

MUSKEL
RELAXANZIEN



HARALD J. SPARR

ANÄSTHESIE FORUM



ALPBACH

REPETITORIUM

Neue Guidelines ESAIC und ASA

Muskelrelaxanzien – Monitoring - Reversierung



Anesthesiology January 2023, 138: 13–41.

<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004379>

PRACTICE PARAMETER

2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade

Stephan R. Thilen, M.D., M.S. (co-chair),
Wade A. Weigel, M.D. (co-chair), Michael M. Todd, M.D.,

ABSTRACT

These practice guidelines provide evidence-based recommendations on the management of neuromuscular monitoring and antagonism of neuromuscular blocking agents during and after general anesthesia. The guidance focuses primarily on the type and site of monitoring and the process of antagonizing neuromuscular blockade to reduce residual neuromuscular blockade.

(ANESTHESIOLOGY 2023; 138:13–41)

HIGHLIGHTS BOX

- This practice guideline provides evidence-based recommendations on the management of neuromuscular monitoring and antagonism of neuromuscular blocking agents. The objective is to guide practice that will enhance patient safety by reducing residual neuromuscular blockade. It is recommended to use quantitative neuromuscular monitoring at the adductor pollicis and to confirm a recovery of train-of-four ratio greater than or equal to 0.9 before extubation. **Sugammadex** is recommended from deep, moderate, and shallow levels of neuromuscular blockade that is induced by rocuronium or vecuronium. **Neostigmine** is a reasonable alternative from minimal blockade (train-of-four ratio in the range of 0.4 to less than 0.9). Patients with **adequate spontaneous recovery** to train-of-four ratio greater than or equal to 0.9 can be identified with quantitative monitoring, and these patients do not require pharmacological antagonism.

Peri-operative management of neuromuscular blockade

A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H et al.

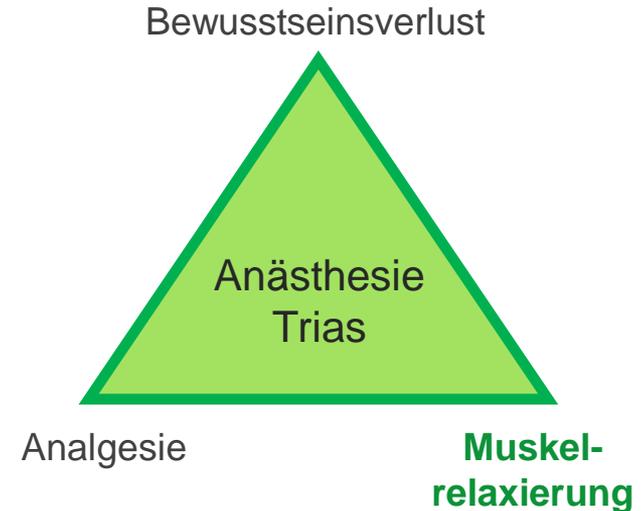


European Journal of Anaesthesiology 2023; 40:82–94

doi: 10.1097/EJA.0000000000001769

Muskelrelaxanzien - Indikationen

- **Erleichterung des Atemwegs-Managements**
 - Maskenbeatmung
 - Larynxmaske
 - Intubation
- Erleichterung der kontrollierten Beatmung
- **Verbesserung der Operationsbedingungen**
 - Tiefer vs. moderater Block



- Donati F. *Tracheal intubation: unconsciousness, analgesia and muscle relaxation*. *Can J Anesth* 2003.
- Ian Calder & Steve Yentis. *Anesthesiology* 2009; 111: 116-17 (Editorial – Thema “**Probebeatmung**”)
- **National Audit Project 4** (NAP 4), Royal College of Anaesthetists 2011.
- Rosenberg J & Fuchs-Buder T. *Surgical stillness- when, why, and how?* *Front Surg* 2019.

Muskelrelaxanzien - Probleme

- **Restrelaxierung (TOF-Ratio < 0.9)**

- **Häufig!** Bei bis zu 60% der Patienten zum Zeitpunkt der Extubation bzw. bei Ankunft im Aufwachraum
- Signifikanter Risikofaktor für **postoperative pulmonale Komplikationen**
- Nicht sicher zu erkennen mit klinischen Tests, manuellem od. visuellem TOF- Monitoring

- **Intraoperative Wachheit (*Awareness*)***

- 2/3 der Fälle während Ein- und Ausleitung der Anästhesie

- **Neuromuskuläres Monitoring**

Häufigkeit der Anwendung 9%-63% (Umfragen in verschiedenen Ländern)

*Pandit J.J. et al. **5th National Audit Project (NAP5)** on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *British Journal of Anaesthesia* 113: 549-59 (2014)

NAP 5 Audit

Muskelrelaxierung als Risikofaktor für intraoperative Wachheit (Awareness)

ESSENTIAL FINDINGS		APPROACHES TO PROBLEMS
Paralysis causes distress	<ul style="list-style-type: none"> ➔ ➔ 	<ul style="list-style-type: none"> • Minimise and monitor paralysis • Avoid residual weakness during emergence
2/3 of AAGA experiences occur during induction or emergence		<ul style="list-style-type: none"> • Beware of RSI, obesity, difficult airway • Beware of transport from induction room • Consider re-dosing drugs or using infusion
AAGA is more common in TIVA , young adults, females, those with previous AAGA, Caesarean sections, cardiac surgery	➔	<ul style="list-style-type: none"> • Use EEG-monitor when the anaesthetic technique is TIVA with neuromuscular blockers

Avidian MS & Sleigh JW. Anaesthesia 2014; 69:1065-77 (editorial). Essential findings of NAP5 audit on **accidental awareness during general anaesthesia (AAGA)**

Einteilung der Muskelrelaxanzien nach Wirkmechanismus

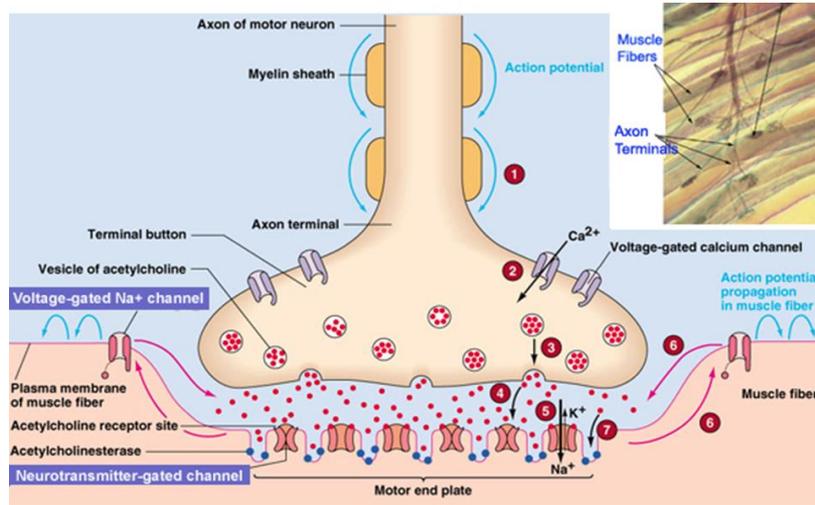
Nicht-depolarisierend		Depolarisierend
BENZYLISOCHINOLINE	Atracurium Cisatracurium Mivacurium	Succinylcholin
AMINOSTEROIDE	Pancuronium Vecuronium Rocuronium Rapacuronium	



Strychnos toxifera M. R. Schomb. ex Benth.
Image processed by Thomas Schoepke
www.plant-pictures.de

Japan: verfügbar sind nur Rocuronium, Vecuronium und Succinylcholin

Motorische Endplatte (neuromuskuläre Endplatte)



7. **Abbau von ACh** durch **ACh-Esterase** der subsynaptischen Basalmembran

- **Magnesium und Aminoglykoside** hemmen den präsynaptischen Calcium-Einstrom
- **Botulinum-Toxin** verhindert die Fusion der ACh-Vesikel

1. **Aktionspotential** erreicht das terminale Axon des Motoneurons
2. Depolarisation bewirkt **Calcium-Einstrom** (P-Typ Calcium-Kanal)
3. Freisetzung von **Acetylcholin (ACh)** aus den **Vesikeln** (=1 Quantum) in den synaptischen Spalt (50 nm breit); 200-400 Quanten, d.s. 1 bis 4 Mio ACh-Moleküle
4. **Diffusion** von ACh zu den postsynaptischen ACh-Rezeptoren („Schulter“, 1-10 Mio)
5. Auslösung eines **Endplattenpotentials (EPP)**
6. **Elektrotonische Ausbreitung** des Aktionspotentials auf die gesamte Muskelmembran (EMG!)

→ *elektromechanische Koppelung*

Nikotinische Acetylcholinrezeptoren (nAChR) der motorischen Endplatte

Postsynaptischer (muskulärer) nAChR

1. Erwachsenen-Typ $\alpha_2\beta\delta\epsilon$

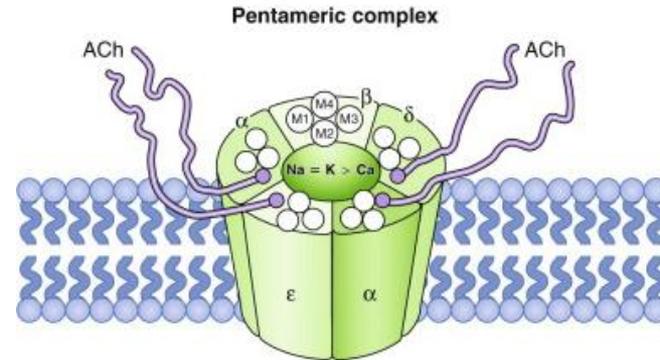
- ACh-Bindungsstelle an den beiden α -Untereinheiten
- (α - ϵ - und α - δ -Übergang)

2. Fetaler-Typ $\alpha_2\beta\delta\gamma$

Präsynaptischer (neuronaler) nAChR

($\alpha_3\beta_2$)

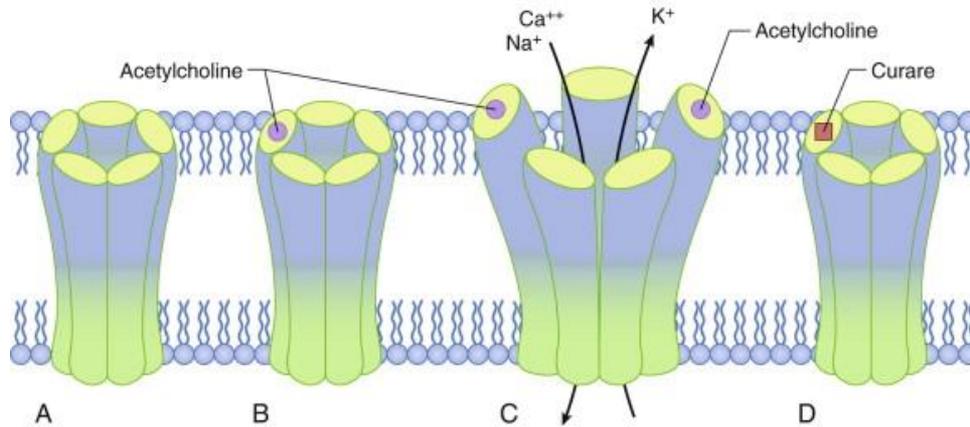
- Bindung von ACh bewirkt vermehrte Bereitstellung von ACh-Vesikeln
- pos. Rückkoppelung
- Wird durch nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien gestört => *Fading-Phänomen* (NM-Monitoring)



- Sog. Liganden-gesteuerter Ionenkanal
- Pentamerstruktur (5 Untereinheiten)
 - Jede Untereinheit (α , β , δ , ϵ) besteht aus vier membranspannenden Helices (M1 – M4), M2 bilden Begrenzung des Ionenkanals

Abb. Entnommen aus Miller's Anesthesia 7th Edition
©Elsevier Publishing Group

Wirkung von Acetylcholin und nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien („Curare“) am ACh-Rezeptor



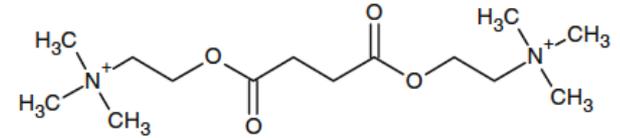
A Ruhezustand, Ionenkanal geschlossen (resting state)

B Bindung von nur 1 ACh-Molekül – Kanal bleibt geschlossen

C Bindung von 2 ACh-Molekülen – Konformationsänderung, Kanal öffnet sich, Ionenfluss => Depolarisation

D Bindung von nur 1 „Curare“ Molekül (kompetitiver Antagonist) – Kanal geschlossen

Wirkmechanismus von Succinylcholin - depolarisierend



Succinylcholin = Suxamethonium
= Diacetylcholin

Chemische Struktur von Succinylcholin entspricht zwei Molekülen von ACh

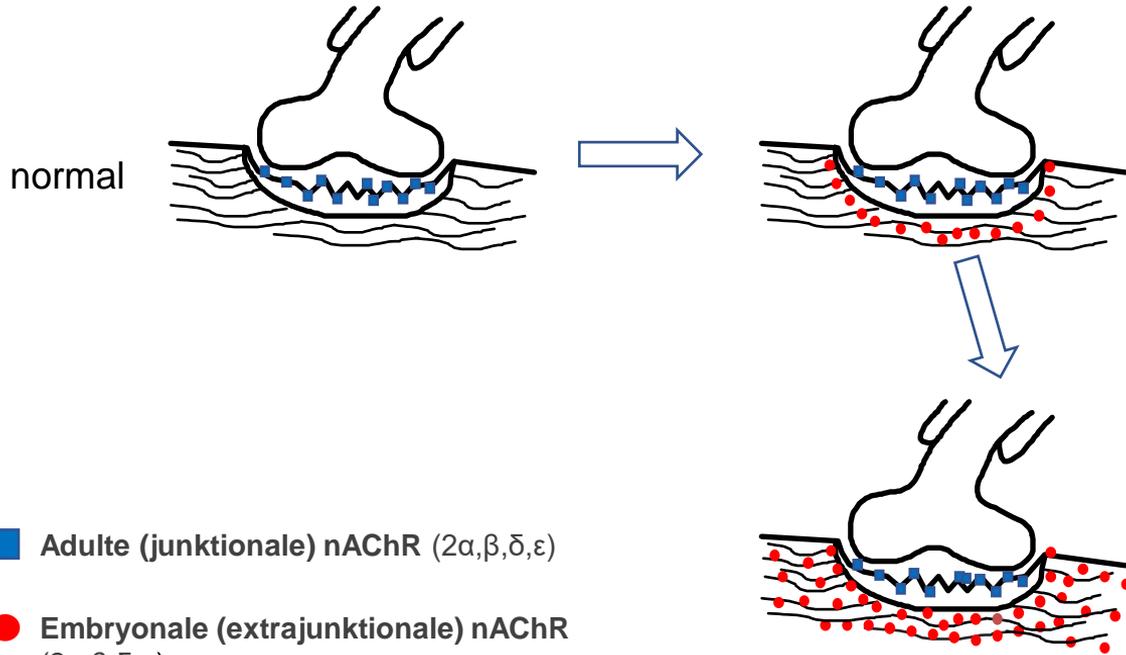
- **Depolarisations- oder Phase-I Block**

- Partieller Agonist am nACh-Rezeptor
- Depolarisiert (öffnet) den Ionenkanal => initiale Muskelkontraktion (*Faszikulationen*)
- Keine Hydrolyse durch Acetylcholinesterase, wiederholte Bindung an AChR, **Dauerdepolarisation der Endplatte**, Repolarisation der übrigen Zellmembran, Erschlaffung der Muskulatur

- **Wirkende**

- Rückdiffusion von Succinylcholin in den Plasmaraum und Spaltung durch die **Plasma-Cholinesterase**
- ESAIC-Empfehlung 2023 – Rapid Sequence Induction and Intubation (RSII)
 - **Succinylcholin** 1 mg/kg **oder Rocuronium** 0.9 bis 1.2 mg/kg (1B: moderate quality of evidence, strong recommendation).

Hochregulation von Acetylcholin-Rezeptoren



■ **Adulte (junktionale) nAChR** ($2\alpha, \beta, \delta, \epsilon$)

● **Embryonale (extrajunktionale) nAChR** ($2\alpha, \beta, \delta, \gamma$)

- Kurzlebig (2 vs. 4-6 Tage)
- Bleiben länger offen (100 vs. 10 ms)

Perijunktionale Hochregulation

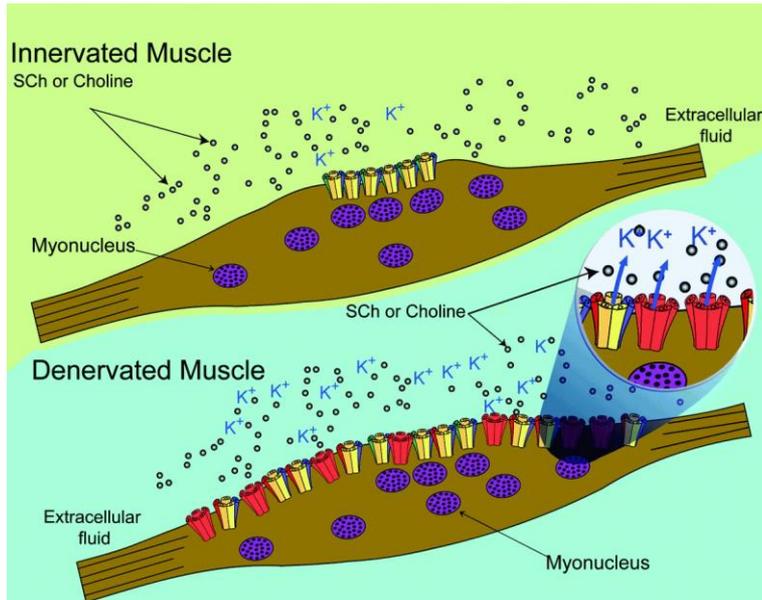
- Erhöhter Bedarf an nicht-depolarisierenden Muskrelaxanzien

Extrajunktionale Hochregulation

- **Hyperkaliämie** nach Succinylcholin

Succinylcholine-induced Hyperkalemia in Acquired Pathologic States

Martyn JA. Anesthesiology 2006; 104: 158-69



Extrajunktionale, **embryonale** Ach-Rezeptoren **und** **α 7ACh-Rezeptoren** („rot“ in Abb.)

Up-regulation (increase) of acetylcholine receptors

Potential conditions

- Upper or lower motor neuron defect (e.g. stroke, spinal cord injury)
- Prolonged chemical denervation (e.g., muscle relaxants, magnesium, clostridial toxins)
- Direct muscle trauma, tumor, or inflammation
- Thermal trauma (>10%)
- Disuse atrophy
- Severe infection

Avoid succinylcholine beyond 48-72 h!

Curare und Succinylcholin

Charakteristika der neuromuskulären Blockade

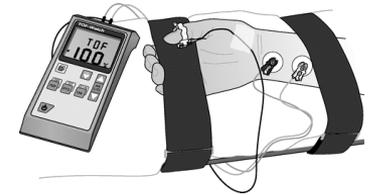
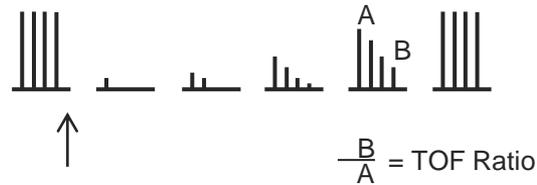
TOF-Stimulation



Reizantwort

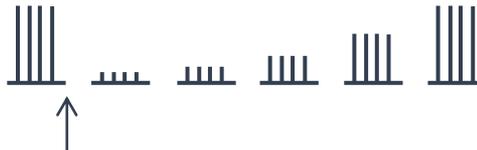
Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

- **Fading** (präsynaptische AChR)
- Posttetanische Potenzierung (=> Post Tetanic Count, PTC)
- **TOF-Ratio (B/A)** bzw. (T4/T1)



Depolarisationsblock (Succinylcholin)

- **Phase I Block**
- Kein Fading
- Keine posttetanische Potenzierung



Neuromuskuläres Monitoring

Die 3 wichtigsten Parameter

1. Train-of-four Count (TOF-C)

- **Moderater Block intraoperativ (TOF-C = 1-3)**
- Wirkeintritt (Anschlagszeit): TOF-C = 0 signalisiert Bereitschaft für Laryngoskopie und Intubation

2. Post-tetanic count (PTC)

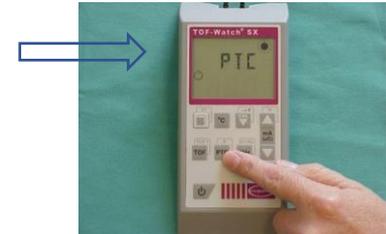
- **Tiefer Block intraoperativ (PTC = 1-3)**
- PTC = 0 Kompletter Block
- PTC 6 bis 8 Rückkehr von T1 steht bevor

1. Train-of-Four Ratio (TOF-R)

- **TOF-R ≥ 0.9** (1.0 mit AMG) als Surrogat einer **adäquaten Erholung** der neuromuskulären Funktion am Ende der Anästhesie
- ❖ Subjektive Evaluierung: ab einer TOF-Ratio von >0.4 ist kein Fading zu spüren oder zu sehen

Brull SJ & Kopman AF. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring: Challenges and Opportunities. Anesthesiology 2017;126:173-90

5 sec ,50 Hz Tetanus
gefolgt von 10-20
Einzelreizen (1 Hz)



TOF-Watch™



Quantitatives NM-Monitoring
(z.B. TOF-Scan™, Draeger)

RECOMMENDATIONS FOR STANDARDS OF MONITORING DURING ANAESTHESIA AND RECOVERY

Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland
Klein AA et al. Anaesthesia 2021, 76, 1212–1223



CAS 2018



Monitoring of neuromuscular blockade

- Every operating theatre or location where NMB drugs are used **should** be equipped with a **quantitative neuromuscular monitoring device**.
- The monitor **should** be activated after induction of general anaesthesia but before neuromuscular blockade, and used throughout all phases of anaesthesia.
- **Adequacy of recovery** (ToF ratio > 0.9) should be demonstrated and documented **before** patient awakening and **extubation**



European Society of
Anaesthesiology and
Intensive Care

Guideline November 2022



American Society of
Anesthesiologists

Guideline Januar 2023

Depth of anaesthesia monitoring

- is recommended when **neuromuscular blockade** is used in combination with **TIVA**

Quantitative Relaxometer 2023 (Auswahl)

3D-Akzeleromygraphie

TOFscan®

Vertrieb Draeger, D
Hersteller IDMED, F



Stimpod®

XavantTechnology
www.xavant.com



Elektromyographie

GE-Healthcare
e-NMT Module®



Senzime
TetraGraph®



Die elektrische Aktivität des Muskels
(z.B. M.add.pollicis, M.abd.digiti
quinti) ist proportional zur
Kraftentwicklung

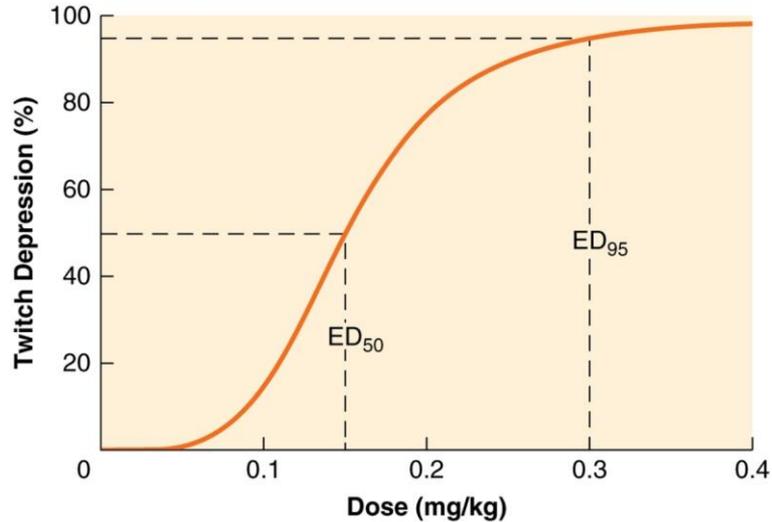
Kinemyographie

GE NMT Mechansensor®



Muskelrelaxanzen

Dosis-Wirkungs-Beziehung



Copyright © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Neuromuskuläre **Potenz**

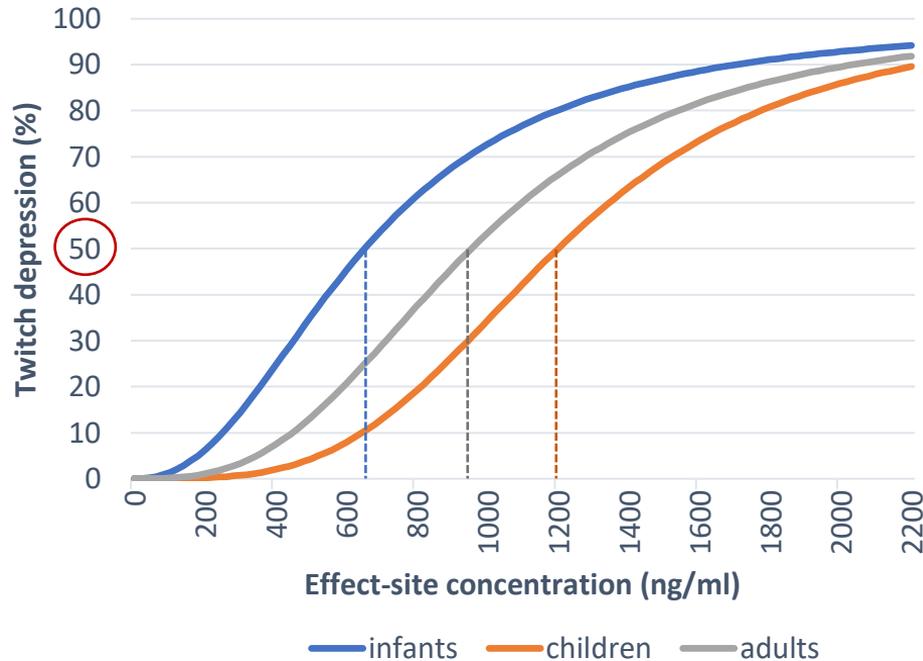
- ED₅₀
- **ED₉₅**
Dosis eines Muskelrelaxans, welche bei 50% der Individuen zu einer 95% Muskelrelaxierung führt

2-fache ED₉₅ = „klassische“
Intubationsdosis

- Ausnahme Cisatracurium:
3- bis 4-fache ED₉₅

Empfindlichkeit gegenüber Rocuronium bei Neugeborenen, Kindern und Erwachsenen

Saldien V. Anesth Analg 2003; 77:44-9

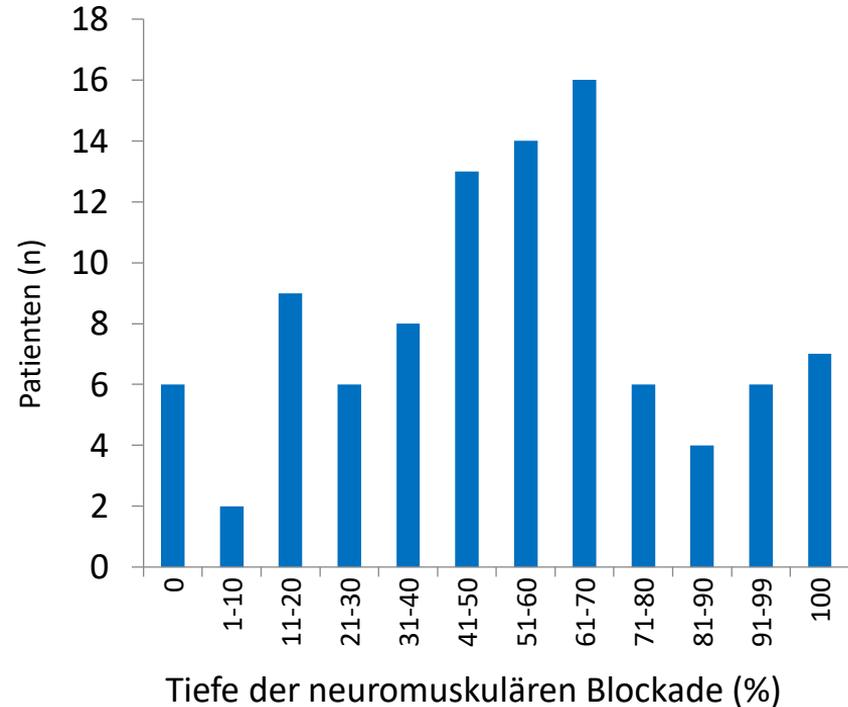


EC₅₀ und EC₉₀

Concentration of rocuronium in the effect compartment associated with a 50% and 90% drug effect, respectively

Von der sehr variablen Wirkung einer kleinen Dosis Curare...

- Große interindividuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Muskelrelaxanzien
- Zusätzliche Faktoren
 - Geschlecht
 - Gewicht (BMI)
 - Organfunktion
 - Körpertemperatur
 - Elektrolyte (Kalium, Magnesium)
 - Interaktionen mit Pharmaka (z.B. Aminoglykosid-Antibiotika)
 - **Volatile vs. intravenöse Anästhetika**
 - **Alter**



Partielle Muskelrelaxierung beeinträchtigt Pharynxfunktion und Atemschutzreflexe bei alten Patienten

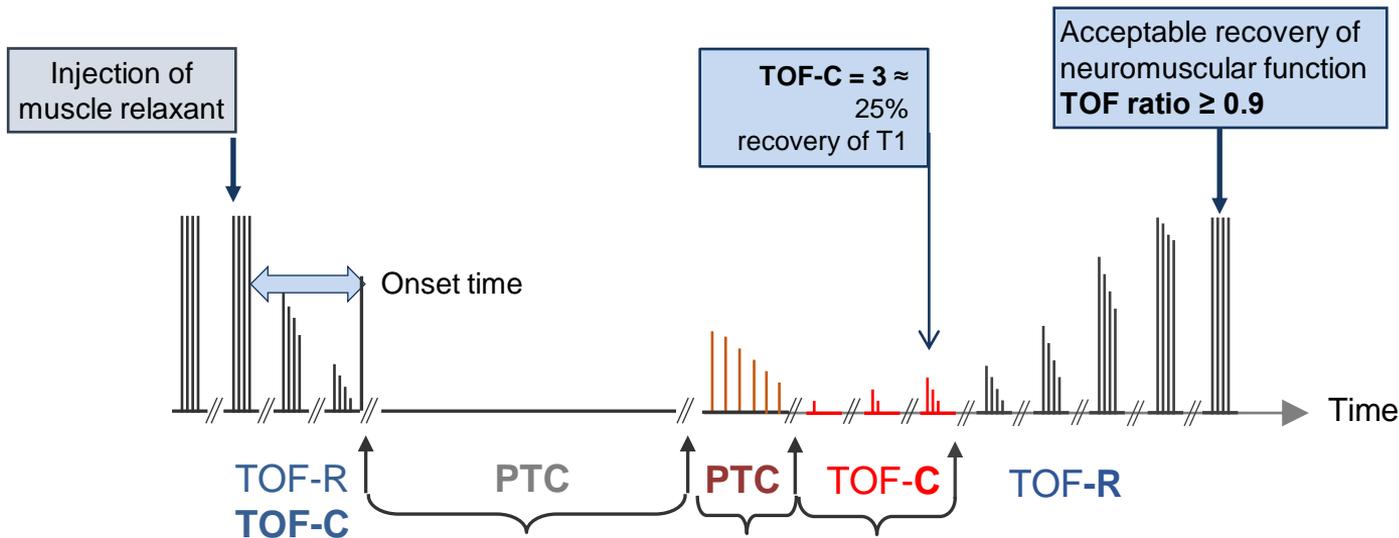


©WavebreakMediaMicro - stock.adobe.com

- Eine **partielle Muskelrelaxierung** (TOF-Ratio 0.7 und 0.8) bei gesunden, alten Individuen (\bar{x} 73.5 Jahre) führt zu einer erhöhten Frequenz von **Dysfunktionen des Pharynx** mit Beeinträchtigung der Atemschutzreflexe
 - Bereits ohne pharmakologische Muskelrelaxierung bei **37%** der Probanden vorhanden!
 - In **71%** bei TOF-Ratio von TOF 0.7 bis 0.8
- Bei alten Patienten ist es daher besonders **wichtig**, Muskelrelaxanzen adäquat zu dosieren und **Restrelaxierungen zu vermeiden**

Cedborg AI et al. Pharyngeal Function and Breathing Pattern during Partial Neuromuscular Block in the Elderly: Effects on Airway Protection. *Anesthesiology* 2014; 120:312-25

Neuromuscular monitoring during anesthesia (non-depolarising muscle relaxant)



Complete block Period of no response PTC = 0 TOF-C = 0	DEEP block PTC ≥ 1 TOF-C = 0	Moderate block TOF count 1 to 3	Shallow block TOF-R 0.1 – 0.4	Miminal TOF-R >0.4 but <0.9
------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------------	------------------------------------------

Abb. mod.n: J. Viby Mogensen Clin Anesthesiol. 3; 1985

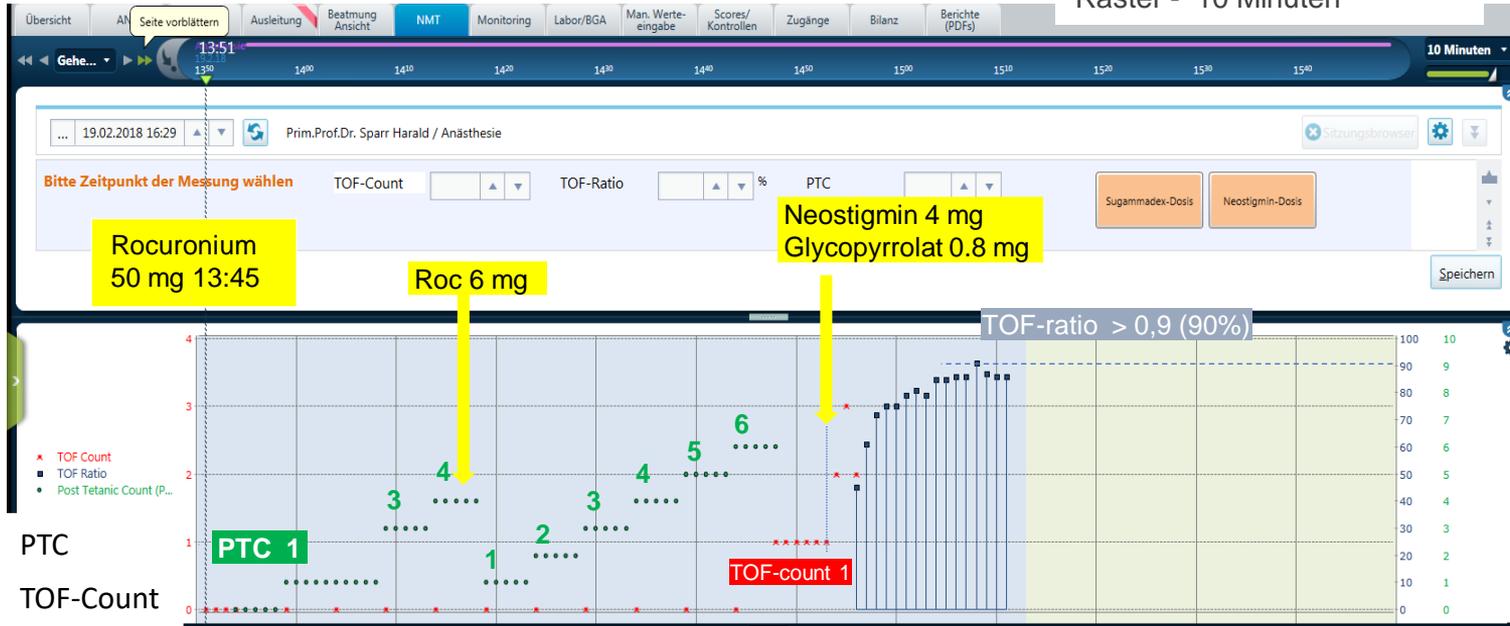
Naguib M et al. Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. Anesth Analg 2017

PTC, TOF-Count, TOF-Ratio



Patient männlich, 52 a, 82 kg, ASA II

Screenshot PDMS, Anästhesie Dornbirn
Raster - 10 Minuten



Geschwindigkeit der spontanen Erholung von PTC, TOF-Count und TOF-Ratio ist ein Maß für die Effektivität der Spontanerholung.

Einteilung der Muskelrelaxanzien nach der sog. **klinischen Wirkdauer** einer 2-fachen ED_{95} (= klassische Intubationsdosis)

Klinische Wirkdauer = Zeit von der Injektion des Muskelrelaxans bis zur Erholung von T1 auf 25% \approx 3 Reizantworten im TOF (TOF-C = 3)

Klinische Wirkdauer (Duration 25%)	Minuten	Muskelrelaxans
Sehr kurz	<8	Succinylcholin
Kurz	8 bis 20	Mivacurium, Rapacuronium
Mittellang	20 bis 50	Rocuronium, Vecuronium Atracurium, Cisatracurium
Langwirksam	>50	Pancuronium, Alcuronium

Bedford RF. From the FDA (Guidelines of the FDA for the definition of adjectives describing nondepolarizing neuromuscular blocking agents). Anesthesiology 1995;82:33A

Sicherer Endpunkt - TOF-Ratio ≥ 0.9

(1.0 mit Akzeleromyographie), Benchmark (surrogate endpoint) of clinical recovery from neuromuscular block

Beeinträchtigung klinischer Parameter bei wachen, gesunden Probanden

Monitoring M. Adductor pollicis	TOF-Ratio 0.5	TOF-Ratio 0.8	TOF-Ratio 1.0
Tidalvolumen	normal	normal	normal
Forcierte Vitalkapazität (FVC)	häufig beeinträchtigt	häufig normal	normal
Pharyngeale Funktion (Schluckakt)	sicher beeinträchtigt	beeinträchtigt	meist normal
Integrität des oberen Atemweges	sicher beeinträchtigt	beeinträchtigt	meist normal
Hypoxische Atemantwort	häufig beeinträchtigt	häufig normal	normal

Eikermann M et al. Anesthesiology 2003; 98: 1333-1337. Eikermann M et al. Chest 2005; 127: 1703-1709. Eikermann M et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:9-15
Eriksson LI et al. Anesthesiology 1997; 87: 1035-1043. Eriksson LI et al. Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40:520-23.
Claudius C, Fuchs-Buder T. 2019. Neuromuscular monitoring. In: Gropper MA, Hrsg. Miller's Anesthesia. 9. Aufl.. Philadelphia: Elsevier, S 1354

Margin of Safety of Neuromuscular Transmission

Physiologie:

Nur ein kleiner Anteil (10%) von nACh-Rezeptoren muss mit **Acetylcholin** besetzt sein, um eine Depolarisation mit nachfolgender Muskelkontraktion auszulösen



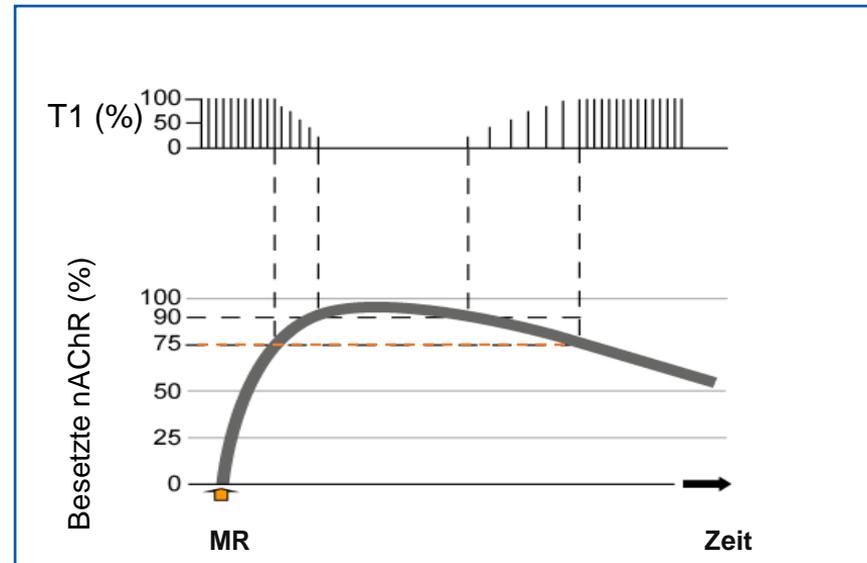
Pharmakologie:

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien

- Muskelrelaxierung erst messbar, wenn > **75%** der AChR durch d-Tubocurarine besetzt sind.
- Kompletter Block bei >**92%** Rezeptorblockade

Erhaltungsdosis

1/8 – 1/4 der Intubationsdosis



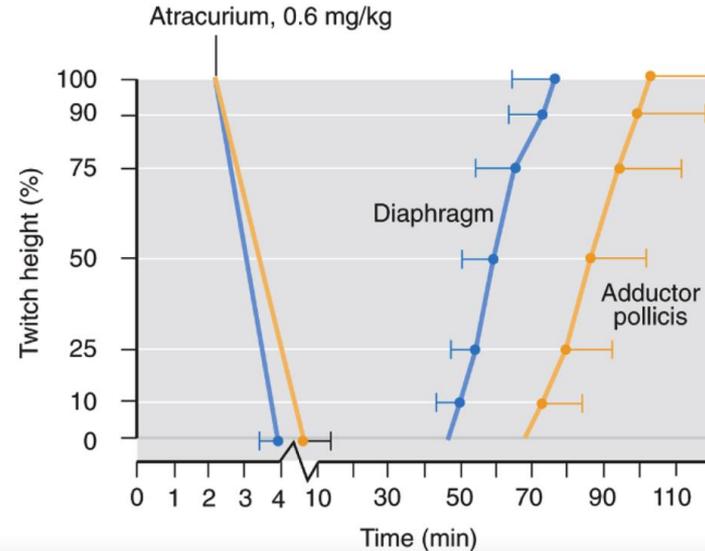
Modifiziert nach Paton WDM & Waud DR. J Physiol 1967; 191: 59-90.

Not all muscles are the same

Donati F & Bevan DR, BJA 1992



- **Pharyngeale Muskulatur**
- M. Masseter
- M. Genioglossus
- **M. adductor pollicis**
- Abdominalmuskulatur
- M. Orbicularis Oculi
- **Stimmbandmuskulatur**
- M. Corrugator Supercilii
- **Diaphragma**



Diaphragma: *Raschere* Anschlagszeit, *kürzere* Wirkdauer, 1.5 bis 2-fach *resistenter* gegenüber Muskelrelaxanzien als periphere Muskeln

- Beginn d. Relaxierung bei > 90% (vs. 75%) Rezeptorblockade
- Normale Atemminutenvolumina und etCO₂-Werte trotz Relaxierung peripherer Muskeln (M. add. poll.)

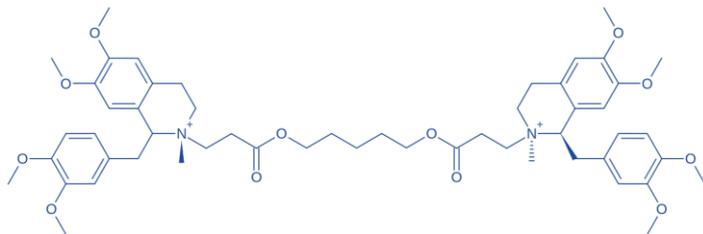
Benzylisochinoline

Atracurium (1980)

Cisatracurium (1997)

1R-cis, 1R-cis isomer of the racemic atracurium

Mivacurium (1993)



Organ-unabhängige Elimination

In allen Altersgruppen gleich...

1. HOFMANN-Elimination (ATR and CIS-ATR)
2. Esterhydrolyse durch unspezifische Plasmaesterasen (ATR)
3. Plasma-Cholinesterase (MIV)

Histamin Freisetzung (ATR, MIV, nicht CIS-ATR)

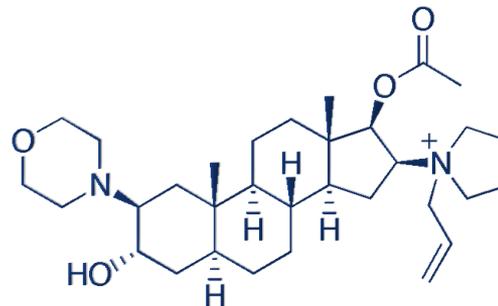
Aminosteroide

Rapacuronium (1999)

Rocuronium (1994)

Vecuronium (1980)

Pancuronium



Rocuronium

**Elimination
abhängig von
Leber- und
Nierenfunktion**

ED₉₅, Intubationsdosis, Anschlagszeit und klinische Wirkdauer (Dur 25%) von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien

Substanz	ED ₉₅ (mg/kg)	Intubationsdosis (mg/kg)	Anschlagszeit (min)	Klin. Wirkdauer (25% Erholung) (min)
Kurz wirksam				
→ Mivacurium	0.08	0.15 - 0.2	3-4	15-20
Mittellang wirksam				
Atracurium	0.25	0.5	3-4	35-45
→ Cisatracurium	0.05	0.2	2-4	40-75
→ Rocuronium	0.3	0.6	1.5-3	35-75
Vecuronium	0.05	0.1	2-4	35-75
Lang wirksam				
Pancuronium	0.07	0.12	2-4	60-120

Tabelle adaptiert nach Barash. Clinical Anesthesia, 6th ed. und Morgan GE Clinical Anesthesiology, 4th ed.

Metabolism and elimination of muscle relaxants

(modified according to: Miller's Anesthesia 7th Ed.)

Drug	Metabolism (%)	Elimination		Metabolites
		Kidney (%)	Liver (%)	
Succinylcholin	Plasmacholinesterase (98-99%)	2	None	<i>Monoester (succinylmonochole) and choline</i>
Mivacurium	Plasmacholinesterase (95-99%)	<5%	None	Monoester and quaternary alcohol. The metabolites are inactive.

Variable Wirkdauer von Succinylcholin und Mivacurium in Abhängigkeit von der Dosis und der **Aktivität** der **Plasmacholinesterase**

- Verminderte Aktivität der normalen PCHE (Schwangerschaft, Mangelernährung, Bambuterol u.a.)
- Genetische Varianten (atypische, fluorid-resistente PCHE u.a.; hetero- oder homozygot)

Metabolism and elimination of muscle relaxants

(modified according to: Miller's Anesthesia 7th Ed.)

Drug	Metabolism (%)	Elimination		Metabolites
		Kidney (%)	Liver (%)	
Atracurium	Hofmann elimination and non-specific ester hydrolysis (60-90%)	10-40%	None	Laudanosine, acrylates, quaternary alcohols and acids
Cisatracurium	Hofmann elimination (77%)	16%	None? 7%	Laudanosine and acrylates. Ester hydrolysis of the quaternary monoacrylate occurs <i>secondarily</i>

Hofmann Eliminierung

- spontaner, nicht-enzymatischer Zerfall
- findet in allen Gewebs-Kompartimenten bei normaler Temperatur und normalem pH statt
- verzögert bei Hypothermie und Azidose

Metabolism and elimination of muscle relaxants

(modified according to: Miller's Anesthesia 7th Ed.)

Drug	Metabolism (%)	Elimination		Metabolites
		Kidney (%)	Liver (%)	
Vecuronium	Liver (30-40%)	40-50%	50-60%	3-OH -vecuronium has about 80% the potency of vecuronium and may accumulate, particularly in renal failure.
Rocuronium	None	10-25%	>70%	None
Pancuronium	Liver (10-20%)	85%	15%	3-OH -pancuronium is about two thirds as potent as the parent compound and may accumulate.

Pharmakokinetik von Muskelrelaxanzien



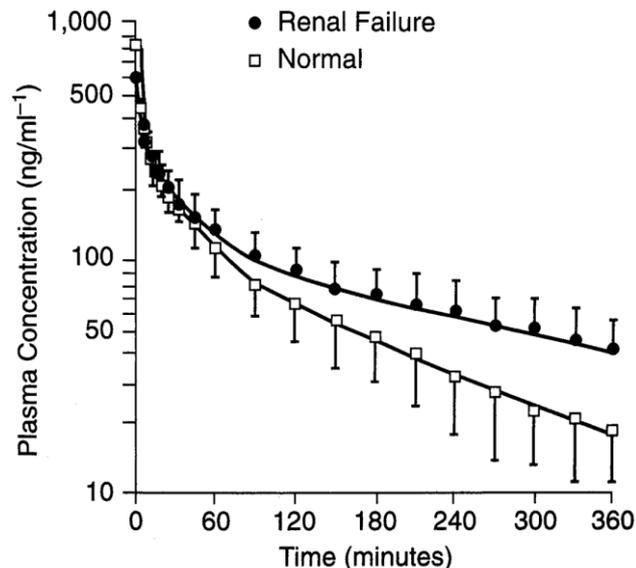
Muskelrelaxanzien (MR) sind **hydrophil**

- Verteilungsvolumen beim Gesunden \approx Extrazellulärraum (200 ml/kg)

Bei physiologischem pH sind MR stark ionisiert (quaternäre Ammoniumverbindungen)

- Transfer über Lipidmembranen (Plazenta, Blut-Hirn-Schranke) nur in geringem Ausmaß
- ➔ • **Plazenta:** Konzentrationsverhältnis von 0.1 bis 0.2 zwischen Fötus und Mutter

Bsp.: Pancuronium



Klinische Pharmakologie von ROCURONIUM bei besonderen Patientengruppen

Patientengruppe	Veränderungen PK / PD	Klinische Konsequenz
Geriatrische Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Empfindlichkeit im Vgl. zu Erwachsenen nicht verändert • Anschlagszeit verlängert (Kreislaufzeit) • Clearance (Cl) und Verteilungsvolumen (VD) vermindert 	<ul style="list-style-type: none"> • Scheinbare Resistenz • Wirkdauer (WD) variabler • Intubationsdosis 0.5 mg/kg • Monitoring obligat
Adipositas		<u>Dosierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Nach idealem Körpergewicht bis BMI 40 • Lean Body Mass (LBM) bei BMI > 40
Niereninsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • CL verringert 	<ul style="list-style-type: none"> • WD variabler
Leberinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> • CL verringert, VD vergrößert 	<ul style="list-style-type: none"> • WD variabler
Säuglinge	<ul style="list-style-type: none"> • Empfindlicher; CL verringert, VD vergr. 	<ul style="list-style-type: none"> • Längere WD nach großem Bolus od. wiederholten Injektionen

Muskelrelaxanzien - Wichtige Interaktionen



Aminoglykosid-Antibiotika – verstärken NM-Block

- Nicht Penicilline, Cephalosporine, Erythromycin

Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin)

- Akute Anwendung verstärkt den NM-Block
- Chronische Anwendung – Resistenz, v.a. gegenüber aminosteroidalen Muskelrelaxanzien (veränderte Pharmakokinetik)

Muskelrelaxanzien - Wichtige Interaktionen

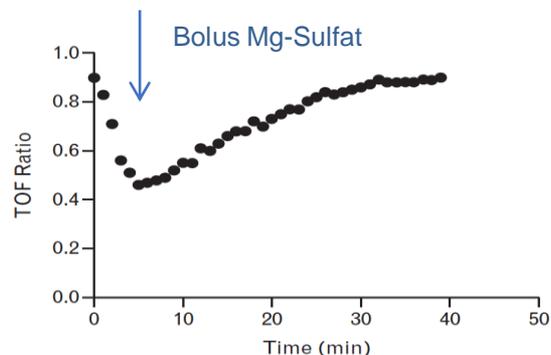
Volatile Anästhetika

- **Potenzierung** der neuromuskulären Blockade abhängig von der Dosis des volatilen Anästhetikums und der Anwendungsdauer
- ❖ Desfluran > Sevofluran > Isofluran
- **Wirkmechanismus unklar**, Wirkort motorische Endplatte
 - Beispiel: Infusionserfordernisse von Mivacurium bei Sevofluran-Anästhesie sinken zwischen der 30. und 90. Minute um bis zu 75% (Motamed C 2002)



Verlängerter Block

- Hypothermie
- Azidose
- Hypokaliämie
- Hypermagnesiämie

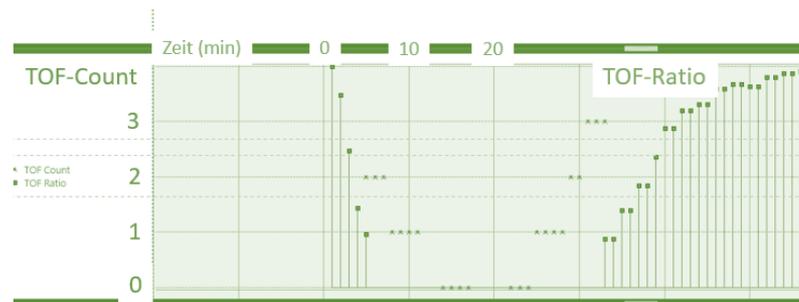


Hans GA et al.
EJA 2012

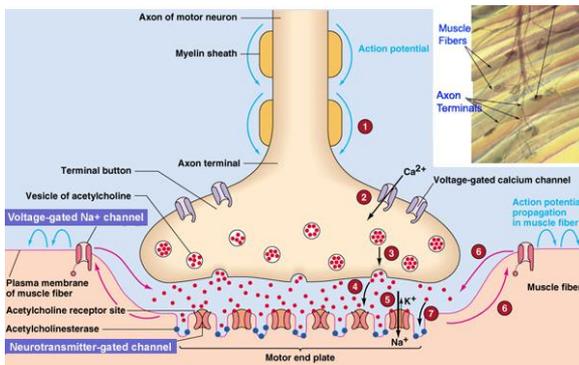
Reversierung der neuromuskulären Blockade

Sicherer Endpunkt - TOF-Ratio ≥ 0.9 (1.0 mit AMG)

Benchmark (surrogate endpoint) of clinical recovery from neuromuscular block



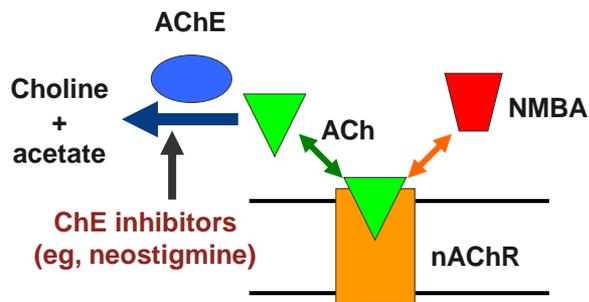
Reversierung mit Cholinesterasehemmern



Cholinesterasehemmer (Neostigmin, Edrophonium u.a.) erhöhen die ACh-Konzentration am nACh-Rezeptor der motorischen Endplatte.

Neostigmin

- Wirkmaximum nach 7-11 Minuten
- **Ceiling Effect** bei 40 bis 70 µg/kg
- NW: Hemmung der Plasma ChE



Nachteile von Neostigmin



- **Langsamer** Wirkeintritt
- **Reversierung** eines **intensiven** und tiefen Blocks ist **nicht möglich**
- Sollte nicht gegeben werden, bevor **4 Reizantworten** nach TOF-Stimulation vorhanden sind
- **Wirkung ist variabel und nicht sicher vorhersehbar**¹
 - Anästhesie-Technik (volatil vs. intravenös)
 - Alte Patienten
- Gleichzeitige Gabe von anticholinergen Substanzen (Glycopyrronium, Atropin) notwendig, um muskarinartige Nebenwirkungen zu verhindern.
- **ESAIC Guidelines 2023**²: **quantitatives Monitoring dringend empfohlen!**
 - Indikation? Dosierung?
 - Neostigmin erst ab TOF-Ratio von 0.2



¹Shaydenfish D et al. Neuropharmacology 2020. ²Fuchs-Buder T et al. EJA 2023

Muskarinartige Nebenwirkungen von Neostigmin



- **Herz-Kreislauf**

- Bradykardien / Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, VES, Asystolie

- **Pulmonal**

- Bronchospasmus, bronchiale Hypersekretion
- *Kein Bronchospasmus nach Neostigmin/Glycopyrrolat bzw. Atropin bei Patienten mit Asthma*
(Morgan GE. Clinical Anesthesiology. 5th Edition 2013)

- **Gastrointestinal**

- Hypermotilität, Hypersekretion, Anastomosen-Insuffizienz?? (Hirst GR 2004)
- Weniger PONV durch Verzicht auf Neostigmin?
 - *Omitting neostigmine may have a clinically relevant antiemetic effect when high doses are used* (Tramer & Fuchs-Buder 1999, Joshi 1999)
 - No increased risk of PONV with large doses of neostigmine (Cheng CR 2005)

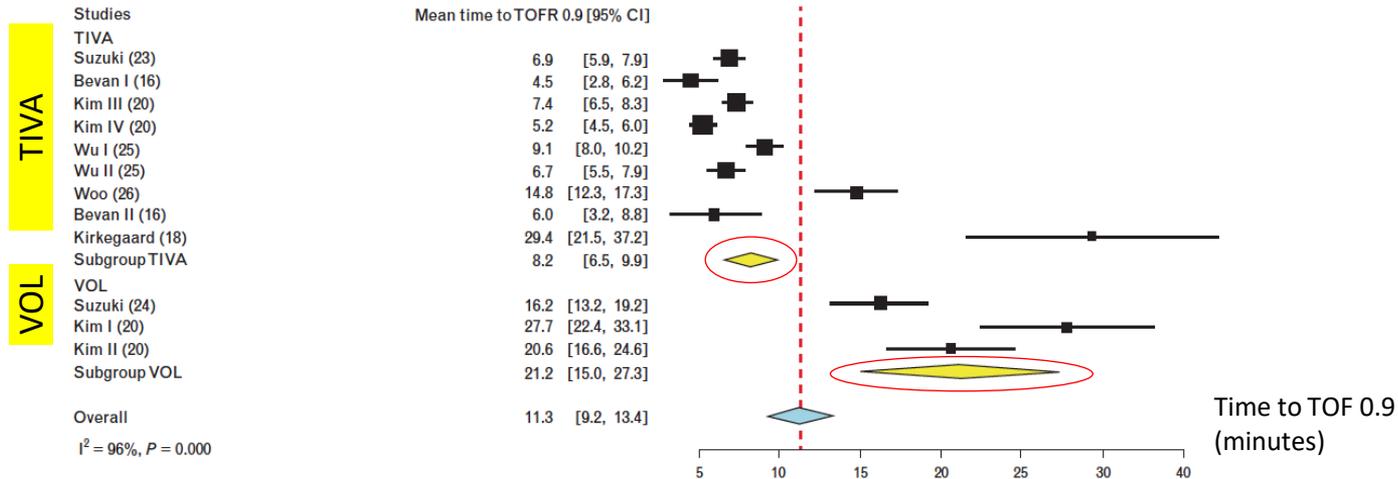
Neostigmine based reversal...

A systematic review

Tajaate N et al. Eur J Anaesthesiol 2018;35:184-92

Moderate residual block (T1 10% to <25%, corresponds to TOF count 1-3)

- Mean neostigmine dose 56 µg/kg (seven trials, 342 patients)
- Mean reversal time (to TOF-R of at least 0.9) was 11.3 min (95% CI 9.2 to 13.4)



Forest plot of weighted mean recovery times in minutes to TOF ratio at least 0.9 in patients with a moderate block (T1 10% to <25%) at neostigmine injection. Data of patients with total intravenous or volatile maintenance are presented separately. CI, confidence interval; TIVA, total intravenous anaesthesia; TOF, train-of-four.

Neostigmine based reversal...

A systematic review

Tajaate N et al. Eur J Anaesthesiol 2018;35:184-92

Oberflächlicher Block (T1 ≥ 25%, TOF-Count von 4)

- **Mean reversal time** (to TOF-R of at least 0.9) was **8.0 min** (95% CI [6.8 to 9.2])
- Mean neostigmine dose 40 µg/kg

Ist eine Erholungszeit < 10 Minuten das Ziel, sollte Neostigmin erst bei einem oberflächlichen Block (TOF-Count =4) eingesetzt werden.

ESAIC Guidelines 2023 – erst ab TOF-Ratio von 0.2

Atropin oder Glycopyrronium mit Neostigmin kombinieren?

Vorteile von Glycopyrronium

Verlauf des **Wirkeintritts ähnlich** wie von **Neostigmin**

- Größere Stabilität der Herzfrequenz im Vgl. zu Atropin!
- Weniger vagolytisch bedingte Tachykardien (nach 1-2 min) und cholinerg bedingte Bradykardien (nach 10 min) als Atropin

Glycopyrronium wirkt länger als Atropin

- Generell besserer Schutz gegenüber muskarinartigen Nebenwirkungen als Atropin
- Atropin bei Neostigmin $\geq 0.30 \mu\text{g}/\text{kg}$ nicht geeignet!

Durchdringt im Gegensatz zu Atropin nicht die **Blut-Hirn-Schranke** (N⁺)

Empfohlenes Mischverhältnis
Glycopyrronium / Neostigmin = **1:5**



Neostigmin induzierte Muskelschwäche?



STUDIEN

- **PATIENTEN:** Neostigmin 2.5 mg ohne Muskelrelaxierung
- **PROBANDEN:** Neostigmin nach spontaner Erholung der neuromuskulären Funktion
 - Vermehrte Kollaps-Neigung der oberen Luftwege (M. genioglossus)
 - Verminderung der Handkraft und der forcierten Vitalkapazität, sowie subjekt. Symptome. TOF-Ratio unverändert
- **TIEREXPERIMENT:** Neostigmin ohne Muskelrelaxans
 - Beeinträchtigung der *oberen Atemwege* („upper airway dilatator volume“, genioglossus muscle function) und der *Zwerchfellfunktion*

1. Payne JP, BJA 1980
2. Herbstreit F. *Anesthesiology* 2010; Kent NB et al. *Anaesthesia* 2018
3. Eikermann M. *Anesthesiology* 2007

Neostigmin nach spontaner Erholung der Train-of-four Ratio auf 0.9 bis 1.0

Murphy GS et al. Anesthesiology 2018;128:27-37

- Randomisierte Studie
- 120 Patienten, Rocuronium (1- bis weniger als 2-fache ED95)
- **Nach Spontanerholung** (TOF-ratio ≥ 0.9) bei 90 Patienten
 - Gruppe 1 - **Neostigmin 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$**
 - Gruppe 2 – Kontrolle, NaCl 0.9%
 - Kein Unterschied in
 - TOF-Ratio (OP u. PACU)
 - Häufigkeit von postoperativer Muskelschwäche, Hypoxämie und Atemwegsobstruktion

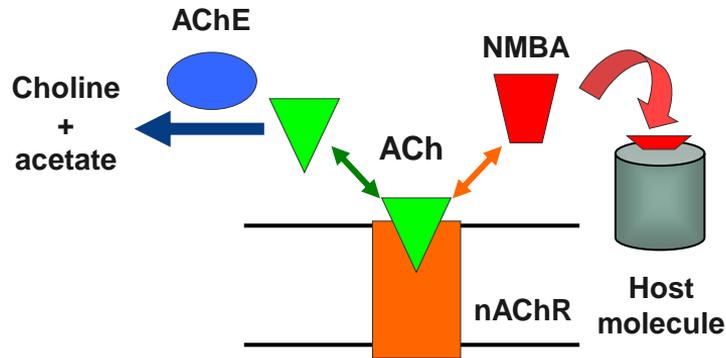
Aktuelle Empfehlungen zu Neostigmin*

- ❖ NICHT empfohlen wird eine routinemäßige Reversierung (d.h. ohne neuromuskuläres Monitoring) mit einer „FULL DOSE“ (Neostigmin 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$).
- ❖ **Objektives Monitoring unverzichtbar** für korrekte Neostigmin-Dosierung
- ❖ Empirische Gabe von Neostigmin 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ und weniger wahrscheinlich ohne negative klinische Folgen

*Naguib M & Kopman AF. Neostigmine induced weakness: what are the facts? Anaesthesia 2018;73:1055-57 (editorial).

*Brull S & Naguib M. How to catch unicorns (or fairytails). Anesthesiology 2018;1:1-3 (editorial).

Reversierung von Rocuronium mit Sugammadex



ACh, acetylcholine; AChE, acetylcholinesterase.
nAChR, nicotinic acetylcholine receptor;
NMBA, neuromuscular blocking agent

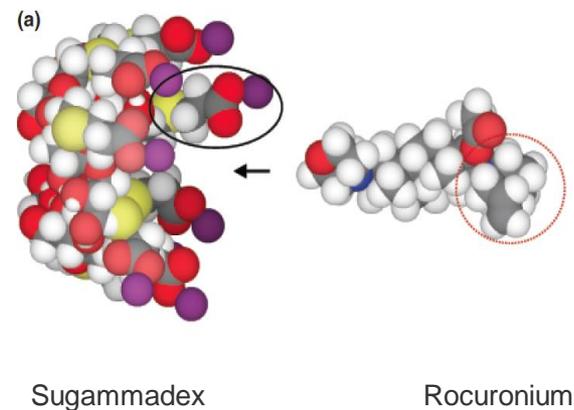
Wirkmechanismus

- Sugammadex ist ein modifiziertes γ -Cyclodextrin
- Kein klassischer Antagonist (keine Wirkung am nAChR)
- **Intravaskulärer “Enkapsulator”** (selective relaxant binding agent, SRBA) von Rocuronium und Vecuronium
 - NICHT von (Cis)atracurium, Mivacurium und Succinylcholin

Sugammadex-Rocuronium-Komplex



- **1:1 Bindung** → 3.57 mg Sugammadex binden 1 mg Rocuronium *in vitro!!*
- **Sehr feste Bindung** (hohe Assoziations- und sehr kleine Dissoziationsrate)
 - Auf 25 Mio gebundene Roc-Moleküle kommt lediglich 1 ungebundenes Molekül
 - Die Affinität gegenüber Steroidhormonen und anästhesiologisch relevanten Pharmaka ist 120- bis 700-fach geringer als für Rocuronium
- **Interaktionen**
 - Fusidinsäure, Toremfen
 - **Orale Kontrazeptiva**
 - Aufklärung?!
 - Info-Blatt für Patientinnen (Williams R. Anaesthesia 2018 – letter)



Sugammadex - Sicherheitsprofil



Nebenwirkungen sind selten

- **Rekurrenz** bei Unterdosierung (NM-Monitoring!)
- **Allergische Reaktionen** sehr selten (0,0016 bis 0,02%)[§]
 - Tsur A. *Anaesthesia* 2014 – Review of 15 case reports, anaphylaxis in 11/15
 - Miyazaki Y. *Anesth Analg* 2017 – single center study, retrospective, incidence similar to that of succinylcholine and rocuronium – prospective study necessary
- **Bradykardie und Asystolie**
 - Hunter JM & Naguib M. *Sugammadex-induced bradycardia and asystole: how great is the risk?* BJA July 2018 (editorial)
- **Gerinnung**
 - kurzfristige (≤ 30 min) Verlängerung von aPTT und PT um durchschnittlich 5% (max. 10-20%)
 - kein erhöhtes Blutungsrisiko (Rahe-Meyer N. *Anesthesiology* 2014)
- Aufwachreaktionen
- Metallischer Geschmack (Probanden)

[§] (1) Orihara M. BJA 2020;
(2) Harper NJN. NAP6 Project. BJA 2018

Restrelaxierung nach Sugammadex



Studie aus Japan

2 Beobachtungsperioden, jeweils 5 Monate, unmittelbar vor u. nach der Markteinführung von Sugammadex

KEIN neuromuskuläres **Monitoring** intraoperativ

- Neostigmin vor der Markteinführung von Sugammadex (durschn. 33 µg/kg; 109 Patienten)
- Sugammadex (durschn. 2.3 mg/kg) 117 Patienten

Restrelaxierung (TOF-R < 0.9) im Aufwachraum

- Neostigmin 23.9% (95%CI 16.2% - 33.0%)
- Sugammadex 4.3% (95%CI 1.7 – 9.4%)

Neuromuskuläres Monitoring auch mit Sugammadex unverzichtbar!

(Carvahlo H et al. BJA 2020)



Pharmakokinetik des Sugammadex-Rocuronium-Komplexes

Sparr H et al. *Anesthesiology* 2007



- **Sugammadex erhöht dosisabhängig die renale Elimination von Rocuronium**
 - 25% in der Placebogruppe (=Rocuronium alleine)
 - 58 - 74% nach Sugammadex (> 4 mg/kg)
- Die **Plasmaclearance** des **Sugammadex-Rocuronium-Komplexes ist um 2/3 geringer als von Rocuronium** (86 vs. 236 ml/min)
 - Der normalerweise hepatisch-dominierte Eliminationsweg von Rocuronium wird damit zu einem primär renalen Eliminationsweg
- Verteilungsvolumen ist die extrazelluläre Flüssigkeit (13 L)
- Terminale Halbwertszeit 2 h

Wartezeiten nach Sugammadex (bis max. 4 mg/kg) vor wiederholter Gabe von Rocuronium oder Vecuronium



Mindestwartezeit	Muskelrelaxans
5 Minuten	1.2 mg/kg Rocuronium
4 Stunden	0.6 mg/kg Rocuronium 0.1 mg/kg Vecuronium

Empfohlene **Wartezeit** bei Patienten mit leicht bis mittelgradig **eingeschränkter Nierenfunktion** (GFR > 30 ml/min)

- **24** (anstelle von 4) **Stunden**



Wirksamkeit und Sicherheit Sugammadex im Vergleich zu Neostigmin



- Unabhängig von der Blocktiefe kann **Sugammadex** einen Rocuronium-induzierten neuromuskulären Block **rascher** antagonisieren als Neostigmin
- Geringere Häufigkeit von **Restrelaxierungen** (TOF-Ratio < 0.9) mit Sugammadex*
- **KEIN UNTERSCHIED**
 - Häufigkeit von **Bradykardien und Tachykardien**, falls *Neostigmin* mit *Glycopyrronium* kombiniert wird
 - Häufigkeit von **PONV**
 - Schwere Nebenwirkungen (< 1%)



Hristovska AM et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;8:Cd012763

Hristovska AM et al. *Anaesthesia* 2018, 73, 631–641

*Thilen SR et al. *Anesthesiology* 2023; 138:13-41



Guideline Januar 2023

Peri-operative management of neuromuscular blockade

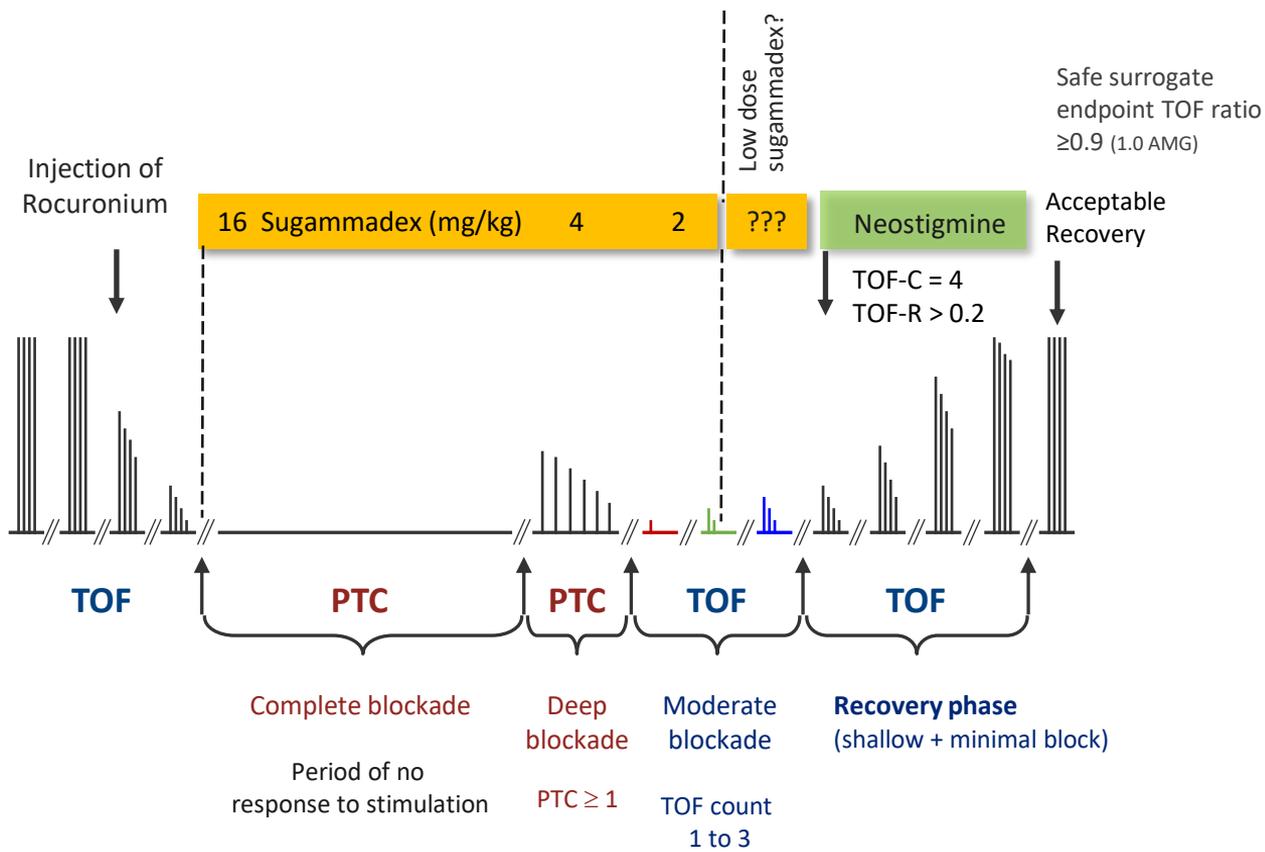
A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H et al.

Empfehlungen zu neuromuskulären Monitoring und Reversierung

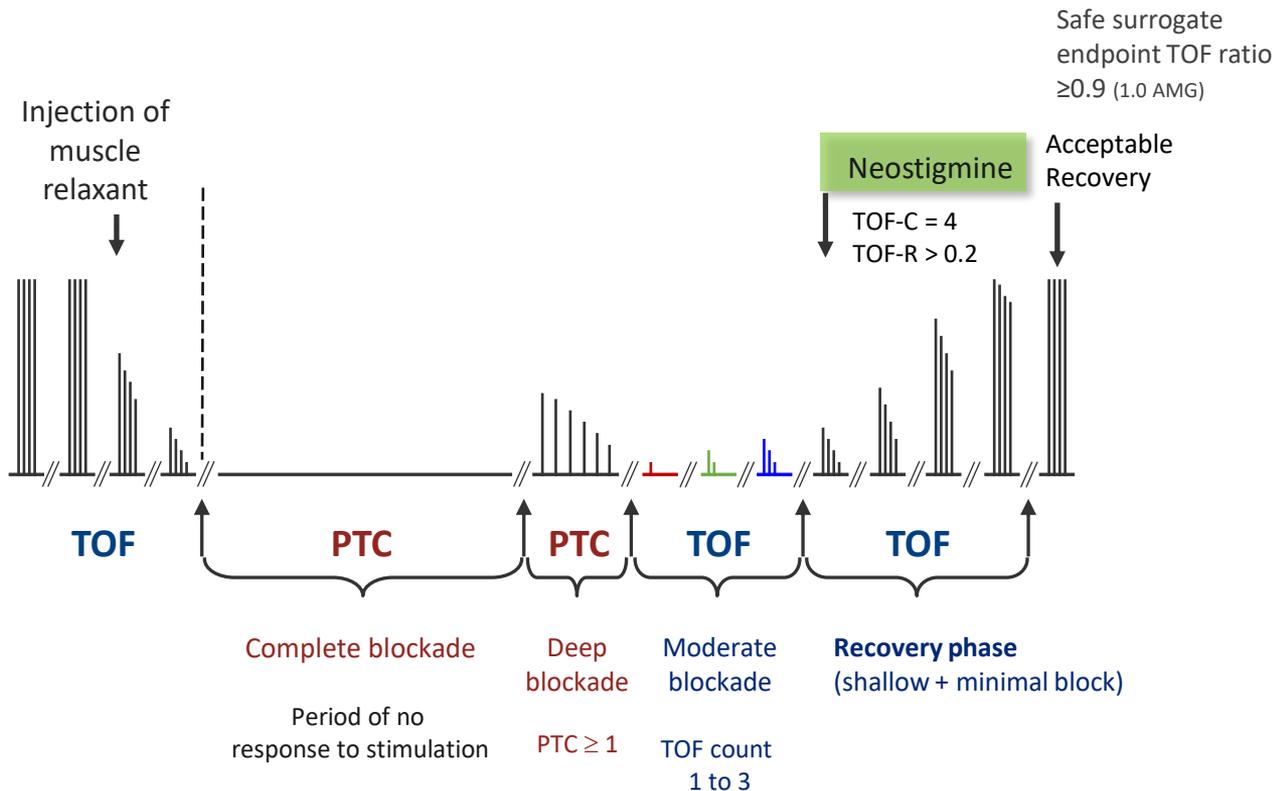
- **R6** We recommend the use of ulnar nerve stimulation and **quantitative neuromuscular monitoring** at the adductor pollicis muscle to exclude residual paralysis (1B).
- **R7** We recommend using **sugammadex** to antagonise deep, moderate and shallow neuromuscular blockade induced by aminosteroidal agents (rocuronium, vecuronium) (1A).
- **R8** We recommend **advanced spontaneous recovery** (i.e. TOF ratio >0.2) before starting **neostigmine-based reversal** and to continue quantitative monitoring of neuromuscular blockade until a TOF ratio of more than 0.9 has been attained. (1C).

NEUROMUSCULAR MONITORING AND REVERSAL OF ROCURONIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK



NEUROMUSCULAR MONITORING AND REVERSAL

Atracurium, Cis-Atracurium, Mivacurium



NM-Monitoring und REVERSIERUNG (wann, womit, wie viel?)

	Post-tetanic	Train-of-Four	Subjective	Measured	Pharmacological reversal	
Depth of block	Count	TOF count	TOF ratio	TOF-ratio	Neostigmine dose (mg/kg)	Sugammadex* dose (mg/kg)
Intense (profound)	0	0	0	0	Wait	16
DEEP	≥ 1	0	0	0	Wait	4
Moderate	NA	1-3	0	0	Wait (50-70)	2
Shallow (light)	NA	4	Fade present	< 0.4	30 - 40	1 – 2**
Minimal (near recovery)	NA	4	No fade	0.4 - 0.9	15 - 30	0.25 – 0.5**
Full recovery (normal function)	NA	4	No fade	≥ 0.9	No reversal	No reversal

Thilen RS et. *Anesthesiology* 2023; 118:13-41

Murphy GS & Brull SJ. *Anesthesiology* 2022; 136:345-61

Unterbuchner C et al. *Anaesthesist* 2019; 68:744–754

*nur Roc. u. Vec.

**Off-label use

Succinylcholin

Depolarisierendes Muskelrelaxans

Key Points

Succinylcholin – einzigartiges WIRKPROFIL



Sehr rasche Anschlagszeit

- 58 Sekunden bei Kleinkindern, 95 Sekunden bei geriatrischen Patienten
- Sehr gute Intubationsbedingungen bei ASA 1 und 2 Patienten nach 60 bis 70 sec in 67% bis 92% (Andrews 1997, Sparr 1996)

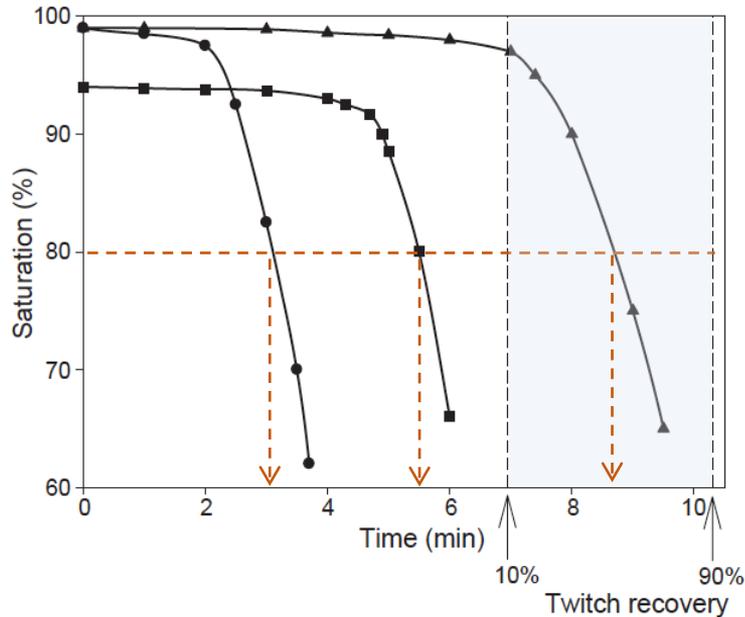
Wirkdauer „sehr kurz“, aber auch sehr variabel!

- Succinylcholin 1 mg/kg (≥ 3 ED95) (Kopman AF 2003)
 - T1 50 % = 7.4 (5.5 – 8.9) Minuten (sog. *funktionelle Erholung* nach Benumof)
 - T1 90% = 9.3 (6.8 – 11) Minuten

Rechtzeitige Rückkehr der Spontanatmung bei unerwartet schwierigem Atemweg?

(Benumof JL 1997)

Die kurze Wirkdauer von Succinylcholin schützt nicht vor einer Hypoxämie



Apnoeic desaturation following pre-oxygenation for three patient types

- (▲) normal 70-kg patient
- (■) unwell 70-kg patient
- (●) obese 100-kg patient

The times for 10% and 90% recovery of neuromuscular function after **succinylcholine** (1 mg/kg) are shown bounded by the dashed lines.

Succinylcholin – unerwünschte Wirkungen



1. Myalgien (50%)

2. **Bradykardie** (Knotenrhythmus, VES, Asystolie),
v.a. Kinder und nach 2. Dosis

3. **Hyperkaliämie** (normal 0.5 – 1 mmol/l für 5-15
min, lebensbedrohliche Anstiege unter pathol.
Bedingungen)

4. Erhöhung d. **intrakraniellen Drucks**

5. Erh. d. **intraabdominellen Drucks** (und des
Tonus des unteren Ösophagus-Sphinkters)

6. Erh. d. **intraokulären Drucks** (5-15 mmHg) -
offene Augenverletzung?

7. **Succinylcholin-Apnoe**

8. **Anaphylaxie** (1:5.000 bis 1:10.000)

9. **Maligne Hyperthermie**

- Mutation des Ryanodin-Rezeptors
- Therapie mit Dantrolen (auch ein Muskelrelaxans!)

Weitere

- Histaminfreisetzung (Bronchospasmus)
- Faszikulationen (60-90%)
- Masseterspasmus oder-Rigidität
- Rhabdomyolyse, Myoglobinämie, Myoglobinurie (Kinder)
- Generalisierte myotone Reaktion bei vorliegender Myotonie

Succinylcholin

Faszikulationen & Präkurarisieren

Faszikulationen nach Succi sind häufig (60-90%),
werden durch

Präkurarisieren abgeschwächt oder verhindert
(NNT 1.5 – 2)

- **Kleine Dosis eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans**, 3 bis 6 min vor Succinylcholin
 - Sollte **10% der einfachen (!) ED95** nicht überschreiten
 - **Rocuronium** 0.03 bis 0.04 mg/kg (**2 mg** bei 70 kg KG)
 - Atracurium 0.02 mg/kg (1.5 mg)

- Succi-Dosis muss auf 1.5 bis 2.0 mg/kg erhöht werden
 - Präkurarisieren vermindert die neuromuskuläre blockierende Potenz von Succinylcholin
- Nicht notwendig bei Kindern < 10 Jahren und Sectio caesarea
- Rapid precurarization technique: Roc 0.1 mg/kg 30 sec vor Succi (Tsui 1998)

Plasmacholinesterase (Butyrylcholinesterase)



- Synthese in der **Leber**
- Enorme Hydrolysekapazität, nur 10% der initialen Succinyl-Dosis erreichen Rezeptor
- Hypothermie verlangsamt Hydrolyse

- Wirkverlängerung von Succinylcholin (und Mivacurium)
 - **Erworbener Mangel an normaler (usual) PChE** (gemessen in U/l)
 - Schwangerschaft, Lebererkrankungen, Urämie, Mangelernährung
 - Geringe, klinisch meist nicht relevante Wirkverlängerung (2-20 min)
 - Wirkverlängerung wenn PChE < 600 U/l
 - Hemmung der PChE durch Pharmaka
 - ChE-Hemmer Neostigmin (nicht Edrophonium); Pancuronium
 - Metoclopramid; Esmolol; Bambuterol

Plasmacholinesterase - Genetische Varianten



20 genetische Varianten bekannt

Atypische ChE (häufigste Variante, Dibucain resistente Form)

- **Heterozygot** für das atypische Allel (U/A) (Inzidenz 1:30)
 - Wirkverlängerung nach einer üblichen Succinyl- oder Mivacurium-Dosis um das 1.5 bis 2-fache
- **Homozygot** für das atypische Allel (A/A) (1:2.000)
 - Succinylcholin und Mivacurium werden nicht hydrolysiert
 - Dauer der Muskelrelaxierung 3 bis 6 h

Dibucainzahl: Ausmaß der Hemmung der Aktivität der PCHE durch Dibucain (Amid-Lokalanästhetikum)

	Normale PCHE	Atypische CHE heterozygot	Atypische CHE homozygot
Dibucainzahl (%)	75-85	50-60	20-30

Neurologische Erkrankungen mit veränderter Wirkung von Muskelrelaxanzien

Erkrankung	Antwort auf <u>Succinylcholin</u>	Antwort auf <u>nicht depol. Muskelrelaxanzien</u>
Myasthenia gravis	Resistenz	Überempfindlichkeit
Paraplegie, Tetraplegie	Hyperkaliämie	Resistenz (betroffene Region)
Schlaganfall (Hemiplegie)	Hyperkaliämie	Resistenz (betroffene Seite)
Infantile Zerebralparese	Leichte Überempfindlichkeit	Resistenz
Muskeldenerverung (periphere Läsion)	Hyperkaliämie und Kontraktur	Normale Reizantwort oder Resistenz
Myotonia (dystrophica, congenita, paramyotonia)	Generalisierte Muskelkontraktur	Normal oder Überempfindlichkeit
Guillain-Barré Syndrom (GBS)	Hyperkaliämie	Überempfindlichkeit
Kongenitale Muskeldystrophien (Duchénne Typ u.a.)	Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie	Überempfindlichkeit

Tab. mod. nach Morgan GE. Clinical Anesthesiology, 6th ed. (2018) und Miller's Anesthesia, 4th ed.