

Muskelrelaxanzien

- 11.1 Neuromuskuläre Übertragung – 172**
- 11.2 Neuromuskuläre Blockade – 172**
 - 11.2.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien – 172
 - 11.2.2 Depolarisierende Muskelrelaxanzien (Succinylcholin) – 172
 - 11.2.3 Charakterisierung von Muskelrelaxanzien – 173
- 11.3 Pharmakologie der nichtdepolarisierenden Relaxanzien – 173**
 - 11.3.1 Chemische Struktur von ND-Relaxanzien – 173
 - 11.3.2 Klassifikation nach der Wirkdauer – 173
 - 11.3.3 Lähmung der Muskulatur – 173
 - 11.3.4 Zentrale Wirkungen – 174
 - 11.3.5 Wirkung auf das autonome Nervensystem – 174
 - 11.3.6 Histaminfreisetzung – 174
 - 11.3.7 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System – 174
 - 11.3.8 Wirkung von Anästhetika – 174
- 11.4 Klinisch wichtige ND-Relaxanzien – 174**
 - 11.4.1 Atracurium – 174
 - 11.4.2 Cisatracurium – 175
 - 11.4.3 Mivacurium – 176
 - 11.4.4 Rocuronium – 177
 - 11.4.5 Vecuronium – 177
 - 11.4.6 Pancuronium – 178
- 11.5 Klinische Anwendung von ND-Relaxanzien – 178**
 - 11.5.1 Grundsätze und Prinzipien – 178
 - 11.5.2 Überwachung mit Nervenstimulatoren – 178
 - 11.5.3 Relaxanzienkombinationen – 180
 - 11.5.4 Interaktionen mit anderen Medikamenten – 180
 - 11.5.5 Einsatz von Muskelrelaxanzien bei bestimmten Krankheiten – 180
 - 11.5.6 Antagonisierung von ND-Muskelrelaxanzien – 181

11.6 Succinylcholin – 183

11.6.1 Allgemeine Pharmakologie – 183

11.6.2 Klinische Anwendung – 183

Nachschlagen und Weiterlesen – 185

Muskelrelaxanzien werden eingesetzt, um die endotracheale Intubation zu erleichtern, die Operationsbedingungen zu verbessern und den Anästhetikabedarf zu vermindern. Sie blockieren die Impulsübertragung an der motorischen Endplatte und lähmen dadurch die quergestreifte Muskulatur. Das Bewusstsein des gelähmten Patienten bleibt erhalten. Zwei Arten von Muskelrelaxanzien werden unterschieden: depolarisierende Muskelrelaxanzien (Succinylcholin) und nichtdepolarisierende (ND-)Muskelrelaxanzien (alle anderen). Nur die ND-Muskelrelaxanzien können antagonisiert werden. Der Relaxierungsgrad, die Erholung von der Blockade und die Wirkung der Antagonisten können zuverlässig mit Nervenstimulatoren kontrolliert werden.

11.1 Neuromuskuläre Übertragung

Muskeln können sich nur kontrahieren, wenn ein elektrischer Impuls vom motorischen Nerv auf die Muskelfasern übertragen wird. Die Erregung wird nur an einer speziellen neuromuskulären Schalt- oder Verbindungsstelle übertragen, der *Synapse*, die beim Muskel als **motorische Endplatte** bezeichnet wird. Überträgerstoff an der Endplatte ist das Acetylcholin (► Kap. 2).

11.2 Neuromuskuläre Blockade

Muskelrelaxanzien blockieren die Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte. Dadurch tritt eine reversible schlaaffe Lähmung der Skelettmuskulatur ein, die je nach Art der verwendeten Substanz, unterschiedlich lange anhält. Das *Bewusstsein* wird aber durch die Muskelrelaxanzien nicht ausgeschaltet, sondern bleibt vollständig erhalten.

Aufgrund des Wirkmechanismus lassen sich zwei Gruppen von Muskelrelaxanzien unterscheiden:

- nichtdepolarisierende Relaxanzien (ND-Relaxanzien),
- depolarisierende Relaxanzien.

Je nach Art der Blockade werden folgende Blockarten unterschieden:

- Nichtdepolarisationsblock,
- Depolarisationsblock (Phase-I-Block),
- Dualblock (Phase-II-Block).

Die Wirkungen der Muskelrelaxanzien beschränken sich *nicht* auf die motorische Endplatte. Es treten vielmehr auch unerwünschte Wirkungen an anderen Organen auf, die jeder kennen muss, der diese Substanzen klinisch einsetzt.

■ Tab. 11.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Freiname	Handelsname
Mivacurium	Mivacron
Cisatracurium	Nimbex
Atracurium	Tracrium
Vecuronium	Norcuron
Rocuronium	Esmeron
Pancuronium	Pancuronium

11.2.1 Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

Die ND-Muskelrelaxanzien stabilisieren die postsynaptische Membran. Nach Zufuhr mit dem Blutstrom besetzen sie den cholinergen Rezeptor, ohne dass ein Aktionspotenzial ausgelöst wird. Trifft nun das aus den Nervenendigungen freigesetzte Acetylcholin am cholinergen Rezeptor ein, so ist dieser bereits durch das nichtdepolarisierende Relaxans besetzt. Acetylcholin kann nicht mehr wirksam werden. Es liegt eine sog. *kompetitive Blockade* vor, da Muskelrelaxans und Acetylcholin um den postsynaptischen Rezeptor „konkurrieren“. In ■ Tab. 11.1 sind die wichtigsten, klinisch gebräuchlichen, nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien aufgeführt.

Die blockierende Wirkung der nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien kann antagonisiert werden, die von Succinylcholin dagegen nicht.

11.2.2 Depolarisierende Muskelrelaxanzien (Succinylcholin)

Depolarisierende Muskelrelaxanzien bewirken primär einen Phase-I-Block, unter bestimmten Bedingungen auch einen Phase-II-Block. Klinisch wird nur eine einzige depolarisierende Substanz eingesetzt: das **Succinylcholin** (Suxamethonium = Succinylbischolin).

■ Phase-I-Block

Hierbei können zwei Wirkungen unterschieden werden: Zunächst reagiert Succinylcholin – wie Acetylcholin – mit dem Rezeptor und depolarisiert die postsynaptische Membran, sodass sich eine Erregung ausbreitet. Klinisch ist diese Wirkung erkennbar an *Faszikulationen*. Das sind unkoordinierte Muskelkontraktionen, die sehr heftig sein können. Nach der Depolarisation befindet sich das Relaxans noch eine Zeit lang am Rezeptor, weil es nicht so schnell

abgebaut wird wie Acetylcholin. Dadurch wird die Depolarisation der Membran noch eine gewisse Zeit aufrechterhalten. Während dieser Zeit ist die Membran unerregbar! Der gesamte Vorgang wird als *Phase-I-Block* oder *Depolarisationsblock* bezeichnet.

➤ **Der Phase-I-Block kann *nicht* durch Medikamente (Anticholinesterasen) aufgehoben werden.**

■ ■ Phase-II-Block

Hohe Einzeldosen (>2 mg/kgKG), wiederholte Nachinjektionen oder die kontinuierliche Infusion von Succinylcholin kann die blockierenden Eigenschaften verändern. Die Membran muss immer weniger depolarisiert werden, um eine ausgeprägte und lang anhaltende Blockierung der motorischen Endplatte zu erreichen. Schließlich tritt die Blockade auch ohne Depolarisation auf, obwohl keine kompetitive Wirkung (wie bei den nichtdepolarisierenden Relaxanzien) nachweisbar ist. Dieser Vorgang wird als *Phase-II-Block* oder *Dual-Block* bezeichnet. Im Gegensatz zum Phase-I-Block lässt sich der Phase-II-Block durch *Cholinesterasehemmer* (z. B. 0,1–0,2 mg Edrophonium) antagonisieren.

11.2.3 Charakterisierung von Muskelrelaxanzien

Die neuromuskuläre Wirkstärke und der Verlauf der neuromuskulären Blockade von Muskelrelaxanzien werden für die klinische und wissenschaftliche Beurteilung und aus Gründen der Vergleichbarkeit in folgender Weise charakterisiert:

■ ED₉₅

Dies ist die Dosis eines Muskelrelaxans, die zu einer 95%igen neuromuskulären Blockade führt. Sie wird in mg/kg KG oder in µg/kg KG angegeben.

■ Intubationsdosis

Dies ist die Dosis, die für eine endotracheale Intubation erforderlich ist, ohne dass der Patient dabei hustet oder mit Abwehrbewegungen reagiert. Sie entspricht meist der 2-fachen ED₉₅.

■ Klinische Wirkdauer, DUR₂₅

Dies ist die Zeit von der Injektion des Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 25% des Ausgangswerts. Während dieses Zeitraums besteht für die meisten Eingriffe eine ausreichende neuromuskuläre Blockade.

■ Gesamtwirkdauer, DUR₉₅

Zeit zwischen der Injektion des Muskelrelaxans bis zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 95% des

Ausgangswerts. Sie beträgt im Allgemeinen das 2-fache der DUR₂₅. Nach dieser Zeit kann der Patient in der Regel extubiert werden.

■ Erholungsindex („recovery index“, RI)

Dies ist die Zeit zwischen 25- und 75%iger Erholung der neuromuskulären Blockade.

➤ **Höhere Dosen eines Muskelrelaxans verkürzen zwar die Anschlagzeit, verlängern aber auch die Wirkdauer.**

11.3 Pharmakologie der nichtdepolarisierenden Relaxanzien

11.3.1 Chemische Struktur von ND-Relaxanzien

Nach der chemischen Struktur können zwei Gruppen gebräuchlicher Muskelrelaxanzien unterschieden werden:

- Aminosteroide: Pancuronium, Vecuronium, Rocuronium und
- Benzylisochinoline: Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium.

11.3.2 Klassifikation nach der Wirkdauer

Die Wirkdauer eines ND-Relaxans hängt v. a. vom Metabolismus und vom Eliminationsweg ab. Je nach Wirkdauer, DUR₂₅, werden folgende Substanzen unterschieden:

- kurz wirkende ND-Relaxanzien (DUR₂₅ <20 min): Mivacurium,
- mittellang wirkende ND-Relaxanzien (DUR₂₅ 20–50 min): Vecuronium, Rocuronium, Atracurium, Cisatracurium,
- lang wirkende ND-Relaxanzien (DUR₂₅ >50 min): Pancuronium.

11.3.3 Lähmung der Muskulatur

Nach der Injektion eines nichtdepolarisierenden Muskelrelaxans tritt zunächst eine Muskelschwäche auf, schließlich werden die Muskeln vollkommen schlaff und sind motorisch nicht mehr erregbar. Die Zeit von der Injektion des Relaxans bis zum Eintritt der kompletten Muskellähmung wird als **Anschlagzeit** bezeichnet.

Zuerst werden die kleinen schnellen Muskeln von Augen, Fingern, Zehen, Kiefer und Ohren relaxiert. Es folgen die Muskeln von Extremitäten, Hals und Stamm. Schließlich werden die Interkostalmuskeln und zuletzt das Zwerchfell gelähmt.

➤ **Wegen der Lähmung der Atemmuskulatur müssen relaxierte Patienten immer kontrolliert beatmet werden!**

■ ■ Wirkung auf die Atemmuskulatur

Klinisch von besonderer Bedeutung ist der Verlauf der Blockade bei den Muskeln, die an der Atemfunktion beteiligt sind. So werden die Muskeln der Atemwege einschließlich des Larynx, Kiefergelenks und des Zwerchfells früher relaxiert als der bei der Nervenstimulation häufig eingesetzte M. adductor pollicis („Daumenheranzieher“) (► Abschn. 11.5.2). Auch hält die Lähmung dieser Muskeln kürzer an. Hieraus folgt, dass der Patient früher intubiert werden kann als nach der Zuckungsreaktion am Daumen zu erwarten wäre und weiterhin, dass in der Erholungsphase die Rückkehr der Zuckungsreaktion am Daumen als sicheres Zeichen einer ausreichenden Funktion der Atemmuskulatur gewertet werden kann.

11.3.4 Zentrale Wirkungen

Nichtdepolarisierende und depolarisierende Muskelrelaxanzien haben keine klinisch nachweisbaren Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, weil sie die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Darum müssen alle Anwender beachten: Muskelrelaxanzien stimulieren oder dämpfen das Gehirn nicht, sie wirken auch nicht analgetisch. Ihr einziger Wert für die Anästhesie besteht in der (peripheren) muskel-lähmenden Wirkung.

11.3.5 Wirkung auf das autonome Nervensystem

Die Rezeptoren der autonomen Ganglien haben eine gewisse Ähnlichkeit mit denen der motorischen Endplatte: auch hier ist *Acetylcholin* der Überträgerstoff. Aus diesem Grund können die nichtdepolarisierenden Relaxanzien in unterschiedlichem Ausmaß auf die autonomen Ganglien einwirken und kardiovaskuläre Reaktionen hervorrufen.

11.3.6 Histaminfreisetzung

Vor allem die Benzylisochinoline, wie z. B. Atracurium, können in klinischen Dosen Histamin freisetzen. Die Folgen sind:

- Blutdruckabfall,
- Tachykardie,
- Bronchokonstriktion,
- Erythem (besonders im Gesicht und am oberen Stamm),
- Anstieg von Kalium und Katecholaminen im Blut.

Durch *langsame* (!) Injektion kann die Histaminfreisetzung vermindert werden.

Die Aminosterioide setzen erst in exzessiv hohen Dosen Histamin frei.

11.3.7 Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Alle klinisch gebräuchlichen ND-Relaxanzien (mit Ausnahme von Vecuronium), haben kardiovaskuläre Nebenwirkungen. Diese Wirkungen entstehen durch die zuvor beschriebenen Einflüsse auf das autonome Nervensystem und/oder durch Histaminfreisetzung. Beobachtet werden v. a. Tachykardien, Arrhythmien und Blutdruckabfall.

11.3.8 Wirkung von Anästhetika

Die volatilen Inhalationsanästhetika verstärken dosisabhängig die Blockade der ND-Relaxanzien – und zwar unabhängig von der Narkosedauer. Es werden also geringere Dosen Muskelrelaxans für die gleiche Wirkintensität benötigt. Am wenigsten beeinflussen die Lachgas-Barbiturat-Opiat-Narkose und die TIVA den Relaxanzienbedarf.

■ ■ Hypothermie

Die neuromuskuläre Blockade von ND-Muskelrelaxanzien wird durch Unterkühlung verlängert. Ursachen sind ein verminderter Metabolismus und bei Atracurium die verzögerte renale und biliäre Ausscheidung. Hypothermie vermindert selbst die Nervenleitgeschwindigkeit und bei tiefen Temperaturen (<32°C) auch die Stärke der Muskelkontraktion.

■ ■ Alter

Kinder benötigen eine höhere Relaxanzien-dosis (bezogen auf kg Körpergewicht) als Erwachsene. Patienten über 60 Jahre eliminieren ND-Muskelrelaxanzien nicht in gleichem Maße wie jüngere Patienten, darum sollten sie niedrigere Repetitionsdosen erhalten.

11.4 Klinisch wichtige ND-Relaxanzien

11.4.1 Atracurium

Atracurium (Tracrium und Generika) ist ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans von mittellanger Wirkdauer. Das Besondere an dieser Substanz ist ihr Abbau: im Gegensatz zu den anderen ND-Relaxanzien wird Atracurium chemisch (d. h. *nicht* durch Enzyme) abgebaut, und zwar auf zwei Wegen:

1. durch spontanen Zerfall (= Hofmann-Elimination) und

■ **Tab. 11.2** Pharmakodynamik gebräuchlicher ND-Muskelrelaxanzien

	Mivacurium	Rocuronium	Vecuronium	Cisatracurium	Atracurium
ED ₉₅ mg/kg KG	0,08	0,3	0,05	0,05	0,25
Intubationsdosis (2-mal ED ₉₅)	0,2–0,25	0,6	0,08–0,1	0,15–0,2	0,5–0,6
Relaxierungs-dosis (mg/kgKG) ^a	0,08–0,1	0,15–0,3	0,03–0,05	0,04–0,05	0,15–0,3
Anschlagzeit, min (nach 2-mal ED ₉₅)	3,3 ± 1	1,8 ± 0,5	2,4 ± 0,7	5 ± 1	2 ± 0,8
Klinische Wirkdauer (DUR ₂₅ bei 2-mal ED ₉₅)	17 ± 3	41 ± 7	35 ± 5	45 ± 9	39 ± 6
Erholungsindex, min, (2-mal ED ₉₅)	7 ± 2	17 ± 5	14 ± 5	13 ± 2	12 ± 5

^a niedrige Dosis, wenn volatile Anästhetika verwendet werden.

2. durch Esterspaltung, die unabhängig vom Enzym Pseudocholinesterase erfolgt.

Die Halbwertszeit dieser Prozesse beträgt ca. 20 min. Hieraus ergeben sich folgende **Vorteile**:

- Abbau unabhängig von der Leber- und Nierenfunktion und von der Aktivität des Enzyms Pseudocholinesterase,
- keine Kumulation bei wiederholten Dosen oder kontinuierlicher Infusion.

■ ■ Kardiovaskuläre Wirkungen

Atracurium beeinflusst den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz meist nicht wesentlich. Gelegentlich wird bei Patienten, die nicht mit einem Vagolytikum prämediziert wurden, eine Bradykardie beobachtet. Höhere Dosen können einen vorübergehenden Blutdruckabfall sowie eine Tachykardie hervorrufen, vermutlich bedingt durch Histaminfreisetzung.

Höhere Dosen (ab ca. 0,6 mg/kgKG) und rasche Injektion können Histamin freisetzen; ein unerwünschter Effekt, der allerdings nicht immunologisch bedingt ist. Mögliche Zeichen sind: vorübergehender Blutdruckabfall, lokale oder generalisierte Hautrötung, Bronchospasmus und angio-neurotisches Ödem.

■ ■ Dosierung, Wirkungseintritt und Wirkdauer

Nach Injektion einer Intubationsdosis von 0,6 mg/kgKG werden innerhalb von ca. 3 min gute Intubationsbedingungen erreicht. Die chirurgisch nutzbare Wirkdauer (DUR₂₅) beträgt etwa 45 min (■ Tab. 11.2).

Nach Injektion von 0,3 mg/kgKG beträgt die Anschlagzeit ca. 3,4 min, die chirurgisch nutzbare Relaxationsdauer ca. 28 min. DUR₉₅ nach 0,3–0,4 mg/kgKG: 50–70 min, nach 0,2 mg/kgKG: 45–60 min.

Die Substanz kann auch kontinuierlich infundiert werden, z. B. nach anfänglicher Intubationsdosis von 0,5 mg/kgKG als konstante Infusion von 6–8 µg/kgKG/min bzw.

einer variablen, mit Hilfe eines Relaxometers (z. B. Train-of-four) ermittelten Dosierung. Eine relaxometrische Überwachung wird empfohlen, damit die Substanz variabel dosiert und ein Relaxanzienüberhang vermieden werden kann.

■ ■ Antagonisierung

Atracurium kann mit Cholinesterasehemmern (Neostigmin, Pyridostigmin) antagonisiert werden, jedoch nicht mit Sugammadex. Dosierung der Antagonisten (► Abschn. 11.4.6).

■ ■ Aufbewahrung

Um die muskelrelaxierende Wirkung von Atracurium zu erhalten, muss die Substanz – bis direkt vor Gebrauch – bei 4–5°C im Kühlschrank aufbewahrt werden.

11.4.2 Cisatracurium

Cisatracurium (Nimbex) ist ebenfalls ein ND-Relaxans mit Benzylisocholinstruktur. Abbau und Elimination entsprechen der von Atracurium (► Abschn. 11.4.1). Die Substanz Cisatracurium liegt wie Atracurium als gebrauchsfertige Lösung vor.

■ ■ Wirkstärke

Cisatracurium ist etwa 5-fach stärker muskelrelaxierend wirksam als Atracurium. Für eine muskelrelaxierende Wirkung sind 0,05 mg/kgKG erforderlich, für die endotracheale Intubation 0,1 mg/kgKG.

■ ■ Dosierung, Anschlagzeit und Wirkdauer

■ Tab. 11.2

■ ■ Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind sehr selten, v. a. weil Cisatracurium wesentlich weniger Histamin freisetzt als Atracurium. Entsprechend werden auch seltener Hautreaktionen nach der Injektion von Cisatracurium beobachtet.

■ ■ Inaktivierung

Cisatracurium wird wie Atracurium organunabhängig durch Hofmann-Elimination und Esterspaltung abgebaut.

Klinische Anwendung und Bewertung

Cisatracurium ist aufgrund seiner mittellangen Wirkungsdauer für alle Eingriffe mit einer Mindestdauer von 30–45 min geeignet.

Bei **älteren Patienten** setzt die Wirkung von Cisatracurium etwas langsamer ein, die Wirkdauer scheint jedoch nicht verlängert zu werden.

■ ■ Vorteile gegenüber Atracurium

Als wesentliche Vorteile von Cisatracurium gegenüber Atracurium werden zwei Eigenschaften angesehen:

- kaum Histaminfreisetzung, langsame Injektion nicht erforderlich,
- weniger Laudanosinbildung (klinisch nicht von Bedeutung).

■ ■ Vor- und Nachteile gegenüber anderen ND-Muskelrelaxanzien

Im Gegensatz zu den anderen ND-Muskelrelaxanzien – mit Ausnahme von Atracurium – kumuliert Cisatracurium nicht und wird zudem organunabhängig eliminiert. Nachteilig ist sein um 1–2 min langsamerer Wirkungseintritt.

11.4.3 Mivacurium

Mivacurium ist ein kurz wirkendes, nichtdepolarisierendes Benzylisocholinin-Muskelrelaxans, das als fertige Injektionslösung vorliegt. Die effektive Wirkdauer von Mivacurium ist etwa $\frac{1}{2}$ bis $\frac{1}{3}$ so lang wie die von Atracurium und Vecuronium, aber 2- bis 3-mal länger als die von Succinylcholin. Die Substanz wird durch das Enzym *Plasmacholinesterase* hydrolysiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3–6 min. Bei eingeschränkter Aktivität der Plasmacholinesterase ist die Wirkung von Mivacurium verlängert.

➤ **Mivacurium ist das am kürzesten wirkende ND-Muskelrelaxans, jedoch schwanken Anschlagzeit und Relaxierungsgrad individuell erheblich. Daher ist Mivacurium nicht für die „Blitzintubation“ geeignet!**

■ ■ Dosierung, Anschlagzeit und Wirkdauer

■ Tab. 11.2

■ ■ Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall und Tachykardie beruhen auf (chemisch bedingter) Histaminfreisetzung (► unten).

■ ■ Plasma- oder Pseudocholinesterase (PChE)

Das als Plasma- oder Pseudocholinesterase bezeichnete Enzym kommt in Plasma, Herz, ZNS, Leber, Niere und Pankreas vor und ist nicht identisch mit der strukturgebundenen Acetylcholinesterase (AChE) an den Nervenendigungen (z. B. der motorischen Endplatte) und im Erythrozyten. Bei eingeschränkter Plasmacholinesteraseaktivität ist die Wirkung von Mivacurium erheblich verlängert.

Für die verminderte Aktivität kommen v. a. zwei Mechanismen in Frage:

- genetisch bedingte atypische Plasmacholinesterase,
- Leberinsuffizienz.

Wie bei Succinylcholin kann die Erholung von der Blockade durch Zufuhr von **Butyrylcholinesterase** beschleunigt werden. Es wird aber empfohlen, den Block nicht zu antagonisieren, sondern die Spontanerholung, unter kontrollierter Beatmung, abzuwarten.

■ ■ Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz

Bei Leberinsuffizienz ist die Clearance von Mivacurium vermindert, die terminale Eliminationshalbwertszeit nimmt zu, vermutlich bedingt durch eine Abnahme der Plasmacholinesteraseaktivität und eine Zunahme des Verteilungsvolumens.

Bei **Leberinsuffizienz** sind die Wirkdauer von Mivacurium auf ca. 60 min und der Erholungsindex um das 3-fache verlängert. Ob die Wirkung bei **Niereninsuffizienz** verlängert wird, ist fraglich.

■ ■ Histaminfreisetzung

Besonders bei Anwendung der Intubationsdosis von 0,2–0,25 mg/kgKG wird häufig Histamin ausgeschüttet, erkennbar als Hauterythem, oft im Bereich der Injektionsvene, und als vorübergehender Blutdruckabfall. Bei Dosen von <0,2 mg/kgKG sind die kardiovaskulären Reaktionen dagegen meist gering. Durch langsame Injektion über einen Zeitraum von 60–75 s oder durch fraktionierte Bolusinjektion kann das Ausmaß der Histaminausschüttung meist vermindert werden. Wirksamer als die empfohlenen Injektionstechniken ist die Prämedikation mit H_1 -/ H_2 -Rezeptorantagonisten.

Klinische Anwendung

Die Wirkdauer von Mivacurium liegt zwischen der von Succinylcholin und den mittellang wirkenden ND-Muskelrelaxanzien. Wegen seiner kurzen Wirkdauer ist Mivacurium in erster Linie für kurze Eingriffe (ca. 15–60 min) und für ambulante Operationen geeignet, während bei längeren Operationen die mittellang wirkenden Substanzen vorgezogen werden sollten. Geeignet ist Mivacurium aufgrund seiner kurzen Spontanerholungszeit auch, wenn

11.4 · Klinisch wichtige ND-Relaxanzien

die neuromuskuläre Blockade nicht durch Cholinesterasehemmer antagonisiert werden soll. Dagegen sollte Mivacurium nicht kurz vor OP-Ende für die Relaxierung eingesetzt werden, wenn vorher langwirkende ND-Relaxanzien verwendet wurden.

Mivacurium kann in Form von Boli oder als kontinuierliche Infusion zugeführt werden.

i Dosierung von Mivacurium

- Intubationsdosis: 0,2–0,25 mg/kgKG
- Nachinjektionen: 0,1 mg/kgKG

■ Kontinuierliche Infusion

Die Dosierung beträgt für die TIVA 6–8 µg/kgKG/min und für die Inhalationsanästhesie 4–5 µg/kgKG/min. Es wird empfohlen, mit der kontinuierlichen Infusion erst ca. 20–30 min nach der Intubationsdosis zu beginnen bzw. zunächst Zeichen der Spontanerholung von dieser Dosis abzuwarten, um den Dosisbedarf besser einschätzen zu können. Zu Beginn kann eine hohe Dosis, z. B. 10 µg/kgKG/min zugeführt und dann nach Effekt titriert werden. Auch hierbei muss mit großer interindividueller Variabilität gerechnet werden.

Die Erholung von der neuromuskulären Blockade verläuft nach kontinuierlicher Infusion etwa doppelt so schnell wie nach Infusion von Atracurium oder Vecuronium und unterscheidet sich nicht wesentlich von der nach einer Bolusinjektion.

In **Tab. 11.3** sind die Erholungszeiten von Mivacurium nach kontinuierlicher Infusion im Vergleich mit denen anderer Muskelrelaxanzien zusammengestellt.

➤ Bei der kontinuierlichen Infusion von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien wird eine relaxometrische Überwachung dringend empfohlen!

■ Antagonisierung

Aufgrund der raschen Spontanerholung von der neuromuskulären Blockade empfehlen einige Autoren, Mivacurium nicht zu antagonisieren. Wird allerdings die 90- bis 95%ige Blockade bis zum Operationsende aufrechterhalten, muss mit einer Spontanerholungszeit von 20 min gerechnet werden. In dieser Situation kann Mivacurium ohne wesentliche Komplikationen mit Neostigmin (0,04 mg/kgKG) antagonisiert werden, sofern mit dem TOF bereits eine Zuckungsreaktion auslösbar ist.

11.4.4 Rocuronium

Rocuronium (Esmeron) ist ein mittellang wirkendes nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans. Besonderheit: kürzeste Anschlagzeit aller verfügbaren ND-Relaxanzien.

Tab. 11.3 Infusionsraten und Erholungszeiten verschiedener Muskelrelaxanzien

Muskelrelaxans	Infusionsrate [µg/kgKG/min]	Erholungszeit 5–95% [min]	Erholungszeit 25–75% [min]
Mivacurium	6–8	14	7
Atracurium	6–8	25	11
Vecuronium	1–2	30	14
Rocuronium	10–11	30	14

Nach ca. 60–90 s werden mit 0,6–1 mg/kgKG Rocuronium Intubationsbedingungen erreicht, die etwa denen einer Intubationsdosis von Succinylcholin entsprechen (zum Vergleich: mit Pancuronium, Vecuronium und Atracurium tritt eine Vollrelaxierung erst nach 3–4 min ein).

➤ Rocuronium kann als Mittel der Wahl anstelle von Succinylcholin für die endotracheale Intubation bei der Ileuseinleitung eingesetzt werden. Wenn erforderlich kann die Substanz zu jedem Zeitpunkt mit Sugammadex antagonisiert werden.

Wirkdauer, Erholungszeit und Pharmakokinetik von Rocuronium entsprechen im Wesentlichen der von Vecuronium (**Tab. 11.2**). Wie bei den anderen „mittellang“ wirkenden ND-Relaxanzien muss auch bei Rocuronium mit einem hohen Prozentsatz von **neuromuskulären Restblockaden** (TOF <0,9) gerechnet werden. Die kardiovaskulären Wirkungen sind gering, jedoch kann ab Dosen von 0,6 mg/kgKG ein Anstieg der Herzfrequenz auftreten. Bei Nierenversagen soll die Wirkung klinischer Dosen (0,6 mg/kgKG) nicht verlängert sein, weil die Substanz hauptsächlich in der Leber metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird.

i Dosierung von Rocuronium

- Intubationsdosis: 0,6–1 mg/kgKG
- Chirurgische Relaxationsdosis: 0,3–0,6 mg/kgKG
- Nachinjektionen: 0,1–0,2 mg/kgKG

11.4.5 Vecuronium

Vecuroniumbromid (Norcuron und Generika) ist ein nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans von mittellanger Wirkdauer. Besonderheiten gegenüber den anderen ND-Relaxanzien sind:

- wirkt nicht auf autonome Ganglien und muskarinartige postganglionäre Rezeptoren,
- besitzt keine kardiovaskulären Nebenwirkungen,

- setzt kein Histamin frei,
- kumuliert nicht nach wiederholter Injektion von Erhaltungsdosen.

Dosierung und Wirkdauer: **■ Tab. 11.2**

Die Substanz wird v. a. über die Galle ausgeschieden. Daher sind bei Patienten mit Leber- und Gallenwegserkrankungen möglicherweise geringere Dosen erforderlich.

Vecuronium kann mit *Cholinesterasehemmern* oder mit *Sugammadex* antagonisiert werden.

11.4.6 Pancuronium

Pancuronium ist ein langwirkendes Muskelrelaxans vom nichtdepolarisierenden Typ.

Klinische Anwendung

Pancuronium wird wegen seiner schlechten Steuerbarkeit und sehr langen Wirkdauer nur noch selten eingesetzt, am ehesten für sehr lange Eingriffe mit geplanter postoperativer Nachbeatmung. Für die endotracheale Intubation sollte die Substanz nicht verwendet werden.

■ ■ Kontraindikationen

Allergie (auch gegen Brom).

■ ■ Nebenwirkungen

- Tachykardie,
- Blutdruckanstieg (selten),
- verlängerte Blockade,
- gesteigerte Speichelsekretion,
- Bronchospasmus (sehr selten).

11.5 Klinische Anwendung von ND-Relaxanzien

11.5.1 Grundsätze und Prinzipien

■ ■ Dosierung

Nichtdepolarisierende Relaxanzien werden, je nach erforderlichem Relaxierungsgrad, anfangs hoch dosiert. Nachinjektionen erfolgen mit $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{5}$ der Anfangsdosis, um eine Anhäufung (Kumulation) der Substanz und verlängerte Wirkung zu vermeiden. Es sollte erst nachinjiziert werden, wenn eine gewisse Rückkehr der Muskelfunktion (mit dem Nervenstimulator überprüfen!) zu beobachten ist.

Die Dosierung sollte so niedrig wie möglich gewählt werden, um eine für die Operation ausreichende Relaxierung zu erlangen. Hierzu muss der Anwender mit der Operation vertraut sein und wissen, welcher Relaxierungsgrad

für den jeweiligen Eingriff erforderlich ist. Gut relaxiert sein muss der Patient, z. B., beim Öffnen und Verschließen des Peritoneums.

■ ■ Atemlähmung beachten

Die Lähmung der Atemmuskulatur ist die gefährlichste Nebenwirkung aller Muskelrelaxanzien. Sie tritt bei den klinisch verwendeten Dosen unweigerlich auf. Daher müssen alle relaxierten Patienten beatmet werden.

Praktische Hinweise

- Keine Anwendung von Relaxanzien durch den Unerfahrenen.
- Vor der Anwendung Intubations- und Beatmungszubehör bereitstellen.
- Keine nichtdepolarisierenden Relaxanzien zur Intubation bei zu erwartenden oder bekannten Intubationsschwierigkeiten einsetzen.
- Bei Misslingen der Intubation nicht kopflos reagieren, sondern über Maske oder Larynxmaske beatmen, bis die Wirkung abgeklungen ist (Einzelheiten: ► Kap. 8).

■ ■ Relaxierungsgrad beurteilen

Ob ein Patient ausreichend für den Eingriff relaxiert bzw. am Ende der Operation noch anrelaxiert ist, wird häufig anhand klinischer Zeichen beurteilt. Hierzu gehören:

- *intraoperativ*: Rückkehr von Spontanbewegungen und Bauchpressen,
- *postoperativ*: Stärke des Händedrucks, Kopf heben und halten, Augen öffnen und fixieren.

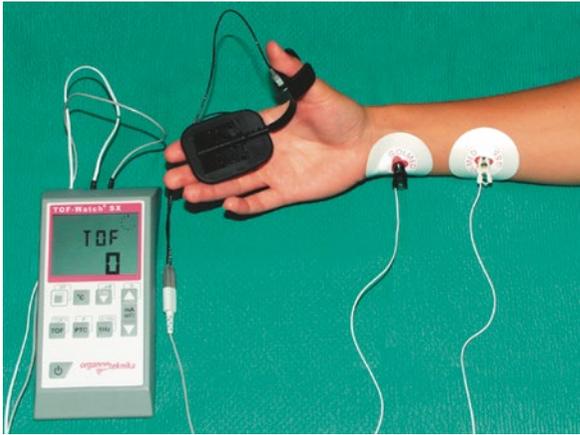
Allerdings sind v. a. die postoperativen Zeichen keine zuverlässigen Parameter. Mit einem Nervenstimulator kann dagegen der Relaxierungsgrad objektiv gemessen werden (► Abschn. 11.5.2).

11.5.2 Überwachung mit Nervenstimulatoren

Die Nervenstimulation ist der klinischen Beurteilung des Relaxierungsgrades überlegen. Hiermit können intraoperativ die erforderlichen Relaxansdosen ermittelt und postoperativ neuromuskuläre Restblockaden sicher erkannt werden.

➤ **Die Nervenstimulation ist das Verfahren der Wahl zur Überwachung der Muskelrelaxierung!**

Um den Relaxierungsgrad zu beurteilen, wird meist ein peripherer Nerv, z. B. der N. ulnaris am Handgelenk, elektrisch stimuliert und dabei die Kontraktion der Finger beobachtet. Die Reizung des Nerven erfolgt über Hautelektroden mit Hilfe eines Stimulators, der Einzelreize in niedrigerer



■ **Abb. 11.1** Nervenstimulator TOF-Watch SX für die Überwachung der muskulären Blockade nach der Train-of-four-Methode (Einzelreize in Viererreihe). Die Elektroden sind über dem N. ulnaris angebracht; registriert wird die Zuckungsreaktion des Daumens

Frequenz (z. B. 0,1 Hz) oder tetanische Reize (z. B. 50 Hz) aussendet. Hierdurch kann Folgendes festgestellt werden:

- Grad der Relaxierung,
- Art des neuromuskulären Blocks (Depolarisations- oder Nichtdepolarisationsblock).

Muskelrelaxanzien vermindern den Ausschlag der Muskelzuckung (Amplitude) und die Spannungsentwicklung des Muskels. Diese Effekte können durch klinische Beobachtung der Muskelzuckung eingeschätzt werden.

Erst wenn mehr als 70% der motorischen Endplatten durch ein Muskelrelaxans besetzt sind, nimmt die Zuckungsamplitude des stimulierten Muskels ab. Bei einer Blockierung von mehr als 90% der Rezeptoren tritt keine Zuckungsreaktion mehr auf, d. h. es liegt eine vollständige Muskellähmung vor.

Geringere Grade einer neuromuskulären Blockade können durch Einzelreize mit niedriger Frequenz nicht festgestellt werden, vielmehr ist hierfür ein stärkerer und länger dauernder Reiz (z. B. ein tetanischer Reiz von 5 s Dauer) erforderlich. Tetanische Reize sind jedoch schmerzhaft und können daher nur bei *narkotisierten* Patienten angewandt werden. Darum wird in der Regel eine Einzelreizung in Viererreihe („Train-of-four“) durchgeführt (■ **Abb. 11.1**).

Train-of-four (TOF)

Beim „Train-of-four“ handelt es sich um eine Serie von 4 Einzelreizen, die im Abstand von 0,5 s, also mit einer Frequenz von 2 Hz bzw. 4 Stimulationen in 2 s, angewandt werden. Das Verfahren ermöglicht eine semiquantitative Einschätzung der neuromuskulären Blockade, ist nicht schmerzhaft und erfordert keine Bestimmung von Kontrollwerten vor Injektion des Muskelrelaxans.

Ohne neuromuskuläre Blockade sind bei der Reizung in Viererreihe alle Zuckungsamplituden gleich hoch. Unter der Einwirkung von Muskelrelaxanzien nimmt die Amplitude je nach Ausmaß der Blockade ab. Allerdings müssen ca. 70% der Rezeptoren blockiert sein, bevor die Zuckungsamplitude sich ändert. Bei dem Test ist die Amplitude der 4. Zuckung stärker vermindert als die der anderen 3 Zuckungen. Klinisch gilt:

- **Werden beim TOF nur noch 1–2 Zuckungen auf 4 Einzelreize wahrgenommen, entspricht dies einem Block von 90–95%. Diese Blockade reicht für die meisten operativen Eingriffe aus.**

■ ■ Überwachung der neuromuskulären Erholung

Das Abklingen der ND-Relaxanswirkung wird ebenfalls mit dem Nervenstimulator gemessen. Hierfür wird die **Train-Of-Four-Ratio** (TOFR) bzw. der **Vierersequenzquotient** gebildet, das Verhältnis von 1. Reizantwort zur 4. Reizantwort. Die erste Zuckung jeder Serie dient als Kontrollwert für die 4. Zuckung. Das Ausmaß der Blockade ist dem Quotienten proportional und es gelten klinisch die in ▶ **Abschn. 11.5.2** aufgeführten Beziehungen.

Bei lediglich visueller oder taktile Beurteilung der TOFR wird die neuromuskuläre Erholung häufig überschätzt. Bei einer Restblockade, die einer TOFR von 0,3–0,4 entspricht, wird zwischen 4. und 1. Reaktion kein Unterschied mehr festgestellt.

Zu beachten ist, dass bereits geringe Dosen von ND-Muskelrelaxanzien zu Lidschwere und Verschwommensehen führen können, mitunter auch zu Atembeschwerden, obwohl die TOFR hierbei >0,9 beträgt.

■ ■ Depolarisationsblock

Beim Depolarisationsblock durch Succinylcholin wird die Amplitude aller 4 Zuckungen in gleichem Ausmaß reduziert, sodass mit der TOFR der Erholungsgrad von der neuromuskulären Blockade *nicht* eingeschätzt werden kann.

Phasen des Nichtdepolarisationsblock

Nach Injektion einer Intubationsdosis eines ND-Muskelrelaxans werden 3 Phasen der Muskelblockade durchlaufen: tiefe Blockade, mäßige (chirurgische) Blockade und Erholungsphase.

■ ■ Tiefe Relaxierung

Sie beginnt innerhalb von 3–6 min nach Injektion der Intubationsdosis und ist durch Reaktionslosigkeit auf einen elektrischen Stimulus gekennzeichnet. Weder TOF noch Einzelreize lösen eine Reaktion des stimulierten Muskels aus. Die Dauer dieser Phase hängt primär von der Dosis und der Art des ND-Muskelrelaxans ab, weiterhin von der individuellen Ansprechbarkeit des Patienten auf die Substanz.

■ ■ Chirurgische Relaxierung

Diese Phase beginnt, wenn die erste Reaktion auf einen TOF-Stimulus erfolgt. Im weiteren Verlauf kehren die 4 Reaktionen auf den TOF schrittweise zurück. Hierbei besteht eine enge Beziehung zwischen der Blockadetiefe und der Anzahl der Reaktionen auf den TOF. Lässt sich nur eine Zuckung auslösen, sind noch 90–95% der Rezeptoren an der motorischen Endplatte besetzt, mit Erscheinen der 4. Zuckung noch 60–85%.

- **1–2 Zuckungen nach TOF-Stimulation sind für die meisten chirurgischen Eingriffe das Zeichen einer ausreichenden Relaxierung, vorausgesetzt die Narkose ist tief genug.**

Bei flacher Narkose können in diesem Stadium allerdings Husten, Pressen oder Bewegungen auftreten, sodass eine stärkere Relaxierung erforderlich ist, wenn die Narkose nicht vertieft werden soll (das Bewusstsein und die Erinnerung müssen aber sicher ausgeschaltet sein!).

■ ■ Erholungsphase

Mit dem Wiederauftreten von 4 Zuckungsreaktionen beginnt die Erholungsphase. Meist besteht in dieser Phase eine gute Übereinstimmung zwischen TOF-Stimulationsergebnis und klinischen Zeichen:

- TOFR <0,4: Der Patient kann den Arm oder Kopf nicht heben. Das Atemzugvolumen kann normal sein, jedoch sind die Vitalkapazität und die Inspirationskraft meist noch vermindert.
- TOFR 0,6: Der Patient kann den Kopf für 3 s heben, die Vitalkapazität und Inspirationskraft sind aber häufig noch eingeschränkt.
- TOFR 0,7–0,75: Der Patient kann die Augen weit öffnen, die Zunge herausstrecken, den Kopf für mindestens 5 s heben und ausreichend Husten.
- TOFR ≥0,9: Vitalkapazität und Inspirationskraft haben sich normalisiert.

Folgendes sollte aber beachtet werden:

- **Erst ab einer TOFR von mindestens 0,9 kann eine klinisch bedeutsame Restblockade sicher ausgeschlossen werden.**

11.5.3 Relaxanzienkombinationen

Werden beim gleichen Patienten in zeitlichem Zusammenhang 2 verschiedene *nichtdepolarisierende* Relaxanzien injiziert (z. B. Rocuronium und Mivacurium), kann die Wirkung unvorhersehbar verlängert sein.

11.5.4 Interaktionen mit anderen Medikamenten

Bestimmte Pharmaka können die Wirkungen der Relaxanzien verstärken und verlängern. Klinisch wichtig sind folgende Substanzen:

- Inhalationsanästhetika,
- Bestimmte Antibiotika, z. B. Gentamycin, Streptomycin, Clindamycin,
- Antiarrhythmika: Lidocain, Procain und Chinidin,
- Magnesiumsulfat (Eklampsiebehandlung!) und Lithium (Depressions- und Maniebehandlung).

Der Anästhesist kann versuchen, die antibiotikainduzierte Blockade mit Neostigmin (Prostigmin) zu antagonisieren. Hierbei sollten nicht mehr als 5 mg/70 kgKG gegeben werden. Tritt keine Wirkung ein, wird der Patient beatmet, bis die Blockade spontan abgeklungen ist.

11.5.5 Einsatz von Muskelrelaxanzien bei bestimmten Krankheiten

Es gibt bestimmte Krankheiten, die die Intensität und Dauer der Blockade erheblich beeinflussen können; hierzu gehören:

- Myasthenia gravis,
- myasthenisches Syndrom,
- familiäre periodische Lähmung,
- nukleäre Atrophien,
- amyotrophische Lateralsklerose,
- Myotonie,
- Verbrennungskrankheit.

■ ■ Myasthenia gravis

Myasthenische Patienten reagieren auf nichtdepolarisierende Relaxanzien als ob sie bereits anrelaxiert seien. Das heißt, es besteht eine sehr große Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen, hingegen soll gegen Succinylcholin eine gewisse Resistenz bestehen.

- **Bei Myasthenia gravis sollten möglichst keine Muskelrelaxanzien verwendet werden. Stattdessen sollte versucht werden, mit Inhalationsanästhetika eine ausreichend tiefe Narkose ohne zusätzliche Muskelrelaxierung zu erreichen (Einzelheiten ▶ Kap. 4).**

Auch bei myasthenischem Syndrom, familiärer periodischer Lähmung, nukleären Atrophien und amyotrophischer Lateralsklerose sollten Muskelrelaxanzien möglichst nicht eingesetzt werden.

Tab. 11.4 Dosierung von Neostigmin (+ Atropinzusatz: 7–15 µg/kgKG) zur Antagonisierung von ND-Muskelrelaxanzien in Abhängigkeit von der Restblockade

Intensität des Blocks	TOF-Zuckungen	Lang wirkende ND-Muskelrelaxanzien	Mittellang wirkende ND-Muskelrelaxanzien	Kurz wirkende ND-Muskelrelaxanzien
Ausgeprägt	1–2	0,07 mg/kgKG	0,05–0,6 mg/kgKG	0,05 mg/kgKG
Mittelgradig	3	0,06–0,07 mg/kgKG	0,04 mg/kgKG	Keine Antagonisierung
Gering	4 mit „fading“	0,05 mg/kgKG	0,03–0,04 mg/kgKG	Keine Antagonisierung

■ ■ Myotonien

Bei diesen Erkrankungen ist die Reaktion auf nichtdepolarisierende Relaxanzien normal. Gefährlich ist hingegen die Injektion von *Succinylcholin*, weil hierdurch eine generalisierte Kontraktur der Skelettmuskulatur ausgelöst werden kann, sodass eine ausreichende Spontanatmung nicht mehr möglich ist.

■ ■ Verbrennungen

► Abschn. 11.6: „Succinylcholin“.

11.5.6 Antagonisierung von ND-Muskelrelaxanzien

Die Wirkung der nichtdepolarisierenden Relaxanzien kann mit **Cholinesterasehemmern** (Anticholinesterasen) aufgehoben werden, die von Rocuronium und Vecuronium außerdem mit Sugammadex.

Allerdings ist Folgendes zu beachten: Im Stadium der ausgeprägten Relaxierung sollte der neuromuskuläre Block auf keinen Fall mit Cholinesterasehemmern antagonisiert werden, da meist keine ausreichende Erholung erreicht wird; und selbst wenn bereits im TOF eine Zuckung auslösbar ist, kann der Block nicht immer vollständig antagonisiert werden.

➤ Ein ND-Block sollte erst dann mit Cholinesterasehemmern antagonisiert werden, wenn mindestens 2, am besten aber 3 Zuckungen durch TOF ausgelöst werden können. Dagegen kann Sugammadex praktisch zu jedem Zeitpunkt eingesetzt werden.

Cholinesterasehemmer

Anticholinesterasen hemmen das Enzym Acetylcholinesterase, sodass die aktuelle AcetylcholinKonzentration am Rezeptor erhöht wird. Allerdings wirken die Cholinesterasen nicht nur an der motorischen Endplatte, sondern auch an autonomen Ganglien, glatten Muskelzellen, exokrinen Drüsen und am Herzen. Diese Nebenwirkungen sind aber bei der Antagonisierung von Relaxanzien unerwünscht. Um die (parasymphatomimetischen) Wirkungen der

Cholinesterasehemmer zu vermindern, werden diese Substanzen immer mit *Atropin* i.v. kombiniert. Gebräuchlich sind folgende Cholinesterasehemmer:

- Neostigmin (Prostigmin),
- Pyridostigmin (Mestinon),
- Edrophonium (Tensilon).

i Antagonisierungsdosis

- 0,5–3(–5) mg Neostigmin (Prostigmin) + 1 mg Atropin
- Pyridostigmin 10–20 mg/70 kgKG + 1 mg Atropin
- Edrophonium 35–70 mg/70 kgKG + 1 mg Atropin

Die Antagonisierung muss unter EKG-Kontrolle erfolgen.

Die Dosierung der Antagonisten kann nach klinischen Zeichen (► unten) oder (besser!) mit Hilfe eines Nervenstimulators erfolgen (Einzelheiten: ► Tab. 11.4).

Die wichtigsten **Nebenwirkungen** der Antagonisten müssen beachtet werden:

- Bradykardie,
- Bronchokonstriktion,
- Sekretionssteigerung, Speichelfluss,
- Übelkeit und Erbrechen,
- Spasmen im Magen-Darm-Trakt,
- Durchfälle,
- Muskelzuckungen,
- Sehstörungen.

Sie können durch *Atropin* beseitigt werden. Diese Substanz weist jedoch ebenfalls Nebenwirkungen auf (► Kap. 2).

■ ■ Woran ist klinisch zu erkennen, dass die antagonistische Wirkung eintritt?

- Der Patient atmet befreit durch.
- Er hustet gegen den Tubus an.
- Er öffnet die Augen und kann sie offen halten.
- Er kann den Kopf anheben und halten.

■ ■ Woran ist zu erkennen, dass die Antagonisierung nicht ausreicht?

- Der Patient kann die Augen nicht richtig öffnen.
- Er bewegt sich ruckartig.
- Er atmet schaukelnd („schlingendes Schiff“).
- Der Händedruck ist matt und kraftlos.

■ ■ Warum wirken die Antagonisten nicht ausreichend, obwohl bereits 2–3 mg Neostigmin injiziert worden sind?

Hier liegen meist folgende Gründe, einzeln oder auch kombiniert, vor:

- Die neuromuskuläre Blockade ist noch zu stark, um bereits antagonisiert werden zu können (TOF weniger als 2 Zuckungen). Bei sehr ausgeprägter Blockade kann es bis zu 30 min dauern, bevor der Antagonist ausreichend wirkt. Sonst vergehen 3–20 min bis zur Rückkehr der normalen Muskelfunktion nach Injektion des Antagonisten.
- Der Antagonist hat nicht lange genug eingewirkt.
- Der Patient ist unterkühlt: Hypothermie reduziert den Relaxanzienbedarf, beeinflusst jedoch nicht den Bedarf an Neostigmin zur Antagonisierung der Blockade. Allerdings werden die Relaxanzien in Hypothermie meist *überdosiert*, sodass eine entsprechend starke Blockade vorliegt.

➤ **Succinylcholin kann durch Cholinesterasehemmer nicht antagonisiert werden. Neostigmin (Prostigmin) verstärkt den Block, ist aber beim Dualblock wirksam.**

Sugammadex (Bridion)

Mit Sugammadex kann die Wirkung von Aminosteroidrelaxanzien wie Rocuronium und Vecuronium, in geringerem Maße auch von Pancuronium, innerhalb weniger Minuten vollständig aufgehoben („reversiert“) werden, und zwar unabhängig vom Zeitpunkt der Injektion. Die Substanz wirkt nicht an der motorischen Endplatte, sondern im Plasma. Hier wird Rocuronium oder Vecuronium von Sugammadex eingehüllt, sodass die Plasmakonzentration rasch abfällt und aufgrund des hohen Konzentrationsgradienten weiteres Rocuronium von der Endplatte in das Blut gelangt und ebenfalls umhüllt wird. Eine Rückkehr der Blockade tritt nicht auf, wenn die unten empfohlenen Dosen verabreicht werden. Allerdings sollte Folgendes beachtet werden:

➤ **Toremifen, Flucloxacillin (Staphylex) und Fuzidinsäure können steroidale Muskelrelaxanzien aus ihrer Bindung mit Sugammadex verdrängen und eine Recurarisierung bewirken.**

Ebenso kann die Einkapselung einiger Kontrazeptiva und damit deren Wirkverlust nicht ausgeschlossen werden.

■ ■ Pharmakokinetik

Sugammadex wird renal eliminiert; ein hepatischer Metabolismus findet nicht statt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 100 min.

■ ■ Indikationen

■ Rapid sequence induction oder Blitzintubation

Die Wirkung von Rocuronium oder Vecuronium kann mit Sugammadex zu jedem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 2 min aufgehoben werden. Dies gilt auch für die Rocuroniumintubationsdosis von 1,2 mg/kgKG, für deren Aufhebung 16 mg/kgKG Sugammadex erforderlich sind. Die Aufhebung der Blockade verläuft rascher als die Spontanerholung von einem Succinylcholinblock. Damit ist Rocuronium eine Alternative zu Succinylcholin bei der „Ileuseinleitung“.

■ Misslingen der Maskenbeatmung und Intubation

Bei unerwartet schwierigem Atemwege oder "Can't intubate-can't ventilate-Situation" kann ein Rocuronium- oder Vecuroniumblock mit Sugammadex innerhalb sehr kurzer Zeit aufgehoben werden.

i Dosierung von Sugammadex

- Mindestdosis 2 mg/kgKG, um ein Wiederauftreten der neuromuskulären Blockade zu vermeiden
- Zügige i.v.-Bolusinjektion innerhalb von 10 s
- 2 mg/kgKG i.v., wenn die Spontanerholung nach Rocuronium- oder Vecuroniumblockade mindestens T2 erreicht hat. Mittlere Dauer bis TOFR 0,9 nach Rocuronium: ca. 2 min (Bereich 0,7–6,4)
- 4 mg/kgKG i.v., wenn die Spontanerholung mindestens 1–2 PTC („post tetanic counts“) erreicht hat. Mittlere Dauer bis TOFR 0,9: ca. 3 min (Bereich: 1,2–16,1 min)
- 4 mg/kgKG, wenn Rocuronium kontinuierlich infundiert worden ist (TOFR 0,9 nach ca. 1,3 min)
- 16 mg/kgKG i.v. für die sofortige Aufhebung der Rocuroniumblockade; mittlere Erholungsdauer bis auf TOFR 0,9: Median: 1,5 min (Bereich: 0,5–14,3 min)

■ ■ Wartezeit vor erneuter Zufuhr von Rocuronium

Die Wartezeit vor einer erneuten Zufuhr von Rocuronium oder Vecuronium nach Aufhebung der Blockade mit Sugammadex sollte laut Empfehlung des Herstellers 24 h betragen. Wenn vor Ablauf dieser Zeit eine Blockade erforderlich ist, sollte ein nichtsteroidales ND-Relaxans, z. B. Atracurium eingesetzt werden.

Da die Eliminationshalbwertszeit von Sugammadex 100 min beträgt, ist 200–300 min nach Sugammadex erneut injiziertes Rocuronium wieder wirksam – laut Herstellerempfehlung ist dieses Vorgehen aber nicht empfehlenswert.

■ ■ Nebenwirkungen

Im Gegensatz zu Neostigmin, treten unter Sugammadex keine kardiovaskulären, pulmonalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen auf, weil die Freisetzung und der Metabolismus von Acetylcholin nicht beeinflusst werden.

Typische Nebenwirkungen sind Geschmacksstörungen (beim wachen Patienten) oder Husten. Unwillkürliche Bewegungen, Grimassieren oder Kauen auf dem Tubus kann als „Aufweckreaktion“ gedeutet werden.

11.6 Succinylcholin

Succinylcholin ist das einzige klinisch verwendete depolarisierende Muskelrelaxans. Zwei weitere Eigenschaften unterstreichen seine Sonderstellung:

- sehr rascher Wirkungseintritt,
- sehr kurze Wirkdauer.

11.6.1 Allgemeine Pharmakologie

Succinylcholin ist das am kürzesten wirkende Muskelrelaxans.

■ ■ Lähmung der Muskulatur

Vor Eintritt der Muskellähmung löst Succinylcholin vorübergehend **Muskelfaszikulationen** aus, v. a. im Bereich des Thorax und Abdomens, bei flacher Narkose auch im Gesicht. In tiefer Narkose sind die Faszikulationen weniger stark ausgeprägt. Sie halten nur wenige Sekunden an. Innerhalb 1 min tritt dann die Muskellähmung ein, nach 2 min ist sie maximal ausgeprägt; innerhalb von etwa 5 min verschwindet sie wieder.

■ ■ Zentrale Wirkungen

Succinylcholin hat, wie alle anderen Relaxanzien, keine zentralen Wirkungen.

■ ■ Wirkung auf das autonome Nervensystem

Succinylcholin stimuliert alle cholinergen autonomen Ganglien. Hierdurch können unterschiedliche Herzrhythmusstörungen auftreten (► Herz-Kreislauf-Wirkungen). Extrem hohe Dosen führen zur Ganglienblockade.

■ ■ Histaminfreisetzung

Succinylcholin setzt Histamin frei, erkennbar an Hauterythemen und evtl. auch Blutdruckabfall.

■ ■ Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System

Die Herz-Kreislauf-Wirkungen von Succinylcholin beruhen im Wesentlichen auf der stimulierenden (!) Aktivität im autonomen Nervensystem. Beobachtet werden:

- Sinusbradykardie,
- Knotenrhythmen,
- ventrikuläre Arrhythmien.

Sinusbradykardie Sie beruht auf der Stimulierung vagaler Rezeptoren des Sinusknotens. Die Sinusbradykardie tritt

v. a. bei Kindern und Schwangeren auf. Häufiger ist sie nach einer 2. Dosis, etwa 5 min nach der 1. gegeben, zu beobachten. Die Bradykardie kann durch Atropin verhindert werden.

Knotenrhythmen sind meist langsamer als die Herzfrequenz vor Relaxansgabe und Intubation. Sie beruhen vermutlich auf einer Stimulierung cholinergerezeptoren im Sinusknoten mit nachfolgender Unterdrückung der Sinusknotenfunktion und Einspringen des AV-Knotens als Schrittmacher. Knotenrhythmen treten gehäuft nach Repeitionsdosen auf.

Ventrikuläre Arrhythmien Succinylcholin steigert die Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Katecholaminen; hierdurch werden Arrhythmien begünstigt. Andere Reize wirken wahrscheinlich additiv (Intubation, Hypoxie, Hyperkapnie, infundierte Katecholamine). Arrhythmie begünstigend wirkt auch die Kaliumfreisetzung aus dem Skelettmuskel durch Succinylcholin (► Abschn. 11.6.2).

■ ■ Toxizität

Die Vergiftung mit depolarisierenden Muskelrelaxanzien (auch mit nichtdepolarisierenden) beruht so gut wie immer auf einer Überdosierung. Hierdurch treten verlängerter Atemstillstand, Kreislaufkollaps und die Zeichen der Histaminfreisetzung auf.

■ ■ Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung

Die kurze Wirkdauer von Succinylcholin beruht auf der raschen Spaltung der Substanz durch die *Pseudocholinesterase*, einem Enzym des Plasmas und der Leber.

An der motorischen Endplatte ist keine Pseudocholinesterase vorhanden, sodass Succinylcholin dort nicht abgebaut werden kann. Die Wirkung wird vielmehr dadurch beendet, dass die Substanz von der Endplatte in die extrazelluläre Flüssigkeit diffundiert. Pseudocholinesterase beeinflusst die *Wirkdauer* von Succinylcholin, weil sie den größten Teil der Substanz bereits vor Erreichen der motorischen Endplatte abbaut.

11.6.2 Klinische Anwendung

Succinylcholin wird praktisch nur noch bei zu erwartenden Intubationsschwierigkeiten oder für die „Ileuseinleitung“ bzw. Einleitung bei „vollem Magen“ eingesetzt, weiterhin bei kurzen endoskopischen Eingriffen, Repositionen sowie bei der Elektroschocktherapie in der Psychiatrie. Die Fachgesellschaft DGAI empfiehlt, Succinylcholin nicht mehr zur routinemäßigen Muskelrelaxierung für elektive Eingriffe zu verwenden, sondern nur noch in „wenigen Sonder- und Notfällen“.

Praxistipp

Anstelle von Succinylcholin wird für die Ileuseinleitung bzw. „rapid sequence induction and intubation (RSII)“ die i.v. Injektion von Rocuronium, 1 mg/kgKG, empfohlen. Die Vollrelaxierung tritt ebenso rasch ein wie mit Succinylcholin, kann aber bei Misslingen der Intubation durch Sugammadex innerhalb von etwa 2–3 Minuten vollständig aufgehoben werden. Succinylcholin kann dagegen nicht antagonisiert werden; auch ist die Zeit für die Rückkehr der Spontanatmung deutlich länger (im Schnitt 8 min).

Oral verabreicht ist Succinylcholin unwirksam. Beim Erwachsenen wird die Substanz i.v. injiziert. Bei kleinen Kindern und Neugeborenen kann tief i.m. injiziert werden, um die Nebenwirkungen am Herzen zu vermeiden, alternativ können 0,01 mg/kgKG Atropin vorinjiziert und danach Succinylcholin ebenfalls i.v. verabreicht werden. **Muskelfaszikulationen** können häufig durch *Vorinjektion* von 0,1 mg/kgKG Succinylcholin (nach der Narkoseeinleitung) und anschließender Injektion der Intubationsdosis (1,5–2 mg/kgKG), verhindert oder gemildert werden. Folgender Grundsatz ist immer zu beachten:

➤ **Keine „Schussinjektion“ von Succinylcholin! Langsame Injektion vermindert die kardialen Nebenwirkungen und auch die Intensität der Muskelfaszikulationen.**

i Dosierung von Succinylcholin

- Einzeldosis für die Intubation: 0,5–1 mg/kgKG i.v.; 2–3 mg/kgKG i.m.
- Wirkungseintritt: 30–60 s
- Wirkdauer: ca. 5–8 min, manchmal auch länger

Succinylcholin sollte nicht infundiert und auch nicht wiederholt nachinjiziert werden, weil hierdurch ein lang anhaltender Phase-II-Block entstehen kann. Dieser Block kann evtl. durch Cholinesterasehemmer antagonisiert werden.

■ **Kontraindikationen**

- Immobilisierung auf Intensivstationen,
- Verbrennungskrankheit,
- Hyperkaliämie,
- Myotonie,
- atypische Cholinesterase.

■ **Atypische Cholinesterase**

Bei dieser sehr seltenen angeborenen Variante liegt eine abnorme Pseudocholinesterase vor, die das Muskelrelaxans

nicht spalten kann. Es entsteht ein lang anhaltender Dualblock.

■ **Erworbener Pseudocholinesterasemangel**

Bei Leberkrankheiten, chronischem Hunger, in der Spätschwangerschaft und unmittelbar nach der Geburt sowie bei chronischem Nierenversagen mit Dialysebehandlung kann die Aktivität der Pseudocholinesterase erniedrigt und dadurch die Wirkung von Succinylcholin verlängert sein. Klinisch spielt der Mangel aber keine wesentliche Rolle, weil die Reserven groß sind.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Die durch ganglionäre Stimulation bedingten Herz-Kreislauf-Wirkungen sind bereits beschrieben worden.

Von viel größerer klinischer Bedeutung ist allerdings eine durch Succinylcholin ausgelöste **Bradykardie bis hin zum Herzstillstand**, hervorgerufen durch eine muscarinartige Wirkung der Substanz auf den Sinusknoten des Herzens. Diese Art von Bradykardie tritt häufiger auf bei:

- Kindern,
- Narkosetechniken, die zu einer Zunahme des Vagotonus führen, z. B. TIVA mit höher dosierten Opioiden,
- wiederholten Nachinjektionen,
- Hyperkaliämie.

➤ **Die muscarinerg bedingte Bradykardie kann durch Vorinjektion von Atropin verhindert werden. Die Behandlung der Bradykardie kann ebenfalls mit Atropin erfolgen.**

Weitere Nebenwirkungen sind starker Speichelfluss, vermehrte Bronchialsekretion und Tonussteigerung im Magen-Darm-Trakt. Diese Wirkungen sind besonders nach wiederholten Injektionen zu beobachten. Sie können ebenfalls durch *Atropin* meist verhindert bzw. beseitigt werden.

■ **Bradykardie, Herzstillstand bei Muskelerkrankungen**

Bei Kindern mit Myopathie (bekannt oder nicht erkannt) sollen sich atypische Acetylcholinrezeptoren außerhalb der Nervenendplatte auf der gesamten Oberfläche der Muskelzelle befinden und einen Zustand der Hypersensibilität hervorrufen. Wird diesen Kindern Succinylcholin injiziert, können große Mengen von *Kaliumionen* aus dem intrazellulären Raum in das Blut einströmen und zu lebensbedrohlichen Bradykardien oder gar zum Herzstillstand führen. Der Kaliumausstrom soll 12–30 min, evtl. auch länger, anhalten. Hieraus würden sich die erheblichen Schwierigkeiten bei der kardialen Wiederbelebung dieser Kinder erklären. Soforttherapie der Hyperkaliämie: Injektion von *Kalzium* unter EKG-Kontrolle.

■ ■ Muskelsteife und Muskelzellzerstörung

Bei einigen Patienten tritt nach der Injektion von Succinylcholin ein Masseterspasmus bzw. eine muskuläre *Kieferklemme* und eine Schädigung oder Zerstörung von Muskelzellen (Rhabdomyolyse) auf. Die Freisetzung von Myoglobin wiederum kann zum Nierenversagen führen. Die Muskelsteife soll bei Patienten mit bekannter oder nicht erkannter Myopathie auftreten.

■ ■ Maligne Hyperthermie

Succinylcholin gehört – wie die volatilen Anästhetika – zu den Auslösersubstanzen (Trigger) der malignen Hyperthermie, einer akut lebensbedrohlichen Narkosekomplikation. Eine Steife der Kiefermuskulatur nach Succinylcholininjektion kann erstes Symptom dieser Komplikation sein. Einzelheiten: ▶ Kap. 32.

➤ **Tritt nach der Injektion von Succinylcholin ein Rigor der Kiefermuskulatur auf, muss immer an die Möglichkeit einer beginnenden malignen Hyperthermie gedacht werden.**

■ ■ Erhöhter Augeninnendruck

Succinylcholin erhöht aus unbekanntem Grund den Augeninnendruck um ca. 7,5–15 mmHg. Der Effekt tritt kurz nach der Injektion auf, erreicht in 2–4 min sein Maximum und verschwindet etwa 6 min nach der Injektion wieder. Dennoch kann Succinylcholin bei den meisten Augenoperationen eingesetzt werden, vorausgesetzt die vordere Augenkammer ist nicht eröffnet.

➤ **Succinylcholin sollte nicht bei perforierenden Augenverletzungen verwendet werden, weil durch den akuten Anstieg des Augeninnendrucks Augenwasser verloren gehen kann.**

■ ■ Kaliumfreisetzung

Nach der Injektion von Succinylcholin steigt der Serumkaliumspiegel meist vorübergehend um 0,5–1 mval/l an (Kaliumverschiebungen von intra- und extrazellulär). Bei bestimmten Patienten sind lebensbedrohliche Anstiege des Serumkaliums mit **Kammerflimmern** oder **Asystolie** beobachtet worden. Die wichtigsten Risikofaktoren einer bedrohlichen Kaliumfreisetzung durch Succinylcholin sind:

- längere Immobilisierung,
- Sepsis,
- ausgeprägte Katabolie,
- Langzeitanwendung von ND-Muskelrelaxanzien,
- Verbrennungskrankheit,
- Muskeltrauma (Polytrauma),
- schwere abdominale Infektion,
- Nierenversagen,

- Denervierungsphänomene, z. B. Schlaganfall, Querschnittsyndrom, Guillain-Barré-Syndrom, Botulismus, Erkrankungen der ventralen Hörner des Rückenmarks.

! **Bei der Verbrennungskrankheit besteht die Hyperkaliämiegefahr zwischen dem 10. und 60. Tag nach der Verbrennung. In dieser Zeit darf auf keinen Fall Succinylcholin injiziert werden! Die 60-Tage-Regel gilt aber nur, wenn keine Infektionen mehr vorliegen.**

Ähnlich sind die Gefahren bei **Polytrauma** und **schweren abdominalen Infektionen** (Beginn jeweils etwa nach der 1. Woche). Bei **Nierenversagen** wird die Hyperkaliämiegefahr nicht einheitlich beurteilt.

■ ■ Erhöhter intragastrischer Druck

Die durch Succinylcholin ausgelösten Muskelkontraktionen können den intragastrischen Druck über den kritischen Wert von etwa 28 cmH₂O steigern (Ursache: Kontraktion der Bauchmuskulatur). Hierdurch öffnet sich der gastroösophageale Sphinkter und der Mageninhalt kann in die Trachea und Lungen gelangen: pulmonale Aspiration! Gefährdet sind auch Patienten, bei denen der normalerweise schräge Winkel zwischen Ösophagus und Mageneingang verändert ist: hier genügen bereits geringe Drücke, um den Sphinkter zu öffnen. Dies gilt v. a. bei:

- Spätschwangerschaft,
- Adipositas per magna,
- Ileus,
- Zwerchfellhernie.

Bei Kindern spielt die Druckerhöhung keine wesentliche Rolle, weil in der Regel keine Muskelfaszikulationen auftreten.

Nachschlagen und Weiterlesen

- [1] Fuchs-Buder T (2008) Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung. Springer, E-Book und Softcover
- [2] Fuchs-Buder T, Eikermann M (2006) Neuromuskuläre Restblockaden: Klinische Konsequenzen, Häufigkeit und Vermeidungsstrategien. *Anästhesist* 55: 7–16

Internet

- [3] Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin. Verwendung von Succinylcholin bei elektiven Eingriffen. www.dagi.de/02_159-anaesth-Versorg.pdf
- [4] Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin. Vorgehen bei prolongierter Apnoe nach Succinylcholin. www.dagi.de/06pdf/02_155-anaesth-Versorg.pdf