

Muskelrelaxation und ihre Überwachung* (CME 6/05)

Neuromuscular blockade and its monitoring

C. Diefenbach

Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, St. Katharinen Hospital GmbH, Frechen (Chefarzt: Prof. Dr. C. Diefenbach)

Die Zertifizierung der Fortbildung anhand von Fortbildungsbeiträgen in unserer Zeitschrift können alle Mitglieder von DGAI und BDA nutzen.

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bundesärztekammer erhalten Sie einen Fortbildungspunkt, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungszertifikate werden nach Ende jeden Kalenderjahres von der Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt.

Für Nutzer des Online-Verfahrens (<http://cme.anaesthesisten.de>) ist die Zertifizierung kostenfrei.

Zusammenfassung: Eine neuromuskuläre Blockade erleichtert die Intubation und optimiert die Operationsbedingungen. Sie dient nicht der Immobilisation des Patienten zugunsten einer flachen Narkoseführung. Pancuronium eignet sich als lang wirkendes Steroidmuskelrelaxans für Patienten, die nach einem Eingriff für einige Stunden intubiert bleiben sollen. Nachteilig sind die schlechte Steuerbarkeit des Wirkeffektes und die lange Eliminationshalbwertszeit von etwa 130 Minuten. Vecuronium und Rocuronium sind Steroide mit einer Wirkdauer von etwa 50 bis 60 Minuten. Beide Substanzen werden überwiegend hepatisch eliminiert, ihre Eliminationshalbwertszeiten betragen 70 bis 90 Minuten. Die Besonderheit von Rocuronium ist eine kurze Anschlagszeit von 1 bis 1,5 Minuten. Atracurium und sein Isomer Cisatracurium zerfallen als mittellang wirkende Benzylisochinoline mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Minuten überwiegend durch die Hoffmann-Elimination, ein geringerer Anteil wird durch unspezifische Esterasen gespalten. Cisatracurium ist etwa 4 bis 5 mal so potent wie Atracurium. Mivacurium ist ein Benzylisochinolin mit einer Wirkzeit von 20 bis 30 Minuten, das durch die Plasmacholinesterase hydrolysiert wird. Bei Patienten mit atypischer oder verminderter Plasmacholinesterase ist dessen Wirkung verlängert. Histaminliberierende Wirkungen von Atracurium und Mivacurium können nach rascher Injektion (5 s) zu Hautrötungen und einem vorübergehenden Abfallen des arteriellen Blutdruckes führen. Succinylcholin ist das einzige Muskelrelaxans mit extrem kurzer Anschlags- und Wirkzeit. Die typischen Nebenwirkungen, bedingt durch den depolarisierenden Wirkmechanismus, beschränken die Indikation für Succinylcholin auf die Muskelrelaxation während der Narkoseeinleitung des aspirationsgefährdeten Patienten. Inhalationsanästhetika verlängern die Wirkdauer von Muskelrelaxanzien um 30 bis 60%. Einige Antibiotika (z.B. Aminoglykoside) verstärken einen neuromuskulären Block. Bei erheblich eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind Atracurium und Cisatracurium aufgrund ihrer organ-

unabhängigen Elimination die Muskelrelaxanzien der Wahl. Zur Aufhebung einer überhängenden Relaxanzwirkung wird der Cholinesterasehemmer Neostigmin zusammen mit Atropin verwendet. Grundsätzlich sollte eine neuromuskuläre Blockade erst dann antagonisiert werden, wenn messtechnische oder klinische Zeichen der beginnenden Spontanerholung vorhanden sind.

Die Gabe eines Muskelrelaxans ist ein Eingriff in eine Vitalfunktion und bedarf der Überwachung mit einem Nervenstimulator. Ein postoperativer Relaxansüberhang kann zu hypoxischen Komplikationen durch Beeinträchtigung der Schutzreflexe, Verlegung der Atemwege und Minderung der Kraft der Atemmuskulatur führen. Eine fehlende Ermüdung bei der taktilen Erfassung der Double-Burst-Stimulation entspricht einem TOF-Quotienten von etwa 0,8 und gilt als Minimalanforderung an die unmittelbar postoperativ wiedererlangte Muskelkraft.

Summary: Neuromuscular blockade facilitates the placement of an endotracheal tube and establishes optimal surgical conditions. It should not be administered for patient immobilisation during light anaesthesia. Pancuronium is a long-acting steroidal relaxant suitable for patients who have to be ventilated postoperatively for several hours. Disadvantages are the fact that neuromuscular blockade is difficult to regulate, and the long elimination half-life of around 130 min.

Vecuronium and rocuronium are steroidal compounds with an intermediate duration of action (DUR90% 50 – 60 min) and an elimination half-life of 70 – 90 min. Both drugs are eliminated primarily by the liver. Rocuronium has a rapid onset of 1-1.5 minutes. Atracurium and its isomer cisatracurium are also intermediate-acting neuromuscular blockers with a half-life of 20 – 25 min that undergo Hofmann elimination and to a smaller extent ester hydrolysis by non-speci-

* Rechte vorbehalten.

fic esterases. Cisatracurium is about 4 – 5 times as potent as atracurium, and a major pharmacological property is its cardiovascular stability after an intravenous bolus dose. Due to their metabolism the duration of action of both drugs is not prolonged in patients with end stage renal failure or severe hepatobiliary disease. Mivacurium is rapidly hydrolysed by butyrylcholinesterase and has a plasma half-life of 5 min. In patients known to be homozygous for the atypical plasma cholinesterase gene, mivacurium-induced neuromuscular blockade is prolonged by up to several hours. Rapid injection of atracurium at doses higher than 0.5 mg/kg and mivacurium at doses higher than 1.5 mg/kg has been associated with skin flushing and/or transient hypotension. Succinylcholine is the only available muscle relaxant with an extremely rapid onset and an ultrashort duration of action. Because of its side effects its clinical use should be restricted to rapid-sequence induction of anaesthesia in patients with an aspiration risk.

Neostigmine reverses residual neuromuscular blockade by increasing the concentration of acetylcholine at the motor end plate by inhibiting acetylcholinesterase. It is advisable not to administer neostigmine until clinical signs or the

return of muscle responses after train-of-four stimulation indicate the onset of spontaneous recovery.

The depth and duration of the neuromuscular block following a given dose of a muscle relaxant vary from patient to patient. Stimulation of the ulnar nerve and the recording, observation or palpation of the response of the adductor pollicis muscle permits individual adjustment of the muscle relaxant dose in keeping with surgical requirements. This contributes to patient safety by preventing overdosing and ensuring that recovery or reversal of neuromuscular block is adequate. The double-burst-stimulation improves and simplifies the clinical observation of the elicited muscle response, especially during recovery from neuromuscular blockade. Disappearance of fade after a double-burst-stimulation corresponds to a train-of-four-quotient of 0.8 and is considered the minimum requirement for muscle recovery.

Schlüsselwörter: Muskelrelaxation – Muskelrelaxanzien – Intraoperatives Monitoring

Keywords: Muscle Relaxation – Neuromuscular Blocking Agents – Intra-operative Monitoring.

Einleitung

Seit 1942 werden Muskelrelaxanzien während Operationen in Allgemeinanästhesie eingesetzt [35]. Seinerzeit stand die Möglichkeit einer flacheren Narkoseführung als Motiv für die neuromuskuläre Blockade im Vordergrund, um die fast toxischen Konzentrationen der damaligen Inhalationsanästhetika zu vermeiden. Zwischenzeitlich sind Muskelrelaxanzien fester Bestandteil der Narkoseführung geworden und Fragen der Anschlags- und Abklingzeiten an verschiedenen Muskelgruppen sind Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen.

Nach heutigem Verständnis sind eine ausreichende Anästhesie, Bewusstlosigkeit und Beatmung zwingende Vorbedingung für die Anwendung von Muskelrelaxanzien, die selbst weder hypnotische, sedierende noch analgetische Wirkung haben. Die Lähmung der quergestreiften Skelettmuskulatur erleichtert die Intubation und optimiert die Operationsbedingungen. Muskelrelaxanzien dienen nicht der Immobilisation des Patienten bei zu flacher Narkoseführung [64], und nur die wenigsten Eingriffe erfordern eine kontinuierliche, tiefe Relaxierung. Meist kann eine partielle Erholung zugelassen werden, so dass die neuromuskuläre Blockade kontrollierbar bleibt und ein Patient die Möglichkeit behält, sich bei Wachheit zu bewegen und auf sich aufmerksam zu machen.

Die neuromuskuläre Übertragung

Physiologie

Die neuromuskuläre Übertragung wandelt das Aktions-

potenzial eines motorischen Nerven in das Aktionspotenzial einer Muskelzelle. Das anatomische Korrelat ist die synaptische Verbindungsstelle zwischen dem Axon eines Motoneurons und einer Skelettmuskelzelle. Die Membranen der Nervenendigung und der Muskelzelle sind durch den etwa 20 bis 50 nm breiten synaptischen Spalt voneinander getrennt. Ein Aktionspotential des motorischen Nerven verursacht die Freisetzung des Transmitters Acetylcholin, welcher in der Nervenendigung in Speichervesikeln bevorratet wird. Der Transmitter diffundiert durch den synaptischen Spalt zu den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren der Muskelzellmembran, besetzt deren Bindungsstellen und aktiviert den rezeptorassozierten Ionenkanal. Die gleichzeitige Aktivierung einer hinreichenden Zahl von Rezeptoren erreicht ein überschwelliges Potenzial, wodurch die Muskelzellmembran depolarisiert und die elektrische Erregung auf die kontraktilen Elemente der Muskelzelle fortgeleitet wird [53]. Die postsynaptische Membran enthält etwa 5 bis 10 Millionen Acetylcholinrezeptoren. Bei einer überschwelligeren Potenzialänderung der Nervenendigung entleeren etwa 200 bis 300 Speichervesikel ihr Acetylcholin und aktivieren rund 500.000 Rezeptoren, also nur 5 bis 10% der vorhandenen. Daraus ergibt sich einerseits eine sehr hohe Sicherheitsbreite der neuromuskulären Übertragung, andererseits folgt hieraus auch, dass zum Zeitpunkt der eben erreichten, messtechnischen wie klinischen Vollerholung einer neuromuskulären Blockade noch rund 80 bis 90% der Rezeptoren mit einem Muskelrelaxans besetzt sind. Die von der Muskelzelle gebildete Acetylcholinesterase spaltet den Transmitter innerhalb 1 ms in Cholin und Acetat. Beide Metabolite werden von der Nervenendigung wieder aufgenommen und zu Acetylcholin resynthetisiert.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien binden reversibel an die Endplattenrezeptoren und verhindern deren Aktivierung (nicht depolarisierender Block). Das depolarisierende Muskelrelaxans Succinylcholin wirkt hingegen wie Acetylcholin, indem es zunächst eine Depolarisation der motorischen Endplatten auslöst und die Muskulatur zur Kontraktion bringt, bevor die Relaxation einsetzt (depolarisierender Block).

Pathophysiologische Aspekte

Nach dem Verlust der elektrischen und humoralen Aktivität des motorischen Nerven (z.B. traumatische oder degenerative Nervenschäden) integrieren die zugehörigen Muskelzellen auf ihrer gesamten Oberfläche, also auch außerhalb der motorischen Endplatte, Acetylcholinrezeptoren in die Zellmembran. Diese werden als extrajunktionale oder extrapostsynaptische Rezeptoren bezeichnet. Deren Neubildung setzt bereits 1 bis 2 Tage nach einem Denervierungstrauma ein und erreicht nach etwa 10 bis 20 Tagen ein Maximum [59].

Diese extrajunktionale Rezeptoren unterscheiden sich strukturell nur geringfügig von den normalen postsynaptischen Rezeptoren und verfügen ebenso wie diese über Bindungsstellen für Acetylcholin und einen funktionsfähigen Ionenkanal. Antagonisten (nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien) wie Agonisten (Succinylcholin) besetzen auch diese Bindungsstellen, ohne jedoch eine neuromuskulär blockierende Wirkung erreichen zu können. Succinylcholin bewirkt jedoch die Öffnung des Ionenkanals und einen Kaliumefflux aus den Muskelzellen. Aus dieser massiven Vermehrung von Acetylcholinrezeptoren nach Denervierung größerer Muskelareale erklären sich bei entsprechenden Krankheitsbildern die Resistenz gegenüber Antagonisten sowie die Hyperkaliämie nach Succinylcholin. Krankheitsbilder, bei denen extrajunktionale Rezeptoren gebildet werden, sind: Schädel-Hirn-Trauma, Rückenmarksläsionen mit Querschnittssymptomatik, Hemi- und Tetraplegie, Verbrennungsverletzungen, Infektionen (Sepsis, Peritonitis, Tetanus), Immobilisationsatrophie sowie neuromuskuläre Erkrankungen, denen eine funktionelle Denervierung zugrunde liegt [37, 59].

Bei der Myasthenia gravis ist die Anzahl funktionsfähiger Acetylcholinrezeptoren infolge der Bildung von Antikörpern vermindert. Es besteht eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien. Je nach Schweregrad des Krankheitsbildes ist der Dosisbedarf nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien auf 10 bis 30% der Norm vermindert [63]. Succinylcholin ist bei Myasthenia gravis nicht kontraindiziert, es besteht jedoch eine gewisse Resistenz. Die ED₉₅ von Succinylcholin liegt bei diesen Patienten bei 0,8 mg/kg KG verglichen mit 0,3 mg/kg KG bei Muskelgesunden [24].

Klinische Pharmakologie der Muskelrelaxanzien

Alle Muskelrelaxanzien und Acetylcholin verbindet als strukturelle Gemeinsamkeit das Vorhandensein mindestens einer quaternären Ammoniumgruppe, die für die Bindung an die nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren der motorischen Endplatten erforderlich ist. Die heute verwendeten Substanzen haben eine hohe Affinität zu diesen Rezeptoren, wohingegen sie mit nikotinischen und muskarinischen Rezeptoren des autonomen Nervensystems nur geringe Wechselwirkungen eingehen. Vagolytische oder ganglienblockierende Effekte sowie eine Veränderung des Atemwegwiderstandes sind innerhalb klinischer Dosierungen kaum zu beobachten [42]. Die Zellen der glatten Muskulatur (z.B. Gefäße, Darm) haben keine motorische Endplatte, so dass Muskelrelaxanzien hier keine muskelerschlaffende Wirkung entfalten können.

Zur Erleichterung der Intubation ist die intravenöse Injektion der 2 bis 3fachen ED₉₅ eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans empfehlenswert, nach der substanzabhängig innerhalb von 1 bis 4 Minuten ein kompletter neuromuskulärer Block auftritt. Die Intubationsbedingungen werden jedoch nicht nur durch das Muskelrelaxans bestimmt, sondern auch durch die Tiefe von Hypnose und Analgesie zum Zeitpunkt der Intubation. Daher können gute Intubationsbedingungen auch bei inkompletter neuromuskulärer Blockade erreicht werden [4].

Muskelrelaxanzien zeigen wie andere Pharmaka eine erhebliche interindividuelle Streubreite ihrer Wirkdauer. Die in der Literatur angegebenen Wirkzeiten sind Mittelwerte, die in Studien unter definierten Bedingungen an meist kleinen Patientenkollektiven der ASA-Klassen I und II ermittelt worden sind (Tab. 1). Diese Daten sind daher nur Anhaltswerte. Im Einzelfall kann die Wirkzeit eines Muskelrelaxans die Hälfte dieser Mittelwerte betragen oder doppelt so lang sein.

Die Pharmakodynamik eines Muskelrelaxans wird mit den nachfolgend genannten Parametern beschrieben, die sich auf die Intensität und den Zeitablauf der neuromuskulären Blockade beziehen. Die neuromuskulär blockierende Potenz eines Muskelrelaxans ist die zur Erzielung eines bestimmten Blocks erforderliche Dosis. Eine gängige Größe ist die ED₉₅, welche die Dosis eines Muskelrelaxans angibt, die einen 95%igen Block der neuromuskulären Übertragung bewirkt. Die Anschlagszeit ist die Zeit von der Injektion bis zum Eintreten des maximalen Wirkeffektes. Die DUR_{25%} beschreibt das Zeitintervall von der Injektion bis zur Erholung der neuromuskulären Übertragung auf 25% des Ausgangswertes. Sie wird auch als klinische Wirkdauer bezeichnet, da sie näherungsweise die Dauer der chirurgisch nutzbaren Muskelrelaxation darstellt. Die Zeit zwischen 25 und 75% neuromuskulärer Übertragung während der

Tabelle 1: Klinische Pharmakologie nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien.

| | Atracurium | Cisatracurium | Mivacurium | Pancuronium | Vecuronium | Rocuronium |
|-------------------------------------|------------|---------------|------------|-------------|------------|------------|
| ED95 (mg/kg KG) | 0,23 | 0,05 | 0,07 | 0,06 | 0,05 | 0,3 |
| Intubationsdosis (mg/kg KG) | 0,5 | 0,15 | 0,2 | 0,1 | 0,1 | 0,6 |
| Repetitionsdosis (mg/kg KG) | 0,10 | 0,02 | 0,05 | 0,02 | 0,02 | 0,1 |
| Anschlagszeit ¹ (min) | 2,0 ± 0,8 | 3,5 ± 1,5 | 3,3 ± 1 | 3,5 ± 1,5 | 2,4 ± 0,7 | 1,8 ± 0,5 |
| DUR25% ^{1,2} (min) | 39 ± 6 | 45 ± 9 | 17 ± 3 | 100 ± 30 | 35 ± 5 | 41 ± 7 |
| Erholungsindex ^{1,3} (min) | 12 ± 5 | 13 ± 2 | 7 ± 2 | 40 ± 15 | 13 ± 5 | 10 ± 5 |

¹ nach intravenöser Injektion der 2fachen ED95

² Zeit von Injektion bis Erholung der neuromuskulären Übertragung auf 25% des Ausgangswertes

³ Zeit zwischen 25 und 75% Erholung der neuromuskulären Übertragung.

Abklingphase der Muskelrelaxation wird als Erholungsindex (recovery index) bezeichnet. Dieser ist ein Maß für die Abklinggeschwindigkeit der Muskelrelaxation. Die Zeit von der Injektion des Muskelrelaxans bis zum Erreichen eines Train-of-four-Quotienten von 0,7 (Verhältnis von vierter zu erster Reizantwort bei einer Train-of-four-Stimulation) wird häufig als ein Maß für die Gesamtwirkdauer eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans angegeben. Nach neueren Untersuchungen muss jedoch das Erreichen eines Train-of-four-Quotienten von 0,8 bis 0,9 als Minimalanforderung an die Wiederherstellung der neuromuskulären Kompetenz angesehen werden (s.u.).

Die verfügbaren nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien werden aufgrund ihrer chemischen Struktur in Steroide und Benzylisochinoline unterteilt, deren pharmakologische Eigenschaften nachfolgend beschrieben sind.

Steroide

Pancuronium

Pancuroniumbromid ist als langwirksames Muskelrelaxans seit etwa 45 Jahren im klinischen Gebrauch. Die schlechte Steuerbarkeit und die lange Eliminationshalbwertszeit von etwa 130 Minuten limitieren heute den klinischen Gebrauch [72]. Pancuronium eignet sich besonders für Patienten, die nach einem Eingriff vorübergehend beatmet bleiben sollen. In Untersuchungen wurden nach der Injektion von 0,1 mg/kg KG Pancuronium Anstiege von Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck um etwa 10 bis 20% der Ausgangswerte nachgewiesen und als Folge einer Vagolyse sowie einer indirekten sympathomimetischen Wirkung durch Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme gewertet [62, 73]. In der klinischen Anwendung sind diese Nebenwirkungen meist nur gering ausgeprägt, da sie sich mit denen der gleichzeitig gegebenen Induktionshypnotika und Opiode überlagern [36]. Ebenso kann eine vorbestehende Behandlung mit Betablockern und Antihypertensiva die beschriebenen Kreislaufwirkungen von Pancuronium vollständig unterdrücken.

Rocuronium, Vecuronium

Nach Injektion der 2fachen ED95 (0,6 mg/kg KG) von Rocuronium tritt die maximale neuromuskuläre Blockade schon nach 1 bis 1,5 Minuten auf, bei ansonsten gleichem Wirkprofil wie Vecuronium. Nach einer Dosis von 1,0 mg/kg KG Rocuronium werden vergleichbar mit Succinylcholin bei 97% der Patienten innerhalb von 60 Sekunden gute bis sehr gute Intubationsbedingungen erreicht [3]. Rocuronium und Vecuronium haben nach der Injektion der 2fachen ED95 eine Wirkdauer (bis 90% Erholung der neuromuskulären Übertragung) von etwa 50 bis 60 Minuten [49, 11]. Sie werden mit einer Halbwertszeit von 70 bis 90 Minuten überwiegend hepatisch eliminiert (Tab. 2). Die Sicherheitsbreite hinsichtlich einer unspezifischen Histaminfreisetzung ist bei beiden Muskelrelaxanzien groß. Die rasche Injektion der 4fachen ED95 von Rocuronium (1,2 mg/kg KG) oder Vecuronium (0,2 mg/kg KG) blieb ohne Wirkung auf die Plasmakonzentration von Histamin [12, 48]. Eine Ursache für die Häufung anaphylaktischer Reaktionen auf Rocuronium in Frankreich (43% der durch Muskelrelaxanzien verursachten Anaphylaxien bei deutlich geringerem Marktanteil) bleibt gegenwärtig ungeklärt [55].

Benzylisochinoline

Atracurium, Cisatracurium

Das Strukturmerkmal dieser Muskelrelaxanzien sind zwei über eine Alkylester-Kette verbundene Benzylisochinolin-gruppen. Die Alkylester-Kette wird durch die temperatur- und pH-abhängige, spontan ablaufende Hoffmann-Elimination mit einer Halbwertszeit von etwa 25 Minuten aufgetrennt, wonach neuromuskulär inaktive Moleküle entstehen [51]. Aufgrund der Symmetrie des Moleküls besteht Atracurium aus einer Mischung von 10 Isomeren. Das 1R-cis 1'R-cis konfigurierte Isomer wurde isoliert und ist als Cisatracurium verfügbar. Die ED95 wird für Atracurium mit etwa 0,23 und für Cisatracurium mit 0,05 mg/kg KG angegeben. Die Wirkdauer der 2fachen ED95 (bis 90% Erholung der neuromuskulären Übertragung) beträgt für beide Muskelrelaxanzien 50 bis 70 Minuten. Aufgrund der höheren

Tabelle 2: Eliminationswege von Muskelrelaxanzien in % der injizierten Dosis.

| Relaxans | Leber | Niere | Hofmann-Elimination | Esterspaltung |
|----------------|-------|--------|---------------------|---------------|
| Pancuronium | 20-40 | 60-80 | 0 | 0 |
| Vecuronium | 60-80 | 20-30 | 0 | 0 |
| Rocuronium | 60-80 | 10-30 | 0 | 0 |
| Atracurium | 0 | ca. 10 | ca. 50 | ca. 40 |
| Cisatracurium | 0 | ca. 15 | ca. 80 | ca. 2 |
| Mivacurium | 0 | ca. 10 | 0 | ca. 90 |
| Succinylcholin | 0 | 0 | 0 | 100 |

neuromuskulär blockierenden Potenz und der damit niedrigeren zu applizierenden Dosis ist die Anschlagszeit von Cisatracurium in der 2fachen ED₉₅ mit 3 bis 5 Minuten rund 1,5 Minuten langsamer, verglichen mit Atracurium [6]. Als Intubationsdosis ist daher 0,15 mg/kg KG Cisatracurium empfehlenswert, nach der innerhalb von 2 Minuten bei 90% der Patienten gute bis sehr gute Intubationsbedingungen erreicht werden. Atracurium kann besonders in Dosierungen oberhalb von 0,5 mg/kg KG Histamin freisetzen und Hautrötungen sowie ein vorübergehendes Absinken des arteriellen Blutdruckes verursachen [58]. Cisatracurium verursacht selbst bei Injektion der 8fachen ED₉₅ (0,4 mg/kg KG) in der Regel keine histaminbedingten Nebenwirkungen [50].

Laudanosin verfügt als wichtigster Metabolit beider Substanzen über zentralnervös stimulierende Wirkungen. In Versuchen an Hunden und Ratten traten nach Laudanosin-Infusionen zerebrale Erregungszustände und Krampfanfälle auf, wenn die Plasmakonzentrationen von Laudanosin 12 bzw. 17 µg/ml überschritten [13]. Es ist nicht geklärt, ob diese Werte auf den Menschen übertragbar sind. Die nach der Injektion von 0,3 bis 0,5 mg/kg KG Atracurium im operativen Bereich erreichten Plasmaspiegel von Laudanosin sind mit 0,2 und 0,6 µg/ml indessen so gering, dass sie nach bisherigen Erkenntnissen keine klinische Bedeutung haben [31]. Die nach der Injektion von Cisatracurium gemessenen Laudanosinkonzentrationen im Plasma betragen entsprechend der höheren neuromuskulären Potenz und der geringeren injizierten Menge nur 10 bis 20% derjenigen nach Atracurium [23]. Mögliche toxische Wirkungen der bei beim Hoffmann-Zerfall entstehenden Acrylate werden aufgrund von Untersuchungen an Zellkulturen diskutiert, jedoch ist auch hier eine klinische Bedeutung völlig offen [2].

Mivacurium

Mivacurium ist eine Mischung aus drei Isomeren (trans-trans; cis-trans; cis-cis), deren relative Anteile 52-62% (trans-trans), 34-40% (cis-trans) und 4-8% (cis-cis) betragen (Tab. 5). Die Substanz wird durch die Pseudocholinesterase mit einer Plasmahalbwertszeit von etwa 5 Minuten hydrolysiert [40]. Eine Dosis von 0,2 mg/kg KG (ca. 2,5fache ED₉₅) führt

innerhalb von 2,5 Minuten zu einer vollständigen neuromuskulären Blockade. Die Muskelrelaxation klingt anschließend innerhalb von 20 bis 30 Minuten ab. Bei Patienten mit heterozygot atypischer oder erheblich verminderter normaler Pseudocholinesterase ist die Wirkung von Mivacurium um 30 bis 50% gegenüber der Norm verlängert [66]. Bei homozygot atypischer Cholinesterase (Häufigkeit ca. 1 : 3000 in der mitteleuropäischen Bevölkerung) kann die Muskelrelaxation jedoch bis zu 9 Stunden anhalten [32, 68]. In diesem Fall sollten Sedierung und Beatmung fortgeführt und das Abklingen der Relaxation mit einem Nervenstimulator überwacht werden. Die Antagonisierung mit Neostigmin/Atropin kann in diesen Fällen versucht werden, führt jedoch nicht immer zum Erfolg [32]. Die Transfusion einer Einheit Frischplasma kann notfalls den Abbau von Mivacurium in Gang setzen und die überhängende Wirkung beenden.

Histaminliberierende Eigenschaften von Mivacurium können dosisabhängig und nach rascher Injektion (5 s) zu Hautrötungen und einem vorübergehenden Absinken des arteriellen Blutdruckes führen. Eine langsame Injektion über einen Zeitraum von etwa 30 bis 60 Sekunden vermindert das Risiko einer unspezifischen Histaminfreisetzung erheblich [74].

Succinylcholin

Succinylcholin ist das einzige im Gebrauch befindliche depolarisierende Muskelrelaxans. Nach der intravenösen Injektion von 1 mg/kg KG (ca. 3 bis 4fache ED₉₅) stellt sich innerhalb von 50 bis 60 Sekunden die vollständige Erschlaffung der Muskulatur ein. Die Wirkzeit bis zur vollständigen Erholung der neuromuskulären Übertragung beträgt nach dieser Dosis etwa 9 bis 12 Minuten, die Spontanatmung setzt nach etwa 5 bis 7 Minuten wieder ein [25]. Die Wirkdauer bei Patienten mit homozygot atypischer Cholinesterase ist auf 2 bis 3 Stunden verlängert, während eine heterozygot atypische Cholinesterase die Wirkung nur um 5 bis 30 Minuten verlängert [43].

Die Indikation für Succinylcholin ist die Narkoseeinleitung des aspirationsgefährdeten Patienten. Die immer noch sin-

golare Stellung von Succinylcholin in dieser Situation ist durch die Kombination von schnellem Wirkungseintritt und kurzer Wirkdauer begründet, die keines der nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien bietet. Aufgrund seines Nebenwirkungspotentials (Tab. 3) sollte Succinylcholin zur Muskelrelaxation bei elektiven Eingriffen jedoch nicht mehr verwendet werden [69].

Die unerwünschten Wirkungen und Kontraindikationen von Succinylcholin resultieren aus der Aktivierung von Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatten und des autonomen Nervensystems. Darüber hinaus war Succinylcholin bei einem Marktanteil von 7% bei 22% der allergischen Reaktionen auf Muskelrelaxanzien das auslösende Agens [55]. Einige der Nebenwirkungen (Muskelfaszikulationen und -schmerzen, Kaliumfreisetzung, Anstieg des intrakraniellen Druckes, Anstieg des Augeninnendruckes) können durch die Injektion eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans in niedriger Dosis (etwa 1/5 der ED95) 3 bis 4 Minuten vor der Injektion von Succinylcholin gemildert werden (= Präcurarisierung).

In jüngerer Vergangenheit wurde diskutiert, ob Succinylcholin nicht grundsätzlich entbehrlich sei, auch bei der Narkoseeinleitung des aspirationsgefährdeten Patienten, da mit Rocuronium in einer Dosis von 1,0 mg/kg KG innerhalb von 60 Sekunden ebenso gute Intubationsbedingungen zu erreichen seien wie mit 1,0 mg/kg KG Succinylcholin [3,26]. Der Preis für die Vermeidung von Succinylcholin ist jedoch eine lang anhaltende neuromuskuläre Blockade und das Risiko, in eine „Cannot ventilate cannot intubate“-Situation zu geraten. *Benumof et al.* analysierten Studien zum Verlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung bei Apnoe nach Präoxygenierung und verglichen diese mit den publizierten Wirkzeiten von 1,0 mg/kg KG Succinylcholin [8]. Die Autoren gelangten zu der Ansicht, dass eine kritische Hypoxie ($S_aO_2 < 80\%$) bereits erreicht sei, bevor die Succinylcholin-induzierte Muskelrelaxation soweit abgeklungen ist, dass der Patient wieder spontan atmen kann. *Hayes et al.* stellten indessen bei 100 Patienten eine „rapid sequence induction“ nach und zeigten, dass nach Präoxygenierung, Narkoseeinleitung mit 1 µg/kg KG Fentanyl, 3-7 mg/kg KG Thiopental und 1,0 mg/kg KG Succinylcholin nur 11 Patienten eine Sättigung von 90% unterschritten, woraufhin eine Beatmung begonnen wurde. Bei den übrigen Patienten war bis zum Wiedererlangen der Spontanatmung keine Beatmung erforderlich, wobei die Gesichtsmaske mit 100% O₂ aufgesetzt blieb und die Atemwege freigehalten wurden [38].

In aktuellen Untersuchungen war eine Dosis von 0,5 bis 0,6 mg/kg KG Succinylcholin hinsichtlich der Anschlagszeit und Intubationsbedingungen so effektiv wie 1,0 mg/kg KG, jedoch war die Apnoezeit mit 3 bis 5 Minuten nach den niedrigeren Dosierungen um 2 Minuten kürzer [25,47,60]. Daher bietet Succinylcholin in reduzierter Dosis eine wesentlich

Tabelle 3: Unerwünschte Wirkungen und Kontraindikationen von Succinylcholin.

Unerwünschte Wirkungen

Muskelfaszikulationen, postoperative Muskelschmerzen
Rhabdomyolyse
Kaliumfreisetzung
Tachykarde und bradykarde Herzrhythmusstörungen, Asystolie
Anstieg des Augeninnen- und intrakraniellen Drucks
Histaminfreisetzung, allergische Reaktion
Auslösung einer malignen Hyperthermie
Wirkungsverlängerung bei atypischer und verminderter Plasmacholinesterase

Absolute Kontraindikationen

Neuromuskuläre Erkrankungen (außer: Myasthenia gravis)
Z. n. ausgedehnter Weichteilverletzung (Polytrauma, Verbrennung)
Chronische Immobilisierung
Bekannte Allergie gegen Muskelrelaxanzien
Bekannte atypische Cholinesterase
Disposition zur malignen Hyperthermie.

höhere Sicherheit im Falle von Beatmungs-/Intubationsproblemen als ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxans [21]. Als Fazit bleibt, dass ein genereller Austausch von Rocuronium gegen Succinylcholin für die Relaxation des aspirationsgefährdeten Patienten nicht empfohlen werden kann [26,56].

Interaktionen von Muskelrelaxanzien

Andere Pharmaka

Die häufigste Wechselwirkung von Muskelrelaxanzien mit anderen Pharmaka betrifft halogenierte Inhalationsanästhetika. Diese verstärken die Intensität und Dauer eines nicht depolarisierenden neuromuskulären Blocks in Abhängigkeit vom verwendeten Inhalationsanästhetikum, dessen Applikationsdauer und endexpiratorischer Konzentration um 30 bis 60% verglichen mit intravenöser Anästhesie. Die Reihenfolge der Wirkungsverstärkung lautet: Desfluran > Sevofluran > Isofluran > Halothan. Magnesiumsulfat in einer Dosis von 40 mg/kg KG verdoppelte den Erholungsindex von Vecuronium von 10 auf 20 Minuten. Eine präsynaptische Verminderung des Kalziumeinstroms mit der Folge einer herabgesetzten Acetylcholinfreisetzung wird als Mechanismus der magnesiuminduzierten Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxanzien angenommen [33]. Aminoglykoside vermindern den Acetylcholingehalt der Vesikel und potenzieren so die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien.

Werden nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien miteinander kombiniert, so werden folgende Interaktionen beobachtet: Wird die länger wirkende Substanz zuerst gegeben, so

nimmt das nachfolgende Muskelrelaxans die pharmakodynamische Charakteristik des zuerst gegebenen an. So betrug die DUR25% von 0,07 mg/kg KG Mivacurium nach vorausgegangener Blockade mit Mivacurium rund 10 Minuten und war nach vorausgegangener Blockade mit Atracurium oder Vecuronium auf etwa 23 Minuten verdoppelt [71]. Diese Wirkungsverstärkung bildet sich innerhalb von rund 3 Halbwertszeiten der zuerst gegebenen Substanz zurück [61]. Wird Mivacurium auf eine abklingende neuromuskuläre Blockade von Pancuronium gegeben, so verlängert sich der Wirkeffekt von Mivacurium um das 8fache [30].

Lebensalter

Kinder:

Unterschiede der Pharmakodynamik und -kinetik von Muskelrelaxanzien bei Kindern basieren auf altersabhängigen Veränderungen der Verteilungsvolumina, der Metabolisierung und Elimination der Muskelrelaxanzien. Das Extrazellulärvolumen von Neugeborenen und Säuglingen ist im Vergleich zu Erwachsenen etwa doppelt so groß. Der Anteil der Muskulatur bezogen auf das Körpergewicht beträgt bei Neugeborenen etwa 25% und vergrößert sich bis zum Erwachsenenalter auf 40%. Grundsätzlich ist die Atmung innerhalb der ersten Lebensjahre durch neuromuskulär blockierende Pharmaka erheblich leichter zu beeinträchtigen als bei Erwachsenen. Deshalb muss auf eine vollständige Erholung von der Muskelrelaxation am Ende eines Eingriffes besonders sorgfältig geachtet werden. Neugeborene und Säuglinge zeigen gegenüber Vecuronium längere Wirkzeiten im Vergleich zu älteren Kindern. Die Wirkdauer von Rocuronium sowie der Benzylisochinoline ist bei Säuglingen hingegen kürzer als bei älteren Kindern und Erwachsenen [40].

Alte Patienten:

Mit zunehmendem Lebensalter tritt eine fortschreitende Funktionseinschränkung verschiedener Organsysteme auf. Die Durchblutung von Leber und Niere ist im Alter vermindert, so dass Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Pharmaka verlangsamt ablaufen. Bei alten Patienten ist die Wirkdauer der Steroidmuskelrelaxanzien Pancuronium, Vecuronium und Rocuronium um 50 bis 60% gegenüber jüngeren Patienten verlängert [54, 70, 72, 76]. Die Wirkzeiten von Atracurium und Cisatracurium nehmen aufgrund ihrer organunabhängigen Elimination nur um 10% zu [65, 70]. Die Wirkungsverlängerung von Mivacurium beträgt bei alten Menschen etwa 30% gegenüber jungen Erwachsenen (Tab. 4) [52].

Niereninsuffizienz

Grundsätzlich führen Einschränkungen der Nieren- oder Leberfunktion zu einer erheblichen Zunahme der interindividuellen Streubreiten hinsichtlich der Anschlags- und Wirkzeiten aller Muskelrelaxanzien, so dass die Wirkzeiten im Einzelfall völlig unvorhersehbar sind.

Pancuronium wird überwiegend renal eliminiert, die Plasmahalbwertszeit verdoppelt sich bei terminaler Niereninsuffizienz auf ca. 260 Minuten. Dementsprechend sind auch die Wirkzeiten verlängert [77]. Die Clearance von Vecuronium ist bei Niereninsuffizienz reduziert und die Halbwertszeit verlängert (Tab. 5). In klinisch üblichen Dosierungen waren die Wirkzeiten in einigen Untersuchungen verlängert, in anderen ergab sich zwar eine Zunahme der Streubreite, jedoch keine signifikante Wirkungsverlängerung nach Maßgabe der Mittelwerte [5]. Nach der Injektion von Vecuronium entsteht 3-Desacetylvecuronium, das über die Nieren ausgeschieden wird und bei intensivpflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu erheblich verlängerten Abklingzeiten der neuromuskulären Blockade führen kann.

Der Einfluss einer terminalen Niereninsuffizienz auf die Pharmakologie von Rocuronium wird unterschiedlich beurteilt. In einer pharmakodynamischen Untersuchung von *Khuent-Brady* war die Wirkdauer von 0,6 mg/kg KG Rocuronium einschließlich mehrerer Repetitionsdosen (0,15 mg/kg KG) nicht verlängert, die Streubreite bei den dialysepflichtigen Patienten jedoch wesentlich größer [44]. *Cooper et al.* fanden eine Verlängerung der Erholungszeit und eine Abnahme der Clearance von Rocuronium um 30% bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz im Vergleich zu gesunden Patienten [15]. Die Veränderungen der Pharmakodynamik und -kinetik von Atracurium und Cisatracurium durch eine Niereninsuffizienz sind gering und nicht von klinischer Bedeutung (Tab. 5). Die Wirkdauer von Mivacurium scheint bei einer Niereninsuffizienz erst dann verlängert zu sein, wenn die Erkrankung zu einer Verminderung der Pseudocholinesterase geführt hat [67].

Leberinsuffizienz

Bei leberinsuffizienten Patienten ist das Verteilungsvolumen der Muskelrelaxanzien deutlich vergrößert, so dass initial eher eine höhere Dosierung zur Erzielung der neuromuskulären Blockade erforderlich ist, verglichen mit gesunden Patienten. Die Beeinträchtigung der Elimination kann jedoch anschließend zu verlängerten Abklingzeiten der neuromuskulären Blockade führen.

Bei fortgeschrittener Leberzirrhose waren die Wirk- und Erholungszeiten von Rocuronium um 30 bis 50% gegenüber einer Kontrollgruppe verlängert, verbunden mit einer Zunahme der Eliminationshalbwertszeit von 56 auf 98 Minuten [76]. Atracurium und Cisatracurium werden in ihrer Pharmakodynamik und -kinetik durch Störungen der Leberfunktion kaum beeinflusst [18]. Da eine ausgeprägte Leberinsuffizienz mit einer verminderten Synthese der Pseudocholinesterase einhergeht, war die Wirkdauer von Mivacurium auf das 3fache der Norm verlängert [14].

Tabelle 4: Pharmakodynamik nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien bei jungen und alten Patienten im Vergleich.

| | Dosis (mg/kg KG) | ED95 | Anschlagszeit (min) | | DUR25% (min) | | Erholungsindex (min) | | 25%-TOF 0,8 (min) | |
|--------------------|------------------------|------|------------------------|------|-----------------|-----|-------------------------|-----|----------------------|-------------------|
| | | | Jung | Alt | Jung | Alt | Jung | Alt | Jung | Alt |
| Pancuronium (22) | 0,1 | 1,7 | - | - | 44 | 79* | 39 | 62* | - | - |
| Vecuronium (70) | 0,1 | 2 | 1,8 | 2,2* | 34 | 48* | - | .* | 39 ¹ | 60 ¹ * |
| Rocuronium (54) | 0,6 | 2 | 4,1 | 4,5 | 28 | 42* | 13 | 22* | - | - |
| Atracurium (76) | 0,5 | 2 | - | - | 46 | 47 | - | - | - | - |
| Cisatracurium (70) | 0,15 | 3 | 2,3 | 2,5 | 54 | 57 | - | - | 28 ¹ | 32 ¹ |
| Mivacurium (52) | 0,15 | 2 | 2,0 | 2,0 | 17 | 22* | 6 | 8* | 26 ² | 33 ² * |

* p < 0,05 vs. Jung

¹ Endgültige Erholung nach mehreren Repetitionsdosen² Zeit von Infusionsende bis TOF-Quotient 0,7.

Die Antagonisierung des neuromuskulären Blocks

Zur Antagonisierung eines Relaxansüberhangs werden Hemmstoffe der Acetylcholinesterase (z.B. Neostigmin) zusammen mit Atropin verwendet. Atropin vermindert die muskarinartigen Wirkungen (Bradykardie, Salivation) des Cholinesterasehemmers. Grundsätzlich sollte eine neuromuskuläre Blockade erst dann antagonisiert werden, wenn messtechnische (Beantwortung von mindestens 1 bis 2 Reizen bei der Train-of-Four-Nervenstimulation) oder klinische Zeichen (Spontanbewegungen, beginnende Atemtätigkeit) der Spontanerholung vorhanden sind [10].

Die Zeit von der Injektion bis zum Erreichen der maximal antagonistischen Wirkung beträgt für Neostigmin etwa 10 Minuten, die Wirkzeit etwa 70 Minuten. Die Elimination erfolgt zu 50% über die Niere, die Eliminationshalbwertszeit wird mit 80 Minuten angegeben. Da Neostigmin im Gegensatz zu den Muskelrelaxanzien tubulär aktiv sezerniert wird, ist die Elimination durch eine Niereninsuffizienz stärker beeinträchtigt als die der Muskelrelaxanzien. Die Eliminationshalbwertszeit des Cholinesterasehemmers steigt bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz auf 180 Minuten an [16].

Atropin hat eine Anschlagszeit von ca. 1 Minuten und eine Wirkdauer von 30 bis 60 Minuten. Glycopyrrolat hat bei gleicher Wirkdauer einen langsameren Wirkeintritt (2 bis 3 Minuten) als Atropin. Es hemmt die Salivation stärker als Atropin. Beide Anticholinergika können aufgrund ihrer kurzen Anschlagszeit zusammen mit Neostigmin in einer Mischspritze verabreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der kurzen Anschlagszeit der Anticholinergika insbesondere bei der Verwendung von Atropin initial eine Tachykardie auftreten kann. Die Dosisrelation von Atropin zu Neostigmin sollte 1:3 bis 1:2 betragen, für die Kombination von Neostigmin und Glycopyrrolat wird ein Verhältnis von 1:4 empfohlen.

Die Geschwindigkeit des antagonistischen Effekts hängt ab von der Intensität der neuromuskulären Blockade zum Zeitpunkt der Injektion des Antagonisten, von der Dosis des Antagonisten, der spontanen Abklingrate der neuromuskulären Blockade sowie von der Konzentration eines Inhalationsanästhetikums. In Studien aus den USA werden häufig 0,07 mg/kg KG Neostigmin verwendet, was zugleich als Höchstdosis gilt. Damit lässt sich eine Cisatracurium induzierte neuromuskuläre Blockade innerhalb von 23 Minuten antagonisieren (bis TOF-Quotient 0,7), wenn einer von vier Reizen einer TOF-Stimulation zum Zeitpunkt der Neostigmin-Injektion beantwortet war. Diese Zeit verkürzte sich auf etwa 10 Minuten, wenn zum Zeitpunkt der Antagonisierung bereits drei von vier Reizen einer TOF-Stimulation beantwortet waren [45]. Mit einer sehr geringen Dosis von 0,007 mg/kg KG Neostigmin, injiziert bei 25% Erholung, verkürzten sich die Erholungsindizes (25 bis 75% neuromuskuläre Erholung) für Vecuronium von 23 auf 7 Minuten und für Atracurium von 12 auf 8 Minuten [19].

Die Überwachung des neuromuskulären Blocks

Die Injektion eines Muskelrelaxans ist ein erheblicher Eingriff in Vitalfunktionen und sollte überwacht werden, um therapeutisch sinnvoll und möglichst risikoarm zu sein [29]. Die Relaxometrie dient der Anpassung der Muskelrelaxierung an den individuellen Bedarf des Patienten, damit sowohl optimale Operationsbedingungen als auch eine möglichst präzise Begrenzung der Wirkdauer gewährleistet werden können. Obwohl eine klinisch ausreichende Überwachung der neuromuskulären Blockade weder invasiv noch vom Verständnis her anspruchsvoll ist, wird sie von vielen Anästhesisten bei sonst umfangreichem und kostspieligem Monitoraufwand gering geschätzt. Einer Umfrage zufolge wird nur in 28% der deutschen Anästhesieabteilungen ein neuromuskuläres Monitoring regelmäßig angewendet. Rund

Tabelle 5: Pharmakokinetik nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien bei terminaler Niereninsuffizienz.

| | Eliminationshalbwertszeit (min) | | Plasmaclearance (ml/min/kg) | | Verteilungsvolumen (l/kg) | | |
|--------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|---------------------------|---------------|------|
| | Normal | Niereninsuff. | Normal | Niereninsuff. | Normal | Niereninsuff. | |
| Pancuronium (77) | 132 | 257* | 1,7 | 0,9 | 0,26 | 0,3* | |
| Vecuronium (5) | 53 | 83* | 5,3 | 3,1 | 0,20 | 0,24 | |
| Rocuronium (15) | 97 | 104 | 3,7 | 2,5* | 0,21 | 0,21 | |
| Atracurium (31) | 21 | 24 | 6,1 | 6,7 | 0,18 | 0,22 | |
| Cisatracurium (23) | 30 | 34* | 4,2 | 3,8 | - | - | |
| | cis-trans | 2,0 | 4,3* | 106 | 80 | 0,28 | 0,48 |
| Mivacurium (41) | trans-trans | 2,3 | 4,3 | 57 | 47 | 0,21 | 0,27 |
| | cis-cis | 68 | 80 | 3,8 | 2,4 | 0,23 | 0,24 |

* p < 0,05 vs. normale Nierenfunktion.

33% der 2054 an der Umfrage teilnehmenden Abteilungen hielten die Verwendung eines Nervenstimulators grundsätzlich für nicht erforderlich [34].

Basierend auf Untersuchungen von *Ali et al.* vor 30 Jahren, wurde ein TOF-Quotient von 0,7 als Minimalanforderung an die postoperative neuromuskuläre Erholung angesehen [1]. Nach diesem Standard zeigten jedoch *Viby-Mogensen et al.* 1979, dass etwa 40% aller Patienten, die ein lang wirkendes Muskelrelaxans ohne Überwachung der neuromuskulären Funktion erhalten hatten, mit einer klinisch relevanten Restrelaxierung in den Aufwachraum gebracht worden waren [79]. Diese Untersuchung diente als Vorbild für zahlreiche weitere Studien, die alle zu dem gleichen Ergebnis gelangten: Auch bei mittellang wirkenden Muskelrelaxanzien ist die überhängende Wirkung im Aufwachraum eher die Regel als die Ausnahme. Alle diese Arbeiten belegen die Unzuverlässigkeit klinischer Kriterien für die bedarfsgerechte Dosierung von Muskelrelaxanzien [17,29,39].

Mortensen et al. zeigten in einer vergleichenden Untersuchung, dass mit Hilfe der Akzeleromyographie ein Relaxansüberhang selbst nach Pancuronium vermeidbar ist. Die Hälfte der Patienten, die in dieser Studie Pancuronium nur aufgrund der klinischen Einschätzung der Muskelrelaxation bekommen hatten, wurde bei einem TOF-Quotienten zwischen 0,26 und 0,65 extubiert. Hingegen wurde nur ein Patient der Kontrollgruppe mit einem TOF-Quotient unter 0,7 extubiert [57]. Während die Gesamtdosis von Pancuronium in beiden Gruppen gleich war, war in der Gruppe mit relaxometrischer Überwachung das Muskelrelaxans offenbar zeitlich besser verteilt worden. Diese Befunde sind um so bedeutender, nachdem *Berg et al.* in einer Untersuchung an fast 700 Patienten zeigen konnten, dass die Kombination von postoperativem Relaxansüberhang (TOF-Quotient < 0,7), hohem Lebensalter und abdominalchirurgischem Eingriff mit vermehrten postoperativen pulmonalen Komplikationen einhergeht [9].

Die Kriterien an die postoperative neuromuskuläre Erholung werden im Hinblick auf ambulante Operationen strenger als bisher gestellt werden müssen. Der TOF-Quotient von 0,7 als Indikator einer ausreichenden neuromuskulären Erholung ist in Frage zu stellen. In einer Reihe von Untersuchungen ergab sich, dass ein TOF-Quotient von 0,7 bei wachen Probanden noch mit folgenden Symptomen einhergeht: Doppelbilder, Schwierigkeit bewegten Objekten mit den Augen zu folgen, herabgesetzte Greifkraft, Unfähigkeit ohne Hilfe aufrecht zu sitzen, Unfähigkeit einen Zungenspatel gegen Zug zwischen den Zähnen von Ober- und Unterkiefer zu halten, Gefühl generalisierter Schwäche [46]. Einige Symptome (Doppelbilder, Schwächegefühl) blieben auch über einen TOF-Quotienten von 0,9 hinaus bestehen. Des Weiteren zeigten *Eriksson et al.*, dass ein TOF-Quotient unter 0,9 noch mit einer Dysfunktion der Muskulatur des Pharynx und des oberen Ösophagus einhergeht und ein potenzielles Aspirationsrisiko darstellt [28].

Das neuromuskuläre Monitoring ist daher ein unerlässliches Hilfsmittel, das eine adäquate intraoperative Dosierung des Muskelrelaxans ohne postoperativen Überhang ermöglicht. Die taktile Erfassung einer neuromuskulären Ermüdung mit Hilfe der TOF-Stimulation ist jedoch nur bis zu einem Train-of-Four-Quotienten von etwa 0,4 möglich. Bei geringeren Restblockaden werden die vier evozierten Muskelkontraktionen nach einer Train-of-Four-Stimulation als gleich stark empfunden, trotz der vorhandenen Ermüdung. *Ueda et al.* zeigten in einer Untersuchung, dass ohne jegliches neuromuskuläres Monitoring die Patienten mit einem TOF-Quotienten von $0,5 \pm 0,2$ und mit Hilfe der manuellen Erfassung der TOF-Stimulation mit einem TOF-Quotienten von $0,7 \pm 0,1$ als „vollständig erholt“ vom Anästhesisten abgegeben wurden. Bei Verwendung der Double-Burst-Stimulation kamen die Patienten mit einem durchschnittlichen TOF-Quotienten von $0,8 \pm 0,1$ in den Aufwachraum [78].

Praktische Durchführung der Relaxometrie

Wenn möglich, sollte der M. adductor pollicis als Testmuskel verwendet werden. Die Beurteilung der Muskelantworten sollte hier taktil erfolgen. Die hierfür erforderliche Stimulation des N. ulnaris erfolgt am besten unmittelbar proximal des Handgelenkes. Sind die Arme des Patienten während der Operation nicht zugänglich, können auch der N. facialis stimuliert und die Kontraktionen des M. orbicularis oculi visuell beurteilt werden [20]. Zur Beurteilung der neuromuskulären Ermüdung nach der Train-of-Four- und der Double-Burst-Stimulation ist kein Referenzwert vor Gabe des Muskelrelaxans erforderlich, so dass der Nervenstimulator auch am bereits relaxierten Patienten eingesetzt werden kann. Bei der Stimulation des N. ulnaris ist bei Erwachsenen in der Regel eine Stromstärke von 50 bis 70 mA erforderlich. Am N. facialis beträgt der supramaximale Stimmulationsstrom etwa 40 mA.

Die intraoperative Überwachung der Muskelrelaxation erfolgt am besten mit der Train-of-Four-Stimulation. Eine Beantwortung von ein bis zwei Reizen eines Train-of-Four entspricht einem für viele operative Eingriffe ausreichenden Relaxationsgrad von etwa 80 bis 90%. Grundsätzlich ist das Ergebnis der Nervenstimulation als Entscheidungshilfe aufzufassen und kein Diktat für die Gabe des Muskelrelaxans. Der an einem Testmuskel erhobene Befund über den Grad der neuromuskulären Blockade darf indessen nicht kritiklos auf andere Muskeln übertragen werden. Die Art und Lokalisation des operativen Eingriffes sowie die Beurteilung der Narkosetiefe müssen in die Entscheidungen hinsichtlich der Dosierung des Muskelrelaxans mit einbezogen werden.

Am Ende der Operation ist das Verschwinden der neuromuskulären Ermüdung bei der Double-Burst-Stimulation als Minimalanforderung für die Erholung von der neuromuskulären Blockade anzusehen und nicht Garantie einer vollständig zurückgekehrten Muskelkraft. Die TOF-Stimulation ist für die Beurteilung der abklingenden Muskelrelaxation unzureichend. Eine Normalisierung quantitativer Parameter der Spontanatmung (Atemfrequenz, Atemminutenvolumen und Inspirationskraft) des intubierten Patienten ist aufgrund der relativen Resistenz des Zwerchfells gegenüber Muskelrelaxanzien kein verlässliches Zeichen einer ausreichenden neuromuskulären Erholung. Diese ist mit klinischen Tests unter Zuhilfenahme der physiologischen Innervation zu prüfen (z.B. Kopfanheben, Augenöffnen, Greifkraft). Erst die Kombination von klinischen Tests zur Einschätzung der Muskelkraft und der Relaxometrie kann die Diagnose einer hinreichenden Erholung von der Muskelrelaxation sichern.

Ausblick

Die Bemühungen, ein nicht depolarisierendes Succinylcholin zu finden, konzentrieren sich gegenwärtig auf die

Substanz GW280430A, ein asymmetrisches Molekül mit entfernter struktureller Ähnlichkeit zu den Benzylisochinolinen. Das Muskelrelaxans hat beim Menschen in der 2,5fachen ED95 eine Anschlagszeit von 60 bis 90 Sekunden und eine 12- bis 15-minütige Erholungszeit bis zu einem TOF-Quotienten von 0,9. Nach bisherigen Erkenntnissen wird die Substanz durch enzymunabhängige chemische Reaktionen inaktiviert. In Dosierungen oberhalb der 3fachen ED95 setzt GW280430A jedoch Histamin frei [7]. Die weitere klinische Prüfung wird über eine mögliche klinische Anwendung entscheiden.

Das synthetische Cyclodextrin ORG 25969 ist in der Lage, besonders mit Rocuronium (weniger mit Vecuronium) eine Art Chelatkomplex zu bilden und so die neuromuskulär blockierende Wirkung kurzfristig aufzuheben [27]. So kann innerhalb von 2 Minuten die Wirkung von 0,6 mg/kg Rocuronium beendet werden. Mit dieser Substanz wird für Rocuronium ein effektives Antidot verfügbar sein, das nicht über die Acetylcholinesterase wirkt.

Literatur

1. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train of four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975;47:570-574
2. Aman A, Rieder J, Fleischer M, Niedermüller P, Hoffmann G, Amberger A, et al. The influence of atracurium/cisatracurium and mivacurium on the proliferation on two human cell lines in vitro. *Anesth Analg* 2001;93:690-696
3. Andrews JI, Kumar N, van den Brom RHG, Olkkola, Roest GJ, Wright PMC. A large simple randomized trial of rocuronium versus succinylcholine in rapid sequence induction of anaesthesia along with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:4-8
4. Barclay K, Eggers K, Asai T. Low-dose rocuronium improves conditions for tracheal intubation after induction of anaesthesia with propofol and alfentanil. *Br J Anaesth* 1997;78:92-94
5. Beauvoir C, Peray P, Daures JP, Peschaud JL, D'Athis F. Pharmacodynamics of vecuronium in patients with and without renal failure: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 1993 40:696-702
6. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1139-1145
7. Belmont MR, Lien CA, Tjan J, Bradley E, Stein B, Patel SS, et al. Clinical pharmacology of GW280430A in humans. *Anesthesiology* 2004;100:768-773
8. Benumof JL, Dagg R, Benumof R. Critical hemoglobin desaturation will occur before return to an unparalyzed state following 1 mg/kg intravenous succinylcholine. *Anesthesiology* 1997;87:979-982
9. Berg H, Viby-Mogensen J, Roed J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1095-1103
10. Bevan DR, Donati F, Kopman AF. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992;77:785-805
11. Booth MG, Marsh B, Bryden FMM, Robertson EN, Baird WLM. A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1992;47:832-843
12. Cannon JE, Fahey MR, Moss J, Miller RD. Large doses of vecuronium and plasma histamine concentrations. *Can J Anaesth* 1988;35:350-353
13. Chapple D J, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine studies in mice and rats, and in conscious and anaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 1987;59:218-225
14. Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, et al. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 69:1992:580-585
15. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhor RK, Wierda JMKH, Brady M, Fitzpatrick KTJ. Time course of neuromuscular effects and pharmaco-

- kinetics of rocuronium bromide (org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1993;71:222-226
16. Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD. Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. *Anesthesiology* 1979;51:222-226
 17. Debaene B, Plaud B, Dilly M-P, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-1048
 18. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996;76:624-628
 19. Diefenbach C, Mellinghoff H, Grond S, Buzello W. Atracurium and vecuronium: repeated bolus injection versus infusion. *Anesth Analg* 1992;74:519-522
 20. Diefenbach C. Neuromuskuläres Monitoring während Anästhesie und Operation. 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München 1998
 21. Donati F. The right dose of succinylcholine. *Anesthesiology* 2003;99:1037-1038
 22. Duvaldestin P, Saada J, Berger JL. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationship of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982;56:36-40
 23. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995;75:431-435
 24. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, Papatestas AE, Hubbard M. Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology* 1988;69:760-763
 25. El-Orbany MI, Joseph NJ, Salem MR, Klowden AJ. The neuromuscular effects and tracheal intubation conditions after small doses of succinylcholine. *Anesth Analg* 2004;98:1680-5
 26. Engbaek J, Viby-Mogensen J. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid-sequence induction of anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:1-3
 27. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase of rocuronium plasma concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;99:632-637
 28. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. *Anesthesiology* 1997;87:1035-1043
 29. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* 2003;98:1037-1039
 30. Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA. Mivacurium when preceded by pancuronium becomes a long acting muscle relaxant. *Anesthesiology* 1996;84:562-565
 31. Fahey MR, Rupp SM, Fisher DM, Miller RD, Sharma M, Canfell C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology* 1984;61:699-702
 32. Fox MH, Hunt PCW. Prolonged neuromuscular block associated with mivacurium. *Br J Anaesth* 1995; 74: 237-238
 33. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OHG, Borgeat A, Tassonyi E. Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;74:405-409
 34. Fuchs-Buder T, Hofmocker R, Geldner G, Diefenbach C, Ulm K, Blobner M. Einsatz des neuromuskulären Monitorings in Deutschland. *Anaesthesist* 2003;52:523-526
 35. Griffith H, Johnson E. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942;3:418-420
 36. Gravlee GP, Ramsey FM, Roy RC, Angert KC, Rogers AT, Pauca AL. Rapid administration of narcotic and neuromuscular blocker: a hemodynamic comparison of fentanyl, sufentanil, pancuronium, and vecuronium. *Anesth Analg* 1988;67:39-47
 37. Gronert GA. Cardiac arrest after Succinylcholine. Mortality greater with rhabdomyolysis than receptor upregulation. *Anesthesiology* 2001;94:523-529
 38. Hayes AH, Breslin DS, Mirakhor RK, Reid JE, O'Hare RA. Frequency of hemoglobin desaturation with the use of succinylcholine during rapid-sequence induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:746-9
 39. Hayes AH, Mirakhor RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia* 2001;56:312-318
 40. Head-Rapson A, Hunter JM. Muscle relaxants in the extremes of age. *Baillière's Clin Anesth* 1994;8:501-522
 41. Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *Br J Anaesth* 1995; 75: 31-36
 42. Hou VY, Hirshman CA, Emala CW. Neuromuscular relaxants as agonists for M sub 2 and M sub 3 muscaric receptors. *Anesthesiology* 1998;88:744-750
 43. Jensen FS, Viby-Mogensen J. Plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years' experience with the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:150-156
 44. Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F, Mitterschiffthaler G, Koller J. The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993;48:873-875
 45. Kirkegaard H, Heier T, Cladwell JE. Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002;96:45-50
 46. Kopman AF, Yee P, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997;86:765-771
 47. Kopman AF, Zhaku B, Lai KS. The "intubating dose" of succinylcholine. *Anesthesiology* 2003;99:1050-4
 48. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (Org 9426) when administered in increased doses under N2O/O2-Sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994;78:318-321
 49. Leykin YL, Pellis T, Lucca M, Lomanigo G, Marzano B, Gullo A. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight in morbidly obese patients. *Anesth Analg* 2004;99:1086-1089.
 50. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM, et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1131-1138
 51. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1996;84:300-308
 52. Maddineni VR, Mirakhor RK, McCoy EP, Sharpe TDE. Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1994;73:608-612
 53. Marshall IG, Prior C. Update on the acetylcholine receptor and the neuromuscular junction. In: *Baillière's Clinical Anesthesiology* Vol 8, Nr. 2 1994, pp299-315
 54. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone GJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993;77:1193-1197
 55. Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, Groupes d'Études des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003;99:536-45
 56. Miller RD. Will succinylcholine ever disappear? *Anesth Analg* 2004;98:1674-5
 57. Mortensen CR, Berg H, El-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:797-801
 58. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, El-Bakry AK. Histamine-release and haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995;75:588-592
 59. Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. *Anesthesiology* 2002;96:202-231
 60. Naguib M, Samarkandi A, Riad W, Alharby SW. Optimal dose of succinylcholine revisited. *Anesthesiology* 2003;99:1045-1049
 61. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*, 6th Ed., Elsevier, Philadelphia 2005
 62. Neidhart PP, Champion P, Vogel J, Zsigmond EK, Tassonyi E. A comparison of pipecuronium with pancuronium on haemodynamic variables and plasma catecholamines in coronary artery bypass patients. *Can J Anaesth* 1994;41:469-74
 63. Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990;73:28-32

64. N.N. On being aware. *Br J Anaesth* 1979;51:711-712
65. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB. Pharmacodynamics and pharmacokinetic of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996;84:520-525
66. Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Rasmussen SN, Gatke MR, Pedersen NA, Skovgaard LT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium in patients phenotypically heterozygous for the usual and atypical plasma cholinesterase variants (UA). *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1219-25
67. Phillips BJ, Hunter JM. Use of Mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. *Br J Anaesth* 1992;68:492-498
68. Pilgram B, Krombach J, Ladra A, Kampe S. Relaxiert wach und trotzdem "relaxed". *Anaesthesist* 2004;53:629-632
69. Präsidium der DGAI. Verwendung von Succinylcholin. Aktualisierte Stellungnahme der DGAI. *Anästh Intensivmed* 2002;43:831
70. Pühringer FK, Heier T, Dodgson M, Goonetilleke P, Hofmockel R, Gaetke MR, et al. Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium- and vecuronium induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:364-371
71. Rautoma P, Meretoja OA, Erkola O, Kalli I. The duration of action of mivacurium is prolonged if preceded by atracurium or vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:912-915
72. Rupp SM, Castagnoli KP, Fisher DM, Miller RD. Pancuronium and vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in younger and elderly adults. *Anesthesiology* 1987;67:45-49
73. Salt PJ, Barnes PK, Conway CM. Inhibition of neuronal uptake of noradrenaline in the isolated perfused rat heart by pancuronium and its homologues Org 6368, Org 7268, and Org NC 45. *Br J Anaesth* 1980;52:313-317
74. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Scott RPF, Embree PB, Wastila WB, et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:386-394
75. Servin FS, Lavaut E, Kleef U, Desmonts JM. Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. *Anesthesiology* 1996;84:1092-1100
76. Slavov V, Khalil M, Merle JC, Agostini MM, Ruggier R, Duvaldestin P. Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients *Br J Anaesth* 1995;74:709-711
77. Somogyi AA, Shanks CA, Triggs E. The effect of renal failure on the disposition and neuromuscular blocking action of pancuronium bromide. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:23-29
78. Ueda N, Muteki T, Inoue S, Nishina H. Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double-burst nerve stimulation? *Eur J Anaesthesiol* 1991;8:213-218
79. Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ørding H. Residual curarisation in the recovery room. *Anesthesiology* 1979;50: 539-541

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Christoph Diefenbach*
 Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin
 St. Katharinen Hospital GmbH
 Kapellenstraße 1 - 5
 D-50226 Frechen
 Tel.: 02234 / 502-16110
 Fax: 02234 / 502-16104
 E-Mail: diefenbach@khs-frechen.de

Antworten CME 1/2 / 05 (Heft 1/2/2005)

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Frage 1 : d | Frage 4 : d | Frage 7 : a | Frage 10 : d |
| Frage 2 : d | Frage 5 : c | Frage 8 : d | |
| Frage 3 : e | Frage 6 : e | Frage 9 : e | |

Multiple-Choice-Fragen (CME 6/05)

1. **Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien führen zu einer vorübergehenden Paralyse des Darms, da sie auch eine Relaxation der glatten Muskulatur bewirken.**
 - a) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
 - e) Beide Aussagen sind falsch
2. **Welche Aussagen über die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien treffen zu?**
 1. Sie haben analgetische Effekte
 2. Sie haben sedierende Eigenschaften
 3. Sie verstärken die Wirkung von Hypnotika
 4. Bei einer auf das Idealgewicht bezogenen Dosierung ist eine präzise Vorausschätzung der Wirkdauer möglich
 5. Sie dienen der intraoperativen Immobilisierung des Patienten
 - a) Alle Aussagen sind falsch
 - b) Aussagen 1 und 2 sind richtig
 - c) Aussagen 3, 4 und 5 sind richtig
 - d) Aussagen 3 und 5 sind richtig
 - e) Alle Aussagen sind richtig
3. **Bei Vorliegen einer homozygot atypischen Pseudocholinesterase ist die neuromuskulär blockierende Wirkung folgender Substanzen verlängert:**
 1. Vecuronium
 2. Rocuronium
 3. Mivacurium
 4. Cisatracurium
 5. Succinylcholin
 - a) Alle Aussagen sind falsch
 - b) Aussagen 1 und 2 sind richtig
 - c) Aussagen 3, 4 und 5 sind richtig
 - d) Aussagen 3 und 5 sind richtig
 - e) Alle Aussagen sind richtig
4. **Welche Aussagen zu Cisatracurium treffen zu?**
 1. Die Substanz zerfällt überwiegend durch die Hoffmann-Elimination
 2. Die Metabolite (Laudanosin, Acrylate) haben muskelrelaxierende Wirkung
 3. Nach rascher Injektion von 0,1 mg/kg KG (2fache ED95) werden häufiger Hautrötungen beobachtet
 4. Mit der Anzahl der Repetitionsdosen steigt auch deren Wirkdauer (Kumulation)
 5. Die Anschlagszeit ist bei äquipotenter Dosierung (jeweils 2fache ED95) etwa 1 bis 1,5 Minuten länger im Vergleich zu Atracurium
 - a) Aussagen 1 und 2 sind richtig
 - b) Aussagen 1 und 5 sind richtig
 - c) Aussagen 1, 2 und 4 sind richtig
 - d) Aussagen 3, 4 und 5 sind richtig
 - e) Alle Aussagen sind falsch
5. **Nach rascher Injektion welches der folgenden Muskelrelaxanzien werden am häufigsten Zeichen einer unspezifischen Histaminfreisetzung (z.B. Hautrötungen) beobachtet?**
 - a) Vecuronium
 - b) Pancuronium
 - c) Mivacurium
 - d) Cisatracurium
 - e) Rocuronium
6. **Die Wirkdauer folgender Muskelrelaxanzien ist bei alten Patienten (> 70 Jahre) häufig verlängert:**
 1. Rocuronium
 2. Vecuronium
 3. Cisatracurium
 4. Mivacurium
 5. Pancuronium
7. **Welche Faktoren verstärken eine nicht depolarisierende neuromuskuläre Blockade?**
 1. Übergewicht
 2. Magnesiumsulfat
 3. Inhalationsanästhetika
 4. Aminoglykoside
 5. Myasthenia gravis
 - a) Alle Aussagen sind falsch
 - b) Aussagen 1, 3 und 4 sind richtig
 - c) Aussagen 2 und 3 sind richtig
 - d) Aussagen 2, 3, 4 und 5 sind richtig
 - e) Alle Aussagen sind richtig
8. **Welche Aussagen zur Antagonisierung einer nicht depolarisierenden neuromuskulären Blockade mit Neostigmin treffen zu?**
 1. Neostigmin ist ein Hemmstoff, der spezifisch nur die Acetylcholinesterase der motorischen Endplatte blockiert
 2. Neostigmin bindet an die Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatten und verdrängt die nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien aus ihrer Bindung
 3. Atropin verstärkt die antagonistische Wirkung von Neostigmin
 4. Neostigmin ist bei Anästhesien mit Inhalationsanästhetika kontraindiziert
 5. Am Ende einer Narkose sollte grundsätzlich Neostigmin in niedriger Dosis gegeben werden, sofern ein nicht depolarisierendes Muskelrelaxans angewendet worden ist
 - a) Aussage 1 ist richtig
 - b) Aussage 2 ist richtig
 - c) Aussagen 1 und 5 sind richtig
 - d) Aussagen 3 und 4 sind richtig
 - e) Alle Aussagen sind falsch
9. **Die Überwachung der Muskelrelaxation am M. adductor pollicis ist wenig sinnvoll, da die neuromuskuläre Blockade am M. adductor pollicis länger anhält als am Zwerchfell.**
 - a) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist richtig
 - b) Aussagen 1 und 2 sind richtig, Verknüpfung ist falsch
 - c) Aussage 1 ist richtig, Aussage 2 ist falsch
 - d) Aussage 1 ist falsch, Aussage 2 ist richtig
 - e) Beide Aussagen sind falsch
10. **Welche Aussagen über eine neuromuskuläre Restblockade treffen zu, die einem TOF-Quotienten von 0,7 am M. adductor pollicis entspricht?**
 1. Die meisten Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte sind noch von dem verwendeten Muskelrelaxans besetzt
 2. Bei der taktilen Überwachung der Antwort des M. adductor pollicis auf eine TOF-Stimulation ist eine Ermüdung wahrscheinlich nicht mehr feststellbar
 3. Mit einer respiratorischen Insuffizienz aufgrund der Restparalyse des Zwerchfells ist zu rechnen
 4. Zur taktilen Erfassung der Ermüdung des M. adductor pollicis ist die DBS-Stimulation besser geeignet als die TOF-Stimulation
 5. Es können noch Doppelbilder, Dysfunktion der Pharynxmuskulatur oder eine herabgesetzte Greifkraft als Zeichen der Relaxanswirkung bestehen
 - a) Aussagen 3 und 4 sind richtig
 - b) Aussagen 1, 2, 4 und 5 sind richtig
 - c) Aussagen 1 und 3 sind richtig
 - d) Aussagen 3 und 5 sind richtig
 - e) Aussagen 3, 4 und 5 sind richtig.

Auswertungsbogen für die zertifizierte Fortbildung (CME 6/05) (aus Heft 6/2005)

| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Mitgliedsnummer (bitte immer angeben)

Name: _____ PLZ, Ort _____

An dieser Auswertung können alle Mitglieder der DGAI und/oder des BDA teilnehmen. Eine korrekte Auswertung ist jedoch nur bei **Angabe der Mitgliedsnummer** möglich. Diese finden Sie auf Ihrer Mitgliedskarte oder auf dem Adressaufkleber Ihrer Zeitschrift, in der Mitte der 3. Zeile (siehe unten).

Der Fragebogen bezieht sich auf den vorstehenden Weiter- und Fortbildungsbeitrag. Die richtigen Antworten werden in der „Anästhesiologie & Intensivmedizin“ publiziert. Die Teilnahme an dieser Auswertung wird Ihnen Anfang des 2. Quartals des Folgejahres attestiert. Sie erhalten einen Fortbildungspunkt je Beitrag, wenn mindestens 70% der Fragen richtig beantwortet wurden. Ab 90% richtiger Antworten erhalten Sie zwei Punkte.

Pro Fragebogen wird eine Bearbeitungsgebühr von 2,50 € berechnet. Nach Zahlungseingang wird Ihnen das Fortbildungszertifikat zugesandt.

Die Bearbeitung erfolgt für Sie kostenlos, falls sie Ihre Antworten online unter folgender Adresse einreichen: <http://cme.anaesthesisten.de>

Fortbildungszertifikate werden durch die Landesärztekammer Westfalen-Lippe ausgestellt. Sie werden auch von den anderen Ärztekammern im Rahmen der jeweiligen Bestimmungen anerkannt.

Einsendeschluss ist der **31.07.2005**.

Bitte senden Sie uns den Fragebogen **online (<http://cme.anaesthesisten.de>)** oder **per Fax (09 11 / 393 81 95)** zurück.

Fragen

| | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Antwortfeld | a | | | | | | | | | |
| | b | | | | | | | | | |
| | c | | | | | | | | | |
| | d | | | | | | | | | |
| | e | | | | | | | | | |
| | f | | | | | | | | | |

MUSTER

| | | |
|--|---|---|
| DIOmed Verlags GmbH PvSt. DPAG 01/02 | Obere Schmiedgasse 11 B 2330 012345 | DE-90403 Nürnberg Entgelt bezahlt 000 |
|--|---|---|



Mitgliedsnummer

DGAI / BDA - Geschäftsstelle

Roritzerstraße 27, D-90419 Nürnberg

Tel.: 0911/93 37 80, Fax: 0911/393 81 95,
E-Mail: dgai@dgai-ev.de / <http://www.dgai.de>
E-Mail: bda@dgai-ev.de / <http://www.bda.de>

Geschäftsführung

Dr. med. Alexander Schleppers
Dipl.-Sozw. Holger Sorgatz
Sekretariat:
Monika Gugel
Alexandra Hisom, M.A.
E-Mail: dgai@dgai-ev.de
E-Mail: bda@dgai-ev.de

0911/933 78 11
0911/933 78 12

Rechtsabteilung

Dr. iur. Elmar Biermann
Ass. iur. Evelyn Weis
Sekretariat:
Ingeborg Pschorn (L - Z)
Gabriele Schneider-Trautmann (A - K)
E-Mail: BDA.Justitiare@dgai-ev.de

0911/933 78 17
0911/933 78 27

Mitgliederverwaltung / Buchhaltung

Kathrin Barbian / Karin Rauscher
E-Mail: DGAI.Mitgliederverw@dgai-ev.de
E-Mail: BDA.Mitgliederverw@dgai-ev.de

0911/933 78 16

BDA - Referate:

Referat für Versicherungsfragen

Ass. iur. Evelyn Weis
Roritzerstraße 27
D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 / 933 78 17 oder 27, Fax: 0911 / 393 81 95
E-Mail: BDA.Versicherungsref@dgai-ev.de

Referat für Krankenhausmanagement und -ökonomie

Dr. med. Alexander Schleppers
Keltenweg 9c
D-65843 Sulzbach
Tel.: 06196 / 58 04 41, Fax: 06196 / 58 04 42
E-Mail: Aschleppers@t-online.de

Referat für den vertragsärztlichen Bereich

Elmar Mertens
Niedergelassener Anästhesist
Trierer Straße 766
D-52078 Aachen
Tel.: 0241 / 401 85 33, Fax: 0241 / 401 85 34
E-Mail: bda-Mertens@T-Online.de
Bürozeiten: 9.00 - 13.00 Uhr (Mo. - Fr.)

