

Antagonisierung in der Anästhesie

Zusammenfassung

Im klinischen Alltag treten Komplikationen nach einer Anästhesie durch verlängerte Wirkung oft verwendeter Medikamente häufiger als wahrgenommen auf. Von besonderer Bedeutung sind Wirküberhänge von Muskelrelaxantien, Opioiden sowie Benzodiazepinen. Vor allem pulmonale postoperative Komplikationen können die Folge des anästhesiologischen Vorgehens sein. Dieser Artikel soll einen Überblick über die Inzidenz, die Vermeidung und Therapie von Wirküberhängen dieser Medikamente geben.

Summary

In everyday clinical practice, complications after anaesthesia due to the prolonged effect of commonly used medications occur more frequently than is perceived. Of particular importance are the effects of muscle relaxants, opioids and benzodiazepines. Especially postoperative pulmonary complications might result from an anaesthesiologic procedure. This article intends to provide an overview of the incidence, prevention and treatment of the prolonged effects resulting from these drugs.

Einleitung

Postoperative Komplikationen treten oft bereits im Aufwachraum auf und sind häufig interventionsbedürftig. Zu diesen Komplikationen zählen vor allem Ventilationsstörungen, Übelkeit und Erbre-

Antagonisation in anaesthesia

S. Baier · A. Hübler · T. Koch

► **Zitierweise:** Baier S, Hübler A: Antagonisierung in der Anästhesie. *Anästh Intensivmed* 2023;64:476–488. DOI: 10.19224/ai2023.476

chen, Hypotension und Hypertension. Weitere kardiale Komplikationen wie Arrhythmien, aber auch Vigilanzstörungen sind zu einem größeren Anteil vertreten [1,2]. Komplikationen wie die **neuromuskuläre Restblockade** werden häufig in ihrer klinischen Bedeutung unterschätzt und können postoperativ **respiratorische Funktionseinschränkungen** und **Verlegungen des Atemweges** verursachen [3]. Ebenso können ein **Opioid- oder Benzodiazepinüberhang** verantwortlich für respiratorische und kognitive Störungen sein [4]. Postoperative **pulmonale Komplikationen** werden je nach Studie mit einer Häufigkeit von 1–24 % angegeben; man geht jedoch von einer hohen Dunkelziffer aus. Diese sind auch auf die Anwendung von Muskelrelaxantien und ihrer Verstärkung der **Atelektasenbildung** zurückzuführen. Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Atelektasen nach Anwendung von Muskelrelaxantien liegt bei mehr als 75 %. Die pulmonale Erholungszeit liegt danach bei etwa 6 Wochen [5]. Ebenfalls ursächlich für postoperative pulmonale Komplikationen sind **sedierungsbedingte Hyperkapnie** und **Hypoxie**. Durch die höhere Empfindlichkeit der Schlundmuskulatur kann eine neuromuskuläre Restblockade über Mikroaspirationen und Hypoventilation zu Pneumonien führen. Damit können nicht erkannte verlängerte Wirkungen von Anästhetika und Relaxantien zu einer Erhöhung der perioperativen Morbidität führen [6,7].

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Klinik und Poliklinik für Anesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
(Direktorin: Prof. Dr. T. Koch)

Interessenkonflikt

Die Autorinnen geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Neuromuskuläres Monitoring – Muskelrelaxantien – Restblockaden – Opioiden – Benzodiazepine

Keywords

Neuromuscular Monitoring – Muscle Relaxants – Residual Blockade – Opioids – Benzodiazepines

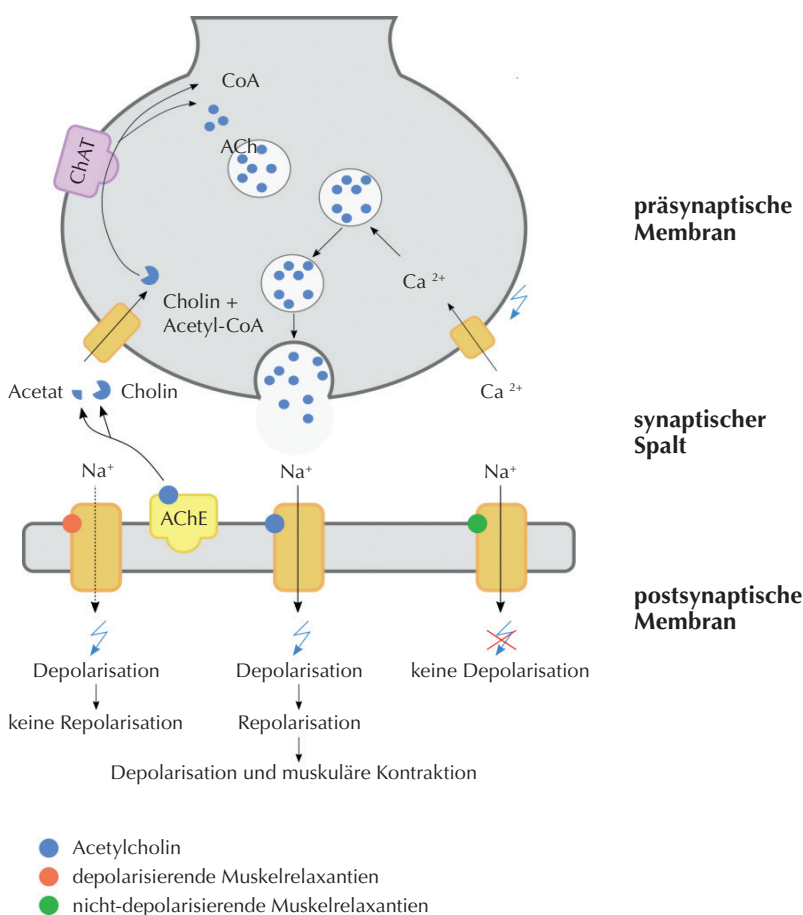
Die neuromuskuläre Blockade

Motorische Endplatte

Die neuromuskuläre Übertragung von Reizen findet an der **motorischen Endplatte** statt. Man unterscheidet **nikotinerge** und **muskarinerge Acetylcholinrezeptoren**, wobei die nikotinergen für die Übertragung an die Zellen der Skelettmuskulatur verantwortlich sind [10]. Die motorische Endplatte besteht aus dem präsynaptischen Anteil, dem axonalen Ende eines motorischen Nervens, dem synaptischen Spalt sowie der postsynaptischen muskulären Membran, welche mit **Acetylcholinrezeptoren** (ACh-R) besetzt ist (Abb. 1). Die Reizweiterleitung beruht auf der

Ausschüttung von Acetylcholin (ACh) aus dem axonalen Ende der Nervenzelle in den synaptischen Spalt, welche durch eine Depolarisation der Zellmembran und dem Einstrom von Calcium-Ionen verursacht wird. Die ACh-Moleküle binden an den postsynaptischen ACh-R und bewirken dort eine **Öffnung eines Ionen-Kanals**, damit kommt es zu einem erhöhten Einstrom von Natrium-Ionen und in der Folge zu einer Depolarisation mit Entstehung einer muskulären Kontraktion am Sarkolemm. ACh wird hydrolytisch gespalten durch die Acetylcholinesterase unter Freisetzung von Acetat und Cholin, welche im präsynaptischen Axolemm erneut zu Acetylcholin umgebaut werden.

Abbildung 1



Pharmakokinetik der Muskelrelaxantien (modifiziert nach [9,83]).

ACh: Acetylcholin; **AChE:** Acetylcholinesterase; **CoA:** Coenzym A; **ChAT:** Cholin-Acetyltransferase.

Muskelrelaxantienwirkung

Die Wirkung der in der anästhesiologischen Praxis verwendeten Muskelrelaxantien beruht auf der Blockade der ACh-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran. Hierbei unterscheidet man **depolarisierende** und **nicht depolarisierende Muskelrelaxantien**.

Depolarisierende Relaxantien

Unter den depolarisierenden Muskelrelaxantien ist das agonistisch wirkende **Succinylcholin** praxisrelevant. Nach Bindung des Moleküls am ACh-R erfolgt zunächst eine Depolarisation der Membran über den Einstrom von Natrium-Ionen, welche sich klinisch in der **Kontraktion der Muskulatur** vor Eintritt der Relaxation zeigt. Der Abbau des Succinylcholin ist gegenüber dem ACh verlängert, sodass eine länger andauernde Depolarisation zu einer vorübergehenden Unerregbarkeit der Membran führt. Der Abbau erfolgt über die hepatisch synthetisierte **Plasmacholinesterase**. Man unterscheidet hierbei den Phase-I- und den Phase-II-Block und den Desensitivierungs-Block, wobei der **Phase-I-Block** primär auf der andauernden Depolarisation und dem verzögerten Abbau beruht [11,12]. Die **Desensitivierung** kann durch Verminderung der Sensitivität des Rezeptors für ACh auftreten, welche durch den andauernden **Einstrom von Kalium** durch die Na⁺-K⁺-ATPase verursacht wird. Davon abzugrenzen ist der **Phase-II-Block**, der klinisch durch ein Fading im Train-of-Four (TOF; s. u.), ähnlich wie bei der Blockade durch nicht depolarisierende Muskelrelaxantien, festzustellen ist und meist durch wiederholte Boli oder kontinuierliche Infusion von Succinylcholin verursacht wird [12]. Dieser Mechanismus ist noch nicht abschließend geklärt.

Nicht-depolarisierende Relaxantien

Der Wirkmechanismus der nicht-depolarisierenden Relaxantien beruht auf einem kompetitiven Antagonismus am ACh-R. Hierbei kann nach der Bindung am ACh-R keine Depolarisation der Muskelzelle erfolgen.

Die Steuerung erfolgt über den Konzentrationsgradienten. Die unterschiedlichen Muskelrelaxantien werden beispielsweise durch **Hoffmann-Elimination**, Plascholinesterasen, renal oder biliäre Elimination aus dem Plasma entfernt. Durch den entstehenden Konzentrationsgradienten kommt es zu einer Diffusion vom ACh-R ins Plasma und damit zur Beendigung des Blocks. Von einer wirksamen neuromuskulären Blockade spricht man ab einer Besetzung von >70 % der ACh-R der postsynaptischen Muskelzellen.

Neuromuskuläres Monitoring (NMM)

Grundlagen

Um das Ausmaß einer neuromuskulären Blockade zu bestimmen, kommen häufig **qualitative und quantitative Messmethoden** zur Anwendung. Diese beruhen auf der **elektrischen Stimulation peripherer Nerven** und der Messung der daraus resultierenden **Muskelantwort** (Abb. 2). Klinisch häufig verwendete Lokalisationen sind hierbei

- der N. ulnaris mit seinem Kennmuskel M. adductor pollicis, alternativ
- der N. tibialis posterior mit dem M. flexor hallucis brevis sowie
- der N. facialis mit dem M. orbicularis oculi [36].

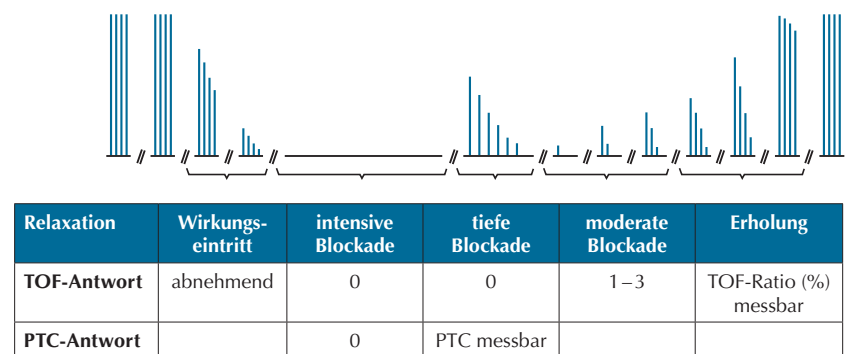
Abbildung 2

pharyngeale Muskulatur
M. masseter
M. adductor pollicis
Abdominalmuskulatur
M. orbicularis oculi
Larynxmuskulatur
M. corrugator supercili
Zwerchfell



Unterschiedliche Sensibilität der Muskulatur gegenüber Muskelrelaxantien (modifiziert nach [37]). Dies erklärt, warum im klinischen Alltag der Effekt von Zwerchfellbewegungen bereits wahrnehmbar ist, obwohl die Patientin/der Patient noch „gut relaxiert“ ist. Ebenso wird deutlich, dass die oropharyngeale Muskulatur am empfindlichsten auf Muskelrelaxantien reagiert und am längsten relaxiert bleibt.

Abbildung 3



Neuromuskuläres Monitoring bei unterschiedlichen Blockadetiefen (modifiziert nach [41]). Verdeutlicht werden hier Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsmustern Post-Tetanic-Counts (PTC) sowie Train-of-Four (TOF). Beim TOF kommt es bei Beginn der Wirkung zu einem Fading der Reizantworten, und die muskuläre Antwort nimmt zunehmend ab bis zu einem TOF = 0. Bei einer tiefen Blockade kommt es demnach zu keiner Reizantwort beim TOF, wohingegen mit Hilfe der PTC Muskelantworten registriert werden können. Im Rahmen der neuromuskulären Erholung wird dann zunächst wieder eine TOF-Antwort messbar (von 1–3), bevor dann die TOF-Ratio zur Beurteilung der Blockadetiefe herangezogen wird.

Die Ableitung am M. adductor pollicis ist zu bevorzugen, da sie der Sensibilität der Pharynxmuskulatur auf Muskelrelaxantien nahekommt. Das Ausmaß einer neuromuskulären (Rest-)Blockade wird oftmals unterschätzt, da dieser Muskel weniger sensibel für Muskelrelaxantien ist [38].

Es können verschiedene Stimulationsmuster zur Anwendung kommen (Abb. 3):

- Die klassische **Train-of-Four-Messung (TOF)**, bei der vier Einzelreize im Abstand von 0,5 s verabreicht werden, sowie
- die sogenannte **Double-Burst-Stimulation (DBS)** und
- die **Post-Tetanic-Counts (PTC)**.

Bei der **TOF-Messung** ist nach Anwendung von nicht-depolarisierenden Relaxantien ein „Fading“ zu beobachten, also eine Abnahme der muskulären Antwort auf die vier Einzelreize. Qualitativ spricht man von einem TOF 4/4, wenn alle 4 Einzelreize muskulär beantwortet werden; genauer erfasst wird das Ausmaß der Blockade nach Anwendung der TOF-Ratio, die das Verhältnis der ersten zur letzten Muskelantwort beschreibt. Bei der Anwendung von Succinylcholin ist dagegen kein Fading zu beobachten, sondern eine gleichmäßige Reduktion der Muskelantwort.

Die **DBS** ist ein **qualitatives Messverfahren**, bei dem zweimal zwei 50 Hz Stimuli in einem Abstand von 750 ms abgegeben werden, deren Muskelantwort dann taktil unterschieden werden kann [39].

Post-Tetanic-Counts dienen zur Unterscheidung von tiefen und intensiven Blockaden, wie sie teilweise in der Viszeralchirurgie gewünscht werden. Sie finden Anwendung, wenn sich mittels TOF keine Muskelreaktion detektieren lässt und von Interesse ist, ob eine muskuläre Erholung bevorsteht. Hierzu wird ein **tetanischer Stimulus** über 5 s mit 50 Hz appliziert, gefolgt von Einzelreizen von 1 Hz nach 3 s. Bei einer **tiefen Blockade** kann eine Muskelantwort auf die Einzelreize detektiert werden, wohingegen bei einer **intensiven Blockade** keine Reaktion zu erwarten ist [40]. Begründet ist dies in dem erhöhten Vorkommen von ACh im synaptischen Spalt sowie der Erhöhung von intrazellulären Calcium-Ionen nach tetanischer Stimulation und der dadurch gesteigerten Wahrscheinlichkeit einer Depolarisation.

Qualitatives NMM

Bei der TOF-Methode kann die Muskelantwort taktil und optisch erfasst werden, nachdem klassischerweise viermal mit 50–60 mA stimuliert wurde. Allerdings

ist eine zuverlässige Abschätzung der TOF-Ratio nur schwer möglich, zumal visuell bzw. taktil im Bereich von 0,4–0,9 kaum Unterschiede auszumachen sind [13,27]. Durch die Anwendung der DBS kann die taktile Detektion immerhin bis zu einem Fading von <0,6 gesteigert werden. Dies erfasst jedoch immer noch nicht den Bereich der vollständigen Erholung (TOF-Ratio >0,9), sodass generell die Verwendung von quantitativen Verfahren empfohlen wird [34].

Quantitatives NNM

Quantitativ kann die Muskelantwort auf verschiedene Arten erfasst werden, hierbei kommt klinisch vor allem

- die **Akzeleromyographie** (AMG),
- die **Kinemyographie** (KMG) und
- die **Elektromyographie** (EMG)

zur Anwendung. Bei der **Akzeleromyographie** wird vor allem die Beschleunigung über ein **piezoelektrisches Element** erfasst. Diese Messmethode wird am häufigsten klinisch angewandt (z. B. TOF-Watch®). Diese Methode ist nur geringfügig ungenauer als das EMG, benötigt jedoch für eine korrekte Messung eine **einmalige Kalibrierung** vor Relaxation [20]. Neuere Modelle des genannten Fabrikats bzw. Geräte anderer Hersteller müssen mittlerweile nicht mehr kalibriert werden, um vergleichbar genaue Messergebnisse zu generieren [42].

Ebenfalls in der klinischen Praxis angewandt wird die **Elektromyographie**, bei der Aktionspotenziale über den Testmuskel mittels Sensoren registriert werden. Dieses ist bei intraoperativ immobilisierten Patientinnen und Patienten gut geeignet, allerdings **stör anfällig für Bewegungsartefakte** und den Einfluss von Diathermie.

Die **Kinemyographie** ist eine weitere Möglichkeit des Monitorings, die ebenfalls auf dem piezoelektrischen Effekt beruht. Die Elektroden werden bei diesem Verfahren zwischen Daumen und Zeigefinger appliziert. Es gelten ähnliche Einschränkungen wie für die EMG. Verschiedene Studien zeigten Unterschiede zwischen den TOF-Ratios im Vergleich zu AMG und EMG auf; hierbei scheint die KMG in der Genauigkeit unterlegen zu sein [43,44].

Neuromuskuläre Restblockade

Überblick

Die neuromuskuläre Restblockade (NMR) ist definiert als eine TOF-Ratio von 0,7–0,9 [13,14]. Von einer vollständigen Erholung wird dagegen ab einer **TOF-Ratio von 0,9** gesprochen. Im Bereich von 0,7–0,9 sind zwar keine Veränderungen der Vitalkapazität und des Atemzugvolumens zu detektieren, jedoch besteht noch eine **erhöhte Instabilität des oberen Atemweges** und der **Pharynxmuskulatur** [15–17]. Dies ist in der unterschiedlichen Empfindlichkeit unterschiedlicher Muskelgruppen auf die Wirkung von Muskelrelaxantien begründet, wobei das Zwerchfell die geringste Empfindlichkeit und die schnellste Erholung aufweist, die **Pharynxmuskulatur** sich dagegen wesentlich langsamer erholt [17,18]. Physiologisch liegt dies an der unterschiedlichen Dichte an Rezeptoren und der unterschiedlichen Zusammensetzung von schnellen (Typ 2) und langsamen (Typ 1) Muskelfasern [19]. Zudem ist der Messwert der Relaxometrie ein Surrogatparameter und mitnichten ein Absolutwert auf Zellebene [20]. Selbst bei einer neuromuskulären Erholung ist ein großer Anteil der postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren mit dem Muskelrelaxansmolekül besetzt; dies wird auch als **Eisbergphänomen** oder **neuromuskuläre Sicherheitsreserve** bezeichnet.

Physiologisch tritt eine Muskelrelaxation erst dann auf, wenn 75 % der postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren besetzt sind.

Diese Bindung lässt sich jedoch durch verschiedene Faktoren beeinflussen, was zu einer Re-Relaxierung in Abhängigkeit von Begleitmedikation, Repetitionsdosen, Operationsdauer, Alter der Patientinnen und Patienten und dem verwendeten Muskelrelaxans führen kann [13,20–22].

Inzidenz und Ursachen

Die Inzidenz der NMR beträgt je nach Literatur in Europa und Nordamerika 33–64 % [3,6,23–25], bei Anwendung

von Pancuronium sind teilweise Inzidenzen von bis zu 90 % [26,27] beschrieben.

Es ist anzunehmen, dass die Dunkelziffer unerkannter neuromuskulärer Restblockaden wesentlich höher liegt als klinisch wahrgenommen.

In einer europäischen multizentrischen Studie [28] wurden das Monitoring und die Antagonisierung bzw. Reversierung von neuromuskulären Blockaden sowie postoperative Komplikationen untersucht. Hierbei war auffällig, dass von 17.150 Patientinnen und Patienten, bei denen Relaxantien zur Anwendung kamen, etwa 10.000 kein neuromuskuläres Monitoring erhielten. Zudem wurden zur Bestimmung des Extubationszeitpunktes bei etwa 12.000 Patientinnen und Patienten lediglich klinische Zeichen verwendet. Nur 16,5 % des Studienkollektivs wiesen bei der Extubation eine TOF-Ratio von größer 0,9 auf.

Die Gründe für die hohe Inzidenz neuromuskulärer Restblockaden liegen in der fehlerhaften oder fehlenden Anwendung der Relaxometrie.

Oft überschätzen Anästhesistinnen und Anästhesisten in diesem Kontext die eigene langjährige klinische Erfahrung und verzichten auf die Anwendung eines neuromuskulären Monitoring [29]. Darüber hinaus ist die **individuelle Wirkdauer der Muskelrelaxantien** sehr unterschiedlich; sie kann bei **Nieren- oder Leberinsuffizienz**, aber auch bei älteren Patientinnen und Patienten verlängert sein [30]. Ebenfalls kann eine **Hypothermie**, die Gabe von **Lokalanästhetika**, **Magnesium**, aber auch von **Antibiotika** die Wirkung von Muskelrelaxantien verlängern [31]. Durch die Anwendung geeigneter Messverfahren lassen sich diese Inzidenzen jedoch drastisch reduzieren, wie Carvalho et al. 2020 in einer Metaanalyse zeigen konnten [25]. So lässt sich die Inzidenz von neuromuskulären Restblockaden nach Gabe von mittellangwirksamen Muskelrelaxantien auf 11 % reduzieren,

sofern ein quantitatives neuromuskuläres Monitoring verwendet wird. Mit qualitativer Überwachung oder ohne die Verwendung eines Monitorings beträgt die Inzidenz dagegen 31–33 %.

Diagnostik der muskulären Restblockade

Auch heute noch werden häufig **klinische Tests** verwendet, um eine NMR zu detektieren. Wie bereits beschrieben, sind diese jedoch sehr unzuverlässig. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass das Anheben des Kopfes für >4 s sowie die Zungenprotrusion, Augenöffnen, Schlucken und Husten selbst bei einer TOF-Ratio <0,7 möglich sind und damit nur unzureichend eine NMR erkennen lassen [13,29,32]. Unterbuchner et al. konnten sogar zeigen, dass selbst durch eine Kombination mehrerer klinischer Tests keine höhere TOF-Ratio als 0,7 erkannt werden konnte. Daraus ergibt sich, dass oben genannte klinische Zeichen nicht als sichere Extubationskriterien geeignet sind [33,34].

Die European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) spricht eine starke Empfehlung für die Anwendung eines quantitativen Neuromonitorings mit Stimulation des N. ulnaris und Messung der Antwort über den M. adductor pollicis zur Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden aus [35].

Antagonisierung von Muskelrelaxantien

Grundsätzlich besteht beim Vorliegen einer NMR die Möglichkeit des Abwartens der spontanen Erholung. Alternativ kann die Wirkung der Relaxantien durch verschiedene Medikamente **antagonisiert** werden. Dabei müssen verschiedene Wirkmechanismen unterschieden werden.

Acetylcholinesterasehemmer

Zur Antagonisierung eingesetzte Substanzen wie z. B. **Neostigmin** wirken über eine reversible Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) im synaptischen Spalt. Durch den resultierenden Anstieg von Acetylcholin kommt es zu einer Verdrängung der Relaxantien am ACh-R.

Durch den entstehenden **Konzentrationsgradienten** kommt es zur Diffusion der Relaxansmoleküle aus dem synaptischen Spalt ins Plasma und danach zur Elimination. Die Antagonisierung kann jedoch erst nach **partieller Erholung** erfolgen; aktuelle Empfehlungen sprechen hierbei von einer TOF-Ratio von 0,21. Dies ist in dem sogenannten Ceiling-Effekt begründet:

Nach Anwendung von AChE-Inhibitoren werden die im synaptischen Spalt vorhandenen ACh-Moleküle gehemmt; eine weitere Dosissteigerung bewirkt dann keinen weiteren Effekt, also keine schnellere Erholung. Wenn eine zu große Anzahl an ACh-R noch besetzt ist, bewirkt eine erhöhte Menge ACh im synaptischen Spalt keine ausreichende Verdrängung. Deshalb wird eine Antagonisierung im Falle einer tiefen Blockade nicht empfohlen [27,34,45,46].

Ebenfalls gilt es, die unterschiedlichen **Halbwertszeiten** (HWZ) der verwendeten Substanzen zu beachten. Verwendet man beispielsweise das langwirksame Pancuronium (HWZ 120 min) und reversiert die Wirkung mit Neostigmin, so ist eine verlängerte Überwachung im Aufwachraum notwendig, zumal Neostigmin eine HWZ von 24–80 min aufweist und daher eine **Recurarisierung** im Verlauf möglich erscheint.

Die am häufigsten verwendeten Präparate sind **Neostigmin und Pyridostigmin**. Neostigmin wirkt aufgrund seiner hydrophilen Struktur peripher und nicht zentralnervös. Pyridostigmin wird vor allem auch zur Therapie der Myasthenia gravis eingesetzt. **Edrophonium** als kurzwirksames und **Physostigmin** als zentralnervös wirksames Präparat werden nicht zur Antagonisierung von Muskelrelaxantien empfohlen.

Im klinischen Alltag sind die **unerwünschten Wirkungen** der Acetylcholinesterasehemmer zu beachten, da diese nicht nur an den nikotinergen Rezeptoren die Konzentration an ACh erhöhen, sondern auch an muskarinergen. Daraus lassen sich die Nebenwirkungen

und Kontraindikationen der Präparate ableiten [47].

Vor allem nach Dosissteigerung ist mit einem erhöhten Auftreten von Bradykardien und Hypotonien, Hypersalivation, Bronchokonstriktion bis Bronchospasmus, Erbrechen und Diarrhö zu rechnen. Ebenfalls unerwünscht kann nach chirurgischen Eingriffen z. B. mit Anastomosenanlage eine erhöhte Darmmotilität sein.

Zur Vermeidung dieser unerwünschten Wirkungen ist die Blockade der muskarinergen Rezeptoren mittels **Atropin** oder **Glykopyrrolat** günstig [48]. Es empfiehlt sich die Anwendung von Glykopyrrolat mit einer dem Neostigmin sehr ähnlichen Pharmakokinetik und einem im Vergleich zu Atropin günstigeren Nebenwirkungsprofil [49–51]. Weitere Vorteile von Glykopyrrolat sind – im Vergleich zur Kombination mit Atropin –

- das **Fehlen zentralnervöser Wirkungen**,
- der langsamere Wirkungseintritt und
- die geringere Inzidenz von Herzrhythmusstörungen.

Bei der Anwendung von Atropin muss auf das Auftreten von **Tachykardien** kurz nach Infusion geachtet werden sowie auf eine mögliche **Bradykardie** nach Wirkende, da die Halbwertszeit kürzer als die des verwendeten AChE-Inhibitors ist. Eine Kombination von Neostigmin mit Glykopyrrolat im Verhältnis 5:1 wird empfohlen, alternativ mit Atropin im Verhältnis 2:1. Ein dezidiertes Algorithmus zum Vorgehen in Abhängigkeit von der TOF-Ratio ist in Abbildung 4 dargestellt.

Sugammadex

Eine weitere therapeutische Option ist die Reversierung der Muskelrelaxation durch Anwendung von **Cyclodextrinen** wie dem **Sugammadex**. Der Wirkmechanismus beruht auf der **Enkapsulation** von steroidal Relaxansmolekülen. Cyclodextrinmoleküle besitzen eine zylindrische Form mit einer zentralen lipophilen Kavität und einem hydrophilen Äußeren. Durch das Enkapsulieren von Muskelrelaxansmolekülen im Plasma entsteht ein **Konzentrationsgradient**, der

die Diffusion der Relaxantien vom ACh-R im synaptischen Spalt ins Plasma begünstigt, wo diese erneut enkapsuliert werden. Die Komplexe aus Cyclodextrinen und enkapsulierten Muskelrelaxantien werden dann unverändert renal ausgeschieden. Zugelassen ist Sugammadex für die **Reversierung von Rocuronium und Vecuronium**; zur Antagonisierung anderer Relaxantien kommt vornehmlich Neostigmin zur Anwendung (Tab. 1).

Gemäß Herstellerangaben hängt die Dosierung von Sugammadex von der Tiefe der neuromuskulären Blockade ab (Abb. 4). So wird

- für eine **sofortige Aufhebung der Blockade** nach Einleitung die Gabe von 16 mg/kg KG Sugammadex,
- für die Aufhebung einer **tiefen Blockade** (PTC von 1–2) die Gabe von 4 mg/kg KG Sugammadex und
- für die Aufhebung einer **moderaten Blockade** (TOF 2/4) die Gabe von 2 mg/kg KG Sugammadex empfohlen [52].

Für die **Reversierung ab einem TOF von 4** sind geringere Dosierungen ausreichend (Abb. 4). Generell wird in diesem Kontext das **aktuelle Körpergewicht**

zur Dosisberechnung herangezogen, um eine Recurarisierung bzw. eine unvollständigen Reversierung zu vermeiden. Der klinische Erfolg dieser Maßnahme wird mittels quantitativem NMM (TOF) kontrolliert [27,53].

Die Anwendung von Sugammadex bei niereninsuffizienten Patientinnen und Patienten scheint möglich, wird jedoch bei einer GFR <30 ml/min routinemäßig nicht empfohlen [54]. Generell scheint das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur Anwendung von AChE-Hemmern günstiger zu sein [55]. **Anaphylaktische Reaktionen** werden mit einer Häufigkeit von 0,01–0,3 % angegeben [56–58]; weiterhin sind Interaktionen mit **Kontrazeptiva** sowie **Antibiotika**, hier insbesondere Flucloxacillin und Toremifen, beschrieben [52]. Ein erhöhtes **Blutungsrisiko** unter Sugammadex konnte jedoch nicht hinreichend belegt werden, wenngleich es vereinzelt zu einer Erhöhung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bzw. der Prothrombinzeit kommen kann [59]. Ein interessanter Anwendungsaspekt ist außerdem die Verwendung von Sugammadex als supportives Therapeutikum im Falle einer **anaphylaktischen** Reaktion auf Rocuronium, der in einigen Fallberichten beschrieben wurde [60,61].

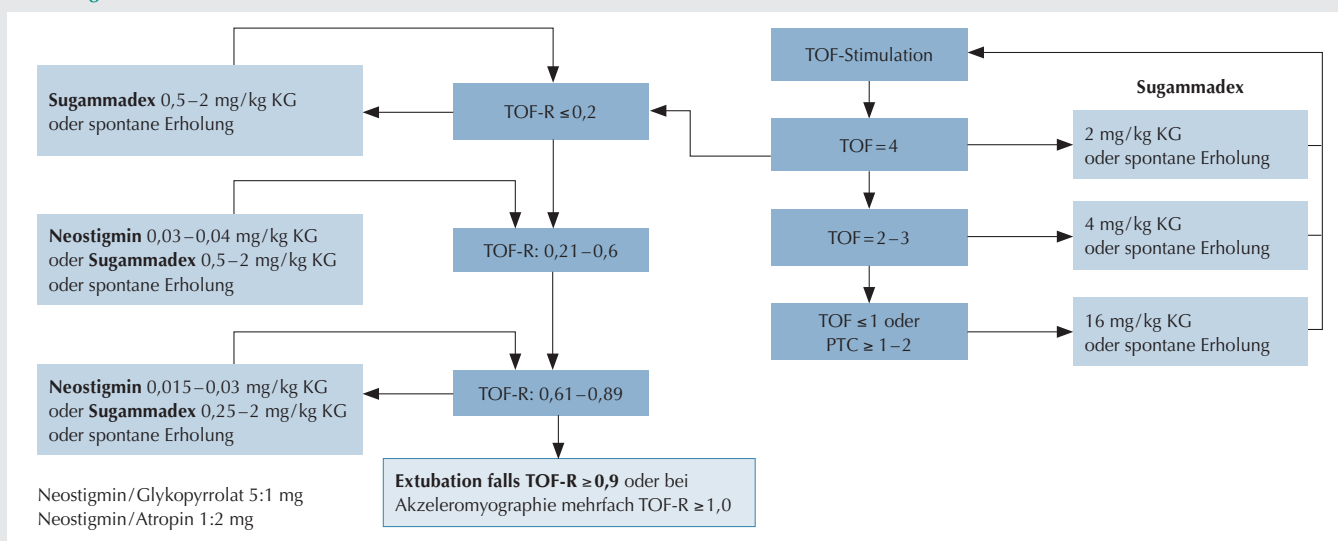
Tabelle 1

Klinische Anwendung sowie Vor- und Nachteile von Neostigmin und Sugammadex.

	Neostigmin	Sugammadex
Kosten	niedrige Kosten	Kosten aktuell etwas höher, Patent auslaufend
Wirkweise	hemmt die ACh-Esterase	enkapsuliert Relaxans
UAW	Bradykardie, Bronchospasmus, Hypersalivation, Hyperperistaltik	allergische Reaktionen, Medikamenteninteraktionen
Blockadetiefe	mindestens TOF-Ratio von 0,21	auch bei tiefen Blockaden
Anwendbarkeit	alle nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien	Vecuronium, Pancuronium, Rocuronium
Reboundeffekt	beschrieben	nicht beschrieben

ACh: Acetylcholin; TOF: Train-of-Four.

Abbildung 4



Flusschema zur Antagonisierung von Muskelrelaxantien (modifiziert nach [19,27]) gemäß den aktuellen Empfehlungen der American Society of Anesthesiologists (ASA) sowie der European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC) [27,35].

TOF: Train-of-Four; **TOF-R:** TOF-Ratio; **PTC:** Post Tetanic Counts; **KG:** Körpergewicht.

Praktisches Vorgehen

Auch wenn in den aktuellen Leitlinien noch nicht verankert, empfiehlt sich das Vorgehen nach **Standardprozeduren (SOP)** zur Reversierung neuromuskulärer Blockaden [27]. So wurden z. B. in der von Unterbuchner et al. vorgeschlagenen SOP die Dosierungen für Sugammadex und Neostigmin unter Berufung auf Dosisfindungsstudien und in Anlehnung an die aktuellen Empfehlungen der ESAIC und der ASA angepasst, sodass unter quantitativen TOF-Monitoring die Anwendung eines dezidierten Algorithmus erfolgen kann [27]. Die Entscheidung, ob Neostigmin oder aber Sugammadex verwendet werden soll, erfolgt individuell und hängt von den jeweiligen Komorbiditäten sowie vom verwendet Muskelrelaxans ab [46].

Neue Relaxantien und Antagonisten

Gegenwärtig befinden sich eine Reihe neuer Relaxantien und Reversierungsmöglichkeiten im Zulassungsprozess. Erwähnenswert hierbei sind einerseits die **Chlorofumarate**, eine neue Klasse von Muskelrelaxantien, die sich durch **L-Cystein** reversieren lassen, wie Gantacurium, CW011 und CW002 [62]. Ebenfalls in Zulassung befindet sich das **Calabation**, welches in tierexperimentellen Studien eine 89-fach erhöhte Affinität zu Rocuronium im Vergleich zu Sugammadex besitzt [63].

- Die Häufigkeit neuromuskulärer Restblockaden wird unterschätzt. Postoperative pulmonale Komplikationen können Folge einer unerkannten NMR sein.
- Quantitatives neuromuskuläres Monitoring soll standardmäßig angewendet werden.
- Die Antagonisierung oder Reversierung von detektierten NMR sollte Algorithmus-basiert erfolgen.

Opioide

Inzidenz des Opioidüberhangs

Die Inzidenzen **postoperativer Opioidüberhänge** werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0,3–21 % angegeben; man geht jedoch von einer hohen

Dunkelziffer aus [64,65]. So wurden in einer Studie Patientinnen und Patienten postoperativ über 24 h überwacht und in 46 % der Fälle wurden eine oder mehrere Episoden respiratorischer Pausen detektiert [4,66]. Das Auftreten von **kritischen respiratorischen postoperativen Ereignissen** (gemäß ASA-Definition) ist gut vorherzusagen und vermeidbar, sofern eine kontinuierliche postoperative Überwachung in den ersten 24 h postoperativ erfolgt, insbesondere bei Risikopatienten. In diesem Kontext sollen sowohl die Oxygenierung als auch Ventilation und Sedierung überwacht werden, um eine frühzeitige Diagnostik und Therapie zu ermöglichen [67]. Als **Risikopatientinnen und -patienten** konnten hierbei vor allem solche mit Adipositas sowie mit Obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) identifiziert werden. Dieses Kollektiv hat ein besonders hohes Risiko, in den ersten 24 h postoperativ eine kritische **Atemdepression** zu erleiden. Als **risikoreduzierende Faktoren** ließen sich in Studien vor allem

- die Verwendung nur eines Opioids,
- die seltene Repetitionsdosis sowie
- das Vermeiden weiterer sedierender Medikation wie beispielsweise mit Benzodiazepinen definieren [67].

Pathophysiologische Grundlagen

Opioide werden bei fast allen anästhesiologischen Verfahren zur **Analgesie** verwendet und werden auch postoperativ regelhaft eingesetzt. Hierbei können

die Opioide sowohl **intravenös als auch peridural und intrathekal** angewendet werden. Im Folgenden soll näher beleuchtet werden, wie Opioide wirken, wodurch sich eine verlängerte Opioidwirkung äußern kann und wie sie therapiert wird.

Einteilung der Opioide

Als **Opioide** werden übergreifend alle Substanzen bezeichnet, natürlich, synthetisch- oder halbsynthetisch, aber auch endogen vorkommend, die an den **Opioidrezeptoren** binden.

Als **Opiate** werden die natürlich vorkommenden Substanzen, die sich aus dem getrockneten Schlafmohnsaft (Papaver somniferum) extrahieren lassen, bezeichnet. Zu diesen zählen Morphin, Papaverin, Codein, Thebain und Noscapin.

Endogene Opioide sind beispielweise das β -Endorphin, das Met- und Leuk-Enkephalin und Dynorphin; diese wurden bereits zwischen 1975–1981 beschrieben.

Die in der Anästhesie gebräuchlichsten Opioide sind Fentanyl, Sufentanil, Remifentanyl und Alfentanil. Diese Substanzen sind im Gegensatz zu dem semi-synthetischen Hydromorphon und Buprenorphin voll synthetisch.

Opioidrezeptoren

Die Wirkung der Opioide ist durch ihre Bindung an den endogen vorkommenden Opioidrezeptoren erklärt (Tab. 2). Diese befinden sich im Kortex, Thalamus, dem limbischen System sowie dem

Tabelle 2

Übersicht über Opioidrezeptoren und die darüber vermittelten Wirkungen (nach [68,69]).

Rezeptor	Lokalisation	Wirkung
μ_1 - und μ_2 - Rezeptor (MOR)	Rückenmark, Gehirn	Übelkeit und Erbrechen, Antitussis, Euphorie, Pruritus, kardiovaskuläre Wirkung μ_1 : Analgesie, Abhängigkeit μ_2 : Atemdepression, Miosis, Obstipation, Euphorie, Abhängigkeit
δ -Rezeptor (DOR)	Gehirn, Rückenmark	spinale Analgesie, moduliert wahrscheinlich Atemdepression durch μ -Rezeptor, antidepressive Effekte
κ -Rezeptor (KOR)	Gehirn, Rückenmark	spinale Analgesie, Sedierung, Dysphorie, Diurese
ORL-1-Rezeptor	Gehirn, Rückenmark	Angst, Depression, Appetit, Toleranz

Hypothalamus und im Hirnstamm. Im Rückenmark sind sie in **prä- und postsynaptischen Neuronen** des Hinterhorns lokalisiert, wo die Übertragung von Signalen peripherer sensorischer Neuronen auf zentrale Neuronen erfolgt. Dies ermöglicht die Anwendung von Opioiden in rückenmarksnahen Verfahren [68]. Zudem können Opioide auch lokal appliziert werden, wo sie ihre Wirkung an lokalen Opioidrezeptoren der peripheren Nervenendigung entfalten.

Die Opioidrezeptoren können biochemisch wie folgt eingeteilt werden:

- **μ -Rezeptoren**, die weiter in μ_1 - und μ_2 -Rezeptoren unterschieden werden
- **δ -Rezeptoren**
- **κ -Rezeptoren**
- **ORL1-Rezeptor** (opioid like receptor, auch Orphan-Opioid-Rezeptor)

Es handelt sich um **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**, die ihre Wirkung nach Ligandenbindung über die Hemmung der Adenylatcyclase vermitteln. Durch die Adenylatcyclase wird Adenosintri-phosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) umgewandelt, das als second messenger fungiert. Eine Reduktion der cAMP-Konzentration in Neuronen führt zu einer Schließung präsynaptischer spannungsabhängiger Calcium-Kanäle und Öffnung postsynaptischer Kalium-Kanäle. Dies resultiert in einer verringerten Freisetzung von Neurotransmittern und einer Blockade der synaptischen Signalübertragung [69]. Tabelle 2 gibt einen Überblick über Wirkung und Lokalisation der Rezeptoren.

Wirkung an den Opioidrezeptoren

Die in der Praxis verwendeten Opioide lassen sich weiter durch ihre spezifische Wirkung an den verschiedenen Opioidrezeptoren unterscheiden. Hierbei ist vor allem die aktivierende oder inaktivierende Wirkung am μ -Rezeptor relevant.

Dadurch lassen sich die Opioide in reine μ -Agonisten, partielle μ -Agonisten, gemischte Agonisten-Antagonisten und Antagonisten unterscheiden.

- **Reine Agonisten** haben eine hohe Affinität zu μ -Rezeptoren und eine hohe intrinsische Aktivität.
- **Partielle Agonisten** haben ebenfalls eine hohe Affinität zu μ -Rezeptoren, jedoch eine geringe intrinsische Aktivität (z. B. Buprenorphin).
- **Gemischte Agonisten-Antagonisten** haben eine hohe Affinität zu μ -Rezeptoren, jedoch eine sehr geringe intrinsische Aktivität. Dadurch wirken sie antagonistisch, besitzen jedoch eine erhöhte intrinsische Aktivierung an κ -Rezeptoren.
- **Antagonisten** wirken an allen Opioidrezeptoren ohne intrinsische Aktivität kompetitiv antagonistisch.

Die in der Anästhesie üblichen Opioide sind reine μ -Agonisten und zeichnen sich durch ihre hohe Affinität und intrinsische Aktivität aus.

Pharmakokinetik und -dynamik

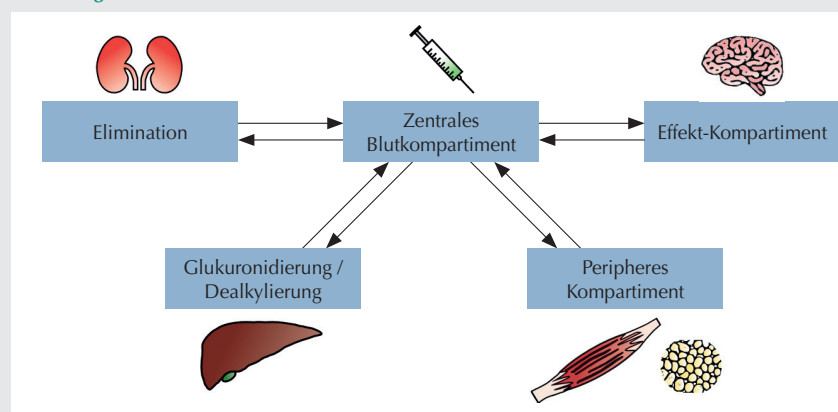
Die häufigste Applikationsform von Opioiden ist die **intravenöse Gabe** als Bolus oder kontinuierliche Infusion. Um den Wirkort im ZNS zu erreichen, muss zunächst die **Blut-Hirn-Schranke** überwunden werden. Je lipophiler ein Opioid, desto schneller wird die Barriere überwunden und umso schneller wird die gewünschte Wirkung erzielt. Die **Verteilung** nach Gabe des Opioids lässt sich durch ein 3-Kompartiment-Modell beschreiben (Abb. 5). Nach Applikation

von beispielsweise Fentanyl werden 85 % der Substanz zunächst an Plasma-eiweiße gebunden, von den übrigen 15 % liegen wiederum 90 % im Blutplasma in ionisierter Form vor. Nur 1 % erreicht letztendlich das ZNS, da nur die nicht ionisierte Form die **Blut-Hirn-Schranke** überwinden kann [70,71].

Nicht die Konzentration im Plasma ist für die Wirkung entscheidend, sondern die Menge an nicht ionisierten Opioidmolekülen am Rezeptor.

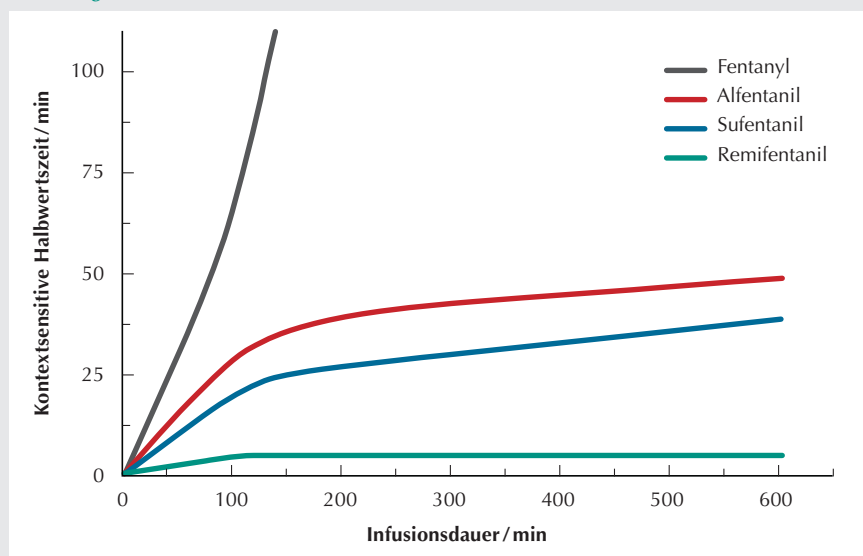
Der verbleibende Anteil an Opioiden wird aus dem **zentralen Kompartiment**, dem Blutplasma, nun entweder eliminiert oder in die **peripheren Kompartimente** (Muskulatur, Haut, Niere, Lunge, Leber aber auch das Fettgewebe). Dieser Anteil an gebundenen Opioiden hat zunächst keine Wirkung im ZNS, aber in der Erholungsphase und nach der ersten Elimination fällt die Konzentration im zentralen Kompartiment ab. Nun beginnt die Rückverteilung der gebundenen Opioide aus peripheren Kompartimenten entlang des Konzentrationsgradienten zurück ins Blutplasma. Der nicht ionisierte Anteil diffundiert wiederum über die Blut-Hirn-Schranke ins ZNS und vermittelt einen entsprechenden Effekt. Für die **Wirkdauer** ist damit das **Verteilungsvolumen des Opioids** ebenfalls von entscheidender Bedeutung. Je grö-

Abbildung 5



3-Kompartiment-Modell (modifiziert nach [71]). Nach Injektion des Opioids in das zentrale Kompartiment (Blut und Plasma) kommt es zu einer Umverteilung. Nur ein geringer Teil gelangt direkt in das Effektkompartiment (ZNS). Der größte Teil wird entweder ins periphere Speichergewebe (Muskulatur, Fett) umverteilt, im hepatobiliären System weiter verstoffwechselt oder renal eliminiert.

Abbildung 6



Die Kontextsensitive Halbwertszeit von verschiedenen Opioiden (modifiziert nach [68]). In der Abbildung ist gut erkennbar, dass insbesondere nach längerer Infusionsdauer von Fentanyl die Zeit bis zum Abfall der Wirkstoffkonzentration auf 50 % im Plasma erhöht ist.

ßer das Verteilungsvolumen, desto länger ist auch die Wirkung des Opioids. Ist zudem die Clearance erniedrigt (wie z. B. bei Fentanyl), so ist nach längerer Infusion mit einer peripheren Kumulation und einer deutlich verlängerten Wirkung nach Beenden der Infusion zu rechnen [71].

Die Zeit, die nach kontinuierlicher Infusion in Abhängigkeit von der Infusionsdauer nötig ist, damit die Effektkonzentration auf 50 % abfällt, wird kontextsensitive Halbwertszeit genannt (Abb. 6).

Diese liegt für Fentanyl nach etwa 3-stündiger Infusion bei 194 Minuten. Dieser Effekt ist weniger ausgeprägt bei repetitiver Bolusgabe und Verzicht auf eine Infusion. Eine weitere wichtige Einflussgröße ist die **Metabolisierung**, welche für die meisten Opioiden in der Leber erfolgt, wonach sie **renal eliminiert** werden. Bei Pethidin werden zusätzlich toxische Metabolite wie das Norpethidin nach längerer Infusionsdauer freigesetzt, welche die Krampfschwelle senken. Morphin zerfällt ebenfalls in aktive Metabolite wie das Morphin-6-Glukoronid,

welches am μ -Rezeptor bindet, und das Morphin-3-Glukoronid, welches ebenfalls Krampfanfälle verursachen kann. Beim Abbau von Fentanyl, Sufentanil und Alfentanil werden keine aktiven Metabolite freigesetzt. Remifentanil zeigt eine Ausnahme bei der Metabolisierung, da es durch unspezifische und ubiquitär vorkommende Plasma- und Gewebeesterasen eliminiert wird. Dadurch ergibt sich geringes Verteilungsvolumen und eine hohe Clearance, was die gute Steuerbarkeit des Opioides erklärt.

Antagonisierung von Opioiden

Klinisch präsentieren sich Wirküberhänge von Opioiden vor allem durch

- eine ausbleibende oder unzureichende Spontanatmung mit **hohen Tidalvolumina**,
- **niedrigen Atemfrequenzen** sowie
- einer **Miosis**.

Um die Opioidwirkung zu beenden, gibt es nur wenige Optionen: Abwarten bis die Spontanerholung einsetzt oder die zielgerichtete Antagonisierung.

Opioidantagonisten binden ebenfalls mit hoher Affinität an den μ -Opioidrezeptoren, ohne eine intrinsische Aktivität zu haben, und verdrängen das Opioid

kompetitiv vom Wirkort. Die am häufigsten verwendete Substanz ist **Naloxon**, ein N-Allylderivat des Oxymorphone. Die Halbwertszeit beträgt ungefähr 30 min und ist damit kürzer als die der lang wirksamen Opioiden nach längerer Infusion. Dies macht eine **verlängerte postoperative Überwachung** (>60 min) mit Monitoring der Atemfrequenz und Pulsoxymetrie notwendig, um einen **Reboundeffekt** zu detektieren [72,73]. Gegebenenfalls können repetitive Gaben notwendig sein. Die Proteinbindung des Naloxons ist vergleichsweise niedrig und das Verteilungsvolumen eher gering, was eine frühere Wirkbeendigung erklärt. Zur Aufhebung der unerwünschten Opioid-Nebenwirkungen wird die Gabe von 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG alle 2–3 min empfohlen. Es wird nach klinischer Wirkung titriert; der Wirkeintritt ist nach etwa 1–2 min zu erwarten. Grundsätzlich muss vorsichtig dosiert werden, da eine Überdosierung eine **akute Entzugssymptomatik** mit Agitation, Hypertension, Tachykardie und in Einzelfällen Kammerflimmern und Kreislaufdysregulation verursachen kann [4]. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor hypovoläm und hypoton waren, kann es durch den resultierenden Stress bei Überdosierung zur Vasokonstriktion und Entstehung von Lungenödemen kommen.

Ein weiterer Opioidantagonist ist das Naltrexon, welches in der Therapie von chronischem Alkoholabusus Anwendung findet. Neue Substanzen zur Reversierung der atemdepressiven Effekte bei Erhalt der Analgesie werden aktuell im Bereich der Serotonin-Agonisten, der Ampakine und der Minozykline erforscht und werden vielleicht in Zukunft Anwendung finden. Ebenfalls sind Stimulanzen des Atemantriebes wie das NHE3 Gegenstand intensiver Forschungsanstrengungen, welches in zentralen respiratorischen Signalkaskaden eingreift [74]. Zudem wird derzeit versucht, neue Opioiden mit günstigerem Nebenwirkungsprofil als die heute üblichen Substanzen (z. B. Asimalodine und CR845) zu entwickeln. Diese vermitteln ihre Wirkung primär über κ -Rezeptoren und werden aktuell für den postoperativen Einsatz getestet [75].

Benzodiazepine

Grundlagen

Das erste Benzodiazepin, Chloridazepoxis, wurde bereits 1955 entdeckt. Strukturell bestehen Benzodiazepine aus zwei Benzolringen sowie einem Diazepin-Ring, die namensgebend sind [76].

Benzodiazepine werden im anästhesiologischen Alltag zunehmend seltener zur Prämedikation, Sedierung oder Narkoseeinleitung verwendet. Einige Patientinnen und Patienten haben jedoch Benzodiazepine in ihrer Dauermedikation, was wiederum die Narkoseführung beeinflussen kann. Vor allem Midazolam und Lorazepam sind für das anästhesiologische Vorgehen relevant.

Pharmakokinetik und -dynamik

Der Wirkmechanismus beruht in der **Beeinflussung inhibitorischer Signaltransduktionen** im ZNS. Die inhibitorischen, dämpfenden Signalübertragungen werden vor allem über das **GABAerge System** (GABA γ -Aminobuttersäure) vermittelt. Dabei spielen die GABA_A-, GABA_B-, GABA_C-Rezeptoren eine übergeordnete Rolle. Benzodiazepine binden an bestimmten Bindungsstellen am GABA_A-Rezeptor; diese werden **Benzodiazepinrezeptor** genannt und befinden sich im Groß- und Kleinhirn, im Rückenmark, im limbischen System, Hypothalamus und peripherem Gewebe [76,77]. Benzodiazepine bewirken einen Einstrom von Chlorid-Ionen, die ihrerseits zu einer **Hyperpolarisation** der Zellmembran führen. Dadurch wird die **inhibitorische Wirkung** der GABA-Rezeptoren verstärkt. Dies führt über eine reduzierte neuronale Erregbarkeit zu einer Dämpfung exzitatorischer Erregungsabläufe im ZNS. Da Benzodiazepine über eine Wirkverstärkung der GABA_A-Rezeptoren dämpfend wirken, ist ein **Ceiling-Effekt** nach Sättigung vorhanden, zumal sich auch nach Dosiserhöhung keine weitere Steigerung des Effektes erreichen lässt.

Nach Applikation werden Benzodiazepine zunächst zu 70–99 % an Plasmaproteine gebunden. Ein geringer nicht

ionisierter Anteil kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden und zum Wirkort gelangen. Analog des 3-Kompartiment-Modells erfolgt dann die weitere Umverteilung in gut perfundiertes Gewebe und zuletzt ins Fettgewebe. Dies erklärt die **Kumulation** und die **verlängerte kontextsensitive Halbwertszeit** nach kontinuierlicher Infusion. Der **Abbau der Benzodiazepine** erfolgt durch 2-Phasen-Metabolisierung in der Leber. In der Phase-I-Reaktion erfolgt die Cytochrom P₄₅₀-abhängige Oxidation und Reduktion. In der Phase-II erfolgt die Glucuronidierung. Interessanterweise ist die Phase-I-Reaktion bei älteren Patientinnen und Patienten reduziert, was die Anfälligkeit für Einflüsse auf das CYP-P₄₅₀-System erklärt, während die Phase-II-Reaktion weitgehend erhalten bleibt [78]. Bei der Phase-I-Metabolisierung einiger Benzodiazepine können aktive Metabolite entstehen (z. B. Oxazepam bzw. N-Desmethyldiazepam), die ihrerseits eine Wirkverlängerung verursachen können.

Der Wirkungseintritt bei Midazolam erfolgt bereits nach wenigen Minuten, das Wirkmaximum wird nach ungefähr 10 min erreicht. Bei geriatrischen und multimorbiden Patientinnen und Patienten ist schon bei geringen Dosen eine Atemdepression möglich, insbesondere in Kombination mit Opioiden und Hypnotika. Die atemdepressive Wirkung tritt nach i. v.-Gabe ebenfalls nach wenigen Minuten ein und hält 60–120 min an.

Die **erwünschten Effekte** sind

- Anxiolyse,
- Sedierung sowie
- das Herbeiführen einer anterograden Amnesie.

Das Auftreten **unerwünschter Effekte** wie

- Angstzustände,
- Euphorie und Logorrhö,
- aggressives Verhalten, Wahnzustände und Halluzinationen

ist möglich. Das Auftreten einer **Atemdepression** ist vor allem bei geriatrischen Patientinnen und Patienten, aber auch solchen mit OSAS relevant. Insbeson-

dere nach Applikation hoher Dosen (z. B. im Rahmen der Narkoseeinleitung) kann es zu einer Abnahme des systemischen Gefäßwiderstands und konsekutivem Blutdruckabfall kommen. Bei geriatrischen Patientinnen und Patienten ist zudem eine **delirogene Wirkung** der Benzodiazepine praxisrelevant.

Antagonisierung

Zur Antagonisierung von Benzodiazepin-überhängen werden vor allem **Flumazenil** und **Physostigmin** verwendet. Flumazenil bindet am Benzodiazepinrezeptor mit höherer Affinität als die Benzodiazepine und wirkt damit über kompetitive Verdrängung von den Bindungsstellen. Flumazenil selbst hat keine intrinsische Aktivität. Nach Anwendung wird vor allem der sedierende Effekt der Benzodiazepine aufgehoben. Durch seine geringe Plasmaproteinbindung flutet Flumazenil bereits 30–60 s nach i. v. Gabe an. Nach Applikation einer Initialdosis von 0,2 mg kann bereits nach einer Minute die Sedierungstiefe reevaluiert und ggf. nachtitriert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 1 mg, üblicherweise werden bei Erwachsenen zwischen 0,2–0,6 mg benötigt [79]. Die Halbwertszeit beträgt nur 53 min und ist damit kürzer als die der meisten Benzodiazepine. Daher müssen Patientinnen und Patienten nach Anwendung engmaschig für mindestens 60 min im Aufwachraum überwacht werden, gegebenenfalls ist eine weitere Gabe von Flumazenil notwendig [80].

Ebenfalls zu beachten sind potenzielle Wechselwirkungen bei Intoxikationen mit Alkohol trizyklischen Antidepressiva. Hier wirkt Flumazenil geringer oder verzögert und kann die Krampfschwelle senken.

Physostigmin wirkt unspezifisch antagonistisch, indem es cholinerge Erregungsabläufe verstärkt und damit die GABAerge Hemmung überwindet.

Remimazolam

Erfolgsversprechend scheint ein neues Präparat zu sein, welches sich gerade

in der Zulassung befindet, das **Remimazolam**. Analog zum Remifentanyl ist es durch seine chemische Struktur mit einer zusätzlichen Estergruppe durch unspezifische Plasmaesterasen abbaubar und damit perspektivisch für **Kurznaarkosen und Sedierungen** geeignet. In ersten Studien ist Remimazolam Propofol nicht unterlegen, scheint einen weniger großen Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem zu haben und lässt sich zudem mit Flumazenil antagonisieren [81,82]. Das Präparat findet bereits sukzessive Anwendung in Südkorea, Japan und den USA und könnte eine weitere Perspektive zur sicheren Anwendung von Hypnotika bieten.

Zusammenfassung

- **Der Einfluss der prolongierten Wirkung von Muskelrelaxantien, Opioiden und Benzodiazepinen kann ursächlich für postoperative Komplikationen sein.**
- **Zur Vermeidung und Detektion von Wirkungsüberhängen sollte ein entsprechendes klinisches Monitoring durchgeführt werden; ein apparitiv-quantitatives Monitoring ist nur bei Muskelrelaxantien möglich.**
- **Die Antagonisierung sollte zielgerichtet erfolgen und eine überschießende Antagonisierung ebenso vermieden werden wie Reboundeffekte.**

Danksagung

Wir bedanken uns für die freundliche Korrespondenz mit Dr. Christoph Unterbuchner, D.E.S.A., Leitender Oberarzt Anästhesiologie, Klinikum Barmherzige Brüder München, zu den aktuellen Empfehlungen der Antagonisierung Neuromuskulärer Restblockaden. Ebenfalls bedanken wir uns für die freundliche Korrespondenz mit Dr. Christoph Unterbuchner, D.E.S.A., Leitender Oberarzt Anästhesiologie, Klinikum Barmherzige Brüder München, zu den aktuellen Empfehlungen der Antagonisierung Neuromuskulärer Restblockaden.

Literatur

1. Belcher AW, Leung S, Cohen B, Yang D, Mascha EJ, Turan A, et al: Incidence of complications in the postanesthesia care unit and associated healthcare utilization in patients undergoing noncardiac surgery requiring neuromuscular blockade 2005–2013: A single center study. *J Clin Anesth* 2017;43:33–38
2. Hausknecht N, Berwanger U, Conrad D, Kleinschmidt S, Armbruster W: Komplikationen und Notfälle im Aufwachraum. *Anaesthesist* 2021;70:257–268
3. Murphy GS: Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anestesiologica* 2006;72:97–109
4. Dahan A, Aarts L, Smith TW: Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology* 2010;112:226–238
5. Miskovic A, Lumb AB: Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017;118:317–334
6. Fortier LP, McKeen D, Turner K, Médicis É de, Warriner B, Jones PM, et al: The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg* 2015;121:366–372
7. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS: Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107:130–137
8. Mutschler E: Die motorische Endplatte. In: Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10th ed. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges; 2013:218
9. Warszawska J, Raimann F, Ippolito A, Zacharowski K, Pape A: Muskelrelaxanzien in der Anästhesie und Intensivmedizin. *Arzneimitteltherapie* 2016;34:467–477
10. Engel AG: The neuromuscular junction. In: *Neuromuscular Junction Disorders*. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier 2008:103–148
11. Naguib M, Lien CA: Pharmacology of Muscle Relaxants and Their Antagonists. In: *Miller's Anesthesia*. Elsevier 2010: 859–911
12. Appiah-Ankam J, Hunter JM: Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2004;4:2–7
13. Murphy GS, Brull SJ: Residual Neuromuscular Block. *Anesth Analg* 2010;111:120–128
14. Fuchs-Buder T, Eikermann M: Neuromuskuläre Restblockaden. Klinische Konsequenzen, Häufigkeit und Vermeidungsstrategien. *Anaesthesist* 2006;55:7–16
15. Eikermann M, Groeben H, Bünten B, Peters J: Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest* 2005;127:1703–1709
16. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M: Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade: Increased airway collapsibility and blunted genioglossus muscle activity in response to negative pharyngeal pressure. *Anesthesiology* 2009;110:1253–1260
17. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, et al: The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:9–15
18. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylentierna R, Eriksson LI: The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92:977–984
19. Fuchs-Buder T: *Neuromuskuläres Monitoring in Klinik und Forschung*. Berlin, Heidelberg: 2008
20. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T: Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology* 2004;100:1119–1124
21. Fuchs-Buder T, Wilder-Smith OH, Borgeat A, Tassonyi E: Interaction of magnesium sulphate with vecuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1995;74:405–409
22. Milde AS, Motsch J: Medikamenteninteraktionen für den Anästhesisten. *Anaesthesist* 2003;52:839–859
23. Cammu G, Witte J de, Veylder J de, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, et al: Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006;102:426–429
24. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Pühringer F, Hofmocker R, Rex C, et al: Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007;62:12–17

Medical Education

Review Articles

25. Carvalho H, Verdonck M, Cools W, Geerts L, Forget P, Poelaert J: Forty years of neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis and evaluation of confidence in network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2020;125:466–482
26. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, 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
27. Unterbuchner C, Ehehalt K, Graf B: Algorithmusbasierte Präventionsstrategien zur Vermeidung neuromuskulärer Restblockaden. *Anaesthesist* 2019;68:744–754
28. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, et al: Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Resp Med* 2019;7:129–140
29. Naguib M, Brull SJ, Hunter JM, Kopman AF, Fülesdi B, Johnson KB, et al: Anaesthesiologists' Overconfidence in Their Perceived Knowledge of Neuromuscular Monitoring and Its Relevance to All Aspects of Medical Practice: An International Survey. *Anesth Analg* 2019;128:1118–1126
30. Bjerring C, Vested M, Arleth T, Eriksen K, Albrechtsen C, Rasmussen LS: Onset time and duration of action of rocuronium 0.6 mg/kg in patients above 80 years of age: A comparison with young adults. *Acta Anaesthesiol Scand* 2020;64:1082–1088
31. Larsen R: Muskelrelaxanzien. In: *Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 1999:189–214
32. Kopman AF, Yee PS, 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
33. Unterbuchner C, Blobner M, Pühringer F, Janda M, Bischoff S, Bein B, et al: Development of an algorithm using clinical tests to avoid post-operative residual neuromuscular block. *BMC Anesthesiology* 2017;17:101
34. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, Hunter JM, Fülesdi B, Arkes HR, et al: Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg* 2018;127:71–80
35. Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, Lamperti M, Afshari A, Hristovska AM, et al: Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol* 2023;40:82–94
36. Boer HD de, Brull SJ, Naguib M, Murphy GS, Kopman AF: Neuromuscular monitoring and reversal: responses to the POPULAR study. *Lancet Resp Med* 2019;7:e4
37. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert PK, et al: Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation: A randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2003;98:1049–1056
38. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM: Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology* 2012;117:964–972
39. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J: Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1989;62:274–278
40. McGrath CD, Hunter JM: Monitoring of neuromuscular block. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2006;6:7–12
41. Schreiber J-U, Fuchs-Buder T: Muskelrelaxanzien und Relaxometrie. In: Wilhelm W (ed). *Praxis der Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: 2018:113–136
42. Murphy GS: Neuromuscular monitoring in the perioperative period. *Anesth Analg* 2018;126:464–468
43. Khandkar C, Liang S, Phillips S, Lee CY, Stewart PA: Comparison of kinemyography and electromyography during spontaneous recovery from non-depolarising neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 2016;44:745–751
44. Stewart RA, Freeler N, Liang S, Heller G, Phillips S: Comparison of electromyography and kinemyography during recovery from non-depolarising neuromuscular blockade. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:378–384
45. Tajaate N, Schreiber JU, Fuchs-Buder T, Jelting Y, Kranke P: Neostigmine-based reversal of intermediate acting neuromuscular blocking agents to prevent postoperative residual paralysis A systematic review. *Eur J Anaesthesiol* 2018:184–192
46. Brull SJ, Kopman AF: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring. *Anesthesiology* 2017;126:173–190
47. Kleinschmidt S, Ziegeler S, Bauer C: Cholinesterasehemmer. Stellenwert in Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie. *Anaesthesist* 2005;54:791–799
48. Nair VP, Hunter JM: Anticholinesterases and anticholinergic drugs. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2004;4:164–168
49. Mostafa S.M., Vucevic M: Comparison of atropine and glycopyrronium in patients with pre-existing cardiac disease. *Anaesthesia* 1984;39:1207–1213
50. Mirakhur RK, Dundee JW, Clarke RS: Glycopyrrolate – neostigmine mixture for antagonism of neuromuscular block: Comparison with atropine – neostigmine mixture. *Br J Anaesth* 1977;49:825–829
51. Howard J, Wigley J, Rosen G, D'mello J: Glycopyrrolate: It's time to review. *J Clin Anesth* 2017;36:51–53
52. Grünenthal GmbH. Bridion® 100 mg/ml Injektionslösung: Packungsbeilage; 2023:1–4. <http://www.ema.europa.eu/>
53. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenaway M, Mel A de, et al: Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade: sugammadex, neostigmine or no reversal. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:423–429
54. Panhuizen IF, Gold SJA, Buerkle C, Snoeck MMJ, Harper NJN, Kaspers MJGH, et al: Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4 mg kg⁻¹ for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth* 2015;114:777–784
55. Hristovska A-M, Duch P, Allingstrup M, Afshari A: Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD012763
56. Arslan B, Sahin T, Ozdogan H: Sugammadex and anaphylaxis: An analysis of 33 published cases. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2021;37:153-159
57. Burbridge MA: Incidence of Anaphylaxis to Sugammadex in a Single-Center Cohort of 19,821 Patients. *Anesth Analg* 2021;132:93–97
58. Miyazaki Y, Sunaga H, Kida K, Hobo S, Inoue N, Muto M, et al: Incidence of Anaphylaxis Associated With Sugammadex. *Anesth Analg* 2018;126:1505–1508
59. Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemek M, Blobner M, et al: Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014;121:969–977
60. Ghimire A, Olbrecht VA, Tobias JD: Role of sugammadex in the treatment of

- anaphylaxis due to rocuronium in children: Extrapolation from adult and animal reports. *Paed Anaesth* 2022;32:706–715
61. Takazawa T, Mitsuhashi H, Mertes PM: Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *J Anaesth* 2016;30:290–297
62. Boer HD de, Carlos RV: New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadiol. *Curr Anesth Rep* 2018;8:119–124
63. Hoffmann U, Grosse-Sundrup M, Eikermann-Haerter K, Zaremba S, Ayata C, Zhang B, et al: Calabadiol: A new agent to reverse the effects of benzylisoquinoline and steroidal neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology* 2013;119:317–325
64. Cashman JN, Dolin SJ: Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004;93:212–223
65. Sun Z, Sessler DI, Dalton JE, Devereaux PJ, Shahinyan A, Naylor AJ, et al: Postoperative Hypoxemia Is Common and Persistent: A Prospective Blinded Observational Study. *Anesth Analg* 2015;121:709–715
66. Khanna AK, Bergese SD, Jungquist CR, Morimatsu H, Uezono S, Lee S, et al: Prediction of Opioid-Induced Respiratory Depression on Inpatient Wards Using Continuous Capnography and Oximetry: An International Prospective, Observational Trial. *Anesth Analg* 2020;131:1012–1024
67. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al: Postoperative opioid-induced respiratory depression: A closed claims analysis. *Anesthesiology* 2015;122:659–665
68. Zöllner C, Schäfer M: Opioid in der Anästhesie. *Anaesthesist* 2008;57:729–740
69. Hering W, Ihmsen H: Opioid. In: Wilhelm W (ed). *Praxis der Anästhesiologie*. Berlin, Heidelberg: 2018;101–112
70. Lötsch J: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. *J Pain Sympt Manage* 2005; 29(5 Suppl): S90–S103
71. Freye E: Pharmakokinetik der Opioid: Bedeutung für den praktischen Einsatz. In: *Opioid in der Medizin*. Springer Berlin Heidelberg; 2010:229–235
72. Wehner M: Überwachung nach Anästhesieverfahren: Kommentar zu den neuen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten. *Anaesthesist* 2010;59:171–174
73. Eberhart L, Anders M, Reyle-Hahn S-M, Kranke P: Postoperative Phase/Aufwachraum. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (eds). *Die Anästhesiologie*. Springer Reference Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer 2019;1079–1100
74. Kiwull-Schöne H, Kiwull P, Frede S, Wiemann M: Role of brainstem sodium/proton exchanger 3 for breathing control during chronic acid base imbalance. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:513–519
75. Massotte D, Taylor AMW, Price TJ, Machelska H, Celik MÖ: Advances in Achieving Opioid Analgesia Without Side Effects 2018. *Front Pharmacol* 2018;9:1388
76. Rossaint R, Werner C, Zwißler B (eds): *Die Anästhesiologie*. Springer Reference Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019
77. Bandelow B, Gruber O, Falkai P: Organische einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F0). In: Bandelow B, Gruber O, Falkai P (eds). *Kurzlehrbuch Psychiatrie*. Berlin, Heidelberg: Springer 2013;11–27
78. Mihic SJ, Mayfield J, Harris RA: Hypnotics and Sedatives. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC (eds). *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017
79. Hikma Pharma GmbH. Flumazenil Hikma 0,1 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. In: Packungsbeilage:1–11
80. Busley R: Benzodiazepine. In: Rossaint R, Werner C, Zwißler B (eds). *Die Anästhesiologie: Allgemeine und spezielle Anästhesiologie, Schmerztherapie und Intensivmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer 2012;203–212
81. Sneyd JR, Rigby-Jones AE: Remimazolam for anaesthesia or sedation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2020;33:506–511
82. Dai G, Pei L, Duan F, Liao M, Zhang Y, Zhu M, et al: Safety and efficacy of remimazolam compared with propofol in induction of general anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2021;87:1073–1079
83. Mutschler E: *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie, klinische Pharmakologie, Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020.

Korrespondenz- adresse



Stephanie Baier

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden, Deutschland
Tel.: 0351 458-4110
Fax: 0351 458-4336
E-Mail: stephanie.baier@ukdd.de
ORCID-ID: 0009-0006-7266-5097