

## Definition verschiedener Parameter

### ED<sub>95</sub>

wird als Maß für die neuromuskuläre Potenz verwendet und bezeichnet die Dosis (in mg/kg KG) eines Muskelrelaxanz, die zu einer 95% Blockade führt. Die Intubationsdosis ist meist die doppelte ED<sub>95</sub>.

### Anschlagzeit

bezeichnet die Zeit zwischen Injektion des Muskelrelaxanz bis zur maximalen neuromuskulären Blockade.

### Klinische Wirkdauer (DUR<sub>25</sub>)

ist die Zeit zwischen der Injektion des Muskelrelaxanz bis zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 25% des Ausgangswertes.

### Gesamtwirkdauer (DUR<sub>95</sub>)

gibt die Zeit zwischen der Injektion des Muskelrelaxanz bis zur Erholung der neuromuskulären Blockade auf 95% des Ausgangswertes an und ist meist doppelt so lang wie die DUR<sub>25</sub>.

### Erholungsindex

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

## Neuromuskuläre Übertragung und Blockade

Zum Verständnis der Wirkung von Muskelrelaxanzien ist der Mechanismus der neuromuskulären Übertragung und Blockade wichtig, sowie deren Monitoring.

### Neuromuskuläre Übertragung

Die motorische Einheit besteht aus der kolbenförmig aufgetriebenen präsynaptischen Endigung mit ACH-Vesikeln, dem synaptischen Spalt und der subsynaptischen Membran mit den niktotinartigen cholinergen ACH-Rezeptoren.

### Freisetzung von ACH

Durch ein eintreffendes Aktionspotential werden die ACH-Vesikel entleert. Hierfür wird Ca<sup>2+</sup> benötigt. Mg<sup>2+</sup> und Mn<sup>2+</sup> verdrängen Ca<sup>2+</sup> von der präsynaptischen Membran, was die muskelrelaxierende Wirkung dieser Ionen erklärt. Das freigesetzte ACH diffundiert an die subsynaptische Membran. Um bei wiederholten Kontraktionen ausreichend ACH zu bevorraten, werden verschiedene intrazelluläre ACH-Speicher postuliert. Es soll ein kleiner unmittelbar verfügbarer Speicher an ACH und zusätzlich ein großer Speicher, der zwar ACH nicht direkt freisetzen dafür aber den kleinen Speicher wiederauffüllen kann, vorhanden sein. Bei einem Dauerreiz entleert sich langsam der kleine Speicher. Normalerweise besitzt die neuromuskuläre Synapse eine große Sicherheitsreserve (nur 20-40% der Rezeptoren müssen besetzt sein um eine Muskelkontraktion auszulösen), so daß sich diese verminderte ACH-Ausschüttung nicht bemerkbar macht. Bei Erkrankungen wie Myasthenia gravis oder einer partiellen Muskelrelaxation durch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien kann sich dies aber als „Fading“ bzw. neuromuskuläre Erschöpfung bemerkbar machen. Eine weitere Theorie vermutet präsynaptisch gelegene ACH-Rezeptoren, die das Auffüllen des kleinen Speicher durch den großen über einen positiven Feedback-Mechanismus begünstigen als Grund für das „Fading“ unter partieller Relaxierung..

### Rezeptorbindung und Auslösung eine Muskelkontraktion

An der subsynaptischen Membran befinden sich Rezeptoren für ACH, an die ACH haftet und eine Muskelkontraktion auslöst. Nach 1-2 ms diffundiert ACH weg vom Rezeptor und wird durch die an die Membran gebundene spezifische ACH-Esterase hydrolysiert (Anmerkung: im Plasma hydrolysiert auch die unspezifische Pseudocholinesterase ACH). Der Rezeptor ist ein Glykoprotein, das aus fünf rosettenförmig angeordneten Untereinheiten (2α-, 1β-, 1δ-, 1ε-Einheit) aufgebaut ist, in deren Mitte ein Kanal (Ionophor) gebildet wird. Sie liegen in der subsynaptische Membran und haben eine HWZ von 1 Woche. Das Ionophor öffnet sich, wenn die zwei α-Einheiten mit einem Agonisten besetzt sind. Dadurch wird der Ionenkanal für Kationen durchlässig, Kalium kann aus der Zelle aus- und Natrium in die Zelle einströmen, so daß ein Aktionspotential ausgelöst wird, was durch Übertragung auf die benachbarten Muskelzellen zur Kontraktion führt.

Ist die Nervenaktivität eingeschränkt, wie dies bei Denervierung oder Trauma der Fall ist, proliferiert eine andere Art von Rezeptoren. Diese liegen außerhalb der Endplatte extrasynaptisch im Sarkolemm, haben eine

HWZ von nur 24 h und sind in ihren Aufbau (wie bei Neugeborenen) verändert (eine  $\gamma$ - statt einer  $\varepsilon$ -Einheit). Bei Aktivierung bleiben sie länger geöffnet, was zur Hyperkaliämie führen kann. Außerdem besitzen sie eine gewisse Resistenz gegen nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien, d.h. eine größere Menge an Relaxanz ist zur Relaxation nötig.

### **Neuromuskuläre Blockade**

Bei der Blockade des Rezeptor kann man zwischen depolarisierenden und nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien unterscheiden.

### **Depolarisationsblock (Phase-I-Block)**

Depolarisierende Muskelrelaxanzien besetzen die zwei  $\alpha$ -Einheiten. lösen somit eine Kontraktion (Faszikulationen) aus, werden aber nicht durch die ACH-Esterase abgebaut, so daß sie länger am Rezeptor haften. Die aufrechterhaltene Depolarisation führt zur Abnahme der Empfindlichkeit der Muskelmembran für weitere AP (Akkommodation) und lähmt somit den Muskel (Depolarisationsblock (Phase-I-Block)). Eine Ausnahme bilden die Augenmuskeln.

### **Nichtdepolarisationsblock**

Ist bereits eine der  $\alpha$ -Einheiten mit einem Antagonisten besetzt, kann das Ionophor nicht mehr geöffnet werden. Es ist also bei der kompetitiven Hemmung das Gleichgewicht zu Gunsten der nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien verschoben. Charakteristisch für diese Blockadeform ist die Antagonisierbarkeit mit Cholinesteraseinhibitoren.

Es gibt jedoch Hinweise die gegen einen rein kompetitiven Mechanismus der Blockade sprechen:

- · Die neuromuskuläre Blockade durch nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien läßt sich nicht zu jedem Zeitpunkt antagonisieren.
- · Der Zeitbedarf für das Abdiffundieren vom Rezeptor (Dissoziation) ist oft länger als für die Bindung. Dies macht eine physikalisch-chemische Bindung wahrscheinlicher als einen rein kompetitiven Mechanismus.

### **Desensitisationsblock (Desenibilisierungsblock)**

Ionophore, die Agonisten binden, bei denen der Kanal aber nicht ionendurchlässig wird, werden als desensitiert bezeichnet. Verschiedene Pharmaka können durch einen nicht kompetitiven Mechanismus zur Desensitisation führen:

- · ACH-Agonisten: Succinylcholin, ACH, Carbachol.
- · Cholinesteraseinhibitoren: Neostigmin (Prostigmin), Pyridostigmin (Mestinon).
- · Barbiturate: Thiopental.
- · Inhalationsanästhetika: Halothan.
- · LA: Lidocain, Prilocain.
- · Kalziumantagonisten: Verapamil.
- · Phenothiazine: Chlorpromazin, Trifluoperazin.
- · Antibiotika: Polymyxin B.
- · Alkohole: Ethanol.

Beim Desensitisationsblock unterscheidet man eine offenen und einen geschlossenen Kanalblock.

### **offener Kanalblock**

Beim offenen Kanalblock „verklemmt“ sich ein positiv geladenes Molekül im Kanal, der somit nicht mehr durchlässig für Ionen ist. Diese Blockadart wird durch ACH potenziert, da dieses das Ionophor öffnet und somit zugänglich macht für die blockierende Substanz.

### **geschlossener Kanalblock**

Diese Blockadeform entsteht bei geschlossenem oder offenem Kanal, in dem sich große Moleküle an die äußere Öffnung legen oder in diese eindringen und das Ionophor blockieren. Da die Wechselwirkung nicht an der ACH-Bindungsstelle abläuft, ist sie weder durch ACH oder Cholinesteraseinhibitoren antagonisierbar (Neostigmin verursacht in hohen Dosen vermutlich selbst solch eine Blockade).

Einen geschlossenen Kanalblock können verursachen: Antibiotika, Chinidin, trizyklische Antidepressiva, Pancuronium und Vecuronium in extrem hohen Dosen, Succinylcholin.

### **Dual-Block (Phase-II-Block)**

entsteht durch die kontinuierliche oder hochdosierte Zufuhr von depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Charakteristischerweise ist dieser Blockadetyp anfangs nicht, mit zunehmender Zeitdauer jedoch durch Cholinesteraseinhibitoren antagonisierbar. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Mischung von Wirkungen an prä- und postsynaptischen Strukturen. Desensitisation, Kanalblockade, Natrium- und Kaliumdysbalancen der Zelle mit Funktionsstörung der Membran und Beeinträchtigung der ACH-Freisetzung durch Interaktion mit

präsynaptischen Rezeptoren können die Ursache sein.

### **Neuromuskuläres Monitoring**

Viele Einflußfaktoren (Vorerkrankungen, Wechselwirkungen, synergistische Arzneimittelwirkungen) modulieren die Wirkung der Muskelrelaxanzien, so daß Wirkung, Wirkdauer und das Abklingen der Relaxation nicht mehr exakt vorhersagbar sind. So wurde in Untersuchungen im Aufwachraum in bis zu 50% Relaxationüberhänge gefunden. Dies untermauert, daß neben der klinischen Beurteilung eine zusätzlich apparative Überwachung der Muskelrelaxation nötig ist. Beide sollten sich ergänzen und in der Summe betrachtet das Handeln bestimmen.

### **Klinische Beurteilung**

Intraoperativ sind Zeichen wie Spontanbewegung, Beurteilung durch den Operateur, Anstieg des Beatmungsdruckes, Zwischenatmen in der CO<sub>2</sub>-Kurve Hinweise auf eine mangelnde Relaxation.

Die zur Narkoseausleitung oft verwendeten Parameter wie ausreichendes AZV oder inspiratorische Kraft schliessen einen Relaxanzienüberhang nicht aus und sind weniger empfindlich wie das Drücken der Hände und Öffnen der Augen. Der empfindlichste klinische Parameter ist das Heben des Kopfes über 5 sec. kann aber nur am wachen Pat. getestet werden. Dies macht zur Vermeidung von Relaxanzienüberhängen die Notwendigkeit einer zusätzlichen Kontrollmethode notwendig.

### **Relaxometrie**

Für die klinische Praxis hat sich zum Monitoren der Relaxation von den Verfahren Mechanographie, Elektromyographie, Accelerometrie die Nervenstimulation mittels Klebeelektroden sowie deren semiquantitative und qualitative Beurteilung als geeignetes Verfahren herausgestellt. Es wird die visuelle und taktile (empfindlicher) Auswertung der Reizantwort auf verschiedene Reizmuster zur Bestimmung der neuromuskulären Blockade verwendet.

### **Elektrodenanlage**

Für die Relaxometrie wird als Standardmuskel der M. adductor pollicis, der vom N. ulnaris innerviert wird, verwendet. Die Temperatur des zu messenden Muskel bzw. der Haut sollte über 35°C bzw. 32°C liegen, da mit sinkender Hauttemperatur der Widerstand steigt. Die Haut unter der Elektrode sollte entfettet und trocken sein. Die Stimulationselektrode sollte über dem Verlauf des Nerven angelegt werden, wobei die negative schwarze Elektrode distal präzise über dem Nerv plaziert werden soll (Tasten der A. ulnaris). In kurzer Entfernung wird die zweite, rote Elektrode proximal über dem Nerv plaziert.

### **Stromstärke, Reizform und Frequenz**

Bei dem elektrischen Reiz handelt es sich üblicherweise um einen monophasischen Rechteckimpuls mit 0,1-0,2 ms Dauer. Der Strom sollte zur Sicherheit supramaximal eingestellt werden, d.h. 20% über der Stromstärke mit der maximalen Reizantwort (beim N. ulnaris meist 60-80 mA, beim N. facialis 30 mA). Bei Stimulationsfrequenzen über 0,1 Hz ist eine Abnahme der muskulären Antwort zu beobachten, so daß die Stimulation bei Einzelreizen bzw. TOF erst nach 10-15 sec wiederholt werden sollte.

### **Stimulationsmuster Einzelreizung oder Single Twitch Stimulation (STS)**

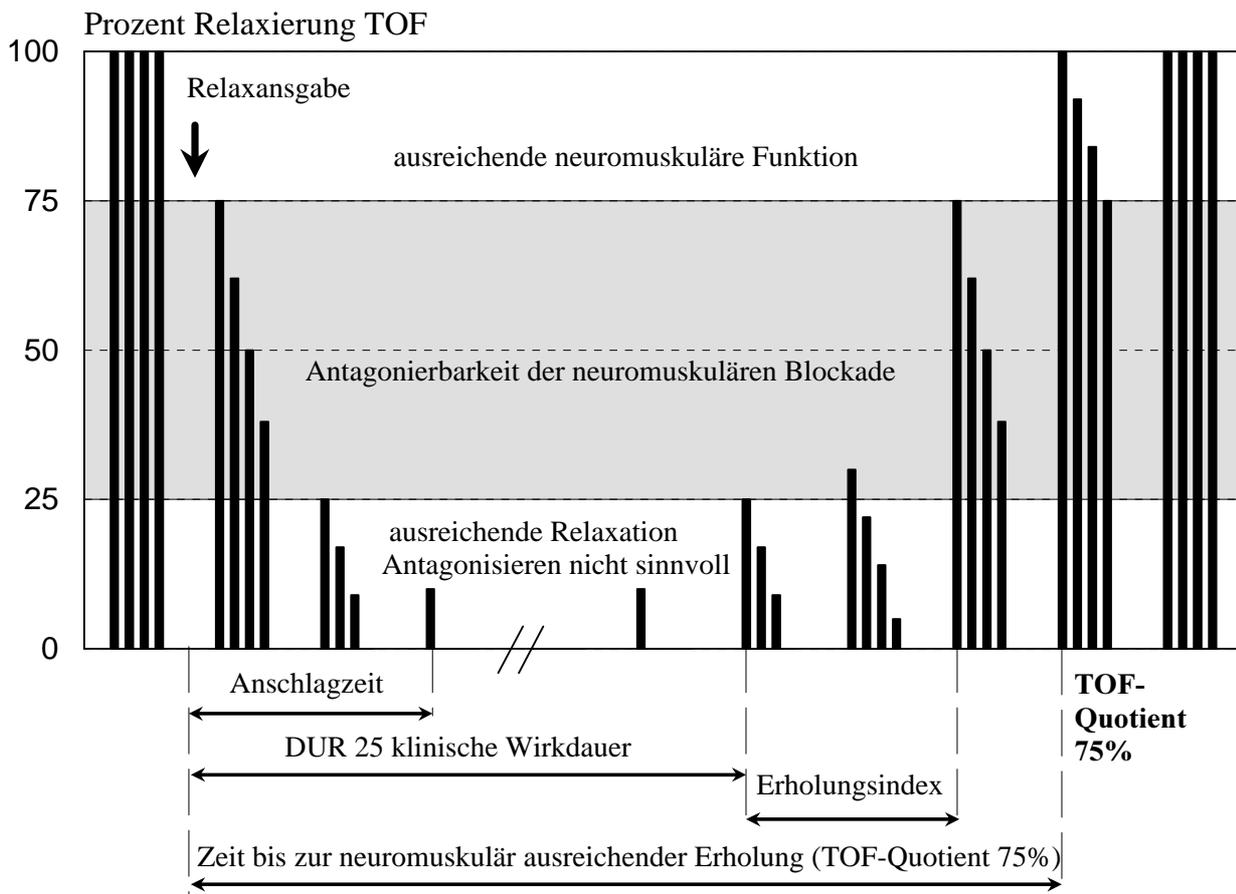
Dabei handelt es sich um eine Einzelreizung mit supramaximaler Stimulationstromstärke mit der Dauer von 0,1-0,2 ms und einer Frequenz von unter 0,1 Hz. Wenn 70% der Rezeptoren besetzt sind, nimmt die Reizantwort ab und erlischt, wenn 90% blockiert sind. Eine 75% Blockade ist für abdominelle Eingriffe ausreichend. Dieses Stimulationsmuster eignet sich zur Einstellung der supramaximalen Stromstärke, der Überwachung der Einzelgabe von Succinylcholin, der Titrierung und Überwachung einer Intubationsdosis (Anschlagzeit). Ein Relaxanzienüberhang läßt sich damit nicht zuverlässig beurteilen.

### **Stimulationsmuster Vierer-Reizserie oder Train-of-four (TOF)**

Bei TOF werden 4 Einzelreize mit einer Frequenz von 2 Hz in 2 sec appliziert. Bei einer partiellen neuromuskulären Blockade mit nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien kommt es bis zum vierten Reiz zu einer Abnahme der muskulären Antwort, was als **Fading** bezeichnet wird. Das Fading hängt von der neuromuskulären Blockade ab. Dieses Fading kann durch den **TOF-Quotient** (auch TOF-Ratio), der das Verhältnis der vierten zur ersten Reizantwort angibt, weiter quantifiziert werden. Ein TOF-Quotient von größer 75% wird als zuverlässiger Indikator für eine klinisch ausreichende neuromuskuläre Erholung angesehen. Wenn die dritte und vierte Reizantwort nicht mehr wahrnehmbar ist, beträgt die neuromuskuläre Blockade 75-80%, wenn nur noch der erste Reiz beantwortet wird beträgt sie 90-95%. Bei der Erholung erscheint die erste Reizantwort bei 90%iger Blockade, die dritte bei 75-80%, die vierte bei 70-75%. Wenn drei Reizantworten erfaßt werden können, wird in der Regel eine Erhaltungsdosis notwendig.

Bei einem Depolarisationsblock werden alle vier Reizantworten gleich vermindert wiedergegeben, einen Ermüdungsreaktion ist nicht wahrnehmbar. Kommt es unter depolarisierenden Muskelrelaxanzien zu einem

Abfall des TOF-Quotienten, so ist dies ein Hinweis auf einen Dual-Block.



Zur

Beurteilung der neuromuskulären Blockade ist der TOF gut geeignet kann aber zur Beurteilung des Relaxanzienüberhanges wegen der mangelnden Sensibilität in der Abklingphase nur bedingt herangezogen werden. Deshalb wurde zur Erleichterung der taktilen Beurteilung die Double Burst Stimulation entwickelt.

### Stimulationsmuster Double burst Stimulation (DBS)

Bei der DBS handelt es sich um zwei Reizserien mit jeweils drei kurzen tetanischen Reizen (50 Hz für 20 ms) mit einem Abstand von 750 msec. Ermüdungsreaktionen sind nicht in jedem Fall, aber zuverlässiger als beim TOF zu erfassen, da die tetanische Stimulation bis zu einer Frequenz von 200 Hz die Ermüdungsreaktion verstärkt.

### Tetanische Stimulation, posttetanische Potenzierung, Post-Tetanic Count (PTC)

Beim Tetanus handelt es sich (wie bei der maximalen willkürlichen Anstrengung) um eine rasche Folge von Einzelreizen die zu einer Dauerkontraktion der Muskulatur führen. Unter einer neuromuskulären Blockade tritt eine Ermüdungsreaktion auf, die durch Reizfrequenzen > 50 Hz und Reizdauer > 5-10 sec verstärkt wird. Eine Ermüdungsreaktion ist bei tetanischen Reizen > 200-300 Hz oder > 10 sec. auch ohne Muskelrelaxation zu beobachten (falsch positiver Befund).

Werden nach Injektion eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxanz Einzelreize vor und nach tetanischer Reizung appliziert, so ist nach dem Tetanus die Kontraktionsamplitude größer. Dies wird als **posttetanische Potenzierung** oder posttetanische Erleichterung bezeichnet und ist Ausdruck des an der motorische Endplatte angereicherten ACH. Dadurch wird das Verhältnis zwischen ACH und nicht depolarisierenden Muskelrelaxanz zugunsten von ACH verschoben, so daß wieder mehr motorische Einheiten rekrutiert werden, was an einer deutlicheren Kontraktion erkennbar ist.

Diese Beobachtung führte zur Entwicklung des **Post-Tetanic Count**. Bei diesem Reizmuster werden Einzelreize (1 Hz über 1 min), danach eine Tetanus von 50 Hz über 5 sec. gefolgt von einer Latenzzeit von 3 sec. und anschließend erneut Einzelreize (1 Hz) appliziert. Die erste bis zum letzten Reizantwort wird gezählt und als PTC bezeichnet. Dieses Reizmuster dient der Erfassung und Steuerung sehr tiefer Muskelrelaxationsgrade z.B. bei Eingriffen, bei denen keine Zwerchfellbewegung (Husten oder Pressen) erlaubt ist. (Anmerkung: Da das Zwerchfell eine größere Sicherheitsreserve als der M. adductor pollicis hat, sind durchaus Situationen möglich bei denen trotz voller Relaxation des Daumens (TOF 0/4) Zwerchfellbewegungen wahr genommen werden können).

### Pseudocholinesterase

Da die Muskelrelaxanzien Succinylcholin und Mivacurium (wie auch LA vom Estertyp) über die Pseudocholinesterase (Synonyme: Butyrylcholinesterase, Plasmacholinesterase, Serumcholinesterase) abgebaut werden, ist es erforderlich über diese einige Anmerkungen zu machen. Die Pseudocholinesterase wird in der Leber synthetisiert, kommt in Plasma, Pankreas, Niere, Herz und Gehirn vor und hat eine HWZ von 5-12 Tagen. Sie kann in ihrer Aktivität quantitativ (verminderte Pseudocholinesterasespiegel) oder qualitativ (atypische Pseudocholinesterase) verändert sein.

### **verminderte Pseudocholinesterasespiegel**

findet man am Ende der Schwangerschaft, bei Leberzirrhose oder anderen Leberfunktionsstörungen, bei verschiedenen konsumierenden Erkrankungen (Karzinom, schwere Infektionen, Kachexie, fortgeschrittenen Niereninsuffizienz), Herzinfarkt, diverse Muskelerkrankungen. Irreversible Hemmung kann durch Pestizide, eine reversible durch Pharmaka (Neo- u. Pyridostigmin, Pancuronium, LA vom Estertyp, Cimetidin) verursacht sein.

### **atypische Pseudocholinesterasen**

es existieren verschiedene genetische Varianten der Pseudocholinesterase, die sich durch Zugabe verschiedener Substanzen (Dibucain, Flourid, Chlorid) in ihrer Aktivität unterschiedlich hemmen lassen. Dabei gibt die **Dibucainzahl** (dimensionslos) an, inwieweit die Pseudocholinesterase (in Prozent) durch Dibucain gehemmt wird. Je geringer die Dibucainzahl, desto „stärker“ die Veränderung der Pseudocholinesterase und desto länger die Wirkdauer von Succinylcholin. Die Häufigkeit der heterozygoten Formen beträgt dabei 4%, die der homozygoten 0,04%.

### **Nebenwirkungen von Muskelrelaxanzien**

Neben spezifischen und spezifisch allergischen Nebenwirkungen von Muskelrelaxanzien sind Interaktionen mit ACH-Rezeptoren bekannt, die je nach Affinität und intrinsischer Aktivität zu den Rezeptoren in unterschiedlichem Ausmaß zu Nebenwirkungen führen. Dies führt zur Beeinflussung der Hämodynamik und anderer durch das autonome Nervensystem modulierte Funktionen.

Hierfür ursächlich sind:

- eine unspezifische **Histaminliberation**  $\Rightarrow$  Tachykardie, RR-Abfall, Erythem, Quaddeln, Flush, u.a. anaphylaktoide Reaktionen. Diese unterliegt einer ausgeprägten Tachyphylaxie und läßt sich durch Vorgabe von Anti-Histaminika und *langsame Injektion* vermindern.
- eine **Kreuzreaktion mit** den postganglionären muskarinartigen **parasymphathischen ACH-Rezeptoren**  $\Rightarrow$  Parasympathomimetische Wirkung (Bradykardie, Sinusknotenstillstand, Schleimsekretion, Bronchospasmus, RR-Abfall) bei Succinylcholin oder  $\Rightarrow$  vagolytische Wirkung (Tachykardie, RR-Anstieg).
- eine **Kreuzreaktion mit** den nikotinartigen **präganglionären ACH-Rezeptoren**  $\Rightarrow$  je nach Aktivierung oder Blockade von Sympathikus oder Parasympathikus nicht vorhersagbar.

### **Muskelrelaxanzien**

Man unterscheidet depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien.

#### **depolarisierende Muskelrelaxanzien**

wirken als Agonisten am subsynaptischen ACH-Rezeptor, lösen also ein Aktionspotential aus und verbleiben dann länger am Rezeptor haften, weil sie nicht durch die ACH-Esterase abgebaut werden, und blockieren diesen (Depolarisationsblock). Sie sind als Triggersubstanzen für die Maligne Hyperthermie bekannt und haben andere teilweise lebensbedrohliche NW.

#### **Succinylcholin (Suxamethonium)**

ist dennoch für die schnelle Intubation des nicht nüchternen Pat. bisher nicht aus der Anästhesie wegzudenken, da bis heute noch kein Muskelrelaxanz mit so kurzer Anschlagzeit und Wirkdauer zur Verfügung steht. Es handelt sich um einen stark ionisierten Dicholinester der Bernsteinsäure, der bei Raumtemperatur hydrolysiert.

Wirkungsstärke

hängt u.a. auch vom betroffenen Muskel ab. So findet man bei einer  $ED_{90}$  des M. adductor pollicis nur eine 37% Blockade des Zwerchfells. Intubationsdosis 1 mg /kg KG Succinylcholin. Bei Säuglingen und Neugeborenen sollte die Körperoberflächenbezogene Dosierung (korreliert mit dem Verteilungsvolumen) verwendet werden bzw. um 20% höher dosiert werden wie bei Erwachsenen. Durch Präcurarisierung verlängert die Anschlagzeit und verkürzt die Wirkung von Succinylcholin. Deshalb sollte die Dosis auf 1,5-1,8 mg /kg KG erhöht werden. Pancuronium verlängert die Wirkdauer ebenso wie die Cholinesteraseinhibitoren durch eine Hemmung der Pseudocholinesterase.

Wirkungsbeginn

Nach 1 mg /kg KG beträgt die Anschlagzeit 40-60 s, wobei Zwerchfell und Kehlkopfmuskel schneller als die

Daumenmuskulatur relaxiert sind. Je schneller die Injektionsgeschwindigkeit, desto kürzer die Anschlagzeit.

Wirkungsdauer

beträgt bei 1 mg /kg KG 4-6 min.

Ergänzungsdosen

unter 2 mg /kg KG bewirken normalerweise keinen Phase-II-Block, während kontinuierliche Infusionen diesen regelmäßig herbeiführen.

Bei Säuglingen findet man gegen die Erwartungen (geringere Pseudocholinesterase-Aktivität, geringere Muskelmasse) eine verminderte Empfindlichkeit und verkürzte Erholungszeit, was mit dem größeren Verteilungsvolumen erklärbar ist.

Metabolismus und Ausscheidung

Succinylcholin wird durch die Pseudocholinesterase bereits in der Verteilungsphase zu Succinylmonocholin, das nur noch 1/40-1/80 der Wirkung besitzt, hydrolysiert. In einem weiteren Hydrolyse-Schritt entsteht Cholin und Bernsteinsäure. Bei quantitativen oder qualitativen Veränderungen der Pseudocholinesterase kommt es zu einem verzögerten Abbau.

Nebenwirkungen

*Herz-Kreislauf*

Über eine parasymphomimetische Wirkung am muskarinischen ACH-Rezeptor  $\Rightarrow$  Sinusbradykardie, Knotenrhythmus, Sinusknotenstillstand bis zur Asystolie v.a. bei Kindern. Dies kann durch Vorgabe von Atropin und Präkurarisation verhindert werden. Über Histaminliberation kann es zu RR-Abfall über Stimulation autonomer Ganglien zu RR-Anstiegen kommen.

*Hyperkaliämie*

Beim Gesunden beträgt der Kaliumanstieg nach Succinylcholin 0,5 mmol/l. Bei folgenden Erkrankungen sind teilweise exzessive, deletäre Kaliumanstiege mit reanimationsrefraktären Herz-Kreislauf-Stillständen beschrieben:

- • 1 Woche bis 60 Tage nach Polytrauma
- • 10. bis 60. Tag nach schweren Verbrennungen
- • bei Muskelatrophie infolge Denervierung
- • nach Verletzungen des 1. oder 2. Motoneurons
- • nach schweren intraabdominellen Infektionen
- • nach geschlossenem SHT

Die Präkurarisation kann den Anstieg abschwächen aber nicht verhindern.

*Muskelschmerzen, Faszikulationen.*

können durch Präkurarisation verhindert werden.

*Myoglobinämie, Myoglobinurie*

V.a. bei Kindern kommt es nach Succinylcholingabe zu Myoglobinämie, Myoglobinurie vermutlich durch Muskelspindelverletzungen.

*erhöhter intragastrischer Druck*

bei Succinylcholingabe (ohne Präkurarisation) erhöht sich der intragastrale Druck, wobei der Verschluss-Druck des unteren Ösophagushinkters stärker steigt.

*erhöhter intraokularer Druck (IOP)*

nach Succinylcholingabe mit und ohne Präkurarisation steigt der IOP um 5-10 mmHg.

*erhöhter Intrakranieller Druck*

bei Pat mit Hirntumoren um bis zu 9 mmHg. Der Druckanstieg läßt sich durch Präkurarisation verhindern.

*Anhaltende Muskelkontraktionen*

sind bei Pat. mit Myotonia dystrophica oder Myotonia congenita zu erwarten, sodaß sowohl Intubation und Beatmung unmöglich werden.

Kontraindikationen

ergeben sich aus den NW: Alle Zustände, bei denen mit exzessiver Hyperkaliämie zu rechnen ist, Maligne Hyperthermie, allergische Reaktionen auf Succinylcholin, atypische Pseudocholinesterase, Myotonien, myasthenisches Syndrom, bekannte frühere anästhesieinduzierte Myoglobinurie.

### **Wechselwirkungen mit anderen Substanzen**

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

antagonisieren einen Phase-I-Block, so daß nach einer Präkurarisationsdosis einerseits die Anschlagzeit verlängert und die Wirkdauer verkürzt wird, so daß insgesamt eine höhere Dosis erforderlich ist.

Volatile Anästhetika

beeinflussen die neuromuskuläre Blockade insofern, als daß sich bei der Kombination leichter ein Dual-Block

entwickelt.

Cholinesteraseinhibitoren

hemmen die Pseudocholinesterase und führen damit zu einem verzögerten Succinylabbau, verstärken einen Phase-I-Block und antagonisieren eine Dual-Block.

Magnesium, Lithium, und Kalziumantagonisten

verstärken die Succinylwirkung.

### **nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien**

lassen sich über die Wirkdauer (kurz, mittellang und lang wirksame) bzw. über die chemische Struktur in Benzylisocholin-Abkömmlinge (Atracurium, Mivacurium) oder Muskelrelaxanzien mit steroidalem Grundgerüst (Pancuronium, Vecuronium, Rocuronium) unterscheiden.

### **Pharmakodynamik**

Bei der Relaxation findet man unterschiedliche Empfindlichkeiten bei verschiedenen Muskelgruppen (Zwerchfell + Larynx < M. adductor pollicis + Pharyngealmuskeln < M. masseter), so daß z.B. der M. adductor pollicis bereits paralytisch sein kann und das Zwerchfell trotzdem noch aktiv bewegt wird. Die Anschlagzeit ist dosisabhängig, d.h. bei höherer Dosierung ist die Anschlagzeit kürzer, gleichzeitig verlängert sich die Wirkdauer. Hier findet sich wie auch bei der Wirkdauer eine muskelspezifische Zeit. So ist die Anschlagzeit für Larynx und Zwerchfell kürzer als für die Extremitätenmuskulatur. Die Anschlagzeit kann durch die Vorgabe einer subparalytischen Dosis ebenfalls verkürzt werden (**Primingprinzip**).

Da die nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien bei physiologischem p<sub>i</sub> ionisiert vorliegen, ist eine Penetration über die Blut-Hirn-Schranke oder die Plazenta erschwert.

### **Wechselwirkungen mit anderen Substanzen**

Inhalationsanästhetika

Mit verschiedenen Substanzen kommt es zu Wechselwirkung mit den nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien. So zeigen nahezu alle volatile Anästhetika eine Wirkungsverstärkung, die durch eine Beeinflussung der Membranfunktion erklärt werden kann. Die Wirkungsverstärkung ist unter Isofluran + Enfluran + Sevofluran > Halothan > N<sub>2</sub>O.

andere nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien

Kombinationen verschiedener nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien wirken teilweise synergistisch also mehr als additiv. Dies läßt sich durch die Wirkung auf verschiedene prä- und subsynaptische Rezeptoren oder durch eine sterische Begünstigung erklären.

Antibiotika

können die Wirkung der Muskelrelaxanzien verstärken v.a. Aminoglykoside, Polymyxine, Tetrazykline, Lincomycine, Acylaminopenizilline.

Antiarrhythmika

Procainamid und Diisopyramid haben muskelrelaxierende Eigenschaften. Kalziumantagonisten verstärken über die Blockade prä- und postsynaptischer Kalziumkanäle die neuromuskuläre Blockade.

Ionen wie Magnesium, Mangan, Lithium

verstärken die neuromuskuläre Blockade.

### **kurz wirksame Muskelrelaxanzien**

#### **Mivacurium**

besteht aus drei Isomeren von denen 2 (95% = trans-trans, cis-trans) zehn mal stärker wirksam sind als die cis-cis-Form. Die beide Hauptisomere haben eine HWZ unter 2 min während das cis-cis-Isomer ein HWZ von 53 min besitzt.

Metabolismus und Ausscheidung

Mivacurium wird nahezu vollständig durch die Pseudocholinesterase hydrolysiert. Verlängerte Wirkung bei atypischer oder verminderter Pseudocholinesterase.

Wirkungsstärke

ED<sub>95</sub> 0,06-0,08, bei Kindern 0,09-0,12; bei Säuglingen 0,065-0,075 mg /kg KG.

Wirkungsbeginn

Anschlagzeit 2,5-4 min bei 2facher ED<sub>95</sub>. Bei Säuglingen und einer Dosierung von 0,15 mg /kg KG ist die Anschlagzeit mit der von Succinylcholin vergleichbar.

Intubationsdosis

0,2-0,25 mg /kg KG.

Wirkungsdauer

Mivacurium ist das kürztwirksamste nicht depolarisierende Muskelrelaxanz mit einer  $DUR_{25}$  von 15-20 min bei 0,15 mg /kg KG bzw. 20-25 min bei 0,25 mg /kg KG. Erholungsindex 5-10 min.

Nebenwirkungen

Häufig Histaminliberation v.a bei Dosierungen über die zweifache  $ED_{95}$  ( $>0,15$  mg /kg KG) hinaus und bei schneller Injektion, keine ganglienblockierende oder vagolytische Wirkung.

Antagonisieren

Beim Antagonisieren mit ACH-Esteraseinhibitoren ist zu beachten, daß diese auch die Pseudocholinesterase hemmen. Hier bietet Edrophonium gegenüber Neostigmin Vorteile, so daß für die Antagonisierung von Mivacurium Edrophonium empfohlen wird.

### **mittellang wirksame Muskelrelaxanzen**

#### ***Atracurium***

ist ein Razemat aus 10 Stereoisomeren, das ca. 15% des als Cis-Atracurium bezeichneten Cis-Cis-Isomers enthält.

Metabolismus und Ausscheidung

Atracurium zerfällt organunabhängig (Niere und Leber), temperatur- und ph-abhängig über den Hofmann-Zerfall und wird durch unspezifische Esterasen hydrolysiert. Die Metaboliten Laudanosin und quaternäres Acrylat haben keine neuromuskuläre Wirkung. Das Laudanosin wirkt vasodilatierend und ZNS-stimulierend, trotzdem sind keine klinisch relevanten Kreislaufwirkungen oder zerebrale Symptome auf Grund von Laudanosin beschrieben.

Wirkungsstärke

$ED_{95}$  0,2-0,25 mg /kg KG

Wirkungsbeginn

Anschlagzeit bei 0,2 mg /kg KG 4 min bei 0,6 mg /kg KG 1,4 min.

Intubationsdosis

0,4-0,5 mg /kg KG

Wirkungsdauer

Erholungsindex 11-15 min

Nebenwirkungen

V.a. Histaminliberation. Atracurium und seine Metaboliten hemmen die Pseudocholinesterase und verlängern damit die Succinylcholinwirkung.

#### ***Cis-Atracurium***

ist ein Stereoisomer des Atracuriums, das sich durch die fehlende (geringere) Histaminliberation und somit fehlender Kreislaufbeeinflussung auch in hoher Dosierung auszeichnet. Die Laudanosinspiegel sind gegenüber Atracurium niedriger. Es ist 3-5fach stärker wirksam.

Metabolismus und Ausscheidung

ebenfalls Organunabhängig über Hofmann-Zerfall, aber keine Esterhydrolyse.

Wirkungsstärke

$ED_{95}$  0,05 mg /kg KG.

Wirkungsbeginn

Anschlagzeit 3-5 min bei 0,1 mg /kg KG, scheint etwas länger als bei Atracurium.

Intubationsdosis

0,1 mg /kg KG. Eine Erhöhung auf 0,15 mg /kg KG verkürzt die Anschlagzeit, so daß nach 2 min gute Intubationsbedingungen vorzufinden sind, verlängert aber die Wirkdauer auf 55 min.

Wirkungsdauer

$DUR_{25}$  45 min bei 0,1 mg /kg KG. Erholungsindex 15 min.

Nebenwirkungen

keine wesentlichen bekannt

#### ***Vecuronium***

**Metabolismus und Ausscheidung**

Es erfolgt die rasche Aufnahme in die Leber im Sinne einer Umverteilung. Dies erklärt auch die verlängerte Wirkung nach großen oder wiederholten Dosen. In der Leber wird es deacetyliert, wobei teilweise (weniger) wirksame Metabolite entstehen. Diese können mit dem Relaxanz konkurrieren. Etwa 50-60% werden hepatisch eliminiert, wobei ca. 40% unverändert über die Galle ausgeschieden, 40-50% werden renal eliminiert.

**Wirkungsstärke**

ED<sub>95</sub> 0,04-0,07 mg /kg KG.

**Wirkungsbeginn**

Anschlagzeit nach 0,08-0,1 mg /kg KG 4 min, nach 0,4 mg /kg KG 1,3 min.

**Intubationsdosis**

0,08-0,1 mg /kg KG.

**Wirkungsdauer**

Bei 0,1 mg /kg KG DUR<sub>25</sub> 42 min. Bei 0,4 mg /kg KG 115 min.

**Nebenwirkungen**

Keine Histaminliberation und somit Kreislaufstabilität; anaphylaktische Reaktionen sind beschrieben.

***Rocuronium***

Die Weiterentwicklung von Vecuronium führte zu dem Aminosteroid Rocuronium, das eine 6-8-fach geringere Wirkstärke und damit kürzere Anschlagzeit besitzt, weil es entsprechend höher dosiert werden muß.

**Metabolismus und Ausscheidung**

Die Ausscheidung erfolgt nach einer Phase der Umverteilung zu 80% hepatobiliär und zu 10-20% über die Niere. Bei Niereninsuffizienz ist keine Beeinflussung der Pharmakodynamik zu erwarten. Bei Leberinsuffizienz ist eine verzögerte Spontanerholung, verlängerte Anschlagzeit zu erwarten.

**Wirkungsstärke**

ED<sub>95</sub> 0,25-0,3 mg /kg KG

**Wirkungsbeginn**

Anschlagzeit 60-150 sec, gute Intubationsbedingungen bereits nach 45-90 sec.

**Intubationsdosis**

0,6 mg /kg KG

**Wirkungsdauer**

DUR<sub>25</sub> 37 min (73 min) bei 0,6 (1,2) mg /kg KG. Bei Kindern auf 25 min verkürzte Wirkdauer. Erholungsindex 12-15 min.

**Nebenwirkungen**

Keine Histaminfreisetzung, geringe vagolytische Effekte bei > 0,6 mg /kg KG.

**lang wirksame Muskelrelaxanzien*****Alcuronium***

Halbsynthetische Substanz aus der Pflanze Strychnos toxifera, schlecht steuerbar große interindividuelle Unterschiede.

**Metabolismus und Ausscheidung**

Bindung größerer Mengen an saure Mukopolysaccharide des Bindegewebes; plazentagängig (10-20% des mütterlichen Spiegels).

**Wirkungsstärke**

ED<sub>95</sub> 0,14-0,28 mg /kg KG.

**Wirkungsbeginn**

Anschlagzeit bei 0,3 mg /kg KG 6 min.

**Nebenwirkungen**

Anstieg der HF, Histaminfreisetzung möglich, größere Dosen können v.a. bei Herz-Kreislauf-Kranken den MAP senken. Bedrohliche Anaphylaxien gehäuft in Australien.

***Pancuronium***

Langwirkendes Muskelrelaxanz mit steroidalem Grundgerüst.

Metabolismus und Ausscheidung

10-40% werden in der Leber durch mikrosomale Enzyme metabolisiert, wobei 2 Metabolite mit einer 2% Wirkstärke und ein Metabolit mit einer 50%igen Wirkstärke im Vergleich zu Pancuronium entsteht. Innerhalb von 24h werden ca. 40-50% einer Pancuroniumdosis unverändert renal und 5-10% biliär ausgeschieden. Bei terminaler Niereninsuffizienz ist eine verlängerte Wirkung zu erwarten, ebenso bei Leberinsuffizienz und Cholestase. Hypothermie führt zu einer verlangsamten Elimination und verstärkter Wirkung von Pancuronium.

Wirkungsstärke

ED<sub>95</sub> 0,06-0,08 mg /kg KG.

Wirkungsbeginn

Anschlagzeit nach einfacher ED<sub>95</sub> 3-5 min.

Intubationsdosis

mind. 0,1 mg /kg KG.

Wirkungsdauer

DUR<sub>95</sub> 150-180 min, Erholungsindex 30-40 min.

Nebenwirkungen

HF-Anstieg dosisabhängig mit Zunahme von HZV und MAP im Sinne einer vagolytischen und sympathomimetischen Reaktion auf Grund einer Blockade muskarinartiger Rezeptoren im Sinusknoten. Bei Pat. mit Digitalistherapie kommt es gehäuft zu Rhythmusstörungen, in Kombination mit Sufentanil gehäuft zu Arrhythmien und ischämischen ST-Veränderungen. Die Pseudocholinesterase wird durch Pancuronium stark gehemmt. Mit tricyclischen Antidepressiva kann es zu schweren Herzrhythmusstörungen kommen. Beim Phäochromozytom wegen der Hemmung des Noradrenalin-Reuptake kontraindiziert.

### **Antagonisieren der Muskelrelaxanzwirkung**

erfolgt mit Substanzen, die den Abbau des ACH durch die ACH-Esterase hemmen, sogenannten Cholinesteraseinhibitoren. Irreversibel hemmt z.B. Parathion oder E605 die Cholinesterase. Zu den reversiblen Cholinesteraseinhibitoren gehört Neostigmin, Pyridostigmin, Edrophonium. Sie sind alle hydrophil und durchdringen die Blut-Hirn-Schranke nicht (quaternäre Ammoniumgruppe). Physostigmin ein ebenfalls reversibler Hemmer der Cholinesterase (tertiäre Ammoniumgruppe) ist hingegen lipophil.

Wirkdauer

Pyridostigmin (90 min) > Edrophonium + Neostigmin (60 min). Bei fehlender Nierenfunktion ist die Wirkung verlängert.

Anschlagzeit

Edrophonium (1-2 min) < Neostigmin (7-10 min) < Pyridostigmin (12-16 min).

Nebenwirkungen

Um die muskarinartige parasymphomimetische Nebenwirkung zu unterdrücken muß vor Antagonisieren ein Anticholinergikum verabreicht werden. Dieses blockiert die muskarinartigen, nicht aber die nikotinartigen Rezeptoren. Zur Verfügung stehen Atropin und Glykopyrrolat. Atropin hat einen schnelleren Wirkeintritt und eine kürzerer Wirkdauer wie Neostigmin und Pyridostigmin ⇒ initiale Tachykardie mit später Bradykardie. Glykopyrrolat hat eine längere Anschlagzeit und längere Wirkdauer wie Atropin. Empfohlene Kombinationen Glykopyrrolat + Neostigmin oder Pyridostigmin bzw. Atropin + Edrophonium, wobei das Glykopyrrolat vorweg gegeben werden muß (längere Anschlagzeit wie Edrophonium).

Neostigmin und Pyridostigmin blockieren die Pseudocholinesterase, Edrophonium hingegen nicht (Mivacurium).

Maximaldosis

Neostigmin 0,06-0,08 mg /kg KG, Pyridostigmin 0,2-0,3 mg /kg KG, Edrophonium 1-1,5 mg /kg KG. Ein Antagonisieren der neuromuskulären Blockade ist bei einer Relaxation > 90% sinnlos (TOF mind. ¼ besser ¾).

Quellenangabe:

Dr. J. Brecht

<http://home1.t-online.de/home/dr.j.brecht/>