

Pharmakologie der Skelettmuskulatur

Dr. Éva Sághy

www.semmelweis.hu/pharmacology

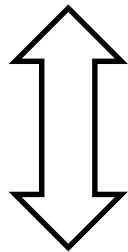
2019

Einteilung der Muskelrelaxantien

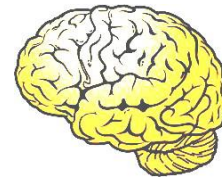
Periphere Muskelrelaxantien



Lähmung



Zentrale Muskelrelaxantien



Muskeltonus ↓

Periphere Muskelrelaxantien

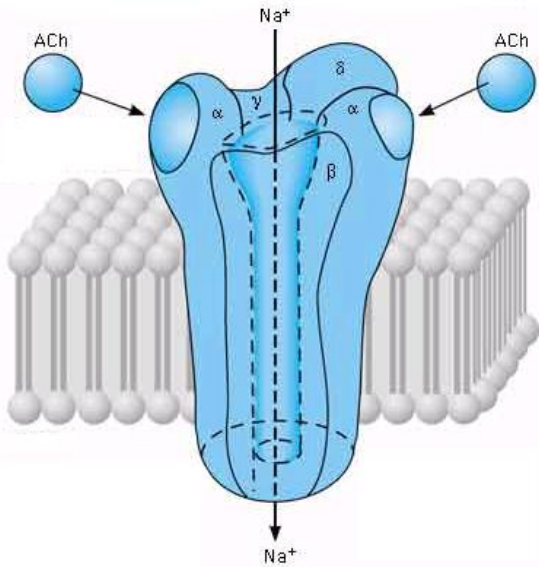
Indikationen

- Allgemeinanästhesie (zur Muskeler schlaffung bei OP)
- Intubation (Erleichterung der Intubation)
- Elektrokampftherapie
- Tetanus
- Strychninvergiftung
- Medikamentenresistenter Krampfanfall

I. Periphere Muskelrelaxantien

- **bleiben Bewusstsein** und Schmerzempfindung erhalten
- **die Atemmuskulatur wird** durch die üblichen Dosen **gelähmt**; adäquate **künstliche Beatmung ist notwendig**

Nicotinrezeptoren



- Neuronentyp (N_N) und Muskeltyp (N_M)
- ligandgesteuerte Kationenkanäle (Na^+ , K^+ , Ca^{2+})
- $N_M (\alpha_1)_2\beta_1\delta\varepsilon$
- nicht kontinuierlich aktivierbar

Neuromuskuläre Übertragung

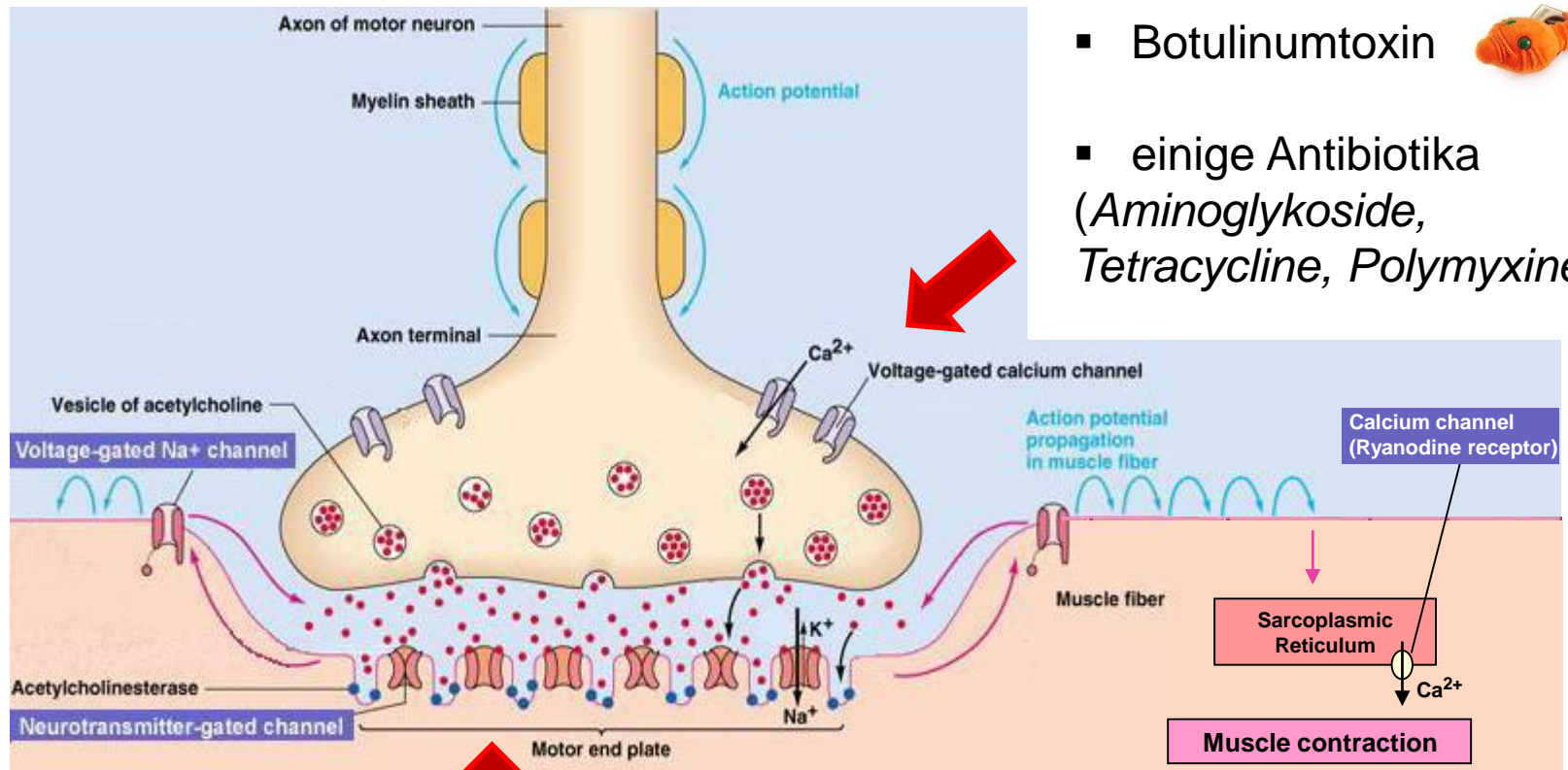
- ω -Conotoxin



- Botulinumtoxin



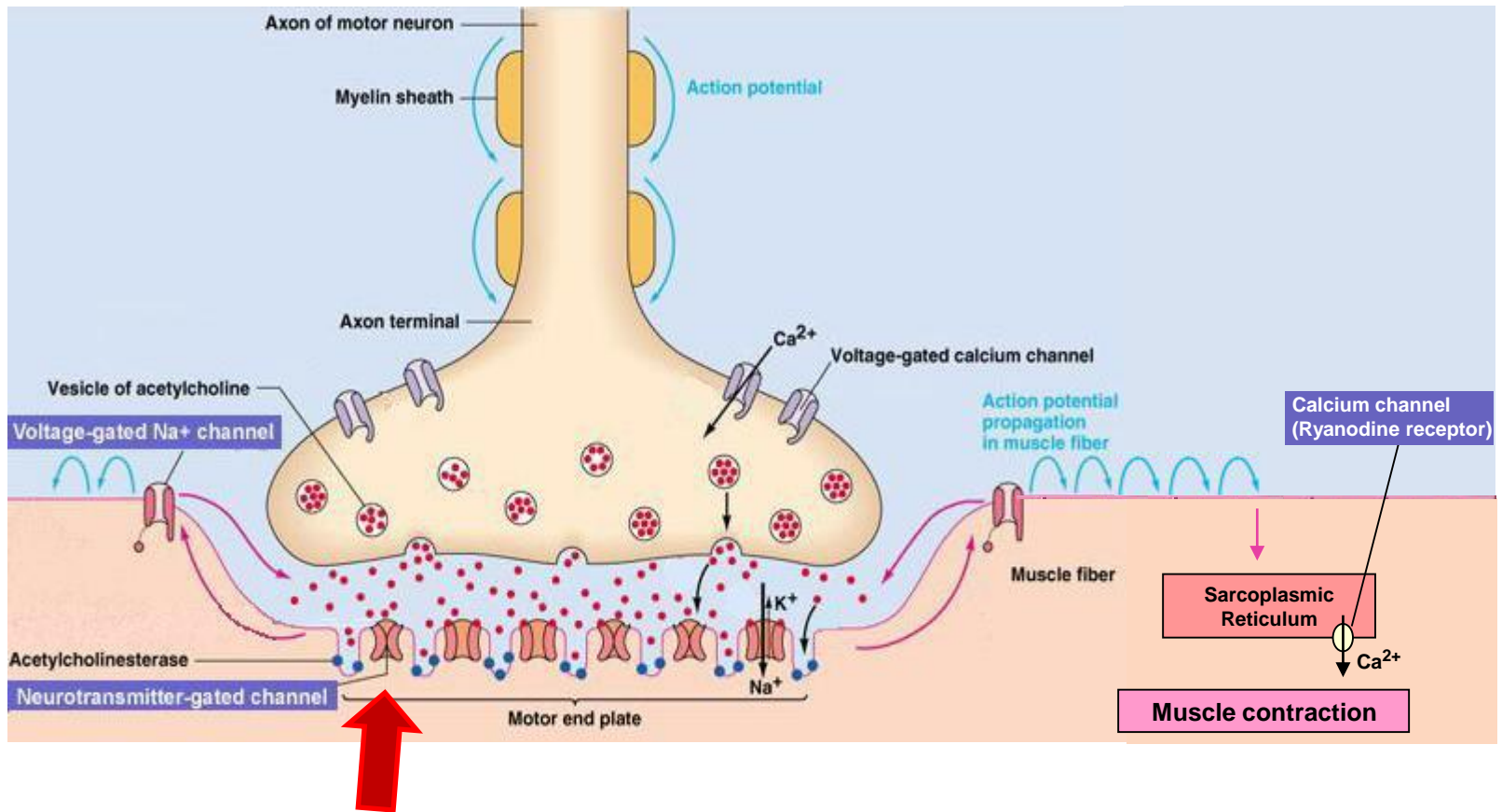
- einige Antibiotika
(*Aminoglykoside, Tetracycline, Polymyxine*)



- Depolarisierende Muskelrelaxantien

- Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

1. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien



- kompetitive N_M-Rezeptor Antagonisten

- wirkung ist antagonisierbar (Decurarisierung)

- Cholinesterase Hemmstoffe

- Sugammadex (nur bei Steroiden)

- quartärer Stickstoff

- schwache Penetrationsfähigkeit, keine ZNS Wirkungen

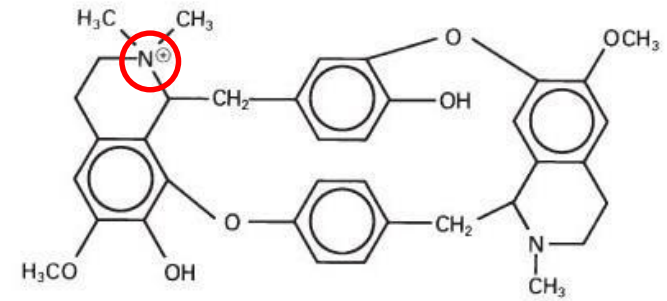
- Reihenfolge der Blockade

- Augen – Zunge – Fingermuskeln – Nacken – Stamm- und Extremitätmuskeln – Atemmuskulatur (künstliche Beatmung!)

- nach Verlauf der Wirkung kommt die Aktivität umgekehrt zurück

- Bewusstsein und Schmerzempfindung bleiben erhalten!

- Narkosemittel, Aminoglykoside, Schleifendiuretika verstärken die Wirkung

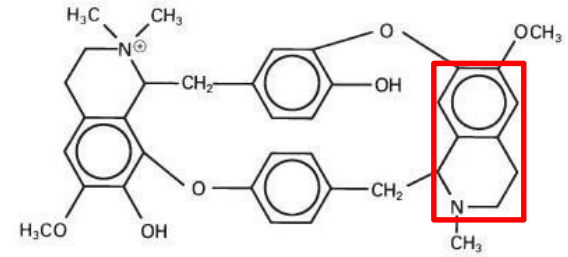


Jenach Wirkungsdauer können die Stoffen eingeteilt werden

1. Langwirkende Muskelrelaxantien

Tubocurarin

- Hauptalkaloid von Tubocurare (Pfeilgift südamerikanischer Indianer)
- Isochinolin Struktur
- schnelle Verteilung, Wirkungseintritt : 3-5 Minuten, Wirkdauer : ~ 1 Stunde
- renale Elimination (unverändert)
- Nebenwirkungen :
 - Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (Blutdruckabfall, Rötung von Gesicht und Brustbereich, Bronchokonstriktion)
 - Hemmung ganglionärer N_N (bei hohen Dosen – Blutdruckabfall)



Metocurarin, Gallamin

Alcuronium

- Indol-Alkaloid, Ø ganglionäre Blockade, viel geringere Histamin-Freisetzung

Doxacurium

- längste Wirkung (~ 90 Min)

Pancuronium

- M₂-Rezeptor Hemmung (vagolytisch) → Tachykardie, selten Blutdruckanstieg
- zum Teil biliär ausgeschieden (**Steroid**)
- letale Injektion (mit Thiopental und Kaliumchlorid)

Pipecuronium

- ähnlich zu Pancuronium (**Steroid**)
- keine wesentliche Wirkung auf Herzfrequenz

2. Mittellangwirkende Muskelrelaxantien

Vecuronium

- biliäre (~ 80%) + renale Ausscheidung (**Steroid**)
- Wirkdauer: 20-30 Min

Rocuronium

- schnellste Wirkungseintritt (1-2 Min), Wirkdauer: 30-40 Min
- biliäre (~ 80%) + renale Ausscheidung (**Steroid**)

Atracurium, Cisatracurium

- Wirkdauer: 20–30 Min
- spontaner, nicht-enzymatischer Abbau (Hofmann-Eliminierung)
- Spaltprodukt: Laudanosin (tertiäres Amin – Atracurium und weniger Cisatracurium können bei hohen Dosen Krämpfe verursachen)

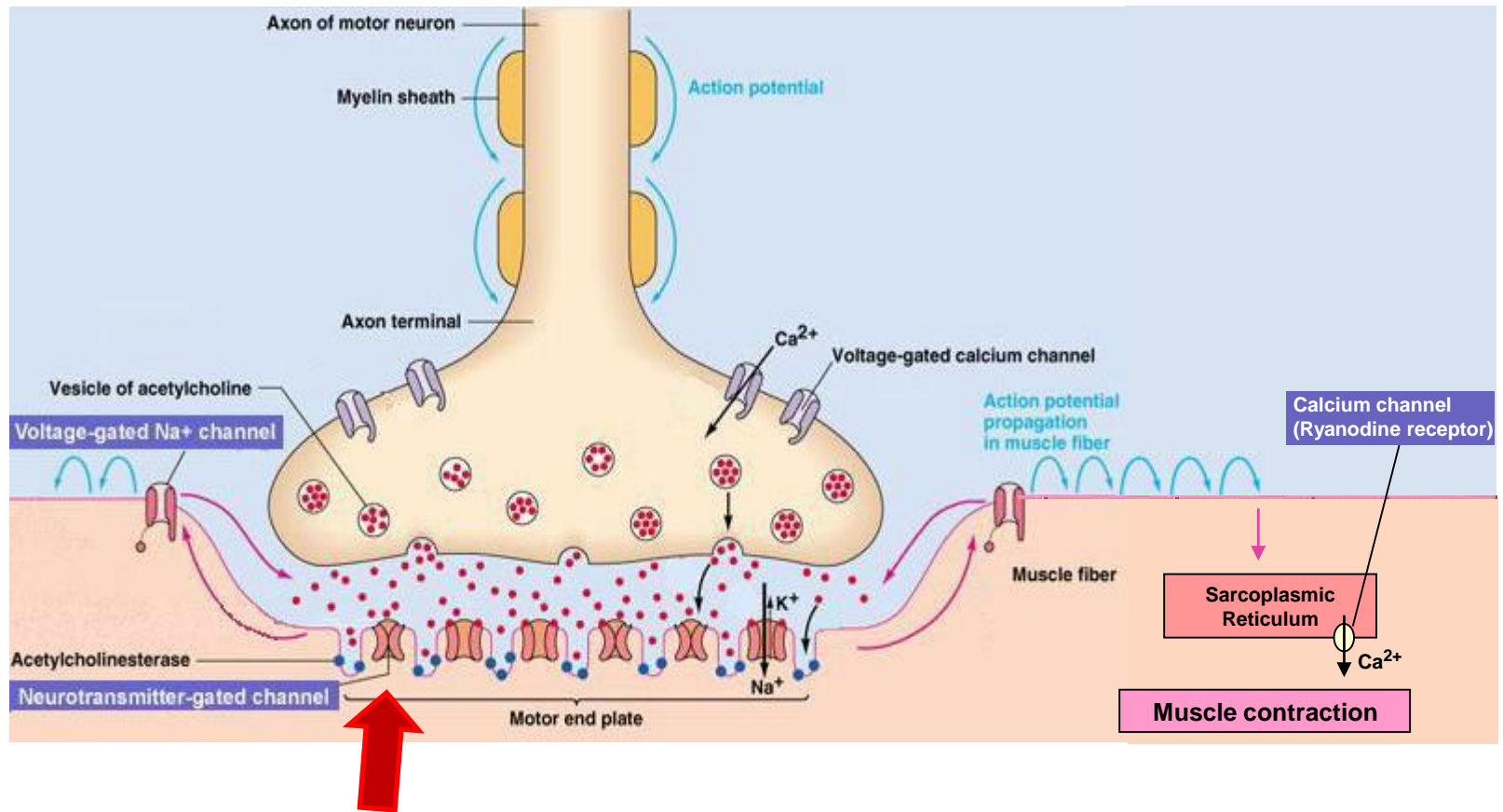
3. Kurzwirkende Muskelrelaxantien

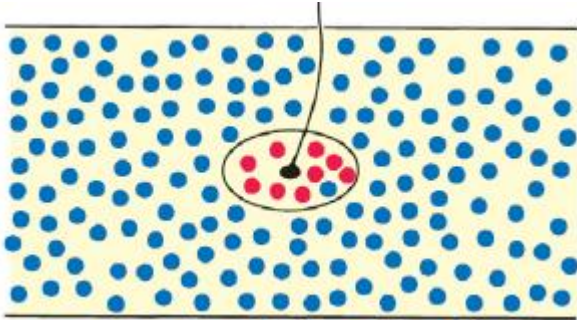
Mivacurium

- das kürzestwirkende nicht-depolarisierende Relaxans (10-20 Min)
- 4fach stärker als Tubocurarin
- kann Histamin freisetzen
- Esterspaltung (Pseudocholinesterase)
- atypische Varianten des Enzyms (1:2000, genetisch bedingt), oder Leberfunktionsstörungen (geringere Synthese) verlängern die Wirkung

Gantacurium (Phase III)

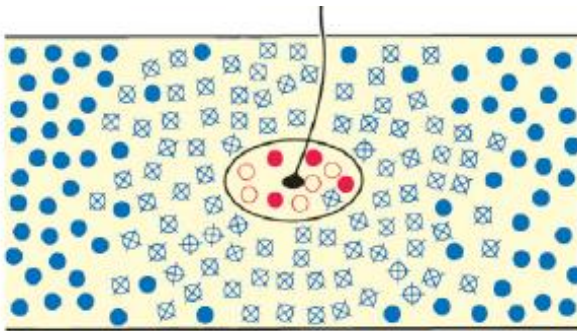
2. Depolarisierende Muskelrelaxantien





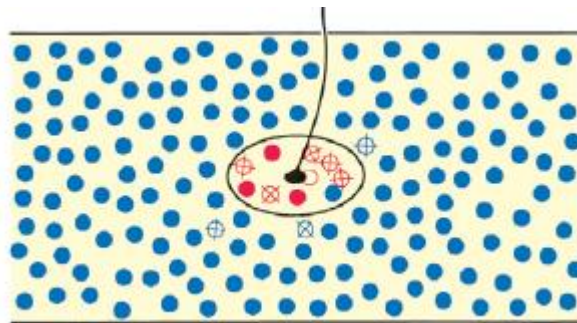
Ruhezustand

- nAChR sind geschlossen (aktivierbar) ●
- Na⁺-Kanäle sind geschlossen (aktivierbar) ●



Depolarisationsblock (Phase-I)

- nAChR sind geöffnet/geschlossen ○ / ●
- Na⁺-Kanäle sind nicht aktivierbar (geschlossen) ⊗



Desensitisierung (Phase-II)

- nAChR sind desensibilisiert (geschlossen) ⊗
- Na⁺-Kanäle sind geschlossen (aktivierbar) ●

- N_M-Rezeptor **Agonisten**
- langdauernde Depolarisation: zuerst Faszikulationen, danach Lähmung
- Phase-I Blockade ist nicht antagonisierbar (Phase-II teilweise)
- Reihenfolge der Blockade
 - Nacken- und Extremitäten – Atemmuskeln – faciale / pharyngeale Muskeln
 - nach Verlauf der Wirkung kommt die Aktivität umgekehrt zurück

Suxamethonium (Succinylcholin)

- quartäre Verbindung, keine ZNS Wirkungen

- schnelle, kurze Wirkung
(Eintritt : ~ 1 Min, Dauer : 5 – 10 Min)

- Indikationen

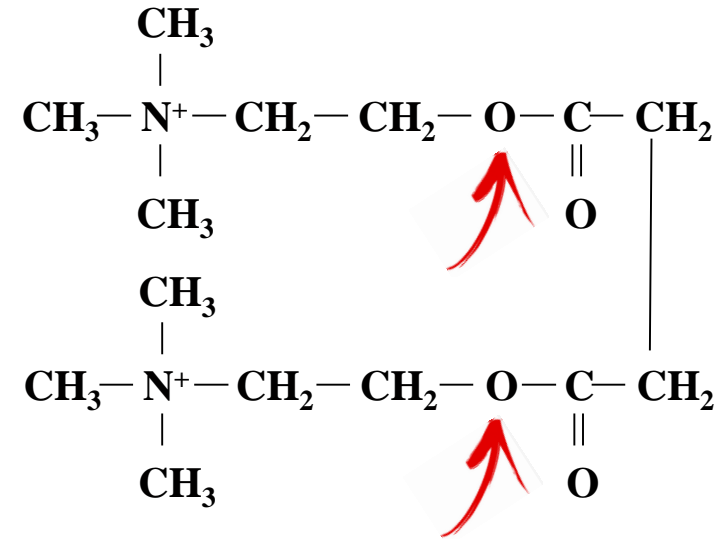
- kurze Operationen

- Intubation

- Elektrokampftherapie

- Metabolismus durch Esterspaltung (Pseudocholinesterase, $T_{1/2} \sim 1$ Min)

- atypische Varianten des Enzyms oder Leberfunktionsstörungen verlängern die Wirkung

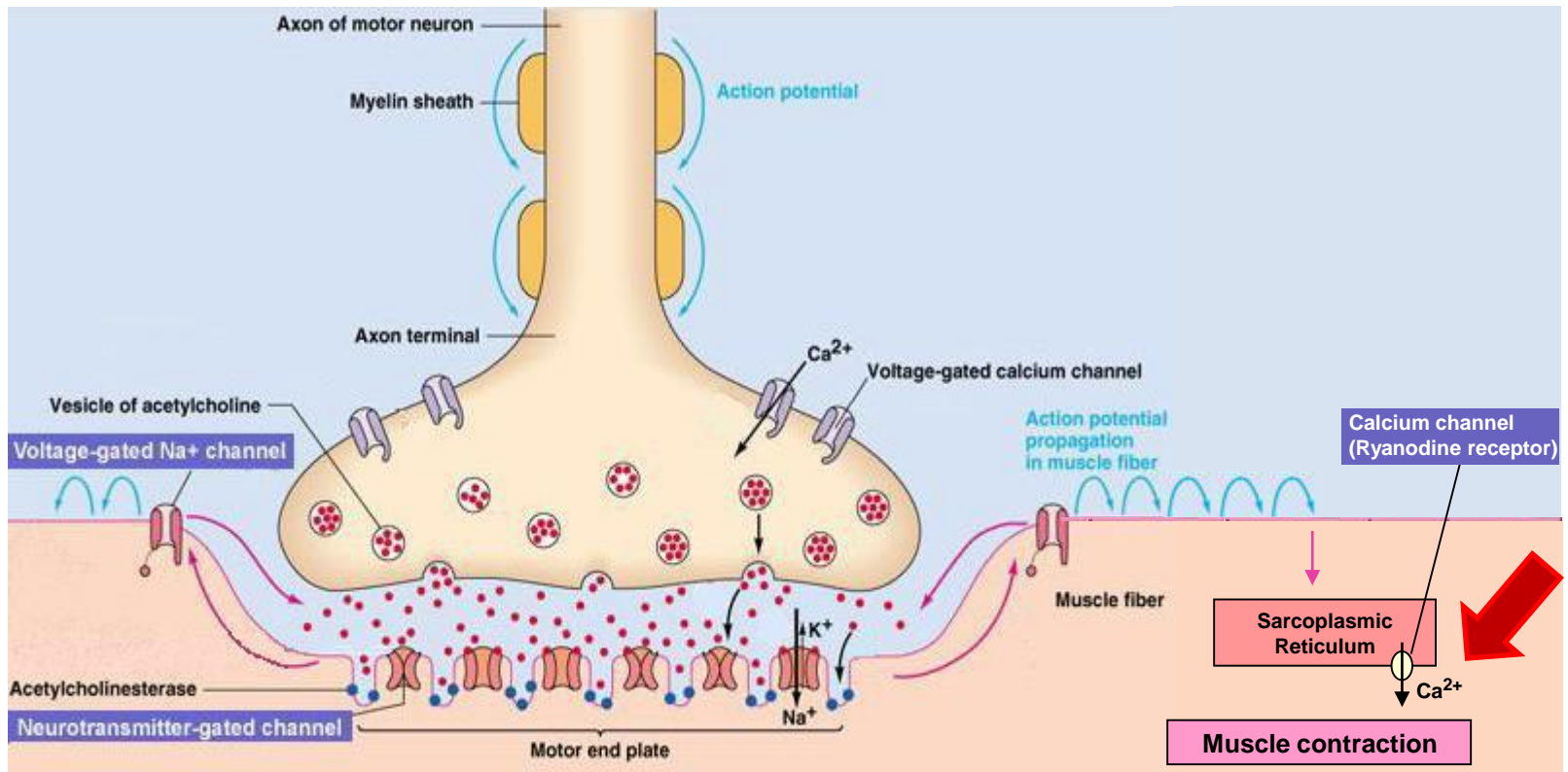


Nebenwirkungen von Suxamethonium

- Muskelzuckungen, Muskelkaterartige Schmerzen
- Arrhythmien – Bradykardie (selten Tachykardie)
(mAChR oder N_N Rezeptor Aktivation)
- Hyperkaliämie (lange Depolarisation → Ausstrom von K⁺ aus den Muskeln)
- Augeninnendruck ↑
(längere Kontraktion der Skelettmuskeln in der Augenhöhle, einige Min)
- Aspirationsgefahr (Intragastrischer Druck ↑, Regurgitation)
- Maligne Hyperthermie (~ 1:50.000, ohne Behandlung meist tödlich)
 - genetischer Defekt der Ryanodin-Rezeptoren
 - Ca²⁺ im Sarcoplasma ↑↑ → kontinuierliche Muskelzuckungen, Körpertemperatur ↑, Arrhythmien, Hypermetabolismus (Hypoxie, Hypercapnie, Azidose), später Myoglobin und CK Erhöhungen, Nierenversagen
 - Th.: Dantrolen, Allgemeinmaßnahmen (Kühlen, Bikarbonat)

Suxethonium, Decamethonium, Hexacarbacholin

3. Myotrope Muskelrelaxantien



Dantrolen

- Ryanodin-Rezeptor Antagonist – Ca^{2+} -Freisetzung von SR ↓
- ~ 30% orale Resorption, $T_{1/2} \sim 8$ Stunden
- Indikationen
 - maligne Hyperthermie (i.v.)
 - Spastik bei cerebralen oder spinalen Läsionen (p. os)
- Nebenwirkungen
 - Muskelschwäche, Schwindel, Müdigkeit
 - schwere Hepatotoxizität (1-2%, 20-30% Letalität), kontraindiziert bei Lebererkrankungen

II. Zentrale Muskelrelaxantien

- Verminderung des krankhaft erhöhten Tonus der Skelettmuskeln durch Wirkung im ZNS ohne Beeinflussung willkürlicher Kontraktionen (<----> periphere Muskelrelaxantien)

Indikationen

- **Spastik bei cerebralen oder spinalen Läsionen**

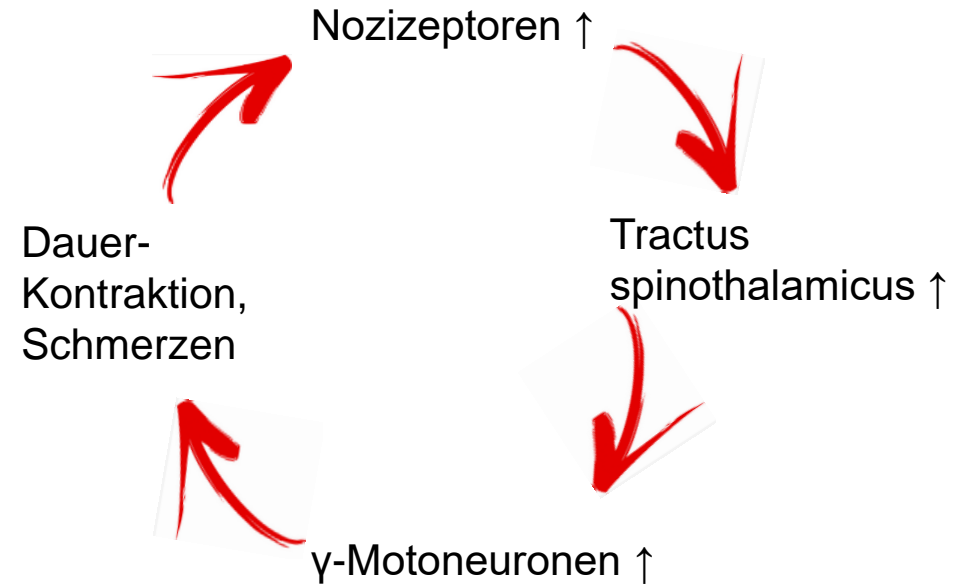
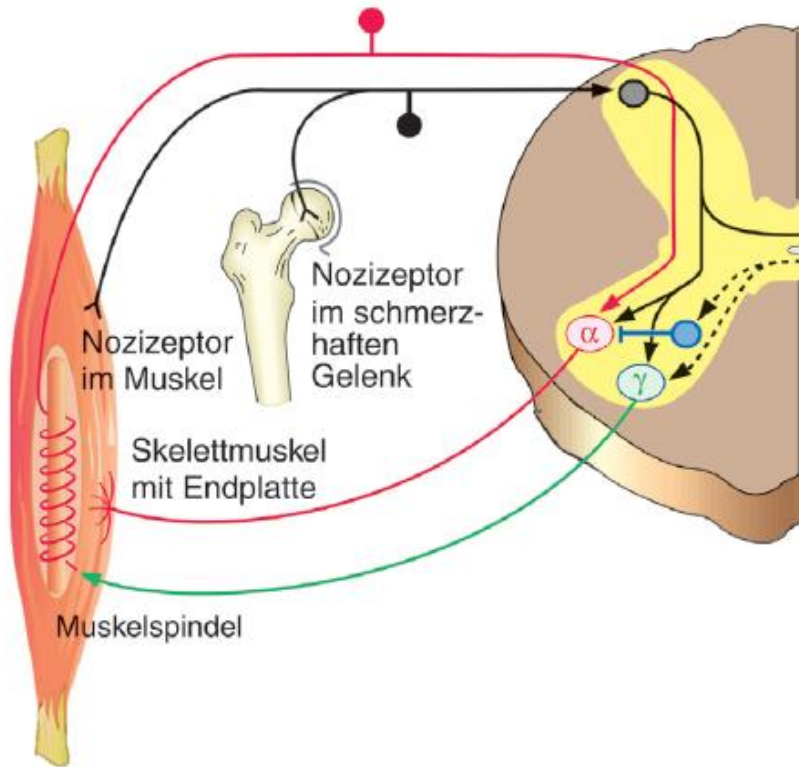
(chronischer, oft nur teilweise abheilender Zustand)

Konsequenz der Verletzung oder Schädigung absteigender (corticospinaler) hemmender Bahnen, die für den Muskeltonus verantwortliche Eigenreflexe regeln; Spasmus der Antischwerkraftmuskeln + gesteigerte Eigenreflexe + begrenzte Bewegungen + Schmerz

- Schlaganfall
- multiple Sklerose
- Enzephalitis, Meningitis
- Hirn- oder Rückenmarkschädigung

- **Schmerzbedingte lokale Muskelverspannungen** (acute, meistens reversible Zustände)-reflektorische Tonussteigerungen wegen Verletzung, Entzündung des Muskels, Schmerz, Angst

Regelung des Muskeltonus



- Wirkung: Veränderung der Transmission in den absteigenden und spinalen polysynaptischen Neuronensystemen
- Tonus der Skelettmuskulatur ↓
- meiste werden per os angewendet
- charakteristische Nebenwirkungen vieler Mittel: Sedierung + Muskelschwäche

Baclofen

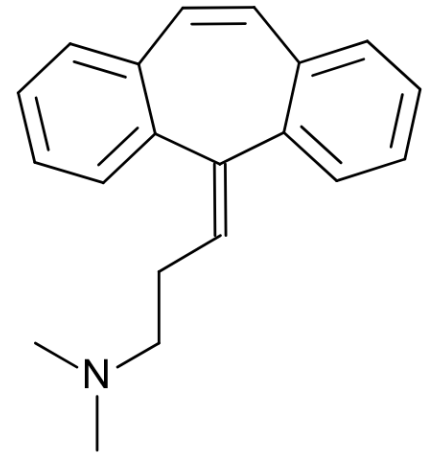
- GABA_B-Rezeptor Agonist
- das stärkste zentrale Muskelrelaxans
- Freisetzung exzitatorischer Transmitter ↓ + postsynaptische Hemmung der Motoneurone
- gute Resorption, orale Anwendung, renale Ausscheidung
- Nebenwirkungen: Schläfrigkeit, Ataxie, Muskelschwäche, bei Überdosierung epileptische Krämpfe
- Ind.: Spastik

Dantrolen, Botulinumtoxin

Muskelrelaxantien mit peripheren Angriffsorten, die in Spastizität angewendet werden

Cyclobenzaprin

- Wirkung: NA Freisetzung in LC \uparrow \rightarrow α -Motoneurone \downarrow (?)
- TCA-ähnliche Struktur
- Hemmung von Histamin und Muskarin Rezeptoren
- NW: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Tachykardie
- Ind.: akute schmerzbedingte Muskelverspannungen



Guaifenesin

- Expektorans, in hohen Dosen wirkt muskelrelaxierend (NMDA Hemmung ?)
- i.m. oder i.v. Anwendung
- Ind.: chirurgische Eingriffe an Bauch und Extremitäten

Chlorzoxazon

- Ind.: schmerzbedingte Muskelverspannungen (Wirkmechanismus nicht klar)

Carisoprodol → Meprobamat

- Wirkung: GABA_A ↑ (?)
- NW: Schläfrigkeit, seltener Euphorie, physische Abhängigkeit, Leberschädigung
- Ind.: Spastik und akute Muskelspasmen, Angst

Diazepam, Tetrazepam

- Benzodiazepine, Wirkung: GABA_A-Rezeptoren ↑
- Steigerung der präsynaptischen hemmenden Wirkung der GABAergen Interneuronen des Rückenmarks → Verminderung der Glutamatfreisetzung → myotatischer Reflex wird gehemmt
- NW: Müdigkeit, Schwindeligkeit, Ataxie, physische und psychische Abhängigkeit
- Ind.: Spastik und akute Muskelspasmen

Tolperison

- Wirkung: als Na⁺-Kanalhemmer vermindert es die Ausbreitung von Aktionspotenzialen in den Muskelaferenten → verminderte Transmitterfreisetzung → der myotatischer Reflex wird gehemmt
- Ind.: Spastik und akute Muskelspasmen
- NW: Muskelschwäche, Hypotonie, nur geringe Sedierung

Tizanidin

- Wirkung: α_2 -Rezeptor Agonist
- Ind.: Spastik und akute Muskelspasmen
- NW: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen

Gabapentin

- Wirkung: N-Typ Ca^{2+} -Kanäle \downarrow \rightarrow hemmt die Freisetzung von Glutamat
- Ind.: Epilepsie, neuropathische Schmerzen, Spastik bei multipler Sklerose („off-label“)
- NW: Müdigkeit, Schwindeligkeit

Memantin

- NMDA Rezeptor Antagonist
- Ind: Alzheimer-Krankheit (neuronale Excitotoxizität \downarrow), Spastik und akute Spasmen
- NW: Müdigkeit, Schwindeligkeit