

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien

Freiname	Handelsname	Anschlagszeit	Wirkdauer nach 2 x ED95	Histaminfreisetzung	Autonome Ganglien	Kardiale m-Rezeptoren	Elimination			Kumulationsneigung bei
							Renal	hepatisch	organ-gebunden	
Mivacurium	<i>Mivacron®</i>	2 min	15-25 min	+	-	-	(Metabolite)		Esterhydrolyse durch Plasmacholinesterase	Eingeschränkte / atypische Plasmacholinesterase
Rapacuronium	<i>Klin. Prüfung</i>	1-1,5 min	15-25min	-	-	leichte Blockade			-	
Alcuronium	<i>Alloferin®</i>	1-2 min	20-30min	+	Blockade	Blockade	+	(+)	-	NI
Atracurium	<i>Tracrium®</i>	2-3 min	60 min	(+)	-	-	(+)		Hofmann-Abbau und Esterhydrolyse	-
Cis-Atracurium	<i>Nimbex®</i>	3-5 min	60 min	-	-	-	(+)			-
Rocuronium	<i>Esmeron®</i>	1,5-2 min	60-90min	-	-	leichte Blockade	(+)	+	-	LI
Vecuronium	<i>Norcuron</i>	2-3 min	60-90min	-	-	-	(+)	+	-	LI
Pancuronium	<i>Pancuronium®</i>	3-5 min	90-120 min	-	-	Blockade	+	(+)	-	NI
Pipecuronium	<i>Klin. Prüfung</i>	3-5 min	120-180 min	-	-	-	+		-	NI
Doxacurium	<i>Klin. Prüfung</i>	5-7 min	90-120 min	-	-	-	+		-	NI
Gallamin	<i>Historisch</i>		lang	+	-	ausgeprägte Blockade			-	
Tubocurarin	<i>Außer Handel</i>		lang	++	ausgeprägte Blockade	-	+	(+)	-	NI

kurz wirkend , mittellang wirkend, lang wirkend , historisch

NI/LI: Niereninsuffizienz /Leberinsuffizienz

Depolarisierende Muskelrelaxantien

Freiname	Handelsname	Anschlagszeit	Wirkdauer nach 2 x ED95	Histaminfreisetzung	Autonome Ganglien	Kardiale m-Rezeptoren	Elimination			Kumulationsneigung bei
							Renal	hepatisch	organ-gebunden	
Succinylcholin =Suxamethonium	<i>Succinyl®</i>	40-60 sec	5-10 min	+	-	Stimulation	-	-	+	Eingeschränkte / atypische Plasmacholinesterase

ultrakurz wirkend

Periphere Muskelrelaxantien

(Muskelrelaxantien)

Charakteristika

- **Anschlagszeit (=Wirkungsbeginn)**
 - Zeit von der Injektion bis zur maximalen Wirkung
 - bei Applikation einer 1-2 fachen ED95 für die meisten NDMR ~ 3-5min, für DMR (Succinylcholin) sehr viel kürzer
 - Verkürzung durch: a) Dosissteigerung auf das Vielfache einer ED95
 - b) „Priming“: Applikation einer suparalytischen Dosis (10% der Hauptdosis) wenige Minuten (3-5min) vor der eigentlichen Intubationsdosis
- **Wirkungsdauer**
 - Angabe als WD25, WD90, WD95: → Erholung auf 25%(chirurgische Relaxationsdauer), 90%, 95% vom Ausgangswert
 - Einteilung in kurz wirkende (15-30min), mittellang wirkende (45-60min) und lang wirkende (90-120min) NDMR
 - die Wirkdauer ist dosisabhängig
- Periphere MR lähmen die Skelettmuskulatur durch Hemmung der neuromuskulären Übertragung an der motorischen Endplatte
- MR dürfen nur bei Beatmungsmöglichkeit eingesetzt werden

Wirkung

- **nichtdepolarisierende MR**
 - **kompetitive Blockade** der n-Cholinozeptoren , ohne ein AP auszulösen (Nichtdepolarisationsblock)
 - die Muskelrelaxation erfolgt in typischer Reihenfolge (Funktionsrückkehr nach abklingender Wirkung in umgekehrter Reihenfolge)
 - kleine, schnell bewegliche Muskeln (da hohe rezeptordichte): Augen, Finger, Zehen
 - Extremitäten, Stamm- und Nackenmuskulatur
 - Interkostalmuskulatur und Diphagma → Apnoe
 - Erhöhung der [ACh] kann die rezeptorblockade durchbrechen
 - Cholinesterasehemmer (Neostigmin, Pyridostigmin) können zur Antagonisierung von NDMR eingesetzt werden
- **depolarisierende MR**
 - langanhaltende Depolarisation der motorischen Endplatte (Depolarisationsblock)
 - typisch Abfolge der Muskelrelaxation:
 - **Faszikulieren**: initiales, unkontrolliertes Muskelzittern
 - fortbestehende Depolarisation verhindert Erregungsübertragung durch ACh → Unerregbarkeit des Muskels
 - Wirkung der DMR ist nicht antagonistisierbar

Indikation

Anästhesie und Intensivmedizin

- **zur Intubation bei Narkoseeinleitung**
 - meist Succinylcholin (vgl. kurze Aschlagszeit, kurze Wirkdauer, schneller Wiedereintritt der Spontanatmung unter Maskenbeatmung bei erfolglosen Intubationsbemühungen) Cave: erhebliche UAW
 - Trend zu NDMR
- **Relaxierung beatmeter Patienten** (in Narkose oder in der Intensivtherapie): NDMR

MR wirken nur muskelrelaxierend, nicht hypnotisch und nicht analgetisch → MR dürfen nur bei bestehender Narkose bzw. Narkoseeinleitung (und niemals alleine) appliziert werden

Interaktion

- **Wirkungsverstärkung und Wirkungsverlängerung der Muskelrelaxation** : ● **Inhalationsnarkotika**
- **Wirkungsverstärkung** :
 - **einige Antibiotika** (Aminoglykoside wie Gentamycin, Clindamycin)
 - **Lokalanästhetika**
 - **Antiarrhythmika**
- **Verstärkung der neuromuskulären Blockade bei Myasthenia gravis** → möglichst auf MR verzichten; bei bestehender Indikation: **Dosisreduktion**

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxantien

(Muskelrelaxantien)

Charakteristika - chemisch verwandt mit Curare

Inaktivierung

Die Wirkdauer der meisten NDMR (Ausnahme: Mivacurium, Atracurium) wird durch Umverteilungsvorgänge beendet
CAVE: Kumulation bei Nachinjektion

Mittlangbzw. kurzwirkendes Relaxans: - vergleichsweise schnelle Erholung auch nach hoher Dosierung

Langwirkende NDMR: - renale Ausscheidung ist der Haupteliminationsweg

- träge Erholung auch bei geringer Dosis → nur bei postoperativer Nachbeatmung empfehlenswert

Rezeptoren - **kompetitive Blockade** der Nm-Cholinrezeptoren, ohne ein AP auszulösen (Nichtdepolarisationsblock)

Applikation & Invasion

- quaternäre Ammoniumverbindungen

→ enteral schlecht resorbierbar

→ nicht ZNS-gängig (aber plazentagängig)

Wirkung

• **nichtdepolarisierende MR**

- die Muskelrelaxation erfolgt in typischer Reihenfolge (Funktionsrückkehr nach abklingender Wirkung in umgekehrter Reihenfolge)

→ kleine, schnell bewegliche Muskeln (da hohe Rezeptordichte): Augen, Finger, Zehen

→ Extremitäten, Stamm- und Nackenmuskulatur

→ Interkostalmuskulatur und Zwerchfell → Apnoe

- Erhöhung der [ACh] kann die Rezeptorblockade durchbrechen

- Cholinesterasehemmer (Neostigmin, Pyridostigmin) können z.T. zur Antagonisierung (sog. Decurarisierung) von NDMR eingesetzt werden

Indikation

Einige der neuen NDMR (Mivacurium, Rocuronium) stellen bei der **Intubation** eine geeignete Alternative zu Succinylcholin dar, allerdings sind für kurze Anfallszeiten **hohe Dosen notwendig → lange Wirkdauer**

UAW

- z.T. parasympholytische und ganglionär blockierende Wirkung

- Histaminfreisetzung; Antagonisierung

Kontraindikation

Interaktion

Dosierung

Überdosierung und Intoxikationen

Antagonisierung Nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien

(Muskelrelaxantien)

Der Relaxierungsgrad eines Patienten wird klinisch unmitels Relasometrie (Nervenstimulator) beurteilt

Relaxometrie:

- Methode zur Abschätzung des Ausmaßes der Muskelrelaxation durch Medikamente (insbesonders periphere Muskelrelaxanzien) während der Narkose;
- mit einem Nervenstimulator wird ein peripherer Nerv (meist N. ulnaris) über Hautelektroden mit Einzelreizen (z. B. 0,1 Hz), Serien von Einzelreizen (z. B. train of four) oder tetanischen Reizen (z. B. 50Hz) stimuliert und die Kontraktion der entsprechenden Muskeln beobachtet

Klinische Zeichen der ausreichenden Erholung	<ul style="list-style-type: none">- kräftiges Durchatmen- Augen öfne/ ofenhlten- Kopf anheben (für ind. 5 sec.)- Zunge heraustrecken- kräftig notmaler Händedruck
Klinische Zeichen der Restrelaxierung	<ul style="list-style-type: none">- Schaukelatmung mit geringem Atemzugvolumen- kein vollständiges Augenöffnen
Relaxometrie z.B. mittels TOF (train-of-four)	<ul style="list-style-type: none">- Beurteilung zur Erholung von einer neuromuskulären Blockade- bei Nervenstimulation mit einer Serie von 4 Einzelreizen (=TOF) wird das Verhältnis der ersten zur letzten Reizantwort gebildet<ul style="list-style-type: none">• TOF > 0,7 = klinisch ausreichende Muskelrelaxation

- Zur Antagonisierung der NDMR werden die Cholinesterasehemmer Pyridostigmin (längere Wirkdauer, mildere UAW) und Neostigmin eingesetzt

• Allgemeine Grundsätze

- Antagonisierung nur, wenn noch Restrelaxierung
- Nachbeatmung bei relaxantienüberhang am risikoärmsten
- postoperative Überwachung im Aufwachraum

Pyridpstigmin und Neostigmi werden in Kombination mit Atropin (zur Verhinderung der UAW) angewendet und langsam nach Wirkung titriert

Cholinesteraseinhibitoren (=indirekte Parasympathomimetika)

(Muskelrelaxantien)

Freiname Handelname	Pyridostigmin <i>Mestinon</i> ®	Neostigmin <i>Prostigmin</i> ®	Physostigmin <i>Anticholium</i> ®
ZNS-gängig	-	-	+
Wirkeintritt	5-10 min.	2-5 min.	
Wirkdauer	bis zu 4h	bis zu 3h	
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> ● Antagonisierung von NDMR ● paralytischer Ileus 		<ul style="list-style-type: none"> ● Atropin /Scopolamin-Intoxikation ● zentrale anticholinerges Syndrom (ZAS)
UAW	<ul style="list-style-type: none"> - Bradykardie (EKG-Monitor) → Kombination mit Atropin - Broncholonstriktion - Sekretionssteigerung (Speichel, Bronchialsekret, Magensaft) - Übelkeit, Erbrechen - Diarrhoe - Schweißausbruch - CAVE: neuromuskuläre Blockade bei Überdosoerung (größere therapeutische Breite von Pyridostigmin) - CAVE: Rekurarisierung → Apnoegefahr ! (bei kurzer Wirkdauer, bei Antibiotikatherapie) 		

kurzwirkende n.-d. Muskelrelaxantien

Mivacurium [Mivacron®]

(Muskelrelaxantien)

-
- Inaktivierung* - nahezu vollständige Hydrolyse durch **Plasmacholinesterase**
→ Wirkungsverlängerung bei Patienten mit atypischer und verminderter Plasmacholinesterase (analog Succinylcholin)
- Wirkung* - große interindividuelle Streubreite → neuromuskuläres Monitoring wichtig
- UAW* - Histaminfreisetzung (Flush, RR↓) bei schneller Injektion hoher Dosen

Atracurium [Tracrium®] ; Cis- Atracurium [Nimbex®]

(Muskelrelaxantien)

Charakteristika **Cis-Atracurium:** Isomer von Atracurium

-
- Inaktivierung* - organunabhängige Elimination:
→ rasche Metabolisierung durch spontanen Zerfall (Hofmann-Abbau: zerlegung eines Moleküls allein durch Änderung von temperatur und pH-Wert) und Esterhydrolyse durch unspezifische Esterasen
- Hauptmetabolit: **Laudanosin** → ZNS-Stimulans (laum Bedeutung perioperativ)
- zefäll unabhängig von Nieren- oder Leberfunktion → bei Nieren- und Leberinsuffizienz geeignet
- Wirkung* - kreislaufneutral
- UAW* - Histaminfreisetzung (Flush, RR↓) bei schneller Injektion hoher Dosen von **Atracurium**
[**Cis-Atracurium:** nahezu fehlende Histaminfreisetzung]

mittlangwirkende n.-d. Muskelrelaxantien

Vecuronium [Norcuron®]

(Muskelrelaxantien)

- Inaktivierung*
- monoquarternäres Analogon zu Pancuronium, jedoch raschere Umverteilung und hepatische Metabolisierung
 - teils unveränderte renale und biliäre Elimination, teils hepatische Metabolisierung
 - Anwendungsbeschränkung bei Lebererkrankungen, bei Niereninsuffizienz geeignet
- Wirkung*
- absolut kreislaufneutral
 - keine Histaminfreisetzung

Rocuronium [Esmeron®]

(Muskelrelaxantien)

- Inaktivierung*
- renale und hepatische Metabolisierung → Vorsicht zumindest bei Leberinsuffizienz
- Applikation & Invasion*
- **kurze Anschlagszeit:** durch die geringe Wirkstärke muß eine größere Zahl an Molekülen verabreicht werden, was wiederum eine rasche Rezeptorbesetzung fördert (**Rocuronium= rapid onset vecuronium**)
- UAW*
- gering vagolytisch / prasympatholytisch
 - keine Histaminreisetzung

Alcuronium [Allofferin®]

(Muskelrelaxantien)

- Inaktivierung*
- keine Metabolisierung
 - v.a. renale Elimination → Vorsicht bei Niereninsuffizienz
- UAW*
- Kreislaufeffekte mit: HF ↑ und RR↓
 - allergische anaphylaktische Reaktionen

langwirkende n.-d. Muskelrelaxantien

Pancuronium [Pancuronium Organon®]

(Muskelrelaxantien)

- Inaktivierung* - v.a. renale Elimination → Vorsicht bei Niereninsuffizienz
- träge Erholung, kumulationsneigung bei mehrfacher Applikation
- Wirkung* - im Gegensatz zu Curare keine Histaminfreisetzung
- keine Ganglienblockade
- UAW* - Kreislaufeffekte mit: HF ↑ und RR ↑ (sympathomimetisch und vagolytisch)

Doxacurium [®] ; Pipecuronium

(Muskelrelaxantien)

- Inaktivierung* - v.a. renale Elimination → Vorsicht bei Niereninsuffizienz
- Doxacurium:** keine Metabolisierung
- Wirkung* - Kreislaufneutral

Gallamin [®]

(Muskelrelaxantien)

- Inaktivierung* - keine Metabolisierung
- nahezu vollständige renale Elimination → Vorsicht bei Niereninsuffizienz
- UAW* -ausgedehnte kreislaufeffekte → keine therapeutische Bedeutung

Tubocurarin [®]

(langwirkende n.-d. Muskelrelaxantien)

Charakteristika - ältestes Muskelrelaxans, nur noch von historischem Interesse (vgl UAW)

Vorkommen - aus Chondodendron tomentosum u. a. Menispermaceenarten; enthält als Hauptkomponente (+)-Tubocurarin

Synthese

Inaktivierung

Rezeptoren

Applikation & Invasion - quartäres Ammoniumion
→ **hydrophil; oral kaum resorbierbar** :
die schlechte orale Resorption ermöglichte den Indios den efahrlosen Verzehr von kit Curare als Pfeilgift erlegtem Wild

Wirkung

Indikation Früher: - Muskelrelaxation bei chirurgischen Eingriffen, insbesondere im Bauch- und Thoraxraum
- bei Elektrokrampftherapie und Tetanus

UAW Ausgeprägteste UAW aller NDMR
● **Blockade autonomer Ganglien** (charakteristisch für Tubocurarin): RR↓, HF↑
● **Blockade von m-Cholinozeptoren** (=anticholinerg) HF↑, Augeninnendruck ↑
● **Histaminfreisetzung** aus Mastzellen: Erythem, RR↓, HF↑, Broncholonstriktion

Kontraindikation

Interaktion

Dosierung

Überdosierung
und
Intoxikationen

Charakteristika

Inaktivierung

- **kurze Wirkdauer durch rasche Metabolisierung**
 - die Plasmacholinesterase (=Serumcholinesterase= Pseudocholinesterase) inaktiviert einen Großteil des Succinylcholin durch hydrolytische Abspaltung von Cholin noch vor Erreichen der motorischen Endplatte
 - das schwachwirksame Succinylmonocholin wird unter erneuter Cholinabspaltung zu Succinat (Bernsteinsäure) metabolisiert
- massive Wirkungsverlängerung (bis zu Stunden) bei Patienten mit unwirksamer atypischer (genetischer Defekt) und Plasmacholinesterase-Mangel

Succinylcholin = Succinylcholin hat einen schnellen Wirkungseintritt und die kürzeste Wirkdauer aller Muskelrelaxantien

Rezeptoren

acetylcholinähnliche Agonisten des Nm - Acetylcholinrezeptors

Wirkung

- langanhaltende Depolarisation der motorischen Endplatte (Depolarisationsblock)
- typisch Abfolge der Muskelrelaxation:
 - **Faszikulieren**: initiales, unkontrolliertes Muskelzittern
 - fortbestehende Depolarisation verhindert Erregungsübertragung durch ACh → Unerregbarkeit des Muskels
- Wirkung der DMR ist nicht antagonistisch
- nach mehrfacher Nachinjektion evtl Übergang in einen **Dualblock** (siehe Hexacarbacholin) möglich

Indikation

- **Muskelrelaxierung bei Intubation: Blitzeinleitung** (von Kindern und Erwachsenen) ; keine Anwendung bei Kindern zum Wahleingriff
 - Succinylcholin bewirkt auch an der intakten Skelettmuskulatur einen Kaliumausstrom
 - bei bestimmten Muskeleerkrankungen unterliegen die ACh-rezeptoren einer ausgeprägten UP-Regulation
 - bei Succinylcholingabe kann es innerhalb weniger Minuten zu schwersten Hyperkaliämien mit Asystolie und frustraner Reanimation kommen (hiervon sind die Kontraindikationen abgeleitet)

Die Indikation von Succinylcholin ist wegen bedrohlicher UAW stark eingeschränkt worden.
Kein Succinylcholin bei Wahleingriffen im Kindesalter wegen Gefahr unerkannter Myopathien

Kontraindikation

- **maligne Hyperthermie** (Succinyl ist wichtige Triggersubstanz)
- **Verbrennungspatienten** (Gefahr hyperkaliämie; Anstieg K⁺ nach wenigen Tagen)
- **Neuromuskuläre Erkrankungen / Myopathien**
(Gefahr schwerster Hyperkaliämien innerhalb weniger Minuten ; größte Gefahr bei Kindern mit bisher unbekannter Myopathie [Manifestation oft erst zwischen 3-5 Lj.])
- **ausgedehnte Paresen**
- **lange Immobilisation**
- **perforierende Augenverletzungen** (Augenwasserverlust durch Anstieg des intraokulären Drucks)
- **Serumkalium > 5,5 mmol/l**

- **Stimulation autonomer Ganglien:** HRST
- **Stimulation von m-Cholinozeptoren** (=parasymphomimetisch)
 - Bradykardie (bis Asystolie), Arrhythmien, RR↓
 - Sekretionssteigerung
 - durch Parasympatholytikum (Atropin) zu verhindern
- CAVE: **bradykarde HRST**(durch Stimulation autonomer ganglien) und m- cholinozeptoren) treten v.a. bei Kindern und nach Nachinjektion auf
 → keine Nachinjektion

- geringe **Histaminfreisetzung:** Hautreaktionen (Erythem)
- **initiales Faszikulieren** (Muskelfaszikulationen/ Muskelfibrillationen)
 - Ausbreitung von Gesicht (Massetertonus!) über Schultern, Abdome, Hände auf Füße (optimale Intubationsbedingungen 20-30sec. nach Ende der Gesichtsfaszikulationen)
 - **erhöhter intragastrischer Druck** mit Refluxgefahr durch abdominale faszikulation (erhöhte Refluxgefahr v.a. bei Schwangeren, Ileus, Aszites)
 - **Anstieg des intraokulären Drucks** durch Kontraktion der äußeren Augenmuskeln → CAVE: Glaukom (Anstieg des intraokulären Drucks um 5-15mmHg; beginnt nach 1 min. ; Maximum nach 2-3 min.; dauer 5-7min)
 → vermeidbar durch adäquate Anästhesietiefe (i.v.-Anästhetikum + Opioid) und präcurarisierung
- das Faszikulieren ist durch Präcurarisierung (=geringe, nichtrelaxierende Dosis eines NDMR vor der Succinylcholin Gabe) zu mindern
- **postoperativer Muskelkater:** wahrscheinlich in Zusammenhang mit den Faszikulationen
- **Anstieg des intrakraniellen Drucks**
- **Hyperkaliämie:** die Muskeldepolarisation bewirkt eine Kalium-Verschiebung von intra- nach extrazellulär → CAVE: Gefahr HRST
 (→ Anstieg des Serumkalium um 0,5-1,0 mmol/l für 10-15min. bei fehlender neuromuskulärer Erkrankung
 → lebensbedrohliche Hyperkaliämien entstehen durch eine Hochregulation von ACh-Rezeptoren oder als Folge einer massiven Rhabdomyolyse
 → normalerweise finden sich N-Cholinozeptoren an der motorischen Endplatte; denervierte Skelettmuskulatur führt zu einer Zunahme von Cholinozeptoren [nun abber auch am Randbereich der motorischen Endplatte und auf dem gesamten Skelttmuskel] wodurch nach Bindung von Succinylcholin eine massive Hyperkaliämie droht
 → die früher als sicher geltenden Zeitintervalle bei Verbrennung und Intensivtherapie mit Immobilisation wurden wegen der raschen UP-Regulation verkürzt;
 CAVE: **denervierte Skelttmuskulatur bedingt eine Zunahme von Cholinozeptoren, wodurch bei Depolarisation eine erhebliche Kaliumfreisetzung droht)**
 → durch massiven Anstieg des Serumkalium sind besonders gefährdet Patienten mit: Verbrennungen, Intensivpatienten, neuromuskulären Erkrankungen /Denervierung
- Verbrennungen:** sicheres Intervall wurde von <7d auf <3d nach Verbrennung verkürzt
- Intensivpatienten:** Sepsis, Trauma, Immobilisierung
- neuromuskulären Erkrankungen und Denervierungsphänomene**
 - bei progressiven Muskelytrophien (Duchenne, Becker) führt Succinylcholin zur massiven Rhabdomyolyse
 - beim zerebralen Insult und Muskeldenervierungen führt Succinylcholin über mehrere Monate zu einer Hyperkaliämie
 - bei Myotonien zudem Gefahr von Muskelkontraktionen nach Succinylcholin mit Unmöglichkeit der Ventilation
- **CK-Erhöhung, Myoglobinämie, Myoglobinurie,** bis hin zur **Rhabdomyolyse**
- selten. **Triggerung** einer **malignen Hyperthermie** (Insidens 1 : 50 000 bei Erwachsenen ; 1: 15 000 bei Kindern/Jugendlichen)
- Anaphylaxie
- Wirkungsverlängerung bei Patienten mit atypischer und verminderter Plasmacholinesterase

Charakteristika

Vorkommen

Synthese

Inaktivierung - **lange Wirkdauer**

Rezeptoren

Applikation & Invasion

Wirkung

- Die initial depolarisierende Wirkung (Phase I- Block) geht in einen anhaltenden nichtdepolarisierenden Phase II-Block (=Dualblock) über
→ ein Dualblock ist partiell durch Cholinesterasehemmer antagonisierbar

(auch nach mehrfacher Nachinjektion von Succinylcholin kann ebenfalls ein Dualblock entstehen)

Indikation

- **Tetanuskämpfe**

UAW

Kontraindikation

Interaktion

Dosierung

Überdosierung
und
Intoxikationen