narkoseeinleitung 8mg Dexamethason i.v., die Kontrollgruppe volumengleiche NaCl-Lösung erhielt. Aus der Kontrollgruppe wurde eine Gruppe von n=10 randomisiert, denen zu 5 festgelegten Zeitpunkten Blut entnommen wurde, um Veränderungen des Entzündungsmarkers Interleukin-6 gegenüber des ermittelten Ausgangswertes im Blut zu bestimmen und sie mit etwaigen Myalgieereignissen im postoperativen Verlauf zu vergleichen. Die demographischen Daten und die Anästhesiedauer waren bei beiden Gruppen vergleichbar, da es sich um einen standardisierten operativen Eingriff handelte.

Der hier verwendete standardisierte Fragebogen wurde schon in früheren Studien verifiziert (Mikat-Stevens et al. 2000) leichte Modifikationen zur Anpassung an das Design der vorliegenden Studie wurden vorgenommen. Um eine lückenlose Befragung zu gewährleisten und zur Vorbeugung von systematischen Fehlern wurden die Patienten von einem verblindeten Untersucher nachvisitiert. Die Befragung erfolgte telefonisch, wenn die Patienten die Klinik schon verlassen hatten.

In beiden untersuchten Gruppen war die Myalgieinzidenz hoch. In der Kontrollgruppe gaben 18 von 32 Patienten an, unter postoperativem Muskelkater zu leiden, in der Dexamethasongruppe waren es 15 Probanden von 32, die zu mindestens einem Zeitpunkt die Frage nach Myalgien positiv beantworteten. Dieses Ergebnis war nicht signifikant. Bei beiden Kollektiven war die höchste Myalgie-Inzidenz nach 24 und 48 Stunden zu beobachten. Auch längere Verläufe wurden dokumentiert, so klagten nach 3 Tagen noch 4 Patienten der Kontrollgruppe und ein Proband der Dexamethasongruppe über Muskelkater. Eine längere Beobachtung war aufgrund des Studiendesigns nicht vorgesehen, es ist aber schon lange bekannt und in der Literatur beschrieben, dass Myalgieereignisse nach Succinylcholin bis zu einer Woche andauern können. (Brodsky et al. 1979; Churchill-Davidson

1954; Schreiber et al. 2005)

In der angegebenen Myalgiestärke war zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied herauszuarbeiten, obwohl Myalgien mittlerer Stärke in der Kontrollgruppe doppelt so häufig auftraten wie in der Studiengruppe. Der Bereich des Muskelkaters war in beiden Gruppen hauptsächlich stammnah lokalisiert. Hals, Nacken, Schulter, Rücken, Brust und Bauch gehörten zu den häufigsten Schmerzpunkten. Da die Patienten zum Teil unterschiedliche Vorstellungen der Lokalisation der benannten Körperregionen hatten, wurden zur Vermeidung hierdurch entstehender Verfälschungen in der Auswertung Körperregionen zusammengefasst (z.B. Nacken-Hals-Schulter). Auch regional gesehen gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den Patientenkollektiven und der Myalgie-Inzidenz.

Es zeigte sich kein Unterschied in Auftreten und Schwere der Myalgien, egal, ob die eingeschlossenen Patienten mit Dexamethason oder Kochsalzlösung vor der Applikation des Succinylcholin behandelt wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen lässt sich auf verschiedene Weise erklären, warum eine Entzündungsreaktion allein als Kausalität für das Auftreten von postoperativen Myalgien unwahrscheinlich ist:

Der gewählte Ansatz, die Muskelkaterinzidenz bzw. –stärke durch Gabe eines antiinflammatorischen Agens zu mindern, entstammt der Vergleichbarkeit der Symptome postoperativer Myalgien mit dem in der Sportmedizin hinlänglich bekannten Phänomen des “delayed onset muscular soreness“ (DOMS). Hier fanden McIntyre et al. 2001 einen signifikanten Anstieg des Interleukin-6-Spiegels im Plasma von Probanden 6 Stunden nach der Belastung der Muskulatur durch repetitive Übungen. Es ließ sich sogar ein Zusammenhang zwischen dem IL-6-Spiegel 2 Stunden nach Belastung und der Stärke von DOMS herstellen (MacIntyre et al. 2001).

Obwohl die Studie mit 12 Probanden eine kleine Stichprobe besitzt und es noch keinen wirklichen Beweis gibt, dass der pharmakologisch induzierte Muskelkater und DOMS die gleiche Pathogenese bzw. ähnliche Kaskaden in der Genese besitzen, legt die vergleichbare klinische Erscheinung beider nahe, dass zumindest teilweise gleiche physiologische Ereignisse zugrunde liegen.

Naguib et al. stellten als erste die Hypothese auf, dass eine praeoperative Gabe von antiinflammatorischen Substanzen, damals Aspirin, einen reduzierenden Effekt auf die Inzidenz der postoperativen Myalgie haben könnte (Naguib et al. 1987). Später beschrieben McLaughlin et al. eine Aktivierung der Phospholipase A2 und eine Steigerung der Prostaglandinsynthese nach Succinylcholingabe (McLoughlin et al. 1992).

Beide beschriebenen Prozesse gelten als pro-inflammatorisch. Des Weiteren berichteten Kahraman et al. über einen messbaren Abfall der Prostaglandin-E2-Aktivität und eine signifikante Reduktion der Beschwerden der Patienten nach Gabe von Diclofenac vor einem Eingriff, bei dem in der Narkoseeinleitung Succinylcholin appliziert wurde (Kahraman et al. 1993). Dieser These widersprachen die Ergebnisse anderer Studien, in denen unter ähnlichen Voraussetzungen die praeoperative Gabe von Ketorolac, ein im Wirkungsmechanismus dem Aspirin nahe stehendes Medikament, untersucht wurde. Hier zeigte sich keine Reduktion in Auftreten oder Schweregrad der Patientenbeschwerden. Dieses abweichende Ergebnis erklärten die Autoren mit der relativ kurzen Wirkungszeit von Ketorolac, die in der Fachliteratur im Bereich von 6 bis 8 Stunden angegeben wird. (Leeson-Payne et al. 1994).

Wenn man von einer Entzündungsreaktion als Ursache der Myalgien ausgeht, erwartet man einen Anstieg des Interleukin-6 als pro-

inflammatorischen Marker, dem eine Schlüsselrolle in der menschlichen Kaskade der so genannten Akute-Phase-Proteine zukommt und somit sehr frühzeitig nachgewiesen werden kann. Pharmakokinetisch weist IL-6 eine biphasische Elimination auf, bestehend aus einer schnellen initialen Phase mit einer Halbwertszeit von 3 Minuten und einer etwas langsameren Phase mit einer HWZ von 55 Minuten. (Heinrich et al. 1990) Potenzielle Interleukinproduzenten im verletzten Muskelgewebe sind neutrophile Granulozyten sowie Monozyten, aktivierte Fibroblasten und Endothelzellen.(Cannon und St Pierre 1998) Die Freisetzungregulation erfolgt durch andere Interleukine, Interferone sowie durch den Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  und erreicht seinen maximalen Wert 6 Stunden nach der physischen Manipulation bzw. Belastung (MacIntyre et al. 2001). Unter physiologischen Bedingungen ist die Menge der ausgeschütteten Zytokine unterhalb der laborchemischen Nachweisgrenze oder sie können allenfalls in sehr geringen Konzentrationen im Blut nachgewiesen werden (Helmy und Al-Attayah 2000).

Einige Autoren sehen Parallelen zwischen einem Calciumeinstrom nach Succinylcholingabe und dem experimentell induzierten Muskelkater.

Produkte der Lipo-Oxygenase sind Mediatoren für den calciuminduzierten Enzymausstoß aus dem Skelettmuskel, wobei verschiedene Autoren Cyclooxygenaseprodukte für die Myalgieinduktion verantwortlich machen. Durch Prostaglandinprodukte kommt es zu einer weiteren Gewebeschädigung, die ihrerseits zu Schmerzen führen kann und damit die Myalgieempfindung des Patienten stark beeinflussen kann.(Duncan 1988; Jackson et al. 1984; Jackson et al. 1987; Wong und Chung 2000)

Diesen Kreislauf mittels antiinflammatorischen Substanzen zu durchbrechen erscheint sinnvoll und ist eine Grundthese dieser Arbeit.



Dexamethason wurde aufgrund seiner Wirkeigenschaften als Pharmakon zur Entzündungshemmung ausgewählt, weil es die stärkste relative glucokortikoide Wirkung bei systemischer Gabe hat (übersteigt die glucokortikoiden Potenz von Hydrocortison um den Faktor 30) und damit die höchste antiinflammatorische Potenz aller Adrenocorticosteroide besitzt. Es hemmt die Synthese von Prostaglandinen und damit die Entzündungsreaktionen weit besser als nicht-steroidale Antirheumatika (Horton et al. 1999). Als Dosis zur effektiven Unterdrückung von Entzündungsreaktionen wird in der Literatur 8 mg bei intravenöser Applikation angegeben (Schimmer B 1996). Bedingt durch seine lange Halbwertszeit von 48-60 Stunden werden auch nach einmaliger Gabe in der gesamten postoperativen Beobachtungsphase Entzündungsprozesse unterdrückt, der Wirkeintritt ist mit 4-9 Minuten aber schnell genug, um eine Entzündungsreaktion im Rahmen der Narkoseeinleitung zu unterdrücken. Im Vergleich zu anderen Kortikoiden verfügt Dexamethason über keine nennenswerten mineralokortikoiden Eigenschaften. Seine Metabolisierung erfolgt hepatisch durch Glukuronidierung, die Ausscheidung renal. Des Weiteren ist Dexamethason ein in der Prophylaxe des „post operativ Nausea and Vomiting“ (PONV) etabliertes Medikament und hat somit schon seinen Stellenwert in der klinischen Narkoseführung (Ahn et al. 2005; Apfel et al. 2005; Grabowska-Gawel 2005; Kranke und Eberhart 2005). Eine Rücksichtnahme auf die Cushing-Schwellendosis, die bei Dexamethason in der Literatur mit 1,5 mg/die angegeben wird, war aufgrund der single-shot Applikation nicht notwendig (Karow/Lang 2009). Zur Fehlervermeidung wurden Patienten mit relevanten Vorerkrankungen aus der Studie ausgeschlossen.

Succinylcholin wurde in einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Auch hier finden sich in der Literatur verschiedene Berichte über eine Abhängigkeit der Myalgieinzidenz bzw. –stärke von Höhe der Dosis und Schnelligkeit der Applikation. Hopkins et al. untersuchten 1991 verschiedene Dosierungen und Geschwindigkeiten der Applikation mit dem Ergebnis, dass durch niedrige Dosen ( $<1,5\text{mg/kg KG}$ ) eine Reduktion der Muskelkaterhäufigkeit erreicht werden könne.(Stewart et al. 1991). Eine andere Studie kam zu dem Ergebnis, dass gerade mit einer Erhöhung der Dosis auf 3 mg/kg KG unter der Vorstellung, durch mehr synchrone Faszikulationen die Scherkräfte in den Muskelspindeln zu reduzieren, eine signifikante Reduktion erreicht werden könnte. (McLoughlin et al. 1994) Eine aktuelle Meta-Analyse zeigt, dass nach Zusammenfassung verschiedener vergleichbarer Kollektive eine signifikante Reduktion der Myalgieinzidenz durch die Dosis von 1,5 mg/kg KG Succinylcholin erreicht werden kann. (Schreiber et al. 2005).

In unserer Studie gingen wir von der These aus, dass jegliche entzündliche Komponente des postoperativen Muskelkaters zu einer Steigerung der IL-6 Konzentration hätte führen müssen, da der Einfluss der Narkoseführung bei minimalchirurgischen Eingriffen auf die Plasmakonzentration von vernachlässigbar ist und postoperative Gaben von Schmerzmitteln wie z.B. Piritramid keinen Einfluss auf die Zytokinausschüttung haben, wie Helmy et.al. in ihrer Studie 2000 darlegten.

Studien in der Sportmedizin, die über eine signifikante Korrelation zwischen IL-6-Konzentrationen und Muskelermüdung nach Belastung berichten, führten dazu, zu überprüfen, inwieweit diese Ergebnisse auch auf Patienten mit postoperativen Myalgien anwendbar sind (Cannon und St Pierre 1998;

MacIntyre et al. 2001).

Zu diesem Zweck bestimmten wir die Plasmakonzentration von IL-6 zu festgelegten Zeitpunkten vor, während und nach dem Eingriff bei 10 Patienten der Placebogruppe. Eine Erhöhung der IL-6 Werte gegenüber dem vor Beginn der Operation abgenommenen Ausgangswerten konnten nur bei 6 Patienten festgestellt werden, von denen 3 über Myalgien klagten. Diese Ergebnisse zeigten keine Signifikanz.

Da sich die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit auf das Verhältnis der zwei randomisierten Gruppen zueinander beziehen, sollten die Ergebnisse relativ zum absoluten Auftreten des Ereignisses Muskelkater interpretiert werden. Auf eine Praekurarisierung wurde wegen der möglichen Verfälschung der Ergebnisse verzichtet.

Allen Patienten wurde die gleiche Kombination bzw. die auf ihr Gewicht berechneten Mengen appliziert, damit sollte eine Vergleichbarkeit der Patientengruppen dieser Arbeit gegeben sein.

Die Arbeit mit numerischen Analogskalen hat sich hier als vorteilhaft erwiesen, da wichtige subjektive Bewertungen der Patienten in quantifizierter Form dargestellt werden konnten.

Zur besseren Differenzierung succinylcholin-induzierter Myalgien von anderen Kausalitäten des postoperativen Muskelschmerzes wurde in der vorliegenden Studie eine Standardisierung des perioperativen Management angestrebt und es wurden nur Patienten eingeschlossen, die sich einem elektiven minimalinvasiven Eingriff unterzogen. Ein Einfluss des OP-Gebietes bzw. des Wundschmerzes sollte so möglichst gering gehalten werden. Um diese Fehlerquelle so klein wie möglich zu halten wurde auf die Aufklärung und die Verständnissfähigkeit der Patienten geachtet und ein gut abgrenzbares Operationsgebiet gewählt.

Aufgrund der im Vorfeld dieser Studie durchgeführten Poweranalyse sollten

die Stichprobengrößen ausreichen, um einen Unterschied herauszuarbeiten. Dennoch könnte eine Erhöhung der Stichprobengröße dazu beitragen, mögliche Ergebnisverfälschungen zu verkleinern.

Die Wahl von Interleukin-6 als Parameter der inflammatorischen Reaktion erscheint gerechtfertigt und sinnvoll, da es als eines der Akute-Phase-Proteine sehr früh nachgewiesen werden kann und sein Auftreten bei einer erfolgten Entzündungsreaktion auf jeden Fall zu erwarten ist. Genauso ist die Wahl von Dexamethason als Glucocortikoid wohl überlegt, da es aufgrund seines schnellen Wirkungseintritt bereits zur Unterdrückung einer möglichen Entzündungsreaktion kurz nach seiner i.v.-Gabe führen müsste und damit der Abstand zwischen Dexamethason-Gabe und Narkoseeinleitung in unserer Studie als ausreichend erachtet werden sollte. Ob eine frühere Applikation von Dexamethason zu einer verbesserten Reduktion Succinylcholin-induzierter Myalgien führt bleibt an dieser Stelle Spekulation. Aufgrund seiner langen Wirkdauer ist Dexamethason in der Lage, eine Entzündungsreaktion aber auch über einen längeren Zeitraum zu hemmen, was für unsere Studie ebenfalls gewünscht war.

In der Literatur finden sich Angaben über das Auftreten postoperativer Myalgien nach Succinylcholin zwischen 10% und 83%, eine Metaanalyse von 2005 fand eine durchschnittliche Inzidenz nach 24 Stunden von 50% (Schreiber et al. 2005). Die Ergebnisse unserer Studie stimmen mit dieser Datenlage überein, mit 15 Patienten waren es in der Dexamethasongruppe 47% der Patienten, die über Myalgien klagten, mit 18 Patienten 26% in der Kontrollgruppe. In der Metaanalyse zeigte sich, dass die beste Prävention postoperativer Myalgien mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) wie Diclofenac oder Acetecysalicylsäure, Natriumkanalblockern wie Lidocain und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien wie Rocuronium erreicht werden konnte. Im Gegensatz zu unserer Studie, bei der sich keine signifikante

Reduktion postoperativer Myalgien durch Gabe des antientzündlichen Pharmakon Dexamethason ergab, konnten beste Wirkungen im Vergleich der oben genannten Medikamente durch die NSAID erzielt werden.

Naguib et al. zeigten bereits 1987 eine wirksame Reduktion von Auftreten und Schwere der Myalgien nach Succinylcholingabe durch die vorherige Gabe von Acetylsalicylsäure, drei Minuten vor Succinylcholinapplikation (Naguib et al. 1987), Sharma et al. kamen 1994 mit identischer Dosis von Acetylsalicylsäure (13mg/kgKG) ebenfalls zu diesem Ergebnis [Sharma A1994]. Ein Jahr zuvor zeigten Kahraman et al. eine signifikante Reduktion der postoperativen Myalgien im Rahmen einer Studie mit 34 ASA I Patienten, von denen 17 Patienten 20 Minuten präoperativ 75mg Diclofenac i.m. erhielten. Bei diesen Patienten kam es in 46,1% zu postoperativen Myalgien, in der Kontrollgruppe in 76,5% der Fälle, was ein signifikantes Ergebnis darstellt (Kahraman et al. 1993).

Aber auch Lidocain als Natriumkanalblocker ist in der Lage, postoperative Myalgien nach Succinylcholingabe signifikant zu senken [Ramakrishna V 1985, Raman SK 1997], genauso wie das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Rocuronium. Hier zeigten Findlay et al. ein signifikant niedrigeres Auftreten postoperativer Myalgien bei Patienten, denen im Vorfeld Rocuronium appliziert wurde, nämlich 20%, im Vergleich zu Patienten, die Vecuronium (42%) oder ein Placebo (70%) erhielten (Findlay und Spittal 1996), zu solchen Ergebnissen kamen auch andere Autoren (Joshi et al. 1999; Kim et al. 1999; Tsui et al. 1998).

Demnach können Myalgien nach Succinylcholingabe nach derzeitigem Stand effektivsten durch Gabe dieser Substanzen verringert werden, das Risiko potenzieller Nebenwirkungen sollte vor Applikation der verwendeten Medikamente allerdings bedacht werden.

Vor diesem Hintergrund und der Tatsache, wie wichtig von den Patienten

selbst das postoperative Outcome angesehen wird, zeigt sich der Stellenwert einer nötigen Weiterentwicklung und Forschung durch pharmazeutische Unternehmen von Medikamenten, die zum einen das Wirkprofil von Succinylcholin aufweisen, zum anderen aber nicht seine unerwünschten Nebenwirkungen. Oder aber die Entwicklung von Substanzen, die zusammen mit anderen, schon klinisch erprobten Medikamenten, an das Wirkprofil von Succinylcholin heranreichen.

Große Hoffnungen werden derzeit in das neue Medikament Sugammadex gelegt, welches in der Lage ist, nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien vom Steroidtyp, insbesondere Rocuronium, zu antagonisieren (Abrishami et al. 2009; Welliver und Cheek 2009). Es handelt sich um ein Cyclodextrin-Derivat, ein Zucker, der in der Lage ist, andere Stoffe reversibel in seinem Inneren zu binden, zu enkapsulieren, und damit unwirksam zu machen. Es besitzt eine hohe Affinität zu Rocuronium, eine geringere zu Vecuronium. Da Rocuronium mit der kürzesten Anschlagzeit aller nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (60-120 Sekunden) am ehesten an das Wirkprofil von Succinylcholin heranreicht, es aber eine deutliche längere klinische Wirkdauer (35-45 Minuten) besitzt, könnte mit der erfolgreichen Verwendung von Sugammadex als Antagonist eine Möglichkeit gefunden worden sein, um Rocuronium auch in klinischen Situationen einzusetzen, die bisher Succinylcholin vorbehalten waren wie rapid-sequence-induction oder erwartet schwieriger Atemweg da Rocuronium solch schwerwiegende Nebenwirkungen wie Maligne Hyperthermie oder lebensbedrohliche Arrhythmien und auch solch unangenehme wie postoperative Myalgien vermissen lässt. Diverse Phase II- und III-Studien liefern vielversprechende Ergebnisse, die zeigen, dass auch tiefe Muskelblockaden durch Sugammadex antagonisierbar sind, wobei hier deutlich höhere Dosen nötig sind. Während zur Antagonisierung einer moderaten Muskelblockade (T2 ist

auslösbar) 2mg/kgKG nötig sind, sind es bei tieferen Blockaden 4-8mg/kgKG, bei sofortigem Aufheben der neuromuskulären Blockade, wie es beispielsweise bei einer cannot ventilate - cannot intubate Situation der Fall wäre sind es sogar bis zu 16mg/kgKG. Und gerade bei solchen Dosierungen sind die unerwünschte Nebenwirkungen noch nicht ausreichend bekannt, kardiovaskuläre Effekte wie hypo- oder Hypertension oder verlängerte QT-Intervalle sind allerdings schon beschrieben (Srivastava und Hunter 2009). Da der Komplex von Sugammadex und Rocuronium renal ausgeschieden wird, ist auch ein Einsatz bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion genau zu überdenken, die USA haben eine Zulassung aufgrund gehäufte allergischer Reaktionen auf Sugammadex bisher verweigert (Naguib und Brull 2009). Daneben spielt bei solchen Dosierungen auch der finanzielle Aspekt eine relevante Rolle. Die Entwicklung von Sugammadex klingt somit viel versprechend, bis zu einer routinemäßigen Anwendung im klinischen Alltag sind allerdings noch weitere Studien nötig und der der wirkliche zukünftige Stellenwert der Substanz noch nicht richtig einzuordnen. Es ist zu hoffen, dass ein verbreiteter Einsatz der Substanz in Europa in den nächsten Jahren zu zusätzlichen Informationen führen wird.

Bis dahin stellt sich Succinylcholin für ausgewählte Situationen weiter als Substanz der Wahl dar. Zu diesen gehören weiterhin Situationen, in denen eine schnelle und vollständige Muskelrelaxation nötig ist, wie beispielsweise bei Patienten mit erhöhtem Aspirationsrisiko im Rahmen einer rapid-sequence-induction, bei Patienten mit erwartet schwierigem Atemwegsmanagement oder auch ambulanter Anästhesie, bei der eine kurze Dauer der neuromuskulären Blockade erwünscht ist. Dabei muss allerdings immer das Risiko des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen durch Succinylcholin beachtet werden. Gibt es keine sichere oder zufrieden stellende Alternative zu Succinylcholin sollten pharmakologische Wege

gefunden werden, um die Inzidenz postoperativer Mylagien zu senken.



**Schlussfolgerung:**

In unserer Untersuchung konnte keine Korrelation zwischen gemessenen Interleukin-6-Werten und dem Auftreten beziehungsweise der Schwere Succinylcholin-assoziiierter Myalgien nachgewiesen werden. Demnach gibt es keinen Beweis einer entzündlichen Genese dieser Myalgien.

Die Gabe von Dexamethason führte zu keiner signifikanten Reduktion der Myalgieinzidenz oder –stärke, eine präventive Gabe zur Vermeidung oder Verringerung durch Succinylcholin bedingter Myalgien ist nicht gerechtfertigt.

Dem Auftreten von postoperativen Myalgien scheint ein multifaktorielles Geschehen zugrunde zu liegen. Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass die Prävention von Myalgien durch die Applikation einer einzelnen Substanz unwahrscheinlich ist. Da keine Faktoren zu definieren sind, die ein prädisponiertes Patientenkollektiv selektieren würden, sollte nach Abwägung der Risiken eine Prävention postoperativer Myalgien auf der Grundlage des aktuellen Forschungsstandes mittels Präkurarisierung mit nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien bzw. die Applikation von Lidocain oder nicht-steroidalen Antiphlogistika erfolgen.

Der Nutzen der präventiven Applikation einer dieser Substanzklassen sollte vorsichtig gegenüber dem Risiko eines Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen erwogen werden.

## 5. Literaturverzeichnis

- Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F (2009) Sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD007362.
- Ahn J H, Kim M R, Kim K H (2005) Effect of i.v. dexamethasone on postoperative dizziness, nausea and pain during canal wall-up mastoidectomy. *Acta Otolaryngol* 125(11): 1176-9.
- Ali H H, Utting J E, Gray C (1970) Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 42(11): 967-78.
- Allen T K, Habib A S, Dear G L, White W, Lubarsky D A, Gan T J (2007) How much are patients willing to pay to avoid postoperative muscle pain associated with succinylcholine? *J Clin Anesth* 19(8): 601-8.
- Apfel C C, Roewer N, Krier C, Noldge-Schomburg G (2005) [Nausea and vomiting following anesthesia: improved understanding and better strategies. I.]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40(8): 490-503.
- Bennetts F E, Khalil K I (1981) Reduction of post-suxamethonium pain by pretreatment with four non-depolarizing agents. *Br J Anaesth* 53(5): 531-6.
- Bourne J G, Collier H O, Somers G F (1952) Succinylcholine (succinoylcholine), muscle-relaxant of short action. *Lancet* 1(6721): 1225-9.
- Brodsky J B, Brock-Utne J G, Samuels S I (1979) Pancuronium pretreatment and post-succinylcholine myalgias. *Anesthesiology* 51(3): 259-61.
- Brucke H, Ginzl K H, Klupp H, Pfaffenschlager F, Werner G (1951) [Muscle relaxing effects of bis-choline ester of dicarboxylic acid in narcosis.]. *Wien Klin Wochenschr* 63(25): 464-6.
- Bryson T H, Ormston T O (1962) Muscle pains following the use of suxamethonium in caesarean section. *Br J Anaesth* 34: 476-80.
- Burtles R, Tunstall M E (1961) Suxamethonium chloride and muscle pains. *Br J Anaesth* 33: 24-8.
- Cannon J G, St Pierre B A (1998) Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Mol Cell Biochem* 179(1-2): 159-67.
- Churchill-Davidson H C (1954) Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pains. *Br Med J* 4853: 74-5.
- Churchill-Davidson H C (1954) Suxamethonium (succinylcholine) chloride and muscle pains. *Br Med J* 1(4853): 74-5.
- Craig H J (1964) The Protective Effect of Thiopentone against Muscular Pain and Stiffness Which Follows the Use of Suxamethonium Chloride. *Br J Anaesth* 36: 612-9.
- DGAI (2003) Aktualisierte Stellungnahme zur Verwendung von Succinylcholin. *Anästh. Intensivmed.*

- Dottori O, Lof B A, Ygge H (1965) Muscle pains after suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand* 9(4): 247-56.
- Duncan C J (1988) The role of phospholipase A2 in calcium-induced damage in cardiac and skeletal muscle. *Cell Tissue Res* 253(2): 457-62.
- Durant N N, Katz R L (1982) Suxamethonium. *Br J Anaesth* 54(2): 195-208.
- Ferres C J, Mirakhur R K, Craig H J, Browne E S, Clarke R S (1983) Pretreatment with vecuronium as a prophylactic against post-suxamethonium muscle pain. Comparison with other non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. *Br J Anaesth* 55(8): 735-41.
- Findlay G P, Spittal M J (1996) Rocuronium pretreatment reduces suxamethonium-induced myalgia: comparison with vecuronium. *Br J Anaesth* 76(4): 526-9.
- Fuchs-Buder T (2002) [Succinylcholine: once written off...]. *Anaesthesist* 51(7): 564.
- Gan T, Sloan F, Dear Gde L, El-Moalem H E, Lubarsky D A (2001) How much are patients willing to pay to avoid postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 92(2): 393-400.
- Geldner G, Fuchs-Buder T, Hofmockel R, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M (2003) [The use of muscle relaxants for routine induction of anesthesia in Germany]. *Anaesthesist* 52(5): 435-41.
- Glauber D (1966) The incidence and severity of muscle pains after suxamethonium when preceded by gallamine. *Br J Anaesth* 38(7): 541-4.
- Goulden M R, Hunter J M (1999) Rapacuronium (Org 9487): do we have a replacement for succinylcholine? *Br J Anaesth* 82(4): 489-92.
- Grabowska-Gawel A (2005) [Postoperative nausea and vomiting (PONV)--causes, prevention, treatment]. *Przegl Lek* 62(12): 1517-20.
- Griffith H (1942) The use of curare in general anaesthesia. *Anesthesiology* 3: 418-20.
- Gupte S R, Savant N S (1971) Post suxamethonium pains and vitamin C. *Anaesthesia* 26(4): 436-40.
- Heinrich P C, Castell J V, Andus T (1990) Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 265(3): 621-36.
- Helmy S A, Al-Attayah R J (2000) The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels. *Anaesthesia* 55(9): 904-10.
- Horton J K, Williams A S, Smith-Phillips Z, Martin R C, O'Beirne G (1999) Intracellular measurement of prostaglandin E2: effect of anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity and prostanoid expression. *Anal Biochem* 271(1): 18-28.
- Huneke (Ed. (2007) *Neuraltherapie nach Huneke*. Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- Jackson M J, Jones D A, Edwards R H (1984) Experimental skeletal muscle damage: the nature of the calcium-activated degenerative processes. *Eur J Clin Invest* 14(5): 369-74.
- Jackson M J, Wagenmakers A J, Edwards R H (1987) Effect of inhibitors of arachidonic acid metabolism on efflux of intracellular enzymes from skeletal muscle following experimental damage. *Biochem J* 241(2): 403-7.

- Joshi G P, Hailey A, Cross S, Thompson-Bell G, Whitten C C (1999) Effects of pretreatment with cisatracurium, rocuronium, and d-tubocurarine on succinylcholine-induced fasciculations and myalgia: a comparison with placebo. *J Clin Anesth* 11(8): 641-5.
- Kahraman S, Ercan S, Aypar U, Erdem K (1993) Effect of preoperative i.m. administration of diclofenac on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 71(2): 238-41.
- Karow/Lang (Ed. (2009) *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*.
- Khuenl-Brady K S (1993) [Rocuronium, the "ideal" nondepolarizing muscle relaxant?]. *Anaesthesist* 42(11): 757-65.
- Kim J H, Cho H, Lee H W, Lim H J, Chang S H, Yoon S M (1999) Comparison of rocuronium and vecuronium pretreatment for prevention of fasciculations, myalgia and biochemical changes following succinylcholine administration. *Acta Anaesthesiol Sin* 37(4): 173-8.
- Kranke P, Eberhart L H (2005) [Nausea and vomiting after anesthesia - what is certain in prophylaxis and treatment?]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40(9): 549-54.
- Kumar N, Rowbotham D J (1999) Piritramide. *Br J Anaesth* 82(1): 3-5.
- Lamoreaux L F, Urbach K F (1960) Incidence and prevention of muscle pain following the administration of succinylcholine. *Anesthesiology* 21: 394-6.
- Larsen (Ed. (2010) *Anästhesie*. Urban&Fischer, München.
- Laupacis A, Sackett D L, Roberts R S (1988) An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 318(26): 1728-33.
- Leeson Payne C N J, Hobbs G J (1994) Use of ketorolac in the prevention of suxamethonium myalgia. *Br J Anaesth* 73: 788-90.
- Leeson-Payne C G, Nicoll J M, Hobbs G J (1994) Use of ketorolac in the prevention of suxamethonium myalgia. *Br J Anaesth* 73(6): 788-90.
- Loer S A, Tarnow J (1997) [State of the art: "crush induction"]. *Anaesthesist* 46(11): 1015-7.
- Lüllmann H M, K; Wehling, M (Ed. (2003) *Pharmakologie und Toxikologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York.
- MacIntyre D L, Sorichter S, Mair J, Berg A, McKenzie D C (2001) Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 84(3): 180-6.
- Martin R, Carrier J, Pirlet M, Claprood Y, Tetrault J P (1998) Rocuronium is the best non-depolarizing relaxant to prevent succinylcholine fasciculations and myalgia. *Can J Anaesth* 45(6): 521-5.
- Mayrhofer (1959) Die Wirksamkeit von d-Tubocurarin zur Verhütung der Muskelschmerzen nach Succinylcholin. *Anaesthesist* 8: 313-5.
- McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, Mirakhur R K (1992) Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia* 47(3): 202-6.

- McLoughlin C, Leslie K, Caldwell J E (1994) Influence of dose on suxamethonium-induced muscle damage. *Br J Anaesth* 73(2): 194-8.
- McLoughlin C, Nesbitt G A, Howe J P (1988) Suxamethonium induced myalgia and the effect of pre-operative administration of oral aspirin. A comparison with a standard treatment and an untreated group. *Anaesthesia* 43(7): 565-7.
- Meakin G H (2001) Muscle relaxants in paediatric day case surgery. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 23: 47-52.
- Mencke T, Becker C, Schreiber J, Bolte M, Fuchs-Buder T (2002) [Precurarization of succinylcholine with cisatracurium: the influence of the precurarization interval]. *Anaesthesist* 51(9): 721-5.
- Mencke T, Schreiber J U, Becker C, Bolte M, Fuchs-Buder T (2002) Pretreatment before succinylcholine for outpatient anesthesia? *Anesth Analg* 94(3): 573-6; table of contents.
- Mikat-Stevens M, Sukhani R, Pappas A L, Fluder E, Kleinman B, Stevens R A (2000) Is succinylcholine after pretreatment with d-tubocurarine and lidocaine contraindicated for outpatient anesthesia? *Anesth Analg* 91(2): 312-6.
- Morris J, Cook T M (2001) Rapid sequence induction: a national survey of practice. *Anaesthesia* 56(11): 1090-7.
- Naguib M, Brull S J (2009) Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol* 22(4): 483-90.
- Naguib M, Farag H, Magbagbeola J A (1987) Effect of pre-treatment with lysine acetyl salicylate on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 59(5): 606-10.
- Naguib M, Samarkandi A, Riad W, Alharby S W (2003) Optimal dose of succinylcholine revisited. *Anesthesiology* 99(5): 1045-9.
- Newnam P T, Loudon J M (1966) Muscle pain following administration of suxamethonium: the aetiological role of muscular fitness. *Br J Anaesth* 38(7): 533-40.
- Osmer C, Vogele C, Zickmann B, Hempelmann G (1996) Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 13(4): 389-99.
- Pace N L (1990) Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. *Anesth Analg* 70(5): 477-83.
- Pestel G, Sprenger H, Rothhammer A (2003) [Frequency distribution of dibucaine numbers in 24,830 patients]. *Anaesthesist* 52(6): 495-9.
- Schimmer B P K (1996) Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Hardmann EA (Ed<sup>^</sup>Eds). McGraw-Hill, New York.
- Schreiber J U, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramer M R (2005) Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 103(4): 877-84.

- Schreiber J U, Mencke T, Biedler A, Furst O, Kleinschmidt S, Buchinger H, Fuchs-Buder T (2003) Postoperative myalgia after succinylcholine: no evidence for an inflammatory origin. *Anesth Analg* 96(6): 1640-4, table of contents.
- Smith C E, Saddler J M, Bevan J C, Donati F, Bevan D R (1990) Pretreatment with non-depolarizing neuromuscular blocking agents and suxamethonium-induced increases in resting jaw tension in children. *Br J Anaesth* 64(5): 577-81.
- Sparr H J, Johr M (2002) [Succinylcholine--update]. *Anaesthesist* 51(7): 565-75.
- Srivastava A, Hunter J M (2009) Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 103(1): 115-29.
- Stewart K G, Hopkins P M, Dean S G (1991) Comparison of high and low doses of suxamethonium. *Anaesthesia* 46(10): 833-6.
- Thesleff S, Dardel O V, Holmberg G (1952) Succinylcholine iodide; a new muscular relaxant. *Br J Anaesth* 24(4): 238-44.
- Thiel R (Ed. (2009) *Anästhesiologische Pharmakotherapie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.
- Trepanier C A, Brousseau C, Lacerte L (1988) Myalgia in outpatient surgery: comparison of atracurium and succinylcholine. *Can J Anaesth* 35(3 ( Pt 1)): 255-8.
- Tsui B C, Reid S, Gupta S, Kearney R, Mayson T, Finucane B (1998) A rapid precurarization technique using rocuronium. *Can J Anaesth* 45(5 Pt 1): 397-401.
- Usubiaga J E, Wikinski J A, Morales R L, Usubiaga L E (1967) Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. *Anesth Analg* 46(1): 39-45.
- van den Bosch J E, Bonsel G J, Moons K G, Kalkman C J (2006) Effect of postoperative experiences on willingness to pay to avoid postoperative pain, nausea, and vomiting. *Anesthesiology* 104(5): 1033-9.
- Verma R S, Chatterji S, Mathur N (1978) Diazepam and succinylcholine-induced muscle pains. *Anesth Analg* 57(3): 295-7.
- Welliver M, Cheek D (2009) An update on sugammadex sodium. *Aana J* 77(3): 219-28.
- White D C (1962) Observations on the prevention of muscle pains after suxamethonium. *Br J Anaesth* 34: 332-5.
- White P F (2002) Rapacuronium: why did it fail as a replacement for succinylcholine? *Br J Anaesth* 88(2): 163-5.
- Wiesner G, Gruber M, Wild K, Hoerauf K, Taeger K (1999) Protein binding of piritramide: influence of various protein concentrations and the postoperative acute phase response. *Eur J Clin Pharmacol* 54(11): 843-5.
- Wong S F, Chung F (2000) Succinylcholine-associated postoperative myalgia. *Anaesthesia* 55(2): 144-52.

## 6. Publikationen/Danksagungen

**Postoperative myalgia after succinylcholine: no evidence for an inflammatory origin.**

Schreiber JU, Mencke T, Biedler A, **Fürst O**, Kleinschmidt S, Buchinger H, Fuchs-Buder T.

Anesth Analg. 2003 Jun;96(6):1640-4,

**Antibiotic-impregnated PMMA hip spacers: Current status.**

Anagnostakos K, **Fürst O**, Kelm J.

Acta Orthop. 2006 Aug;77(4):628-37. Review

**Rupture of the anterior tibial tendon: three clinical cases, anatomical study, and literature review.**

Anagnostakos K, Bachelier F, **Fürst OA**, Kelm J.

Foot Ankle Int. 2006 May;27(5):330-9. Review

**Hemodynamic response to exercise as measured by the solar IKG impedance cardiography module and correlation with metabolic variables.**

Ziegeler S, Grundmann U, **Fuerst O**, Raddatz A, Kreuer S.

J Clin Monit Comput. 2007 Feb;21(1):13-20. 2006 Nov 4.

**Depth of anaesthesia and the seizure time after electrconvulsive therapy**

**O. Fuerst**, W. Wilhelm, U. Grundmann, C. Bauer, R. Larsen, S. Kreuer

European Journal of Anaesthesiology. 23():27, June 2006.

**Cardiac index measured by Impedance Cardiography correlates with CO<sub>2</sub>-production under exercise conditions**

Ziegeler, S.; Grundmann, U.; Raddatz, A.; **Fuerst, O.**; Kreuer, S.

European Journal of Anaesthesiology. 23():39, June 2006.

**PiCCO versus LiDCO und Vigileo – eine 24h-Vergleichsmessung bei Intensiv-patienten**

**Fuerst OA**, Kreuer S, Schuld S, Ziegeler S

Vortrag DAC 2007, Hamburg

**Visualization of vesicular traffic, the maturation of endosomes and the endocytosis of gold-labelled vitronectin into pre-granules of human megakaryoblastic cells**

Morgenstern E, Fürst O, Völker W, Preissner KT  
8. Erfurt Conference on Platelets, 25-28 June 2000, Erfurt

**Reduktion postoperativer Myalgien nach Succinylcholin durch präoperative Dexamethason-Gabe**

Schreiber JU, Biedler A, Fürst O., Kleinschmidt S, Buchinger H, Mencke T, Fuchs-Buder T  
49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, 22.-25. Juni 2002, Nürnberg

**Zum Einsatz von standardisierten Gentamicin-Vancomycin-PMMA-Ketten bei MRSA-Infektionen des Bewegungsapparates**

Kelm J, Anagnostakos K, Ahlhelm F, Schmitt E, Regitz Th, Fürst OA  
52. Jahrestagung der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden, 1.-4. Mai 2004, Baden-Baden

**Gender differences in pharmacodynamics of rocuronium A: ramndomised, prospective, placebo-controlled trial**

Mencke T, Schreiber JU, Stracke C, Fürst O, Kleinschmidt S, Rensing H, Knoll H, Larsen R  
Euroanaesthesia 2004, 5-8 June 2004, Lissabon

**Tendon ruptures of the M. tibialis anterior**

Anagnostakos K, Fürst OA, Bachelier F, Kelm J  
7. EFORT Congress, 4-7 June 2005, Lissabon-submitted

**Tendon rupture of the M. tibialis anterior in a world class veteran fencer**

Kelm J, Anagnostakos K, Fürst OA, Bachelier F, Schmitt E  
12. International Congress on Physical Education and Sport, 21-23 May 2004, Komotini - Exercise and Society Journal of Sport Science 2004; 36:261

**DaVinci-Operationen aus der Sicht des Anästhesisten unter besonderer Berücksichtigung der Trendelenburglagerung**

Fürst OA  
1. Deutsches Robotisches Urologie Symposium, Homburg/Saar Dez 2009



## **Danksagung:**

Bedanken möchte ich mich bei

Professor Dr. med. Reinhard Larsen, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar von 1990 bis 2009, für die Rahmenbedingungen, unter denen diese Arbeit erstellt wurde und für die fachliche Ausbildung im Rahmen meiner Weiterbildungszeit im Fachbereich Anästhesie, für die außerordentlichen klinischen Erfahrungen und die fachliche Kompetenz, von denen ich in diesen Jahren profitieren durfte,

Professor Dr. med. Thomas Volk, Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg/Saar seit 2009, für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung fortzuführen,

Prof. Dr. med. Thomas Fuchs-Buder für die vielfältige Unterstützung durch seine Anregungen und Diskussionsbereitschaft, seine fachlichen Erklärungen und Ratschläge, sowie für seine immerwährende Geduld mit mir,

Phd. Dr. med. Jan-Uwe Schreiber für seine hervorragende Betreuung, seine wertvollen fachlichen und persönlichen Ratschläge und seine Geduld, die er mir während der gesamten Zeit, in der diese Arbeit erstellt wurde, gewährte,

den Patienten, die sich an unserer Studie beteiligt haben und ohne deren Unterstützung und Mitarbeit diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre,

den Mitarbeitern im Labor der Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes für die Bereitstellung der apparativen Voraussetzungen,

meinen Eltern Brigitte und Peter Fürst, die mich stets mit aller Kraft und Liebe in meiner Ausbildung und meinem beruflichen Werdegang unterstützen,

meiner Frau Dr. Nicole Fürst, die mir immer zur Seite steht und mir das schönste Geschenk der Welt machte, unseren Sohn Felix.

# Postoperative Myalgia After Succinylcholine: No Evidence for an Inflammatory Origin

Jan-Uwe Schreiber, MD\*, Thomas Mencke, MD\*, Andreas Biedler, MD\*, Oliver Fürst, BS\*, Stefan Kleinschmidt, MD\*, Heiko Buchinger, MD\*, and Thomas Fuchs-Buder, MD†

\*Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, University of the Saarland, Homburg, Germany; and †Department of Anesthesia, DAR CHU Brabois, Université Henri Poincaré, Nancy 1, France

A common side effect associated with succinylcholine is postoperative myalgia. The pathogenesis of this myalgia is still unclear; inflammation has been suggested but without convincing evidence. We designed the present study to investigate whether an inflammatory reaction contributes to this myalgia. The incidence and severity of succinylcholine-associated myalgia was determined in 64 patients pretreated with saline or dexamethasone before succinylcholine ( $n = 32$  for each). Incidence and severity of myalgia did not differ significantly between the two groups: 15 patients in the dexamethasone group complained of myalgia compared with 18 patients in the saline group, and severe

myalgia was reported by five patients and three patients, respectively (not significant). At 48 h after surgery, 12 patients in both groups still suffered from myalgia (not significant). In addition, interleukin-6 (IL-6) as an early marker of inflammation was assessed in a subgroup of 10 patients pretreated with saline. We found an increase of IL-6 for only three patients, but only one patient reported myalgia; no relationship between myalgia and the increase of IL-6 was found. In conclusion, there is no evidence for an inflammatory origin of succinylcholine-associated myalgia.

(Anesth Analg 2003;96:1640–4)

**A** common side effect associated with succinylcholine is postoperative myalgia (POM) (1). The pathogenesis of this myalgia is still unclear, but pretreatment with nondepolarizing neuromuscular blockers apparently fails to decrease the incidence or intensity of POM (2–5). Interestingly, POM is clinically similar to a well-known phenomenon after physical exertion, that is, delayed onset muscular soreness (6). A recent study in sports medicine found an increase of inflammatory variables such as interleukin-6 (IL-6) in direct correlation to the incidence and severity of muscle soreness after unaccustomed muscular stress (7). Inflammation as a cause for succinylcholine-associated myalgia has also been suggested by several authors but without convincing evidence (8–12).

We designed the present study to investigate whether an inflammatory reaction contributes to POM. The incidence and severity of POM in patients pretreated with

saline or dexamethasone before succinylcholine was determined. Dexamethasone is a glucocorticoid with a powerful antiinflammatory potency. In addition, in a subgroup receiving succinylcholine pretreated with saline, IL-6 concentrations as a marker of inflammation were determined.

## Materials and Methods

After obtaining approval from the institutional ethics committee and informed consent, we included 64 adult patients (ASA physical status I–II) undergoing elective ear-nose-throat surgery. Exclusion criteria were inflammatory disease, obesity (body mass index  $>30$ ), diabetes, and intake of steroids and nonsteroidal antiinflammatory drugs. During the premedication visit, a postoperative pain questionnaire and the system of numeric analog scale (NAS) for verbal pain and stiffness rating were discussed with the included probands (2) (Appendix 1). To simplify data analyses, the 11 muscle groups were divided into three regions (head/neck/shoulder, trunk, and limbs), and myalgias were graded as none, mild (NAS, 1–3), moderate (NAS, 4–6), or severe (NAS, 7–10). The highest rating of pain in the three regions determined the severity of myalgia.

Accepted for publication January 27, 2003.

Address correspondence and reprint requests to Jan-Uwe Schreiber, MD, Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, University of the Saarland, D-66421 Homburg, Germany. Address e-mail to jan.schreiber@uniklinik-saarland.de.

DOI: 10.1213/01.ANE.0000061220.70623.70

All patients received midazolam 7.5 mg orally for premedication. Before the induction of anesthesia, two groups were randomized receiving either dexamethasone 8 mg IV (DEX group) or saline IV (SAL group). Three minutes later, a continuous infusion of remifentanyl  $0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  followed by thiopental 5–7 mg/kg IV and succinylcholine 1.5 mg/kg IV was administered; 60 s later, tracheal intubations were performed. Fasciculations were evaluated as follows (5): none = absent, mild = fine fasciculations of the eyes, face, neck, or fingers but without limb movement, moderate = fasciculations involving limbs or trunk, and severe = fasciculations with movement of one or more limbs or movements requiring forceful retention. Anesthesia was maintained with remifentanyl  $0.15\text{--}0.25 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  and 0.5 minimum alveolar anesthetic concentration of isoflurane. Twenty minutes before the expected end of surgery, all patients received piritramide 3 mg IV, which is a synthetic opioid with pharmacodynamic properties similar to morphine (13,14). After surgery, piritramide 0.05 mg/kg IV was given by request for the first 24 h, and thereafter, diclofenac was also given.

All patients were visited after surgery 4 times (at 6, 24, 48, and 72 h) on the ward by an investigator blinded to the group assignment. Besides the number of patients with POM and severity of POM, the cumulative incidence (total number of episodes of myalgia during the first 72 h) was determined. Duration of anesthesia and doses of additional analgesic drugs because of muscular pain were documented.

Blood samples for the assay of IL-6 were taken from 10 patients of the SAL group who underwent an additional randomization. Samples were obtained before the induction, 20 min after the induction, at the end of anesthesia, and 6 and 24 h after the end of anesthesia. Blood samples were drawn in EDTA tubes and kept on melting ice until separation of plasma by centrifugation. After centrifugation, plasma was aspirated in 1-mL aliquots and stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  for later analysis. IL-6 concentrations were determined with a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-Kit (Biosource Europe SA, Nivelles, Belgium; detection limit, 2 pg/mL).

All data were presented as mean ( $\pm$  SD). For statistical analysis, Fisher's exact test or  $\chi^2$  test and *t*-test for unpaired groups were used. Demographic data were compared with Mann-Whitney *U*-test. Numbers-needed-to-treat (NNT) were calculated (15). A positive NNT indicated how many patients had to be exposed to the intervention (i.e., pretreatment with dexamethasone) to prevent one particular event (i.e., POM) in one patient. According to preset criteria, a NNT between 1 and 5 was considered as clinically relevant. A *P* value of  $<0.05$  was considered significant. The estimation of the sample size was based on the study of Naguib et al (8). For an 80% power to detect a 55%

difference in the incidence of myalgia between the groups with an  $\alpha = 0.05$ , 62 patients were required. We enrolled 64 patients, i.e., 32 patients in each group, if not all patients completed the study.

## Results

Groups were comparable in age, weight, height, and sex distribution. Also, duration of anesthesia did not differ significantly (Table 1). Analgesic requirements were comparable between the two groups.

Incidence and severity of myalgia did not differ significantly between the two groups: At the assessment of myalgia, i.e., 6, 24, 48, and 72 h after surgery, 15 patients in the DEX group complained 25 times of myalgia compared with 18 patients with 31 episodes of myalgia in the SAL group (not significant). Severe myalgia was reported by five patients in the DEX group versus three patients in the SAL group, and the study groups did not differ in the localization of myalgia (Table 2). At 48 h after surgery, 12 patients in both groups still suffered from myalgia (not significant). To treat POM with dexamethasone, a NNT of 11 (confidence interval, 6.7 to  $-3$ ) was calculated. We found an increase of IL-6 more than the lower limit of detection for only three patients, but only one patient reported myalgia. No relationship between POM and the increase of IL-6 was found (Table 3).

## Discussion

POM occurs frequently after succinylcholine and is particularly troublesome in outpatients (1,2). This study was designed to investigate whether inflammatory processes cause POM. Naguib et al. (8) were first to show that the preoperative administration of cyclooxygenase inhibitors, i.e., salicylates, could reduce the incidence of POM. Then, McLoughlin et al. (9) postulated an activation of phospholipase A2 and the synthesis of prostaglandins, both proinflammatory, after succinylcholine. Finally, Kahraman et al. (11) reported a significant decrease of prostaglandin E2-like activity and a reduced incidence of POM in patients pretreated with diclofenac. Despite the fact that ketorolac acts in a similar way as salicylates, pretreatment with the more potent ketorolac could not decrease the incidence and severity of POM (12). The authors speculated that the relatively short duration of action of ketorolac, which is only six to eight hours, might explain this discrepancy.

To differentiate succinylcholine-induced myalgia from other causes of POM, perioperative management was standardized, and the type of surgery was uniform (all patients underwent elective ear-nose-throat surgery). Moreover, demographic data and

**Table 1.** Demographic Data

	Dexamethasone (n = 32)	Saline (n = 32)	P
Age (y)	38.2 ( $\pm$ 13.9)	37.8 ( $\pm$ 12.1)	NS
Gender (M/F)	23/9	21/11	NS
Height (cm)	174.4 ( $\pm$ 9.5)	175.8 ( $\pm$ 9.1)	NS
Weight (kg)	77.3 ( $\pm$ 12.3)	76.9 ( $\pm$ 13.3)	NS
Duration of anesthesia (min)	93.3 ( $\pm$ 30.3)	97.9 ( $\pm$ 40.9)	NS

**Table 2.** Incidence, Severity, and Localization of Postoperative Myalgia

	Dexamethasone (n = 32)	Saline (n = 32)	P
Myalgia at 6 h			
Incidence	1	4	NS
Severity <sup>a</sup>	6	4.3 (3-5)	NS
Myalgia at 24 h			
Incidence	11	11	NS
Severity <sup>a</sup>	5.4 (2-10)	3.7 (1-6)	NS
Myalgia at 48 h			
Incidence	12	12	NS
Severity <sup>a</sup>	4.7 (2-8)	4.1 (1-8)	NS
Myalgia at 72 h			
Incidence	1	4	NS
Severity <sup>a</sup>	3	3.5 (1-9)	NS
Overall Incidence			
Patients w. myalgia <sup>b</sup>	15 (47%)	18 (56%)	NS
Cumul. incidence <sup>c</sup>	25 (20%)	31 (24%)	NS
Localization <sup>d</sup>			
Neck/Shoulder	10	15	NS
Trunk	12	8	NS
Limbs	4	2	NS

<sup>a</sup> Median (range) of highest ranking of severity according to Numeric Analogue Scale.

<sup>b</sup> Number of patients who had at least one episode of myalgia during follow-up.

<sup>c</sup> Count of episodes with myalgia during follow-up.

<sup>d</sup> Multiple notifications were allowed.

duration of anesthesia were also comparable between the groups (Table 1). Thus, anesthesia- and surgery-related factors contributing to POM were controlled. In this clinical setting, the incidence and severity of myalgia did not differ whether patients were pretreated with dexamethasone or saline before succinylcholine. Based on the results of the present study, there are several explanations why the inflammatory reaction is not the cause of succinylcholine-induced myalgia: first, dexamethasone was chosen for pretreatment because it has the highest antiinflammatory activity of all adrenocortical steroids and thus a much stronger potency than nonsteroidal antiinflammatory drugs to reduce both the synthesis of prostaglandins and inflammatory stimulation (16); as an effective dose for its antiinflammatory action, dexamethasone 8 mg IV has been proposed (17). Moreover, its effective half-life of approximately 48-60 hours should cover the entire postoperative period effectively with one single

dose. Thus, if an inflammatory process contributes to succinylcholine-induced myalgia, dexamethasone 8 mg IV should abolish it and thus reduce the intensity of POM. That hypothesis is not supported by our study (Table 2). Whether an earlier administration of dexamethasone would improve its efficacy in reducing succinylcholine-induced myalgia remains speculative. Second, IL-6 is a proinflammatory cytokine and plays a key role in human acute phase protein synthesis. It contributes to the early stages of the acute inflammatory response. The kinetics of clearance is biphasic and consists of a rapid initial elimination corresponding to a half-life of approximately three minutes and of a second smaller decrease corresponding to a half-life of approximately 55 minutes (18). Potential cytokine sources in injured skeletal muscles include infiltrating neutrophils and monocytes-macrophages, activated fibroblasts, and stimulated endothelial cells (19). It is upregulated by other interleukins, interferons, and tumor necrosis factor  $\alpha$  and reaches its maximum six hours after physical exercise (7). Under physiological conditions, cytokines are undetectable or are only found in small concentrations in the blood (20). In the present study, any inflammatory origin of succinylcholine-induced myalgia should have led to an increase in the plasma concentration of IL-6 because the influence of general anesthesia for minor surgery on IL-6 production seemed to be only minimal (20), and opioids for postoperative pain management such as piritramide apparently did not modify the cytokine response (21). Moreover, similar to recent findings in sports medicine reporting a significant correlation between muscle soreness after muscular exertion and the plasma concentration of IL-6 (7,19), this increase should be related to the severity of succinylcholine-induced myalgia. We measured the time course of IL-6 in the plasma of 10 patients from the SAL group. However, an increase in IL-6 could only be detected in three patients, but only one of them reported myalgia; no correlation was observed between severity of POM and increase of IL-6 (Table 3).

We conclude that pretreatment with dexamethasone 8 mg IV did not reduce succinylcholine-induced myalgia; no evidence for an inflammatory origin of POM was found.

**Table 3.** List of SALINE Subgroup with Additional IL-6 Quantification

Patient no.	Sex	Myalgia	Fasciculations <sup>a</sup>	IL-6 Concentration <sup>b</sup>
1	M	None	Moderate	ND
2	M	Moderate	Severe	ND
3	M	Mild	Severe	ND
4	M	None	Mild	ND
5	M	None	Moderate	ND
6	M	None	Mild	72
7	M	None	Moderate	32
8	M	None	Moderate	ND
9	F	Moderate	Mild	ND
10	F	Moderate	Mild	87

<sup>a</sup> Grading of fasciculations (5): None = absent, mild = fine fasciculations of the eyes, face, neck, or fingers but without limb movement, moderate = fasciculations involving limbs and/or trunk, and severe = fasciculations with movement of one or more limbs and/or movements requiring forceful retention.

<sup>b</sup> Postinduction concentration maximum in pg mL<sup>-1</sup>, ND = interleukin-6 (IL-6) concentration all times less than 2 pg mL<sup>-1</sup>.

## Appendix 1

Postoperative Questionnaire for myalgia study.

Patient ID:

Date of surgery:

Type of surgery:

Follow-up: 6h 24h 48h 72h

1. Do you have any stiffness or soreness in your body besides headache and pain at the surgical side?  
yes\_\_ no\_\_
2. Have you been up? yes\_\_ no\_\_
3. Is there pain and stiffness in the muscles? yes\_\_ no\_\_
4. In which sites do you have the muscle pain/stiffness? Jaw\_\_ Throat\_\_ Neck\_\_ Shoulders\_\_ Arm\_\_  
Chest\_\_ Abdomen\_\_ Back\_\_ Buttocks\_\_ Thighs\_\_ Calves\_\_ Generalized\_\_
5. When did you first notice the pain? \_\_
6. Rate the muscle stiffness/pain on score (0 being no pain and 10 worst pain ever) only on the sites to be  
painful by the patient. Jaw\_\_ Throat\_\_ Neck\_\_ Shoulders\_\_ Arm\_\_ Chest\_\_ Abdomen\_\_ Back\_\_  
Buttocks\_\_ Thighs\_\_ Calves\_\_ Generalized\_\_
7. What makes the muscle stiffness/pain worst? Movement\_\_ Rest\_\_
8. Describe the muscle pain/stiffness in your (patient's) own words.
9. Do you think the muscle pain is restricting your activity? yes\_\_ no\_\_
10. Is the muscle pain preventing you from getting out of bed? yes\_\_ no\_\_
11. How would you rate this limitation of activity on a scale of 0-10 (0 being no limitation of activity, 10  
being muscle pain limiting the patient to bed all the time except for essential activity i.e., going to the  
bathroom.)\_\_
12. Have you ordered any extra pain medication because of the muscle pain? yes\_\_ no\_\_
13. Are you taking your prescribed pain medication to help your surgical pain\_\_ or your muscle pain\_\_?

## References

1. Pace NL. Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1990;70:477-83.
2. Mikat-Stevens M, Sukhani R, Pappas AL, et al. Is succinylcholine after pretreatment with d-tubocurarine and lidocaine contraindicated for outpatient anesthesia? *Anesth Analg* 2000;91:312-6.
3. Mencke T, Schreiber JU, Becker C, et al. Pretreatment before succinylcholine for outpatient anesthesia? *Anesth Analg* 2002;94:573-6.
4. Mencke T, Becker C, Schreiber JU, Fuchs-Buder T. A longer pretreatment interval does not improve cisatracurium precurarization. *Can J Anaesth* 2002;49:640-1.
5. Joshi GP, Hailey A, Cross S, et al. Effects of pretreatment with cisatracurium, rocuronium, and d-tubocurarine on succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a comparison with placebo. *J Clin Anesth* 1999;11:641-5.
6. Newnam PT, Loudon JM. Muscle pain following administration of suxamethonium: the aetiological role of muscular fitness. *Br J Anaesth* 1966;38:533-6.



7. MacIntyre DL, Sorichter S, Mair J, et al. Markers of inflammation and myofibrillar proteins following eccentric exercise in humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;84:180-6.
8. Naguib M, Farag H, Magbagbeola JAO. Effect of pre-treatment with lysine acetyl salicylate on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 1987;59:606-10.
9. McLoughlin C, Nesbitt GA, Howe JP. Suxamethonium induced myalgia and the effect of pre-operative administration of oral aspirin. *Anaesthesia* 1988;43:565-7.
10. McLoughlin C, Elliott P, McCarthy G, Mirakhor RK. Muscle pains and biochemical changes following suxamethonium administration after six pretreatment regimens. *Anaesthesia* 1992;47:202-6.
11. Kahraman S, Ercan S, Aypar U, Erdem K. Effect of preoperative i.m. administration of diclofenac on suxamethonium-induced myalgia. *Br J Anaesth* 1993;71:238-41.
12. Leeson-Payne CG, Nicoll JM, Hobbs GJ. Use of ketorolac in the prevention of suxamethonium myalgia. *Br J Anaesth* 1994;73:788-90.
13. Kumar N, Rowbotham DJ. Piritramide. *Br J Anaesth* 1999;82:3-5.
14. Wiesner G, Gruber M, Wild K, et al. Protein binding of piritramide: influence of various protein concentrations and the postoperative acute phase response. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54:843-5.
15. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728-33.
16. Horton JK, Williams AS, Smith-Phillips Z, et al. Intracellular measurement of prostaglandin E2: effect of anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity and prostanoid expression. *Anal Biochem* 1999;271:18-28.
17. Schimmer B, Parker K. Adrenocorticotrophic hormone, adrenocortical steroids and their synthetic analogs, inhibitors of synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardmann EA, ed. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:1459-85.
18. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36.
19. Cannon JG, St Pierre BA. Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. *Mol Cell Biochem* 1998;179:159-67.
20. Helmy SA, Al-Attayah RJ. The effect of halothane and isoflurane on plasma cytokine levels. *Anaesthesia* 2000;55:904-10.
21. Taylor NM, Lacombe S, Hall GM. Fentanyl and the interleukin-6 response to surgery. *Anaesthesia* 1997;52:112-5.