

Skript zur VL – Pharmakologie Teil I – SS 2026

Prof. Martin Biel

RECHTLICHER HINWEIS:

Die Aufzeichnung und das Vervielfältigen einer Veranstaltung oder von Inhalten, z.B. von Folien oder Präsentationen, ist aus urheberrechtlichen und datenschutzrechtlichen Gründen untersagt. Veranstaltungen und Inhalte hieraus dürfen weder ganz noch in Teilen unbefugt verbreitet werden, insbesondere nicht im Internet oder in sozialen Netzwerken. Soweit personenbezogene Daten verarbeitet werden, sind die maßgeblichen datenschutzrechtlichen Regelungen zu beachten, insbesondere der Datenschutzgrundverordnung und des Bayerischen Datenschutzgesetzes. Die Veranstaltungen und Inhalte sind ausschließlich für hochschulrechtliche Zwecke und zur Erfüllung von Hochschulaufgaben bestimmt. Zuwiderhandlungen jeglicher Art, insbesondere eine unbefugte Aufzeichnung von Veranstaltungen oder Inhalten, eine unbefugte Nutzung oder Verbreitung von Veranstaltungen oder Inhalten, Verstöße gegen Persönlichkeitsrechte, rechts- und zweckwidrige Datenverarbeitungen, Manipulationen von Veranstaltungen oder von Inhalten oder eine Weitergabe von Benutzerkennungen bzw. Passwörtern, können hochschulrechtlich, zivilrechtlich und strafrechtlich verfolgt und geahndet werden.“

+ Plus im Web

Aktories Flockerzi Förstermann Hofmann

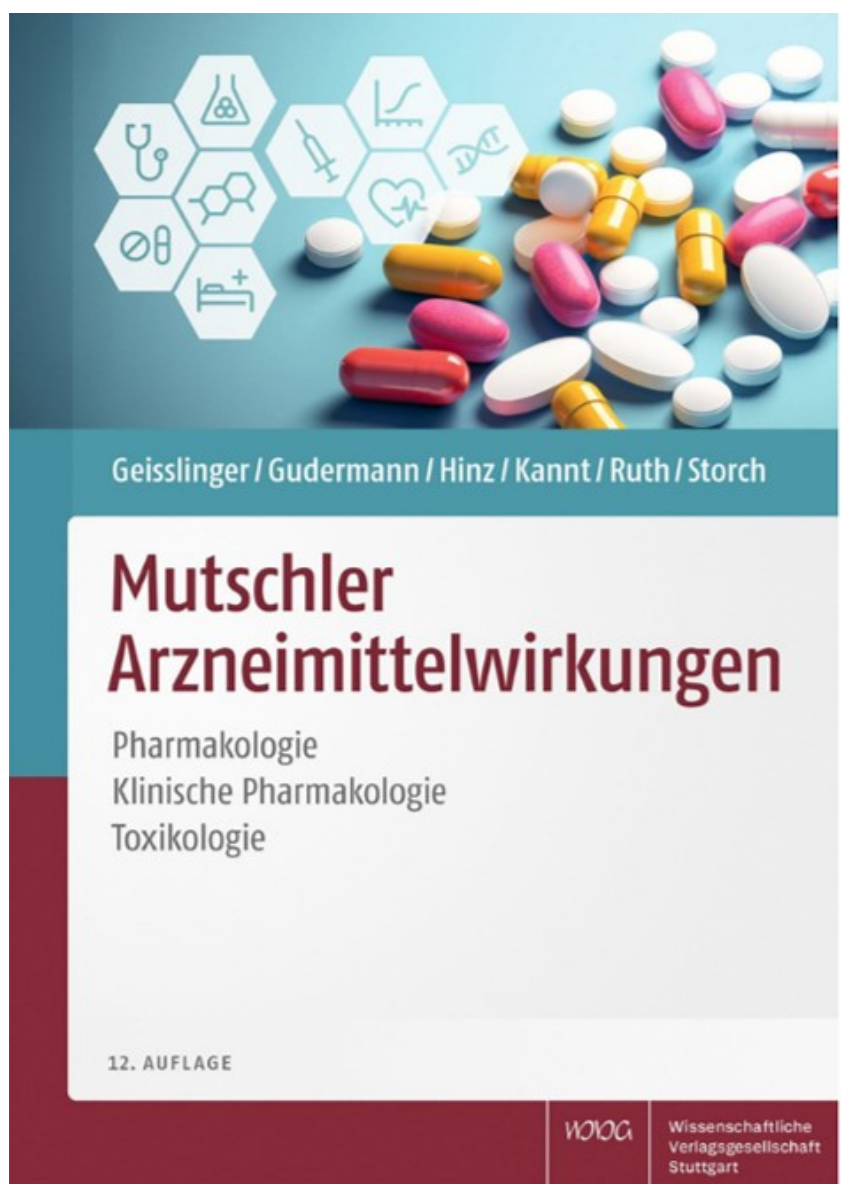
Allgemeine und spezielle

Pharmakologie und Toxikologie

13. Auflage



Urban & Fischer



Geisslinger / Gudermann / Hinz / Kannt / Ruth / Storch

Mutschler Arzneimittelwirkungen

Pharmakologie
Klinische Pharmakologie
Toxikologie

12. AUFLAGE

WVVOG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Die **Pharmakologie** ist die Lehre von den Wechselwirkungen zwischen körperfremden Stoffen und Organismen. Auch körpereigene Stoffe können als Pharmaka eingesetzt werden, sofern deren Konzentration das normale physiologische Maß übersteigt / sofern sie zur Substitution körpereigener Stoffe verwendet werden.

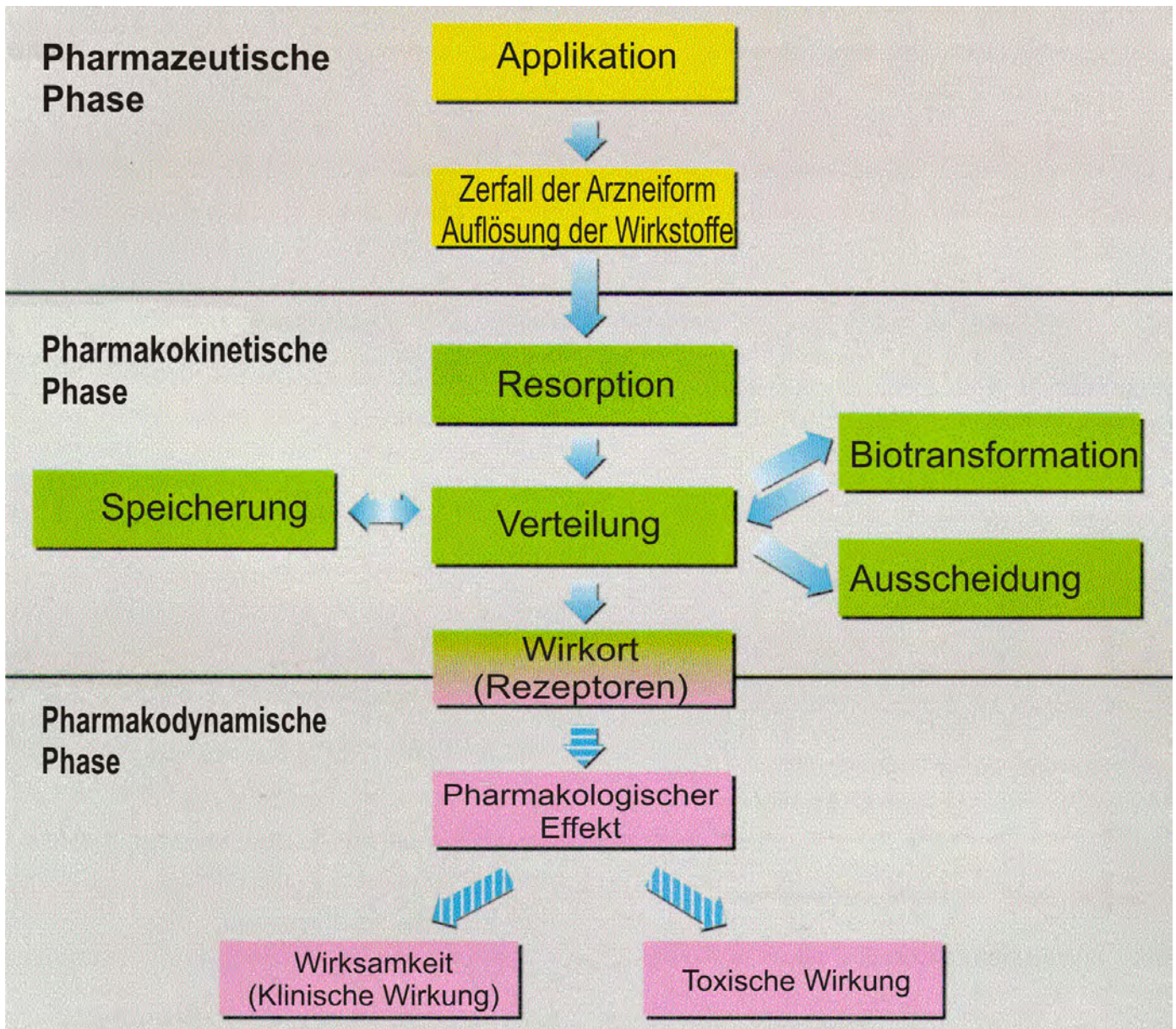
Die **Toxikologie** ist die "Lehre der Gifte" - also die Art, in der unterschiedliche Substanzen den Körper schädigen können. Eine anschaulichere Definition ist "die Untersuchung des adversen (nachteiligen, ungünstigen) Effekts von Chemikalien oder [physical agents] auf lebende Organismen"



Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist. Paracelsus



Theophrastus von Hohenheim, genannt Paracelsus (1493 - 1541)



Resorption

- Qualitativ und quantitativ abhängig von der Applikationsart: Parenteral, Enteral, Pulmonal, Transdermal, etc.

•

Resorption nach oraler Gabe

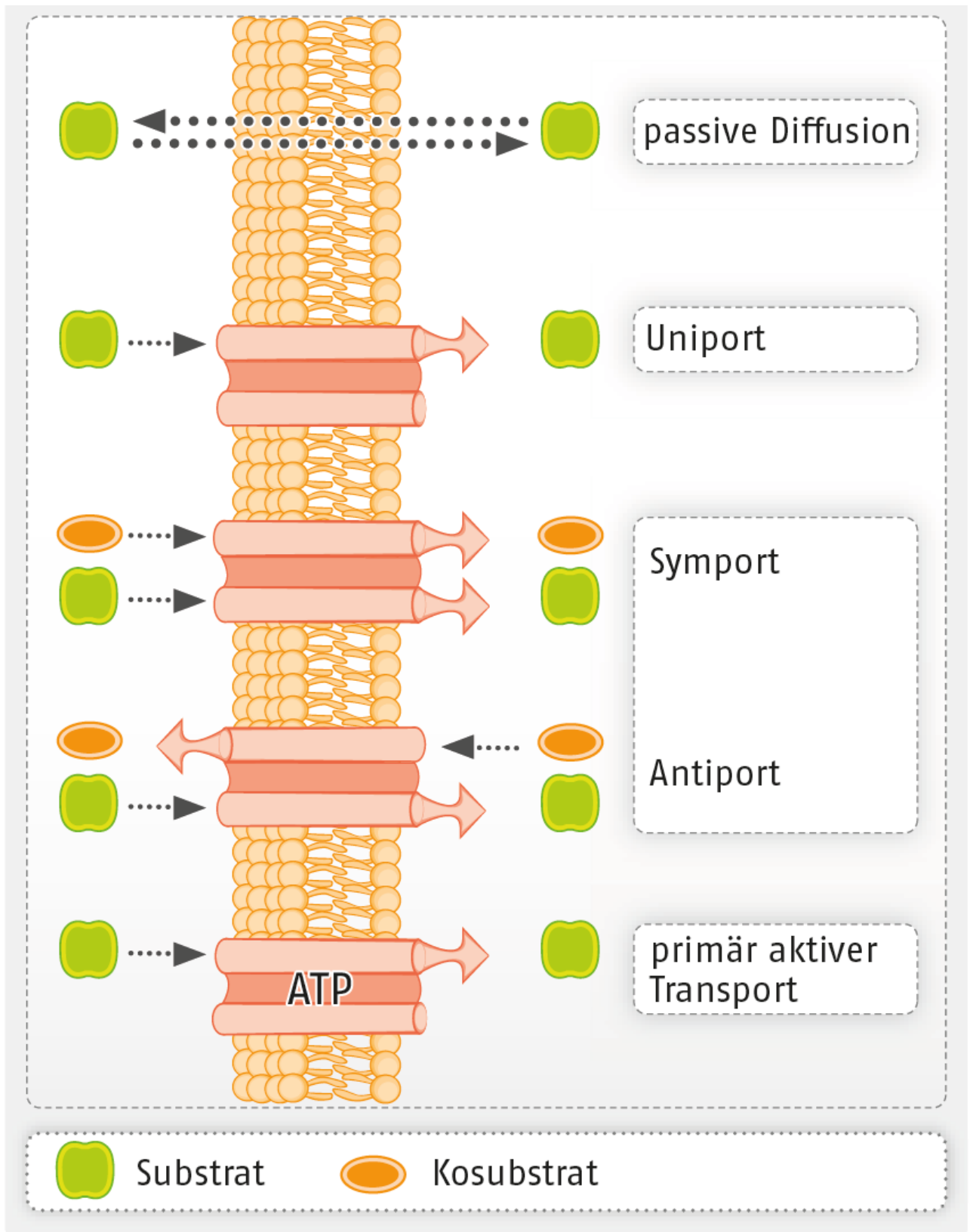
Flächen:

- Mundhöhle: 0.02 m²
- Magen 0.1-0.2 m²
- **Dünndarm: 100 – 200 m²**
- Dickdarm 0.5-1 m²
- Rektum 0.04- 0.07 m²
- [Vgl. Lunge: 90 m², Haut: 1-2 m²]

Faktoren, welche die enterale Resorption beeinflussen

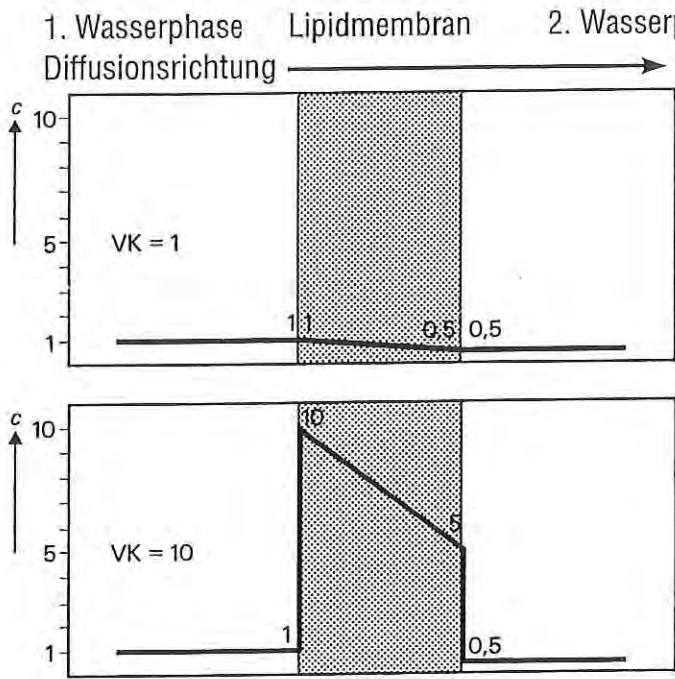
Substanzeigenschaften	<ul style="list-style-type: none">• Wasserlöslichkeit• Lipophilie• Molekülmasse• Säure-/Basecharakter, pKa
Galenik	<ul style="list-style-type: none">• Zerfall der Arzneiform• Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit• Art der Hilfsstoffe
Anatomie, Physiologie	<ul style="list-style-type: none">• Größe und Aufbau der resorbierenden Fläche• Durchblutung des GI Trakts• pH Verhältnisse im GI-Trakt• Magenentleerungs,- und Passagezeit• Metabolismus im Darmlumen und Darmwand• Transportmechanismen
Beeinflussung durch andere Stoffe	<ul style="list-style-type: none">• Pharmaka, die Motilität, pH und Aufnahmewege beeinflussen• Nahrung, z.B. Milch

Substanzdurchtritt durch Membranen



$$q = k \times A/d \times VK \times (C_2 - C_1)$$

$$VK = C_{\text{Oktanol}}/C_{\text{H}_2\text{O}}$$



VK (Oktanol/Wasser)

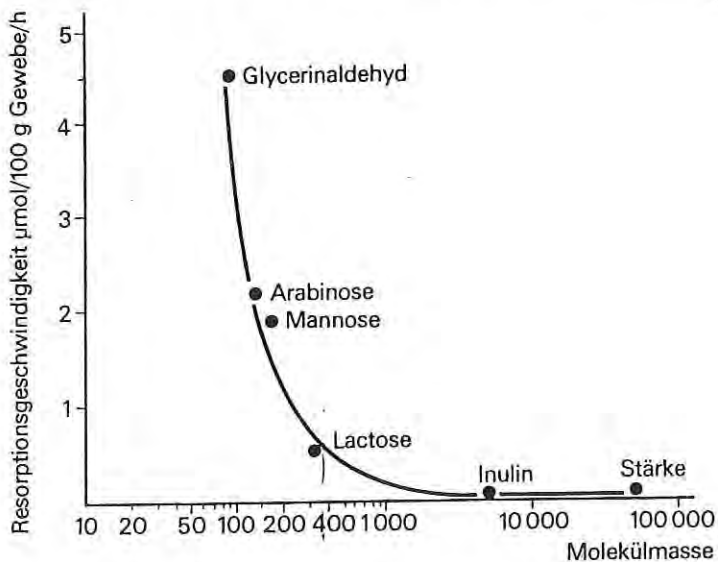
Decamethonium*	< 0,002
Tetraethylammonium*	< 0,002
Tubocurarin*	0,008
Strophantin	0,01
Morphin	5
Acetylsalicylsäure	17
Digoxin	18
Phenobarbital	30
Clonidin	60
Atropin	63
Digitoxin	70
Penicillin V	110
Halothan	200
Oxacillin	220
Propicillin	450
Estradiol	490
Thiopental	1200
Promazin	ca. 30000
Chlorpromazin	> 100 000

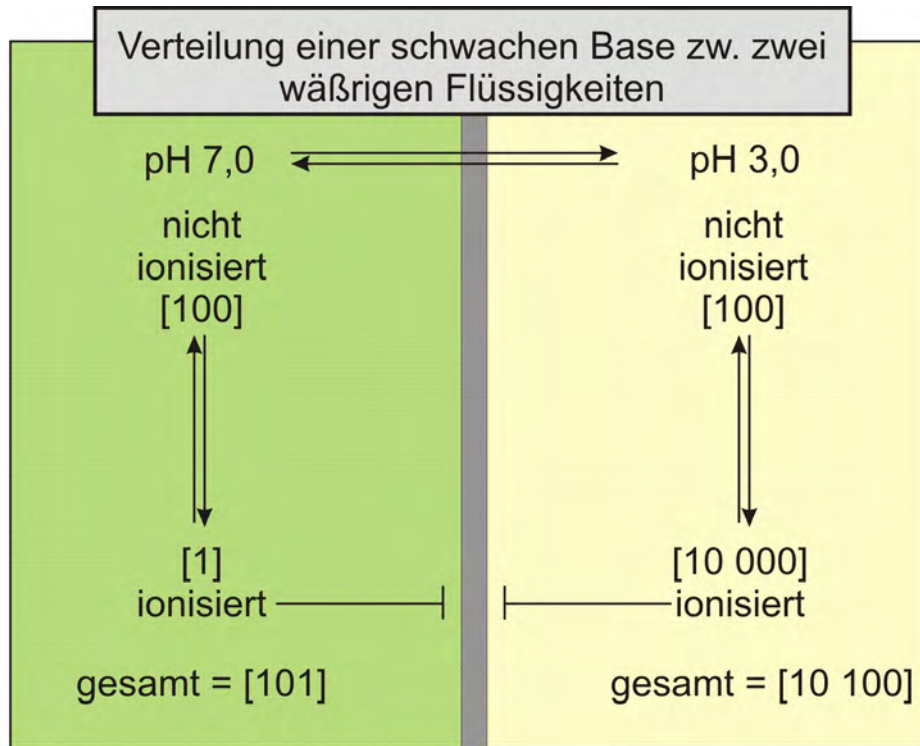
*: quartäre Verbindung

Ionisierter Anteil von Säuren in Abh. vom pH-Wert

	Magen	Blut	Duodenum	Blut
pH	1,0	7,4	5,3	7,4
Phenobarbital (pK _a 7,3)		55,7 %	1,0 %	55,7 %
Salicylsäure (pK _a 3,0)	1 %	99,9 %	99,5 %	99,9 %

Resorptionsgeschwindigkeit hydrophiler Substanzen im Darm

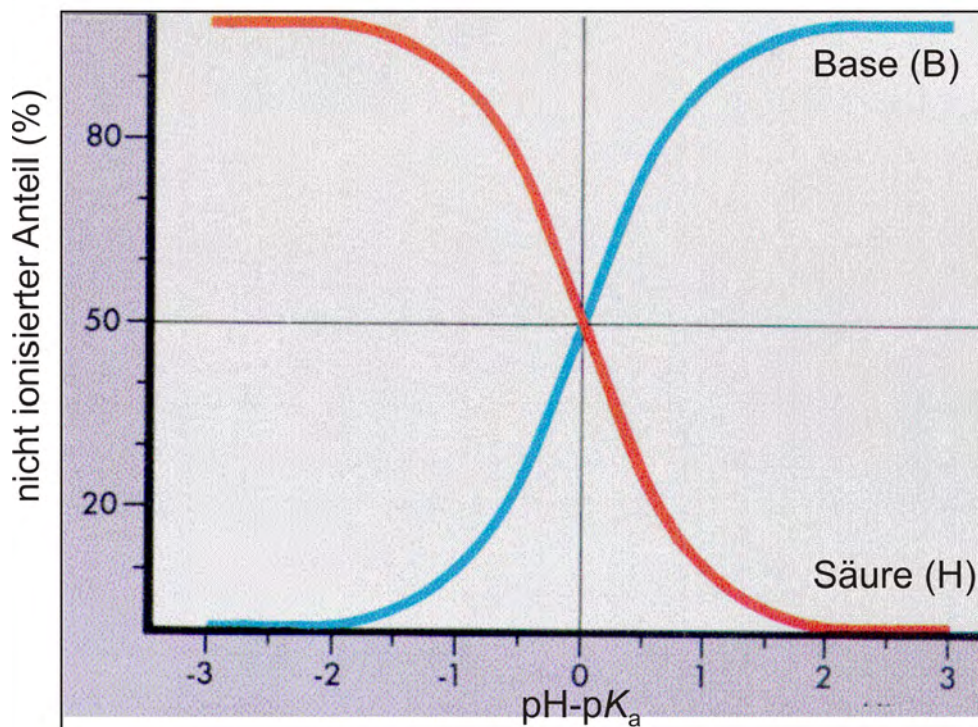




Aus Henderson-Hasselbalch Gleichung folgt

$$\text{pH} - \text{p}K_a = \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \text{SÄURE}$$

$$\text{pH} - \text{p}K_a = \lg \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \quad \text{BASE}$$

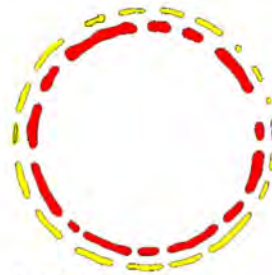


Aufbau

Vorkommen

Durchlässigkeit
für hydrophile
Moleküle

diskontinuierlich
Endothel und
Basalmembran
lückenhaft



Leber, Milz
rotes Knochenmark

sehr durch-
lässig

fenestriert
Endothel besitzt durch
Membran verschlossene
Öffnungen



Mukosa des GI-Trakts
Niere, Drüsen

gut durch-
lässig

tight junction

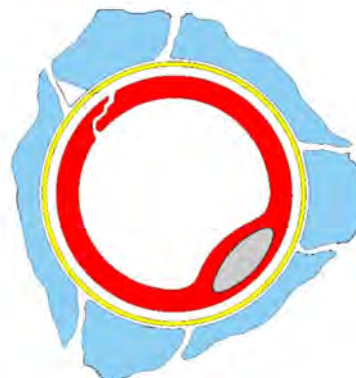


kontinuierlich
Endothel und
Basalmembran lückenlos

Herz- und
Skelettmuskel,
glatter Muskel

wenig durch-
lässig

kontinuierlich
mit zusätzlich
aufgelagerten
Gliazellen



Gehirn und
Rückenmark

nahezu un-
durchlässig

Blutshranken

- **Barrieren zwischen Blut und anderen Strukturen des Organismus**

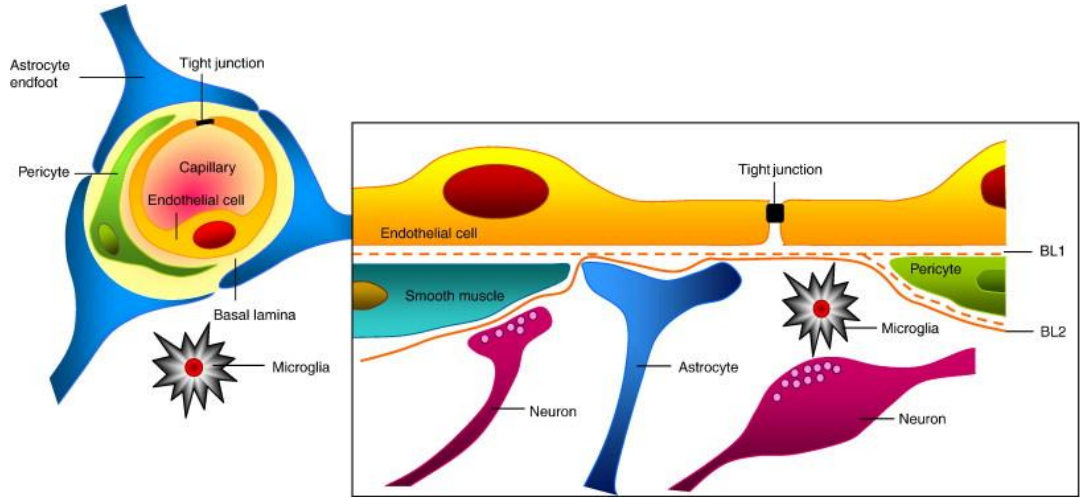
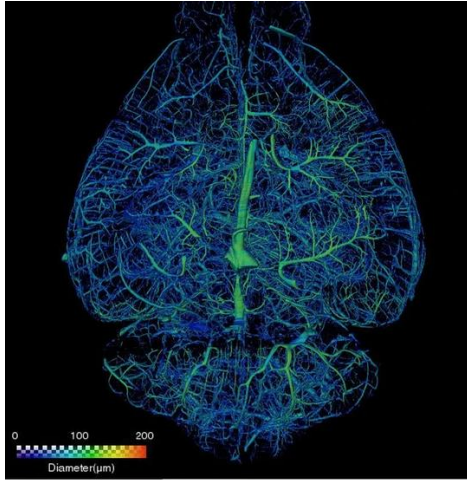
Bluthirnschranke

- Kapillaren im ZNS. Hauptbarriere: Endothel mit Tight Junctions

Plazentaschranke

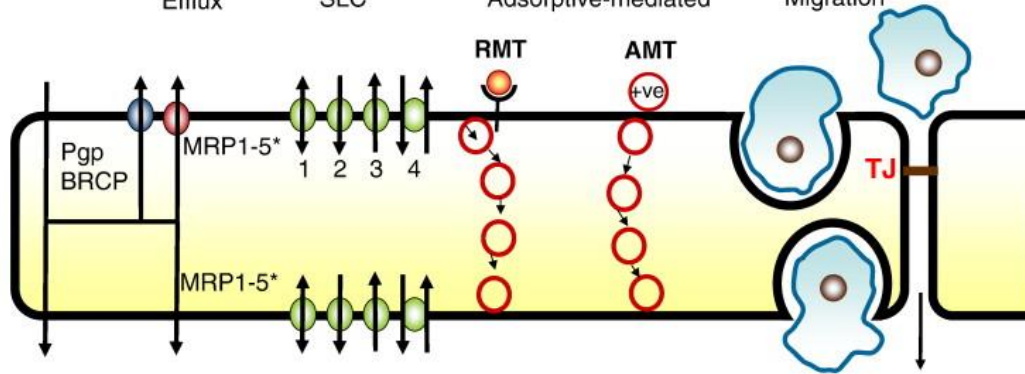
- Reguliert Stoffaustausch zw. Mutter und Fetus
- Eingeschränkte Barrierefunktion
- Permeabel für viele lipophile Substanzen und hydrophile Substanzen < 1000 D (u.a. Alkohol, Nicotin). Insulin permeiert nicht
- Manchen Bakterien, Viren werden zurückgehalten, andere nicht (z.B. Rötelviren)

Blut-Hirn-Schranke



BL-1, 2: basal lamina 1+2

- (a) Passive diffusion (b) ABC Transporter Efflux (c) Solute Carriers SLC (d) Transcytosis Receptor-mediated Adsorptive-mediated (e) Mononuclear Cell Migration



Lipid soluble non-polar molecules

Lipid soluble non-polar molecules and conjugates

Glucose
Amino acids
Nucleosides
Monocarboxylates
Small peptides
FFAs
Organic anions
Organic cations

Transferrin
Melanotransferrin
Lipoproteins
Amyloid β
Glycosylated proteins
IgG
Insulin
Leptin
TNF α
EGF

Cationised albumin
Histone
Avidin
TAT
SynB₁
(Cell penetrating peptides)

Verteilung von Pharmaka

Faktoren

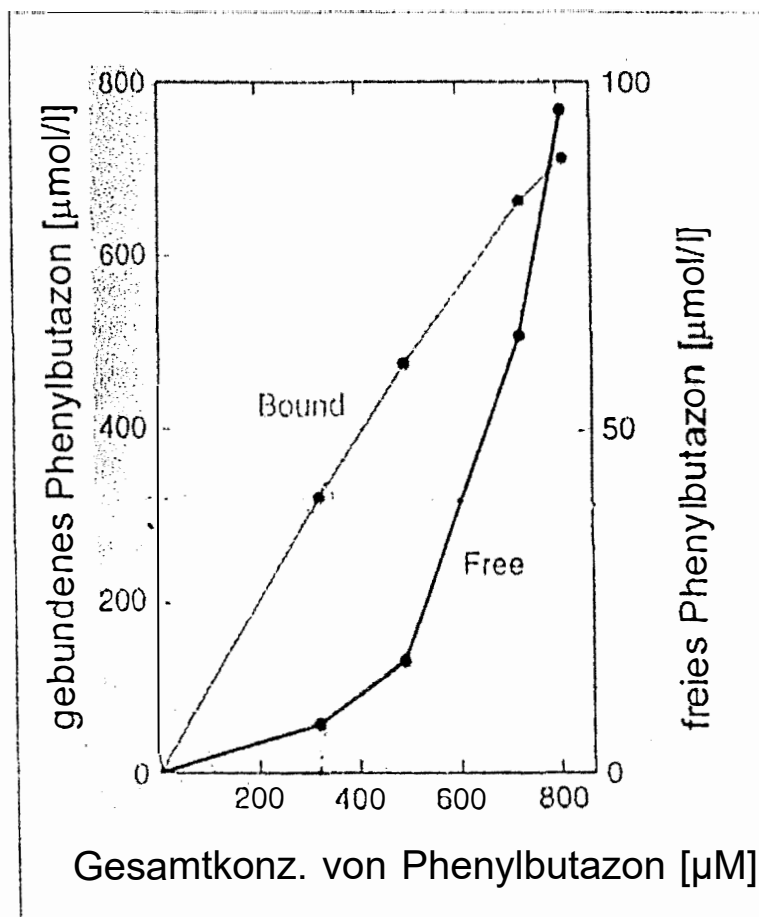
1. Verteilungsräume

2. Organdurchblutung

3. Reversible Plasmaeiweißbindung

- **Albumin:** v.a. saure Pharmaka
- **α 1 Glykoprotein, β -Globulin:** v.a. lipophile basische Pharmaka

Bindung von Phenylbutazon an Plasmaalbumin



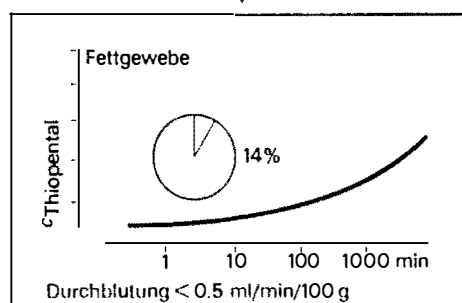
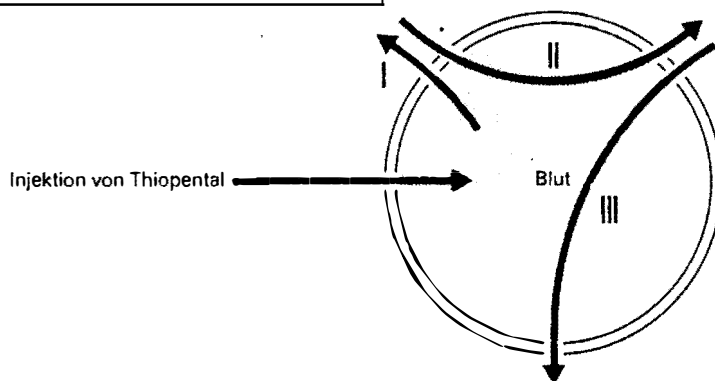
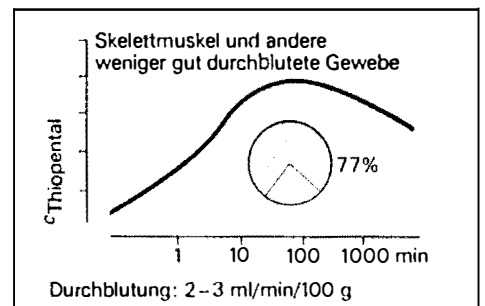
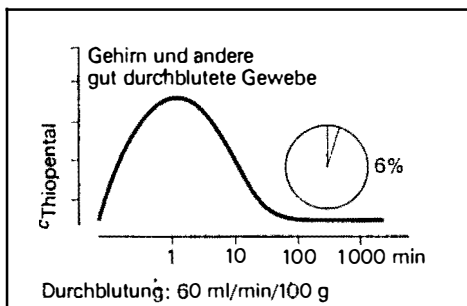
4. Bindung und Speicherung im Gewebe

Verteilung von Pharmaka

Plasmaraum 5%
Interstitieller Raum 15%
Wasser in Körperhöhlen 3%
Intrazellulärer Raum 40%
inakzessibles Wasser 7%
Trockenmasse 30%

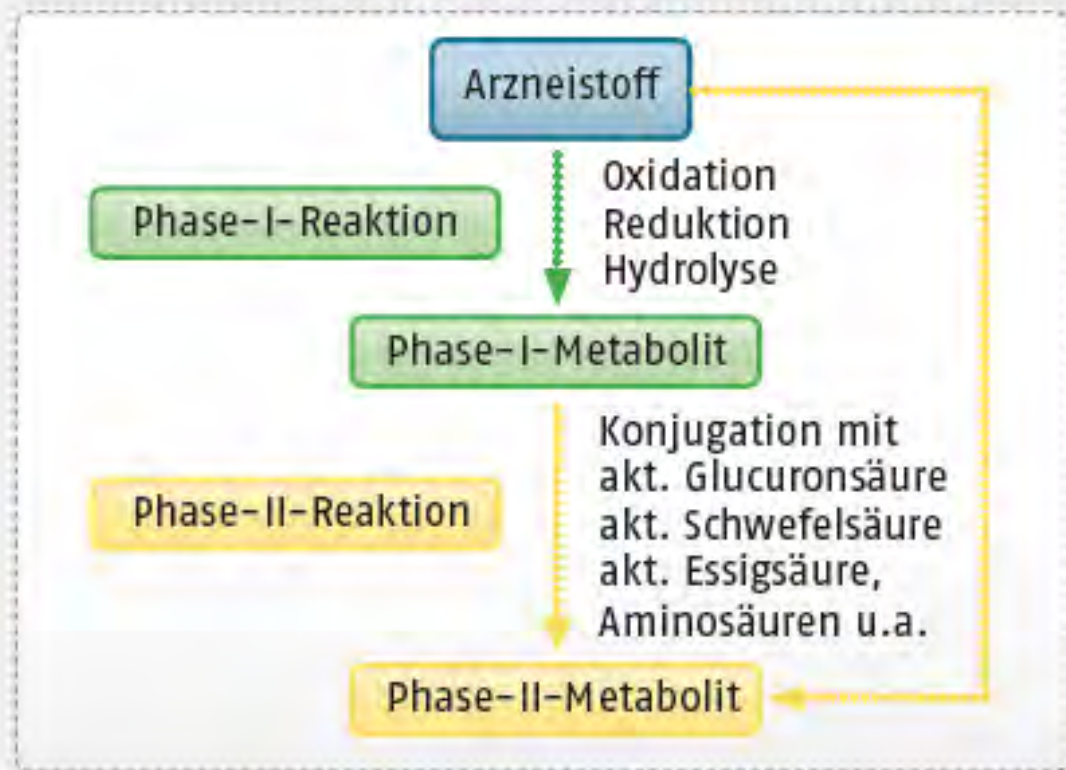
Organ	Durchblutungsgröße (ml/min pro 100g)
Gut durchblutet	
Niere	500
Leber	100
Gehirn	50
Wenig gut durchblutet	
Haut	5
Skelettmuskulatur	2-6
Schlecht durchblutet	
Fettgewebe	0.5

Umverteilung von Thiopental nach i.v.-Injektion



Elimination

1. Biotransformation (Metabolisierung)
2. Exkretion (Ausscheidung)



Beispiele für Phase I Reaktionen

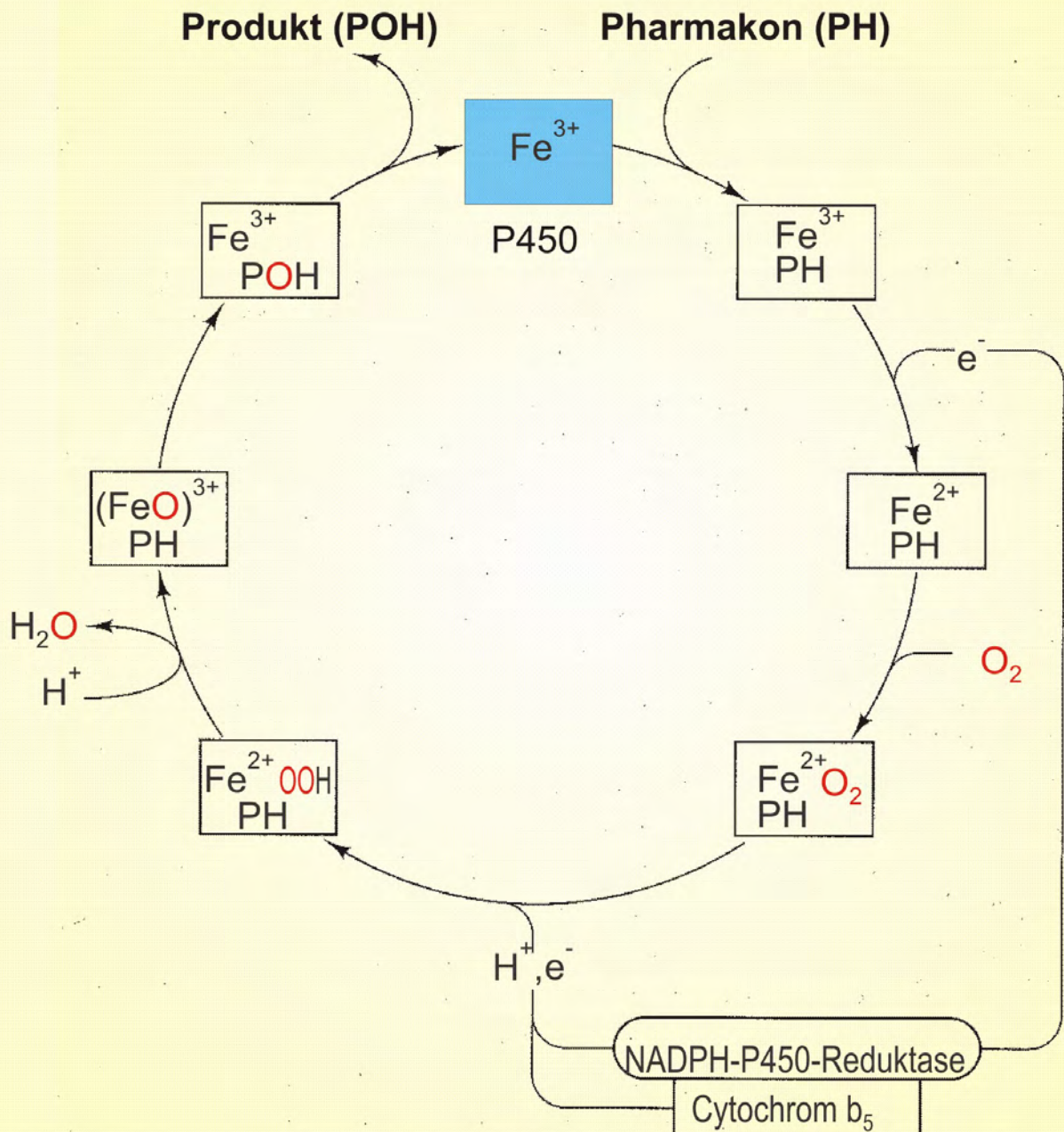
Ox: Oxidasen, **Monoxygenasen**, Dioxygenasen, Alkohol-Dehydrogenase, Aldehydoxidase
MAO-A/B

Red: Alkohol-Dehydrogenase, Dehalogenierung

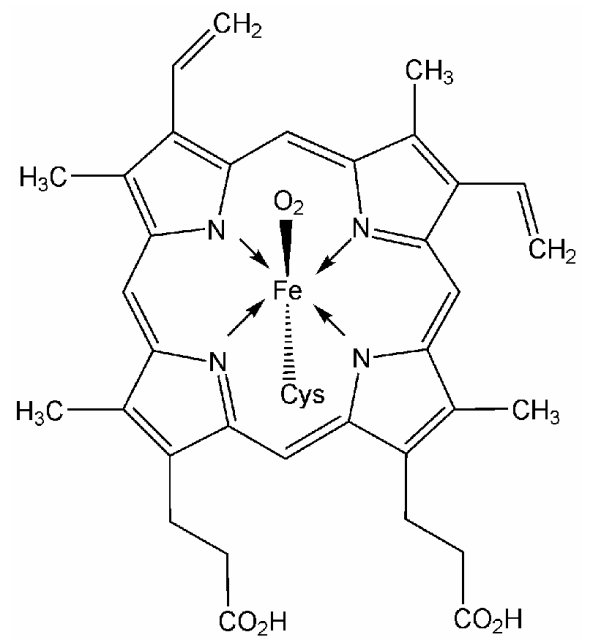
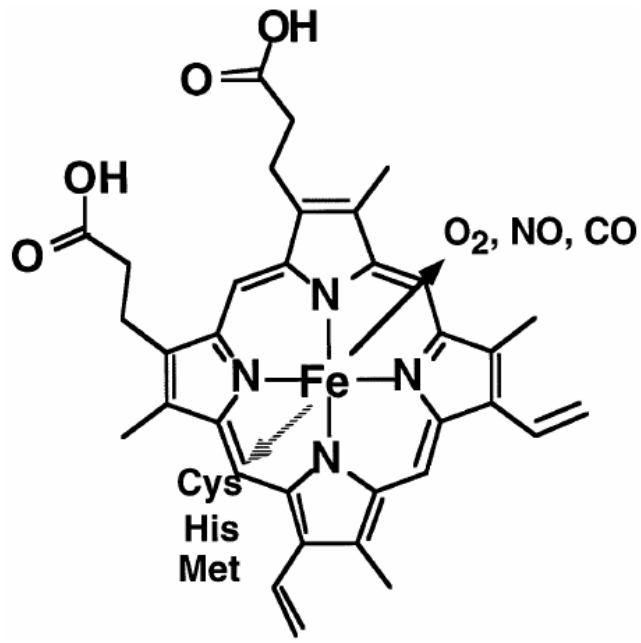
H: Esterasen, Amidasen, Glucuronidasen

Mikrosomale (=ER) Monooxygenasen

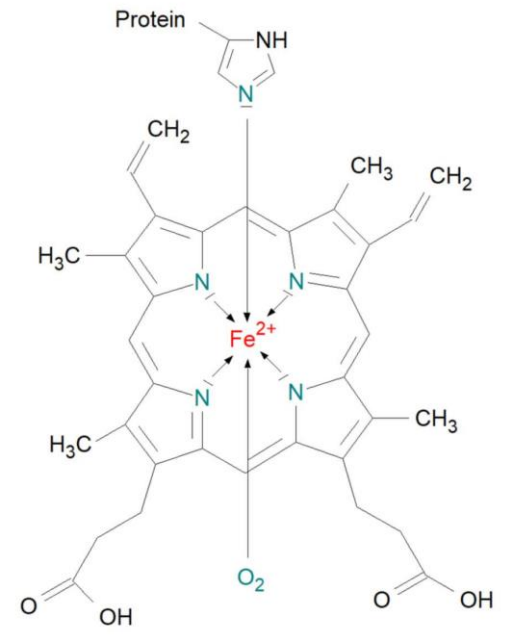
Reaktionszyklus von Cytochrom P-450



CYP450 hat in reduzierter Form in Anwesenheit von CO
Absorptionsmax von 450 nm (P, rotes Pigment).



CYP Enzyme



Hämoglobin

Lösliche Guanylatzyklase: NO, His

TABLE 1

Classification of human P450s based on major substrate class

This classification (Guengerich, 2005) is somewhat arbitrary (e.g., P450s 1B1 and 27A1 could be grouped in either of two different categories).

Sterols	Xenobiotics	Fatty Acids	Eicosanoids	Vitamins	Unknown
1B1	1A1	2J2	4F2	2R1	2A7
7A1	1A2	4A11	4F3	24A1	2S1
7B1	2A6	4B1	4F8	26A1	2U1
8B1	2A13	4F12	5A1	26B1	2W1
11A1	2B6		8A1	26C1	3A43
11B1	2C8			27B1	4A22
11B2	2C9				4F11
17A1	2C18				4F22
19A1	2C19				4V2
21A2	2D6				4X1
27A1	2E1				4Z1
39A1	2F1				20A1
46A1	3A4				27C1
51A1	3A5				
	3A7				

Genetisch bedingte Unterschiede (Pharmakogenetik)

Beispiele:

- Polymorphismen bei CYP-Isoformen (z.B. CYP2D6) bewirken individuelle Unterschiede im Pharmakonmetabolismus
- N-Acetyltransferase (langsame bzw. schnelle Acetylierung)
- Butyrylcholinesterase (verlängerte Wirkung von Suxamethonium)
- Glucose-6-phosphat-dehydrogenasemangel (hämolytische Krisen bei Gabe von Primaquin, Sulfonamiden)

Enzyminduktion

1. *Barbiturat-Typ*: Proliferation des ER, Erhöhung des Lebergewichts.

Induktion von CYP2B, Glucuronyltransferasen u.a

z.B Rifampicin, Carbamazepin

2. *Methylcholanthren-Typ*: aromatische Kohlenwasserstoffe u.a.

Bindung an zellulären Rezeptor (Ah-Rezeptor=TCDD-Rezeptor) und

Induktion der Transkription von CYP1A2, GSH-Transferase, ADH u.a.

ER und Lebergewicht nehmen nur wenig zu.

Enzymhemmung

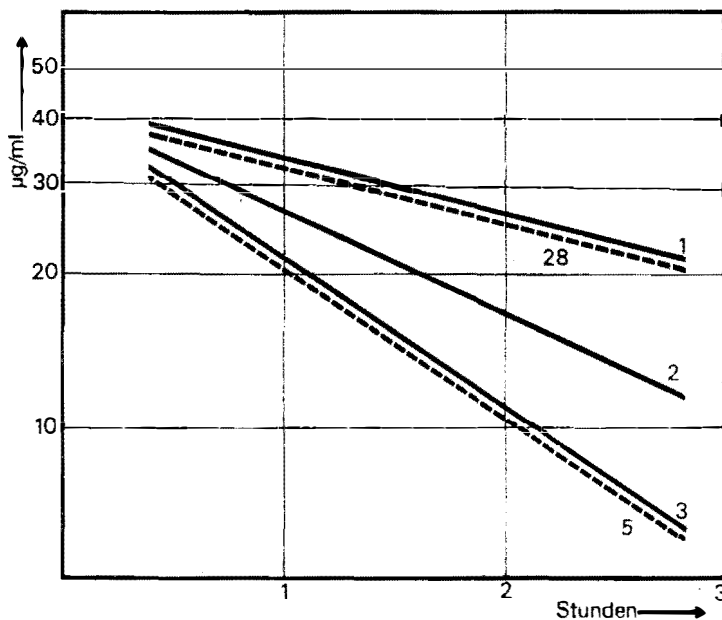
Beispiele

- Chinidin hemmt CYP2D6
- Ketokonazol hemmt CYP3A4

Tabelle 1.19: Für den Fremdstoffwechsel wichtige Vertreter aus der Superfamilie der Cytochrom P-450-Enzyme des Menschen

Bezeichnung	Induktor	Typische Substrate	Bemerkungen
CYP1A1	MC	aromat. Kohlenwasserstoffe	nicht konstitutiv
CYP1A2	MC	Arylamine, heterozykl. Amine Aflatoxin B1, Caffein	konstitutiv, Leber
CYP2A6		Coumarin, Diethylnitrosamin	
CYP2B6	PB	Cyclophosphamid	= CYP2B1 Ratte
CYP2C8		Tolbutamid, R-Mephenytoin	
CYP2C9		Warfarin	
CYP2D6		Debrisoquin, Spartein und viele andere	40 % der Allele bei Kaukasiern verändert
CYP2E1	Ethanol	Ethanol, Aceton, Benzol, CCl ₄ , Nitrosamine, Chlorzoxazon	
CYP3A4	Glucocorticoide	Dihydropyridine, Cyclosporin, Triazolam	höchst-exprimiertes CYP in der Leber

MC = 3-Methylcholanthren, PB = Phenobarbital

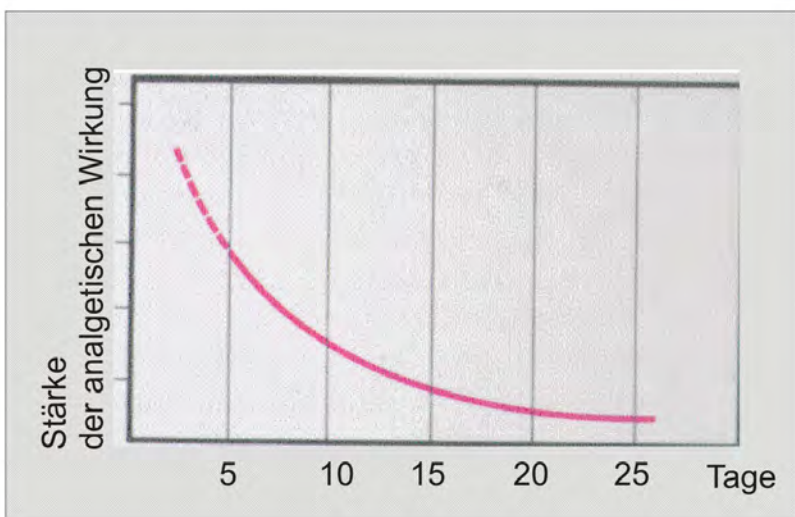


Barbital (30 mg/kg) wurde 5 Tage lang, täglich i.v. einem Hund injiziert und in den ersten drei Stunden danach im Blut gemessen. Die Elimination einer weiteren Dosis wurde nach 28 Tagen bestimmt.

Toleranz

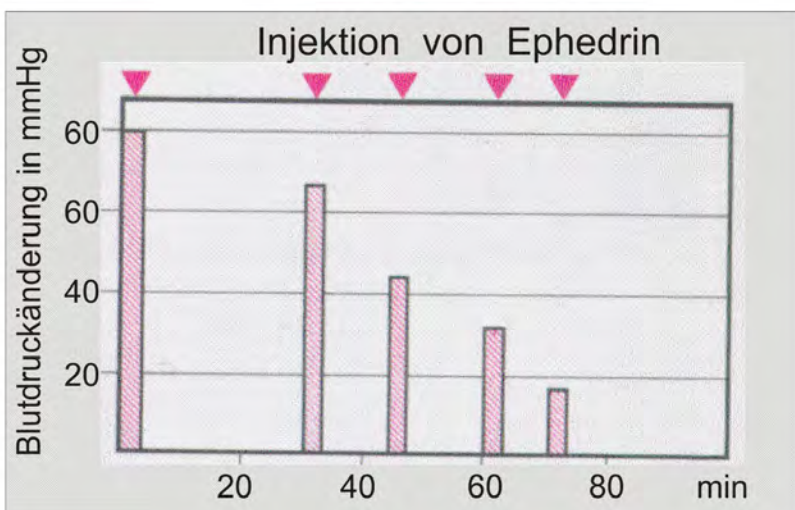
Von Toleranzentwicklung spricht man, wenn nach wiederholter Zufuhr eines Arzneimittels die Dosis erhöht werden muß, um die gleiche Wirkung zu erreichen.

- 1.) pharmakokinetische Toleranz (T. durch Induktion; z.B. Barbiturate)
- 2.) pharmakodynamische Toleranz (T. durch Änderung der Rezeptordichte, R.-empfindlichkeit, Rezeptor-Effektor-Kopplung z.B. Morphin)

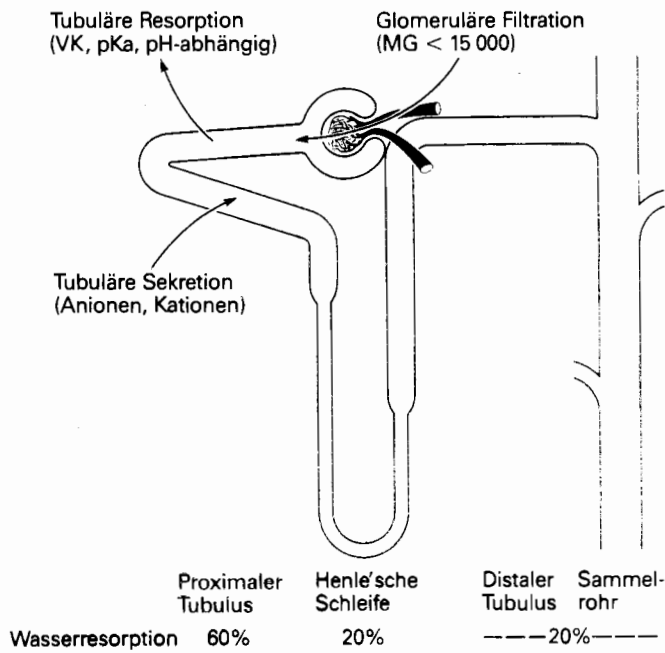


Tachyphylaxie

Toleranzentwicklung innerhalb von Min.-Stunden (z.B. Entleerung von Speichern)



Renale Exkretion



Renale Clearance

Die von dem Arzneimittel pro Minute gereinigte Plasmamenge.

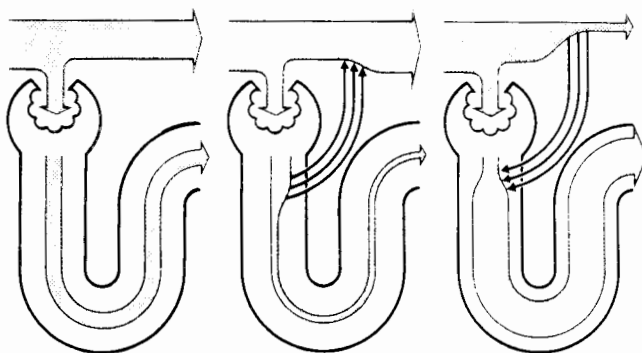
Für Substanzen, die nicht rückresorbiert werden (z.B. Inulin) gilt:

$$[P] \times GFR = [U] \times V$$

$$GFR = [U] / [P] \times V$$

$$CL_{\text{Inulin}} = [U]_{\text{Inulin}} / [P]_{\text{Inulin}} \times V = 120 \text{ ml/min}$$

[P], Konz. im Plasma (g/ml)
 [U], Konz. im Urin (g/ml)
 [GFR], glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
 [V], Harnvolumen (ml/min)



Glomeruläre Filtration
 $CL = 120 \text{ ml/min}$
 $CL_{\text{Pharm}}/CL_{\text{Inulin}} = 1$

Filtration + Rückdiffusion
 $0 < CL < 120 \text{ ml/min}$
 $CL_{\text{Pharm}}/CL_{\text{Inulin}} < 1$

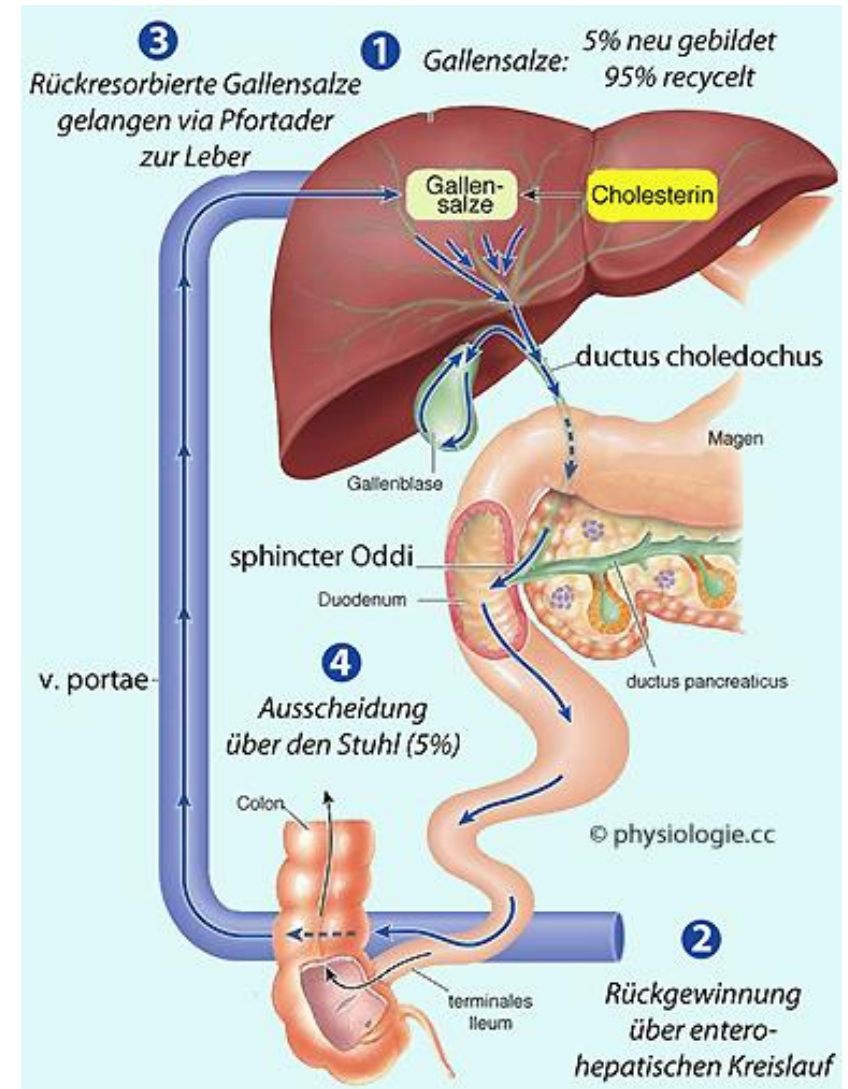
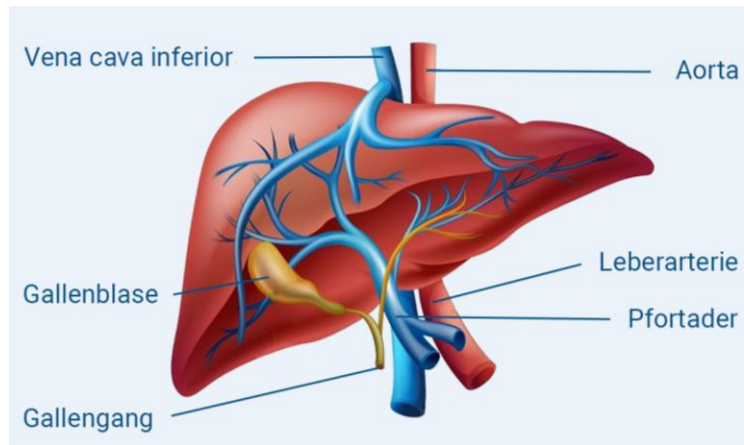
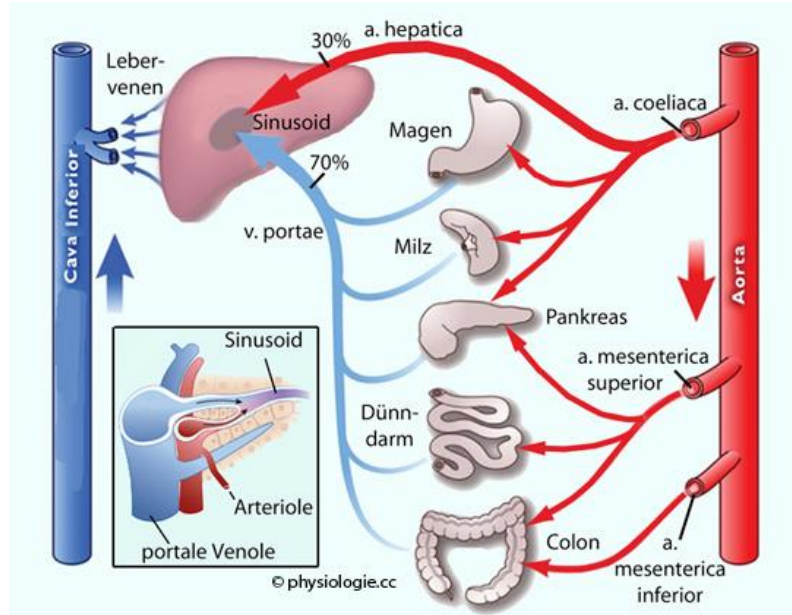
Filtration + Sekretion
 $120 < CL < 650 \text{ ml/min}$
 $CL_{\text{Pharm}}/CL_{\text{Inulin}} > 1$

PAH (Paraaminohippursäure)

$$CL_{\text{PAH}}/CL_{\text{Inulin}} = 5.1$$

d.h. vollständige Sezernierung in 1. Passage

Der Enterohepatische Kreislauf



Pfortadersystem (Portalgefäßsystem): allgemeine Bezeichnung für ein Venensystem der Wirbeltiere und des Menschen, das Blut in das Kapillarbett eines anderen Organs führt, anstatt es direkt dem Herzen zurückzuleiten. Hypothalamus-Hypophysen-Portalgefäßsystem, **Leber-Portalsystem**.

<https://www.medi-karriere.de/wiki/pfortader/>
<http://physiologie.cc/III.4.htm>

Biliäre Exkretion und enterohepatischer Kreislauf

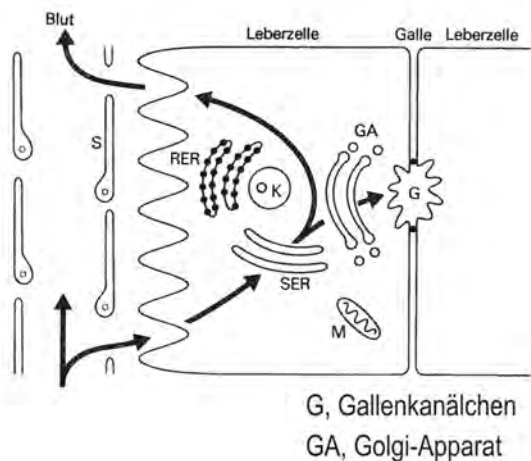
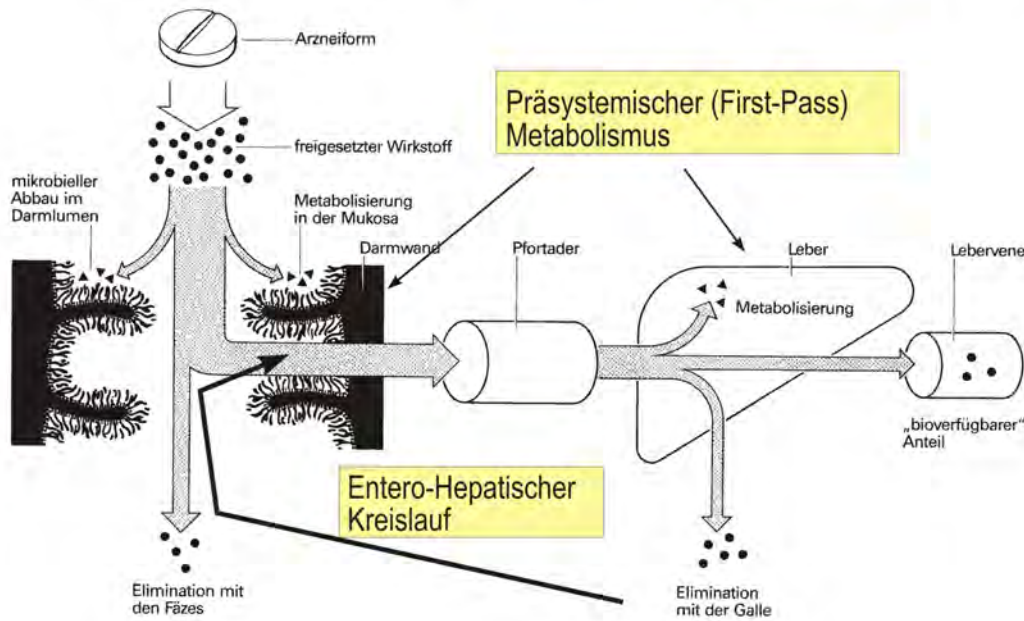


Tabelle 1.29: Stoffe, die vornehmlich biliär ausgeschieden werden

	MM
Anionen	
Bilirubin-Digluconid	937
Thyroxin-Gluconid	953
Pregnandiol-Gluconid	497
Stilboestrol-Gluconid	445
Morphin-Gluconid	461
Bromsulphthaleinglutathion-Derivate	1 020
Röntgenkontrastmittel für die Cholezystographie	
Kationen	
Tubocurarinchlorid	625
Tetracycline	> 444
Streptomycin	581
Nichtelektrolyte	
Digitoxinmetaboliten	
Scillaren A	693
Lanatosid A	969

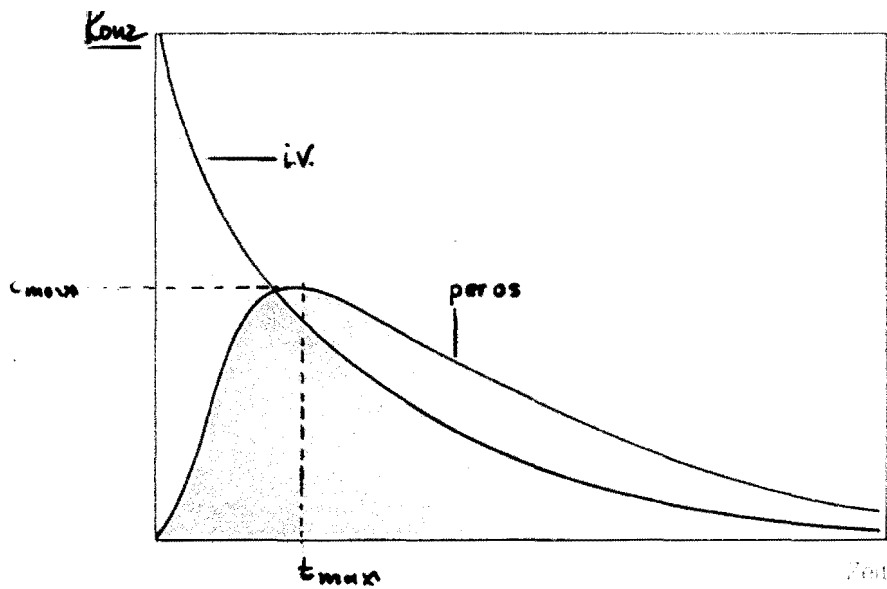
Renale Exkretion: < 300 D
 Biliär Exkretion: > 500 D

Pharmakokinetische Parameter

1. Bioverfügbarkeit

Def.: Anteil eines Pharmakons, der unverändert ins systemische Blut d.h. in den großen Kreislauf gelangt.

d.h. i.v. Applikation hat 100 % Bioverfügbarkeit



Prinzip der korrespondierenden Flächen: bei gleicher Bioverfügbarkeit ist die AUC (area under the curve) unabhängig von der Applikationsart.

Absolute Bioverfügbarkeit: $F = AUC / AUC_{iv}$

Relative Bioverfügbarkeit: $F = AUC_{\text{Präparat A}} / AUC_{\text{Präparat B}}$

Bioäquivalenz: AUC; t_{max} und c_{max} stimmen überein

Pharmakokinetische Parameter

2. Verteilungsvolumen

$$M = C \times V$$

M, im Organismus vorhandene Menge eines Pharmakons

C, Plasmakonzentration des Pharmakons

V, Verteilungsvolumen

Fiktives Volumen, in dem sich ein Pharmakon verteilen würde, wenn es überall die gleiche Konz. wie im Plasma hätte.

Scheinbare Verteilungsvolumina V (l/kg) einiger Pharmaka

Heparin	0.04	Morphin	2.0
Insulin	0.08	Propranolol	3.0
Ampicillin	0.3	Digoxin	7.0
Ethanol	0.65	Imipramin	15.0
Phenytoin	0.6	Chlorpromazin	20.0

Plasmavolumen = 4% des Körpergewichts

Gesamtkörperwasser = 60 % des Körpergewichts

d.h V = 0.06 bzw. 0.6 kann für überwiegende Verteilung im Plasma bzw. im gesamten Körperwasser sprechen.

Aber: Phenytoin hat V = 0.6 ist aber zu 90 % an Plasmaproteine und Gewebe gebunden.

V > 1, Pharmaka, die im Gewebe gebunden oder im Fettgewebe gespeichert sind.

Pharmakokinetische Parameter

3. Clearance

Die C. ist dasjenige Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem Pharmakon befreit wird.

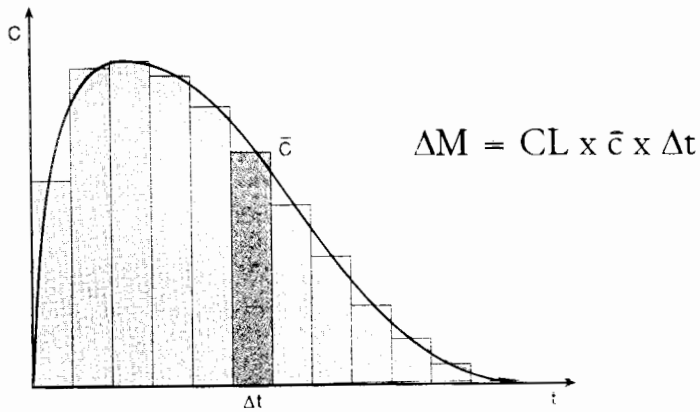
$$CL_{\text{total}} = CL_{\text{renal}} + CL_{\text{extrarenal}}$$

Es gilt:

$$M/t = c \times CL$$

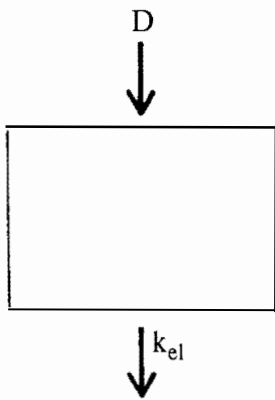
$$CL = M/(t \times c) = M/AUC$$

M/t, die pro Zeiteinheit eliminierte Menge
c, Plasmakonz. bzw. Konz. im Urin

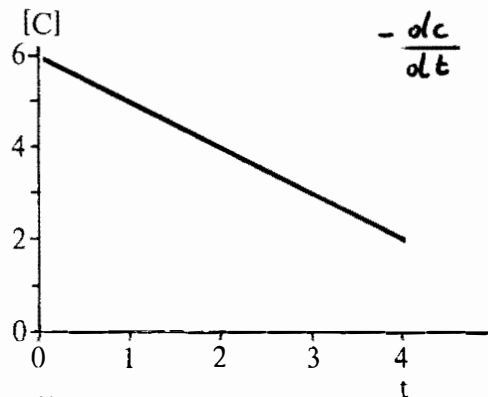


Pharmakokinetische Parameter

4. Halbwertszeit



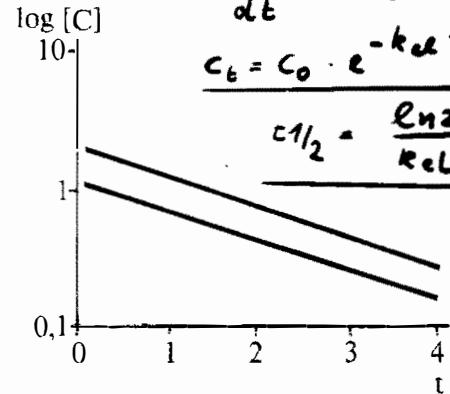
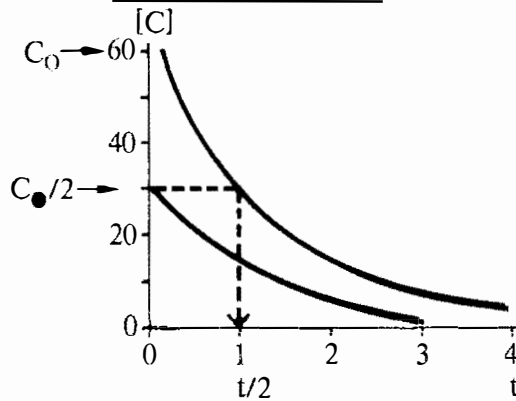
a) Sättigungskinetik (Kinetik 0. Ordnung)



$$-\frac{dc}{dt} = k \cdot c^0 = k$$

z.B. Ethanol
Phenytoin

b) Kinetik 1. Ordnung



$$-\frac{dc}{dt} = k \cdot c^1$$

$$c_t = c_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} \sim \frac{0,7}{k_{el}}$$

Abb. 1-18. Ein-Kammer-Modell. D = Dosis; C = Plasmakonzentration; $t/2$ = Halbwertszeit.

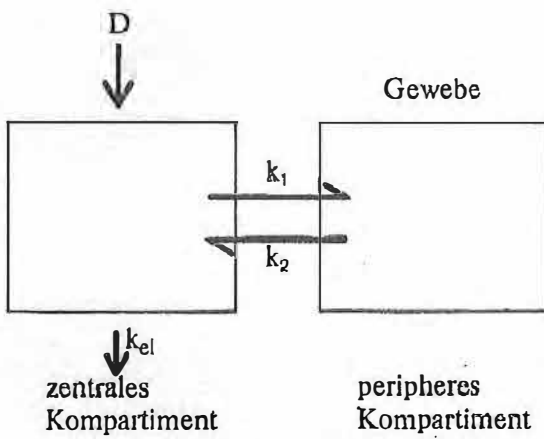
Zusammenhang zwischen Halbwertszeit ($t_{1/2}$), Verteilungsvolumen (V) und Clearance (CL)

$$t_{1/2} = \ln 2 \times V / CL$$

Pharmakokinetische Parameter

Zwei-Kammer-Modell

a) Anreicherung im Gewebe



b) Orale Applikation oder i.m. Injektion

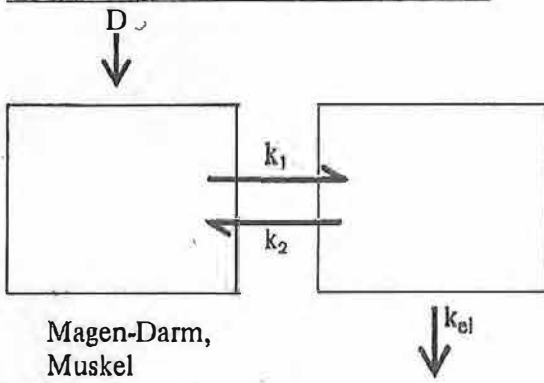
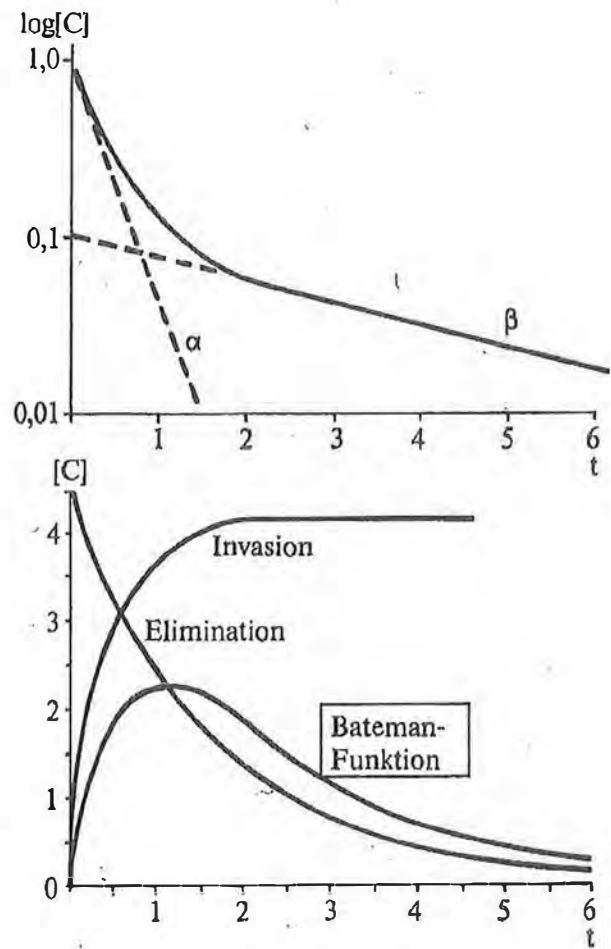
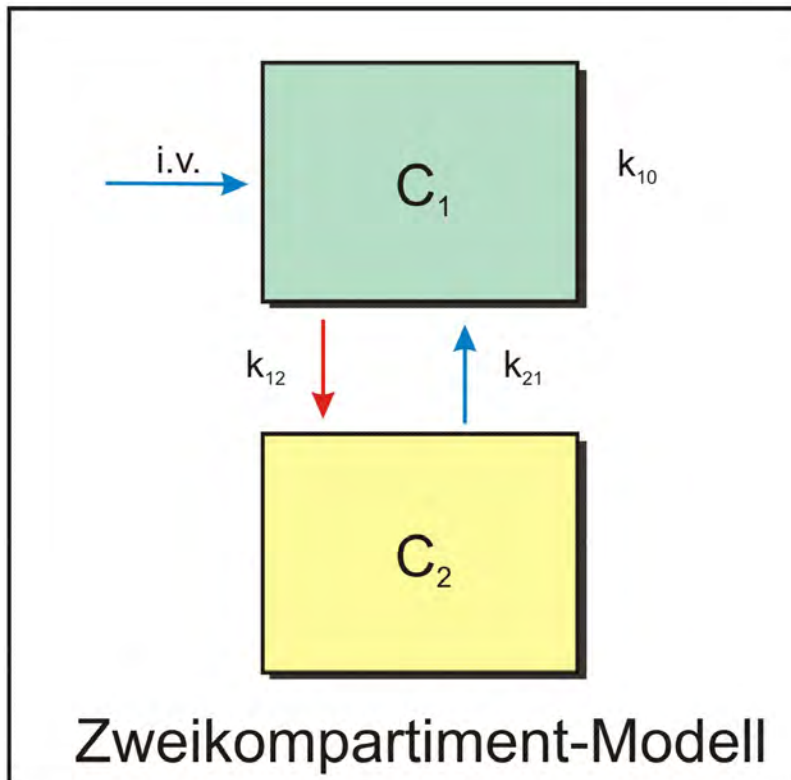
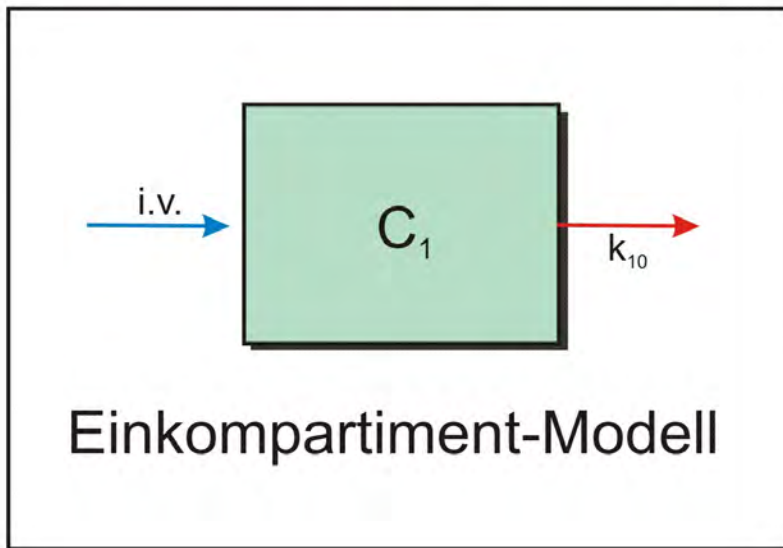


Abb. 1-19. Zwei-Kammer-Modell



Pharmakokinetische Modelle



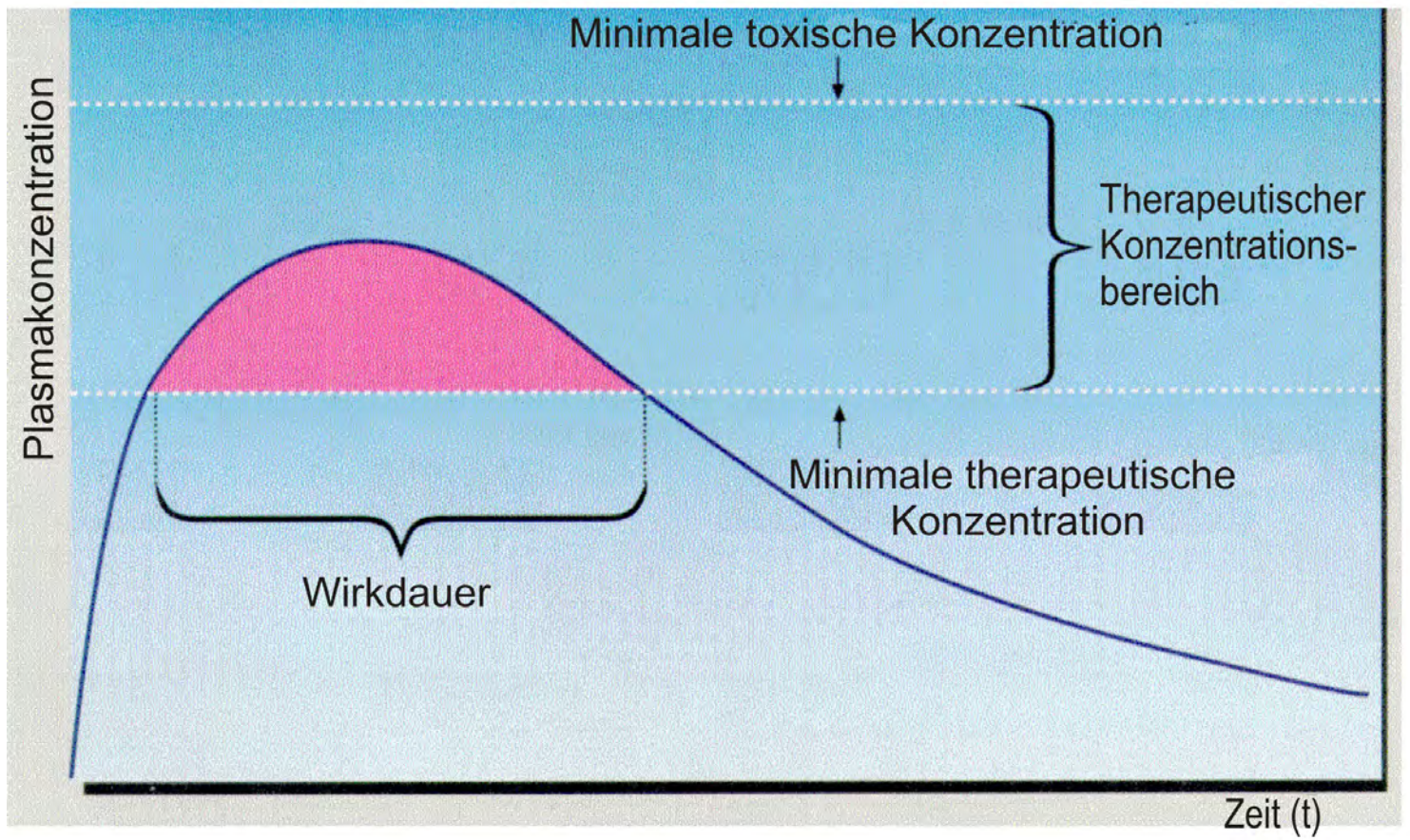
C_1 Zentrales Kompartiment

C_2 Peripheres Kompartiment

k_{10} Eliminationsgeschwindigkeitskonstante

k_{12} Transferkonstante für Transport von C_1 nach C_2

k_{21} Transferkonstante für Transport von C_2 nach C_1



Pharmakodynamik

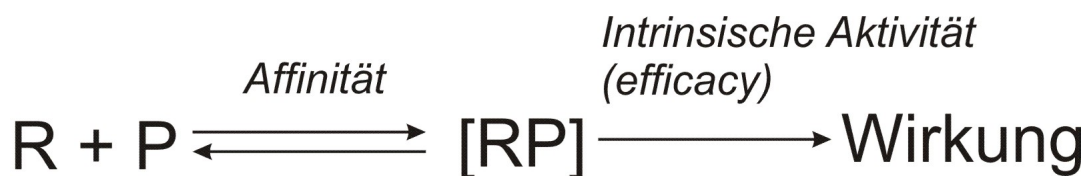
Beschäftigt sich mit:

- Art der Arzneistoffwirkung (Wirkprofil,-qualität)
- Ort der Wirkung (Zelltyp, Organ, Mensch, Tier, Parasit, Mikroorganismus)
- Wirkstärke
- Wirkungsmechanismus

Rezeptorenvermittelte Pharmakonwirkung

Rezeptor: Körpereigenes Molekül (meist Protein), das mit Arzneistoffen interagiert und deren Wirkung vermittelt

Okkupationsmodell

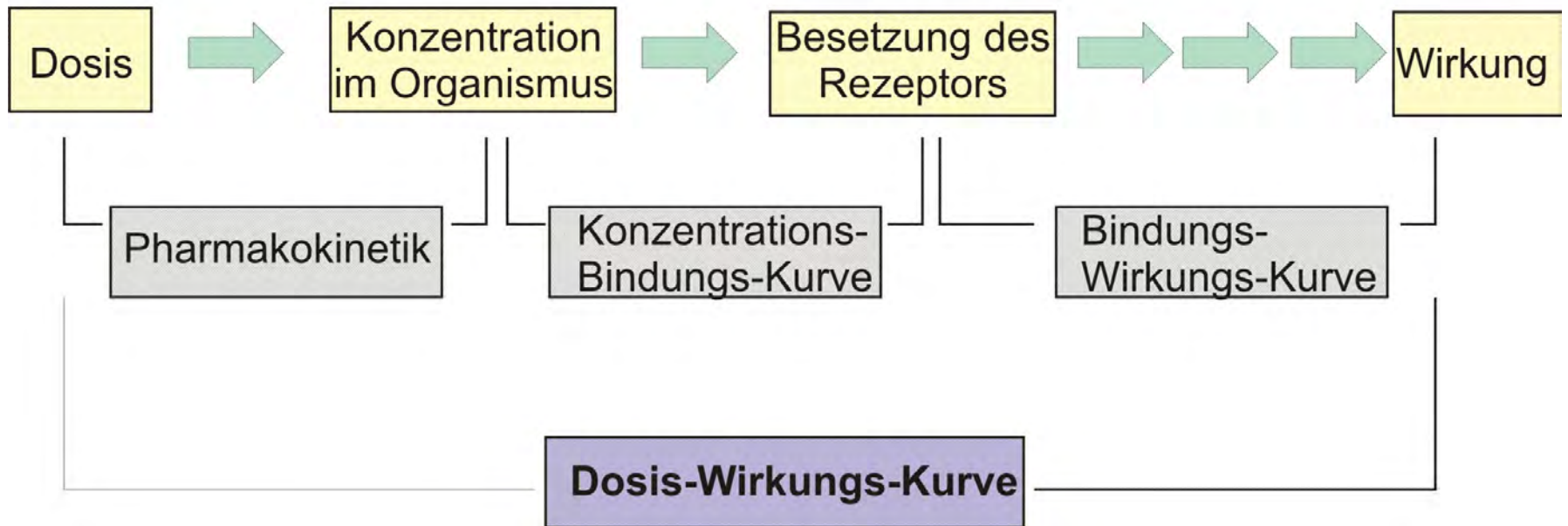


- Membranständige Rezeptoren (z.B. GPCRs)
- Ionenkanäle
- Nukleäre Rezeptoren
- Transporter
- Enzyme (z.B. Kinasen, Proteasen)
- -----

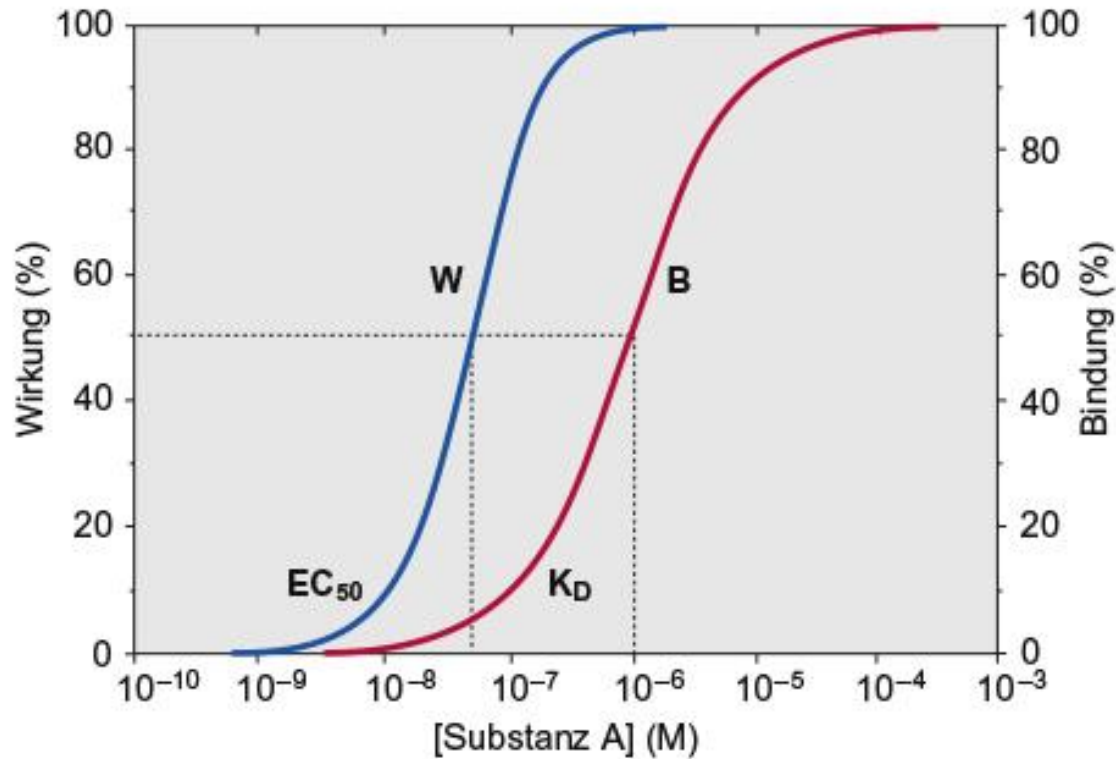
Nicht rezeptorenvermittelte Pharmakonwirkung

- Antazida: Säureneutralisation
- Resorptionshemmung: Colestyramin
- Osmose: Mannitol
- -----

Komponenten einer Dosis-Wirkungs-Kurve



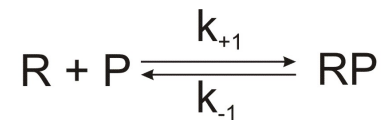
Beziehung zwischen Bindung (B) und Wirkung (W) einer Substanz



KD₅₀ = Dissoziationskonstante,
Konz. von P bei der 50 % der Rezeptoren besetzt sind

EC₅₀ = Effective Concentration,
bei der 50 % der Wirkung erreicht werden

Δ=Rezeptorreserve

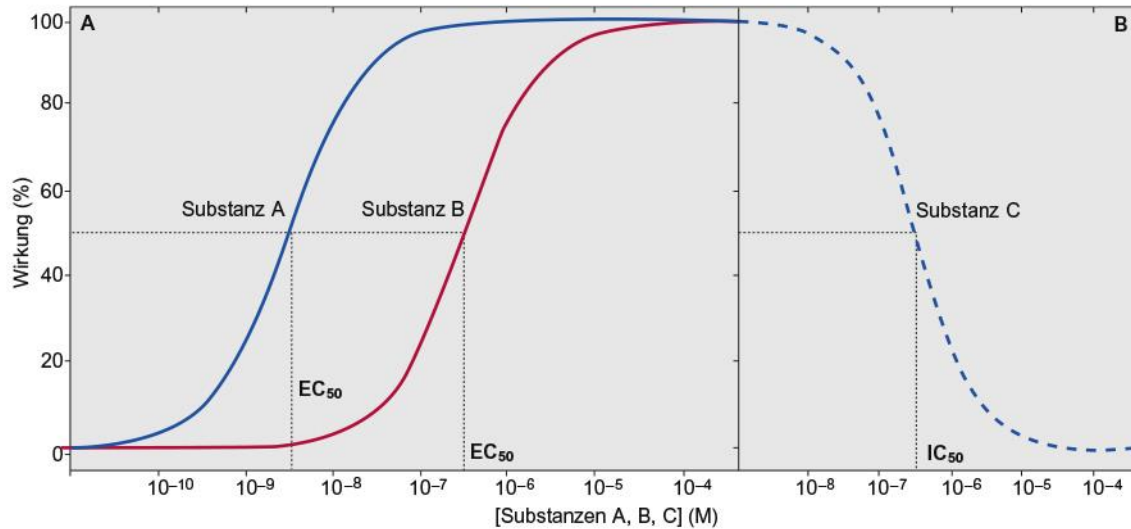


$$\frac{[R]_f \times [P]_f}{[RP]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = K_D$$

MWG

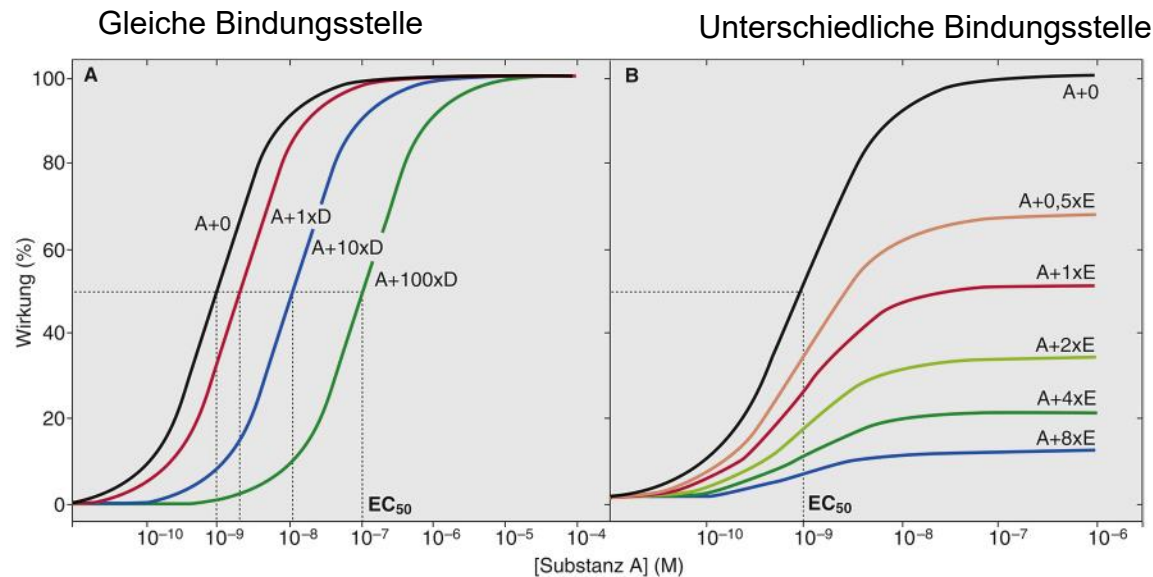
Michaelis-Menten

Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen zwischen zwei Agonisten A und B und einem Antagonisten C

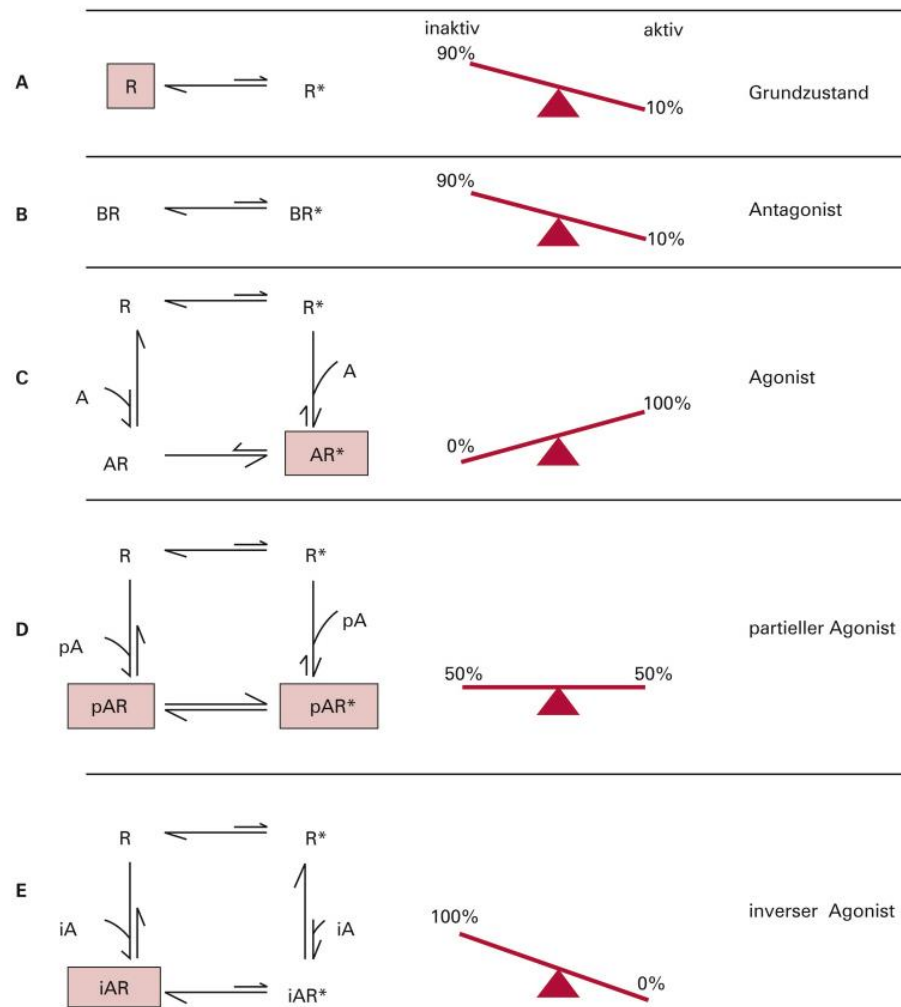


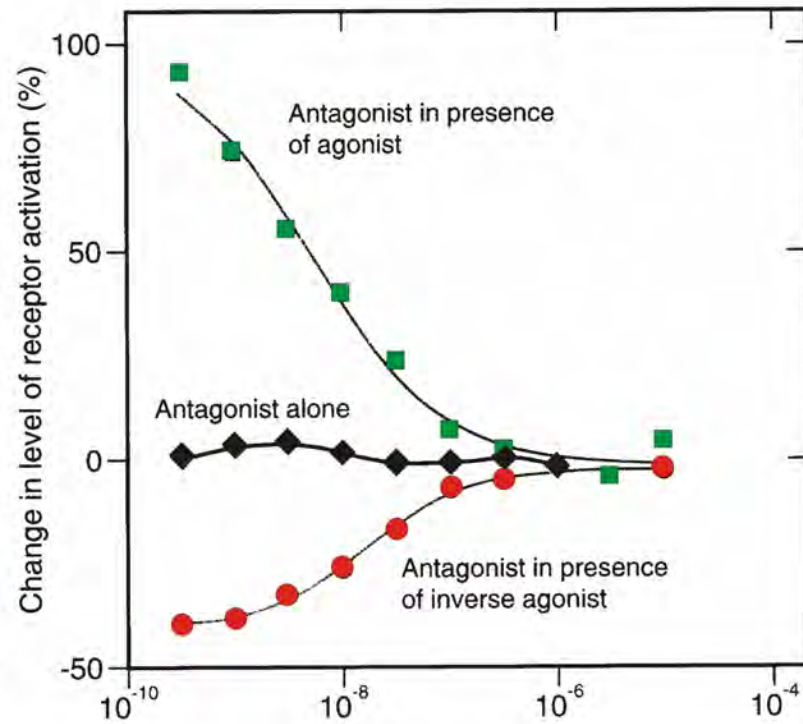
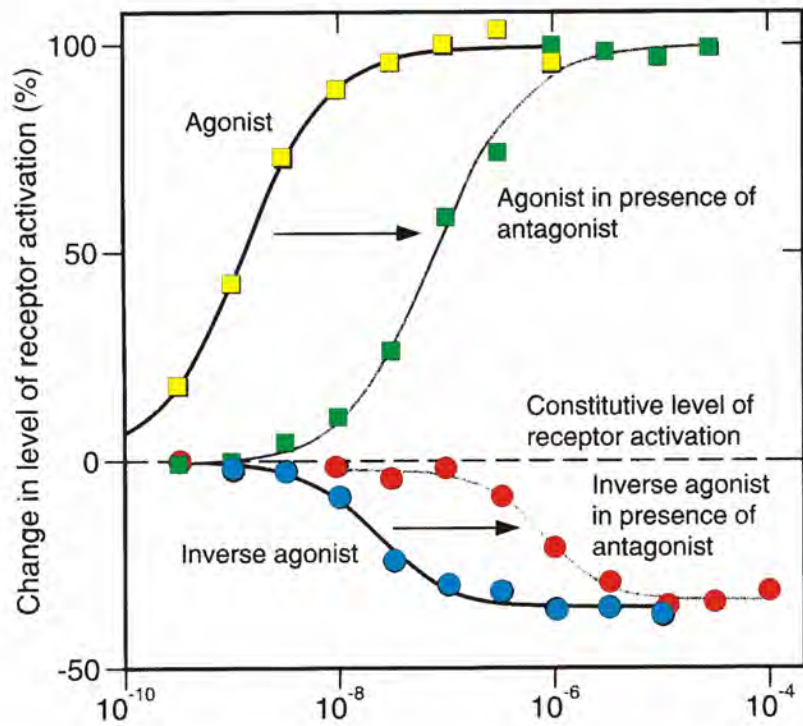
IC₅₀ = Inhibitory Concentration eines Antagonisten bei der 50 % Hemmung erzielt wird

Kompetitiver und nichtkompetitiver Antagonismus

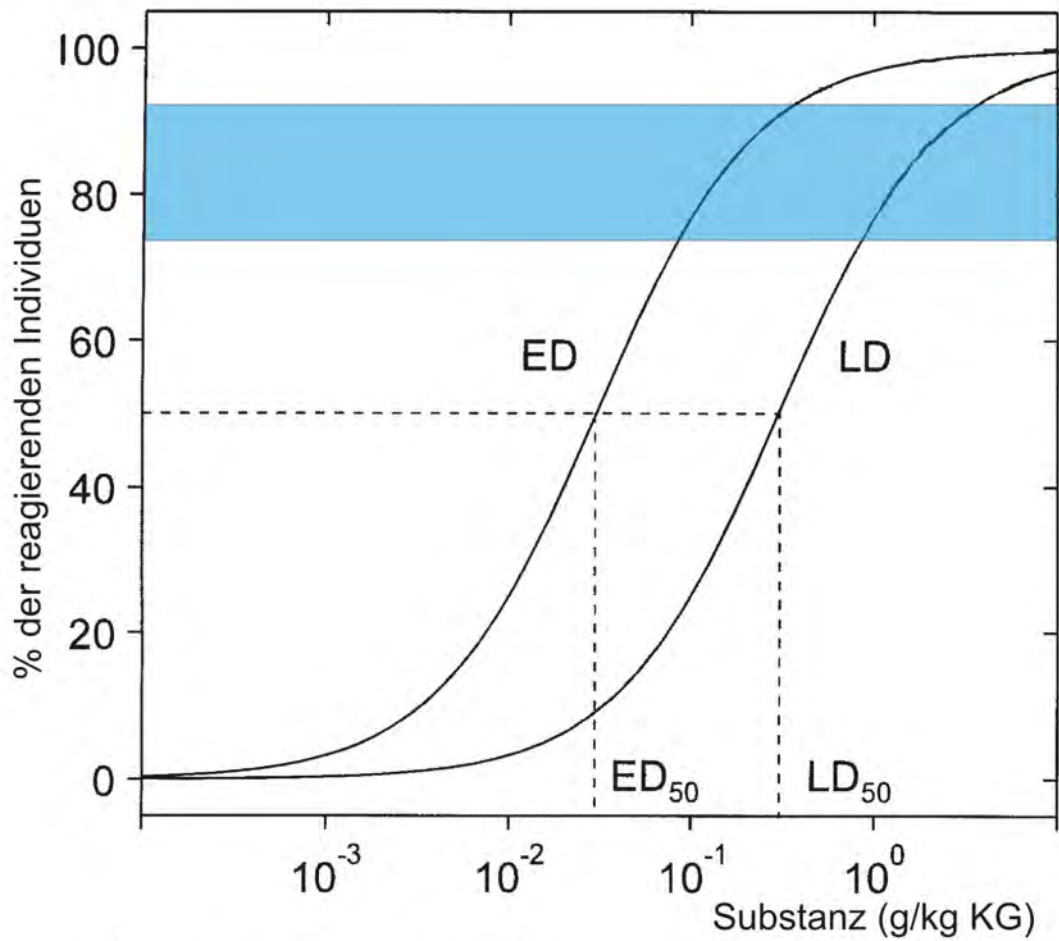


Allosterisches Modell der Rezeptor-Pharmakon-Interaktion



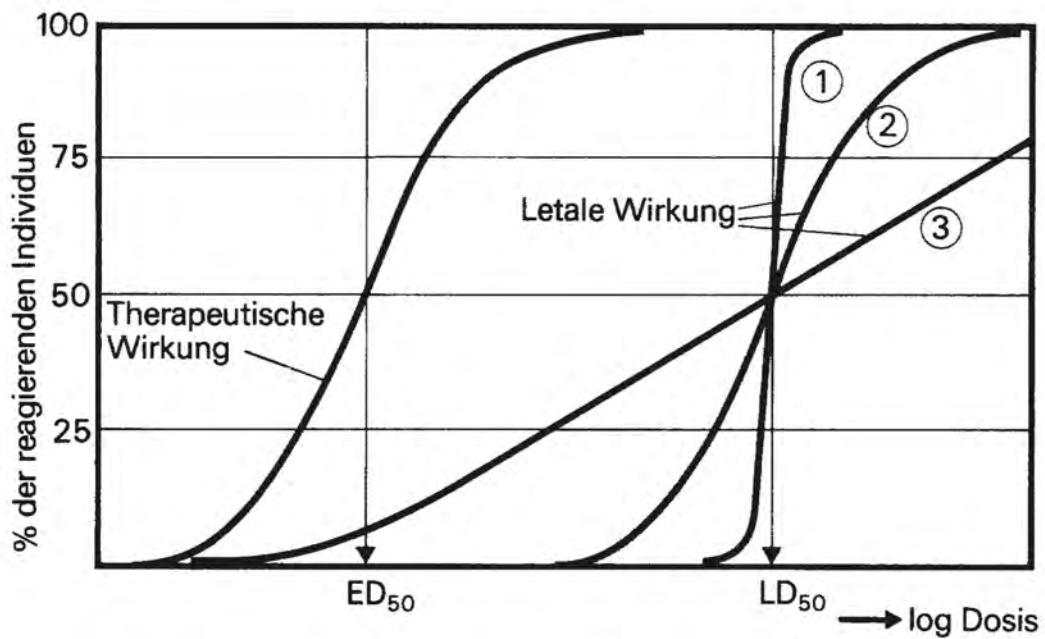


Dosis-Wirkungsbeziehungen am Kollektiv



Maß für therapeutische Breite

LD_{50}/ED_{50} bzw. LD_5/ED_{95} (therapeutischer Quotient)



Rezeptoren und zelluläre Signalverarbeitung

Physiolog. Stimulus

Rezeptor (inaktiv)



Rezeptor (aktiv)

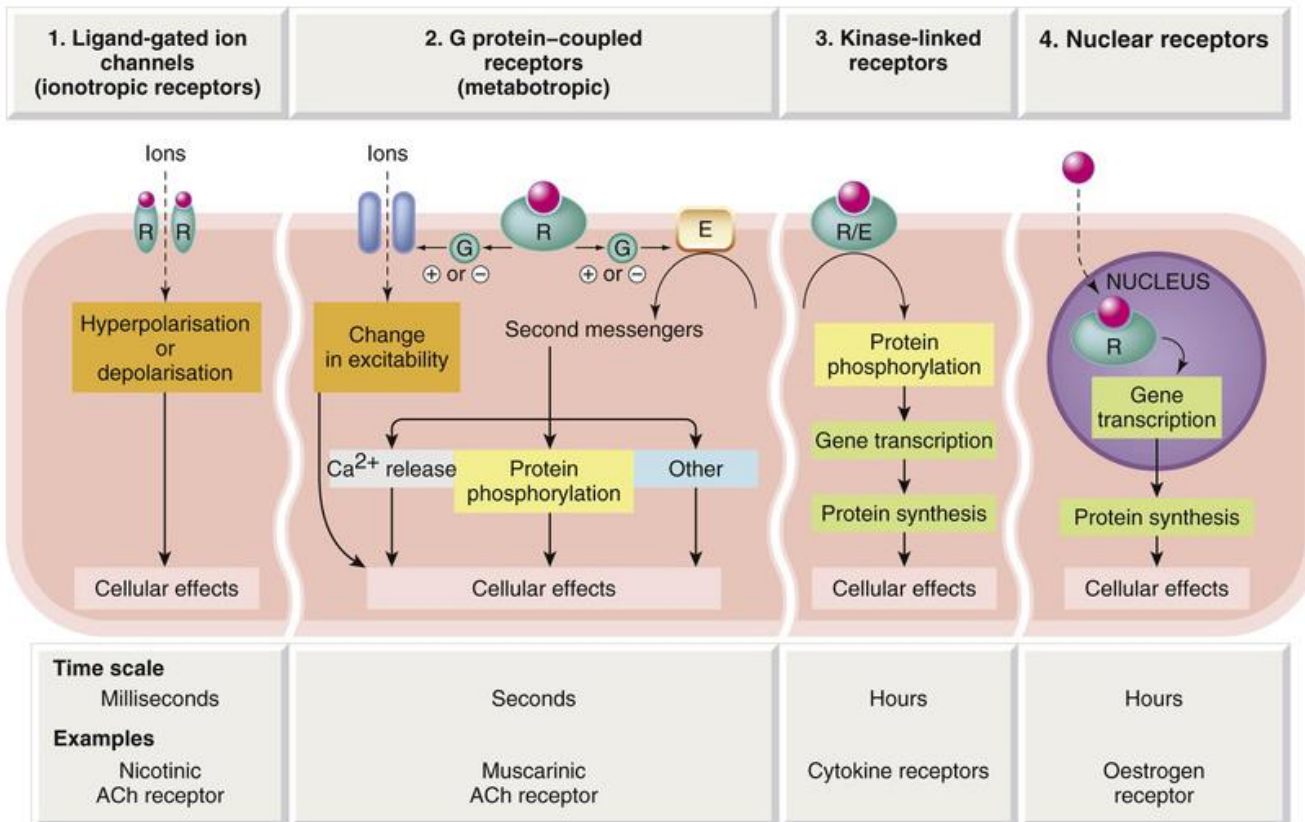
Signaltransduktion



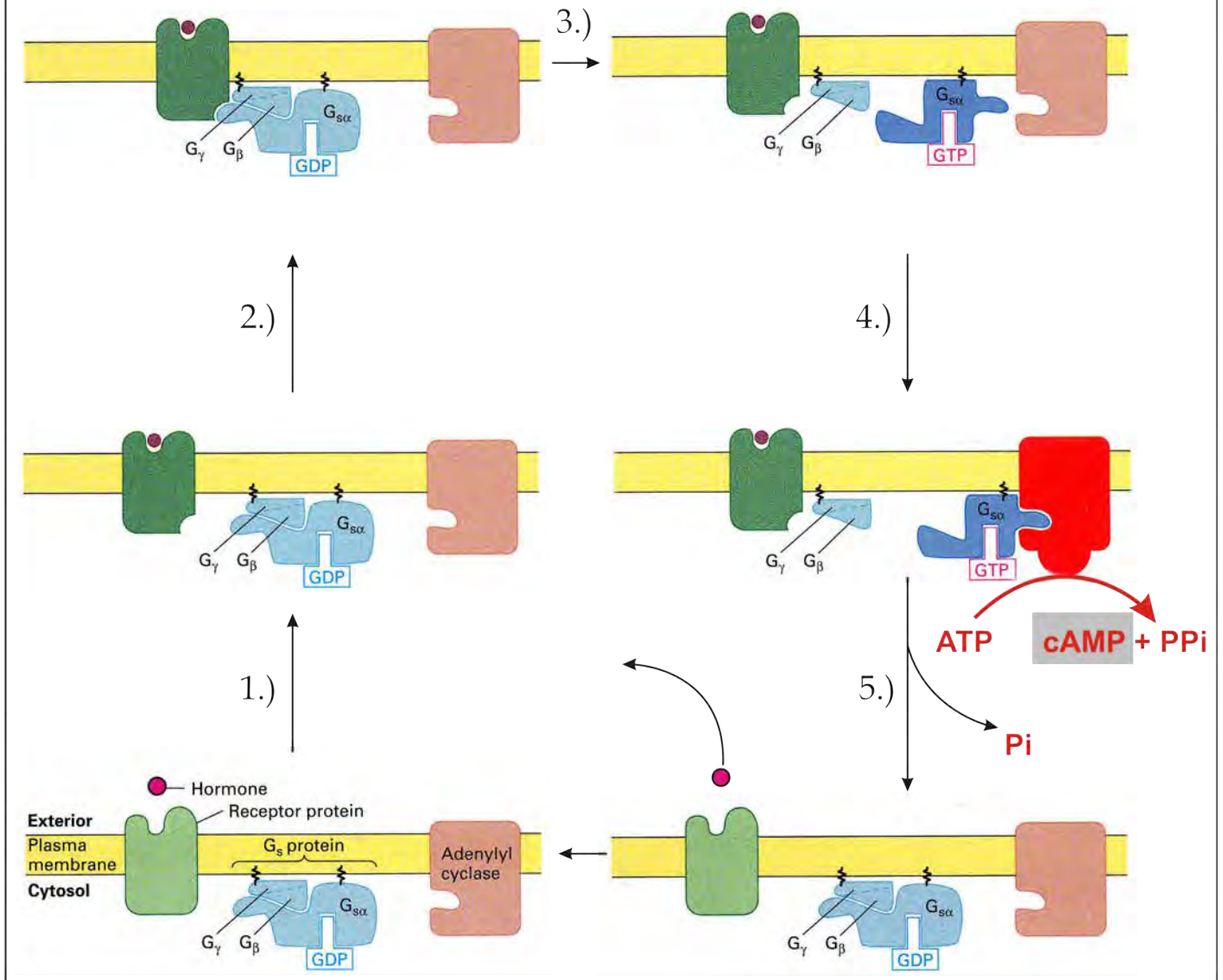
Effektoren

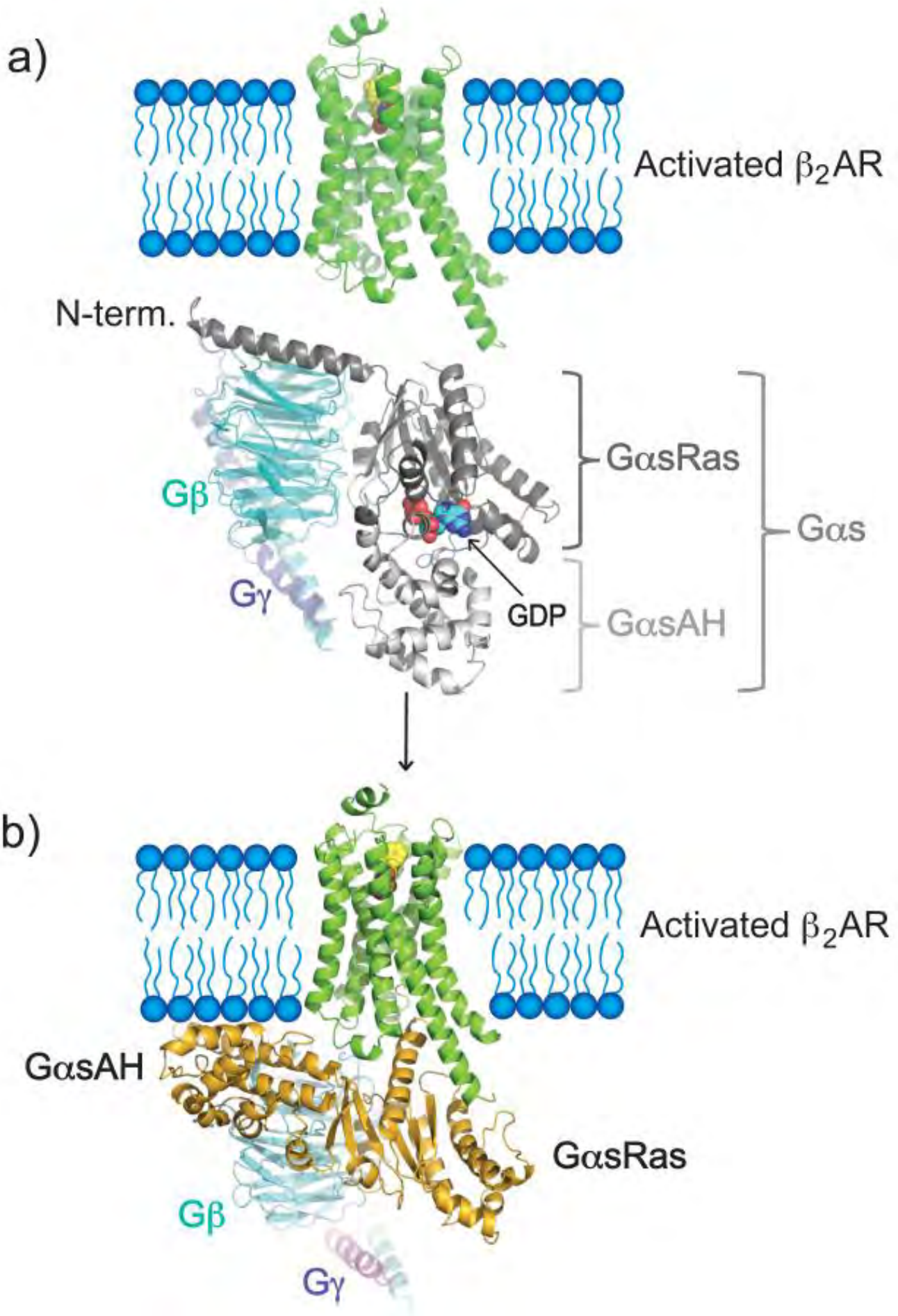


Output

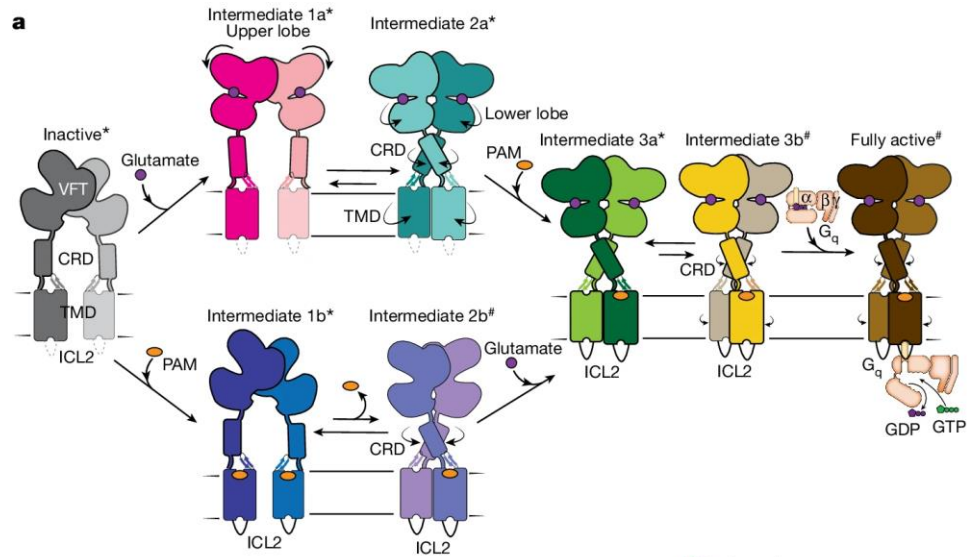


Aktivierung der Adenylylzyklase nach Stimulation eines G_s -gekoppelten Rezeptors

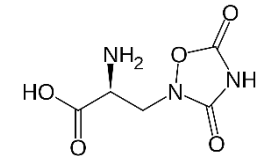
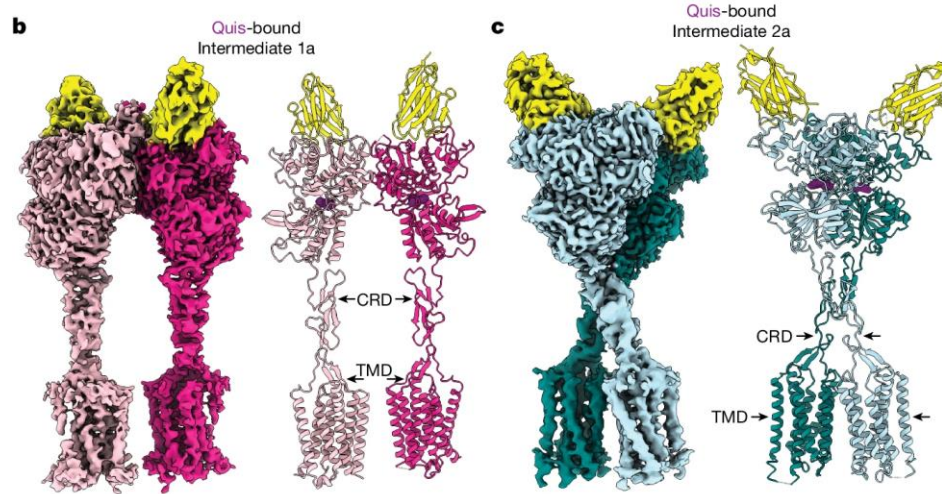




Sequentielle Aktivierung eines metabotropen Glutamatrezeptors (mGlu5)

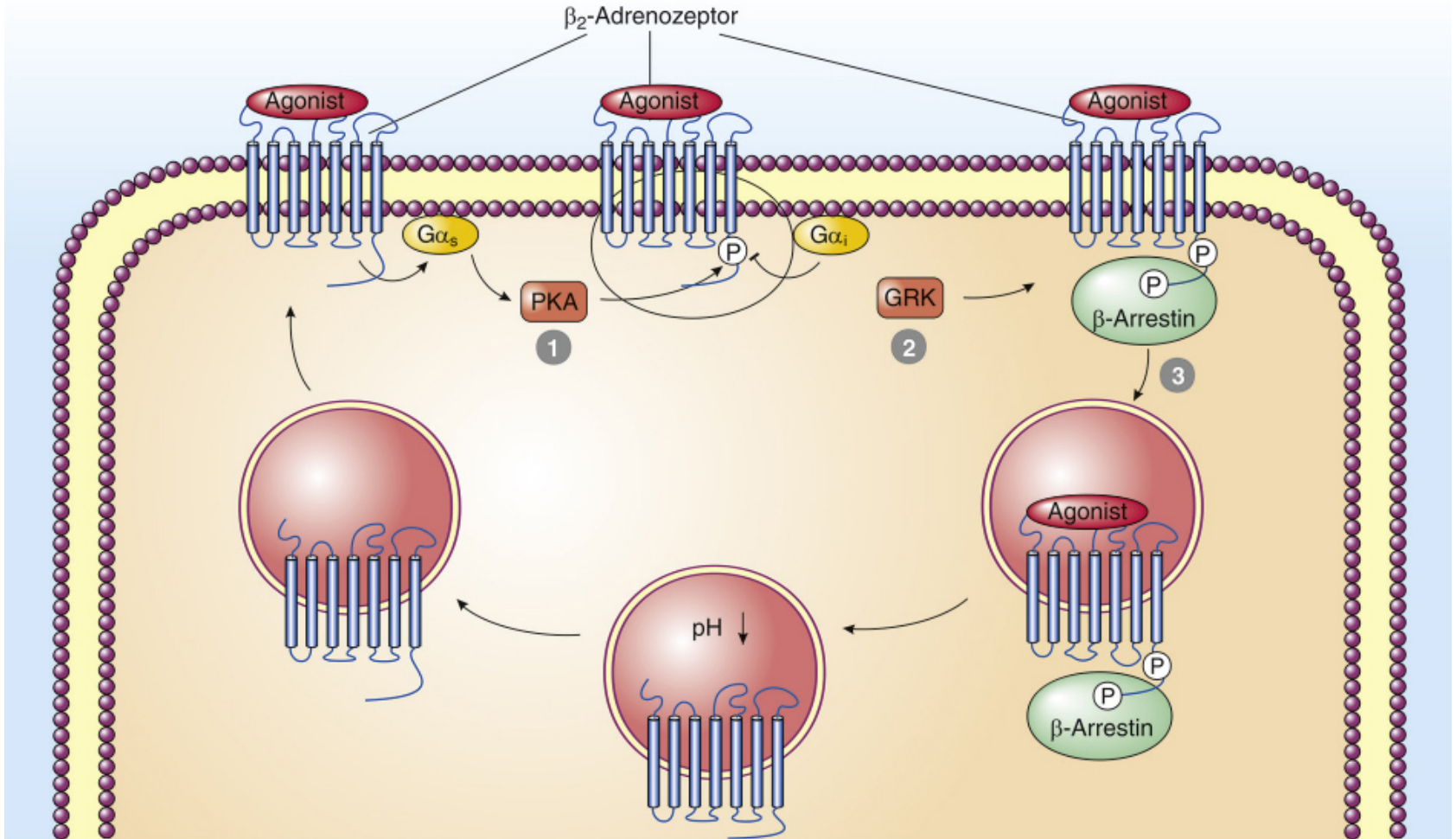


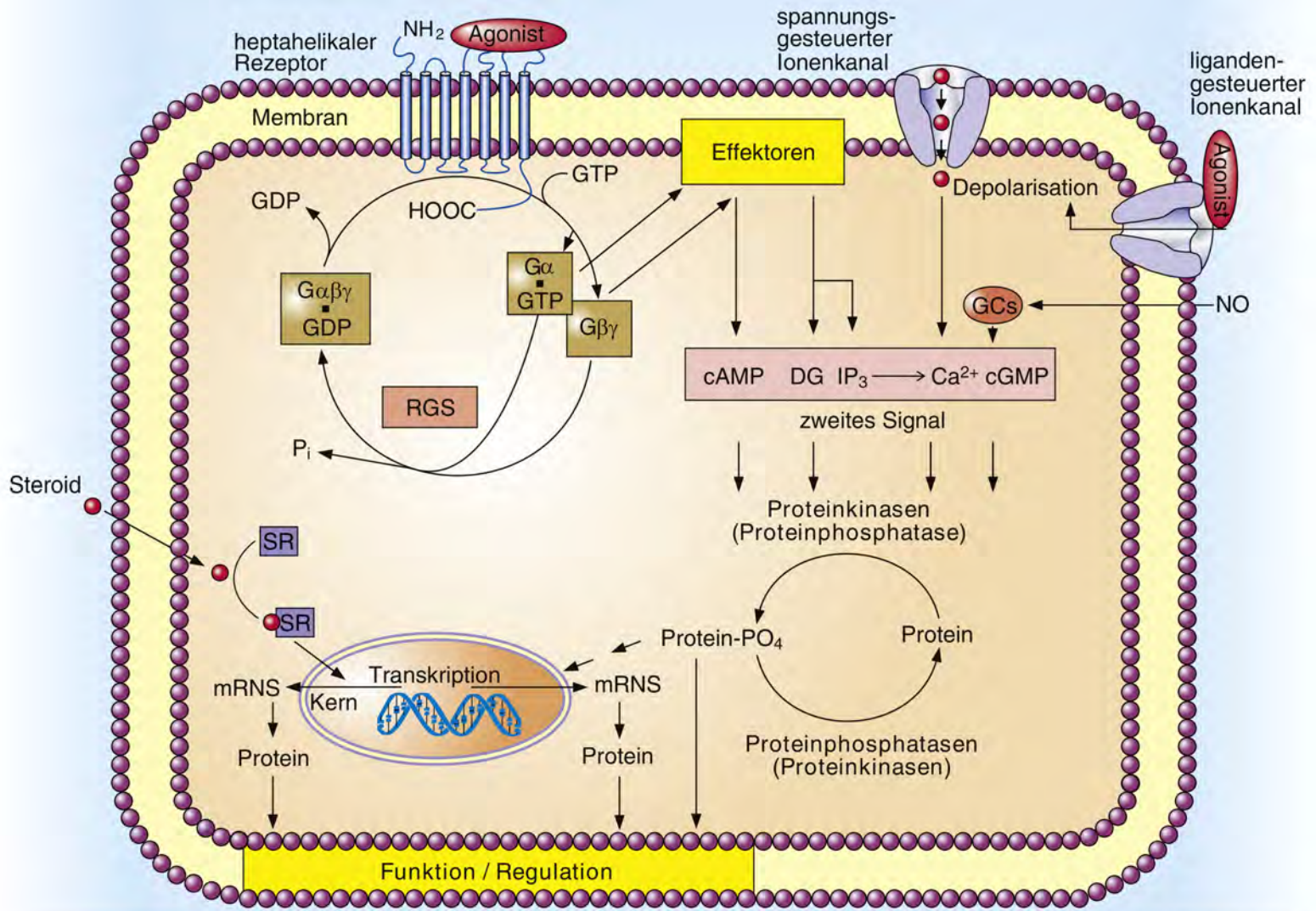
PAM, Pos. Allost. Modulator



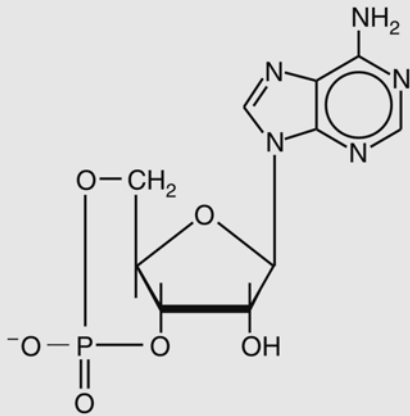
Quisqualat (Agonist)

Desensitisierung eines GPCR

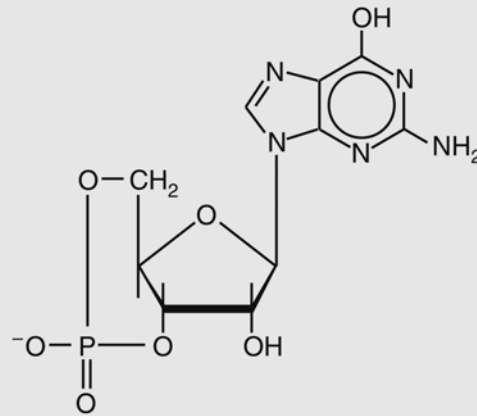




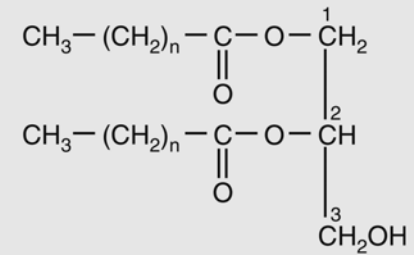
Second Messenger (Intrazelluläre Signalmoleküle)



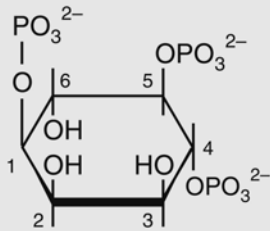
Adenosin-3',5'-monophosphat
cAMP



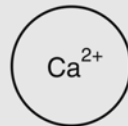
Guanosin-3',5'-monophosphat
cGMP



1,2-Diacylglycerol
DG

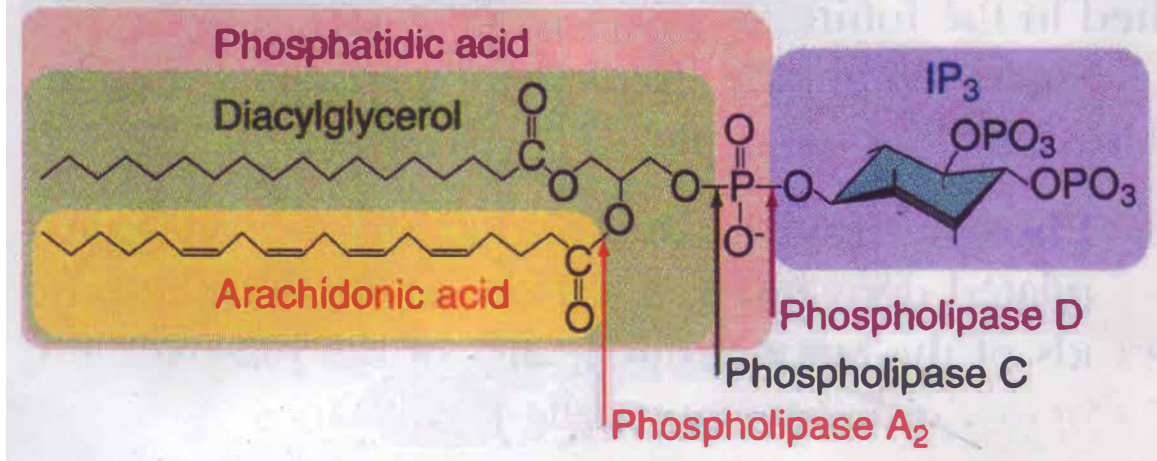


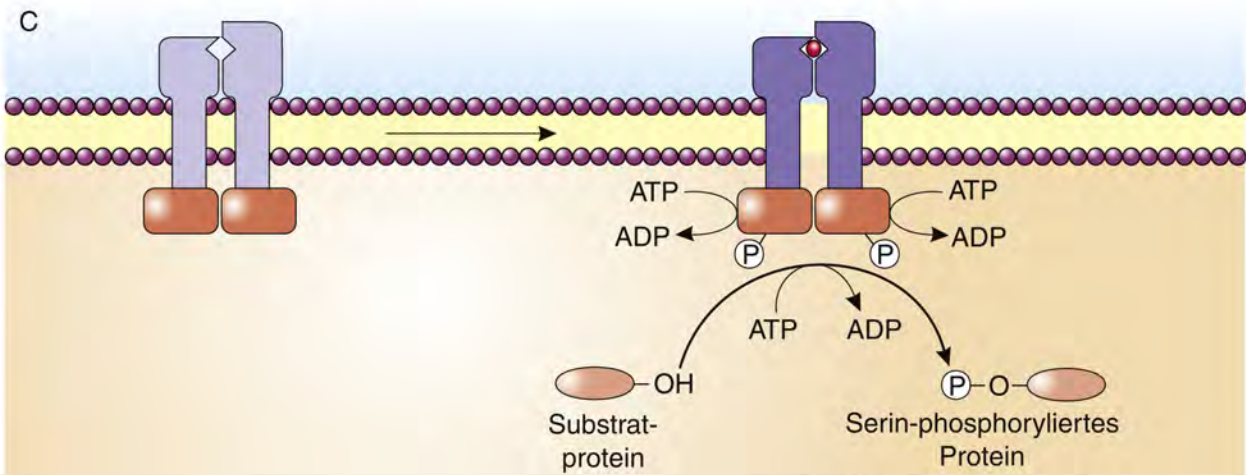
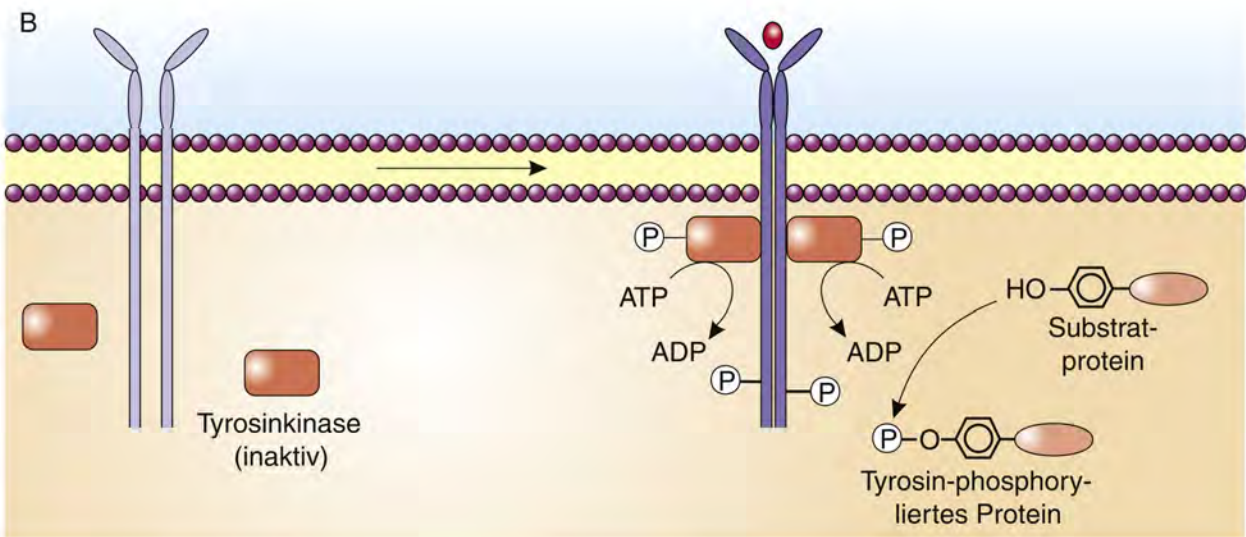
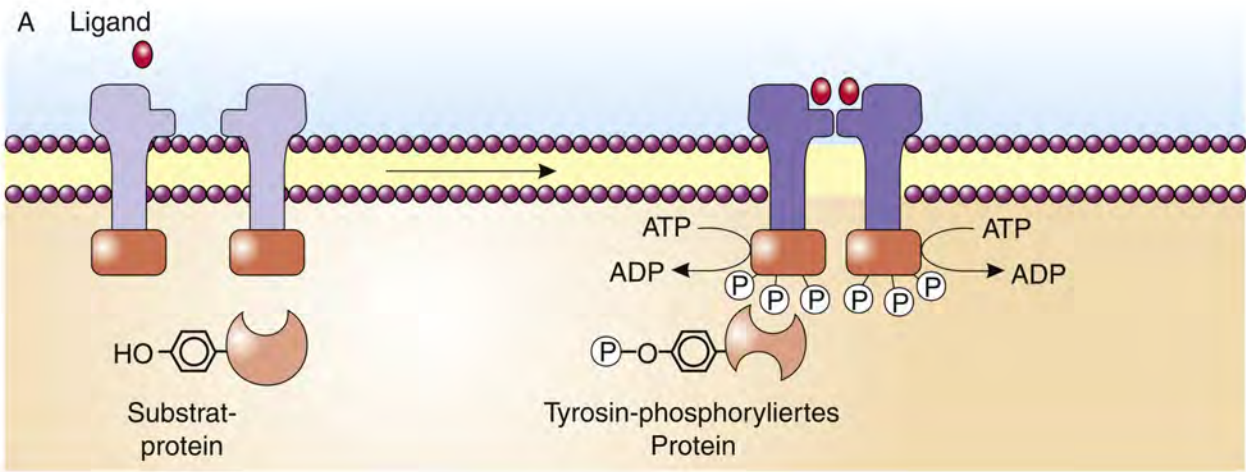
Inositol-1,4,5-
trisphosphat
IP₃



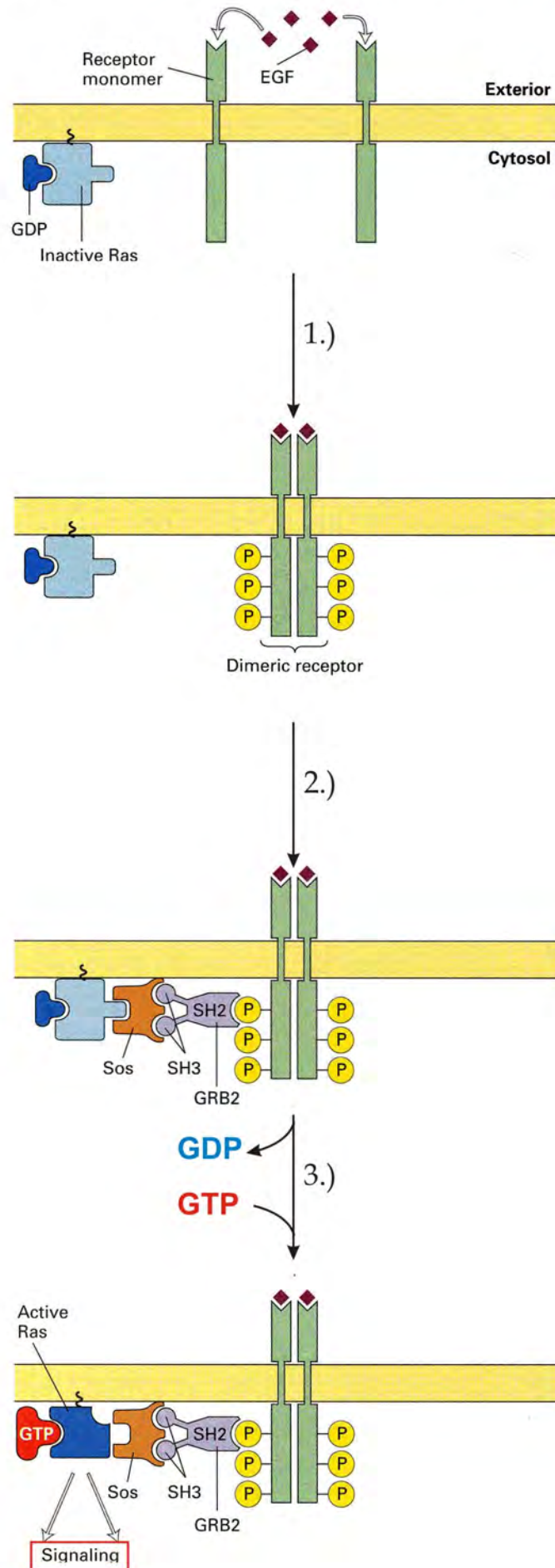
Calcium

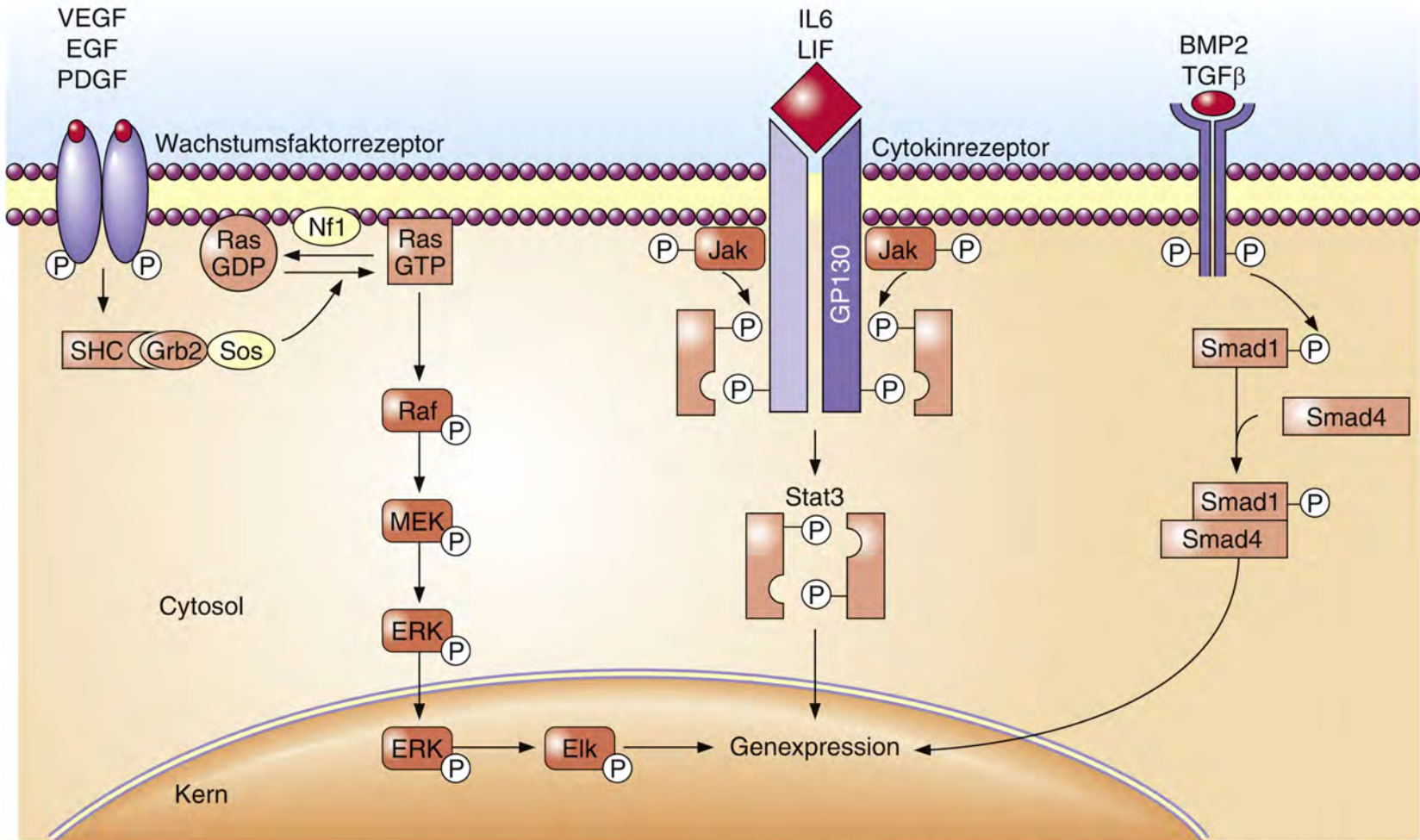
A. PIP₂ (Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate)



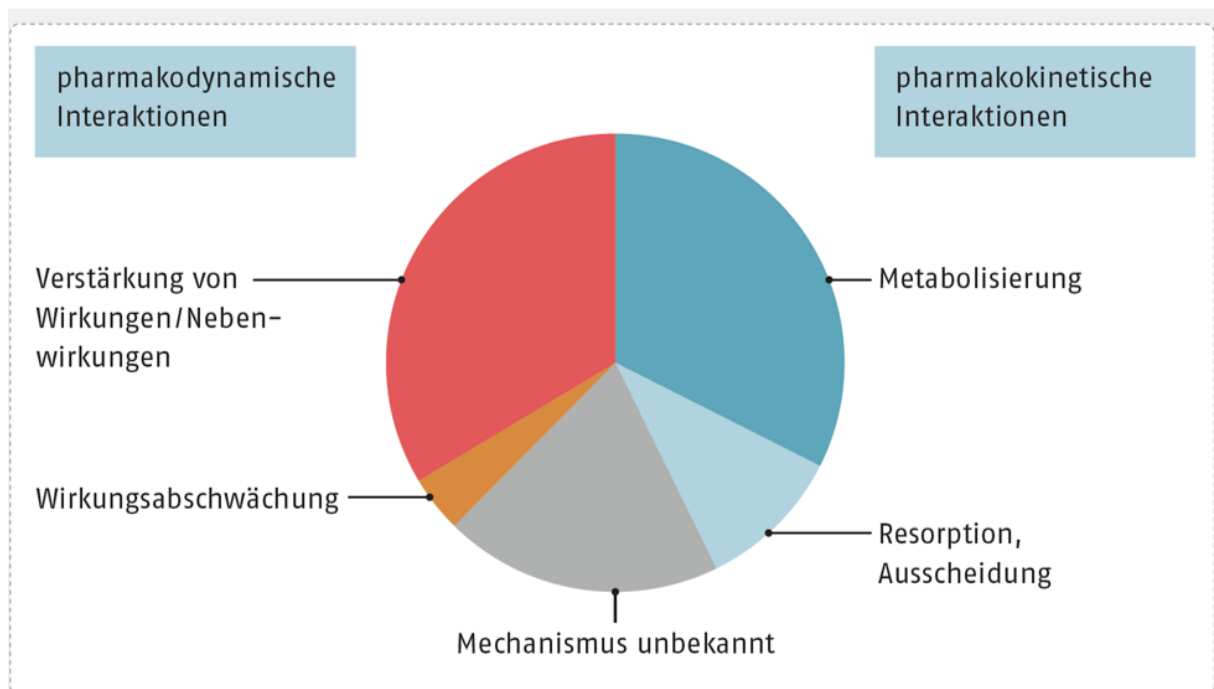


Aktivierung von Ras durch Rezeptortyrosinkinasen (RTKs)





Arzneimittelinteraktionen



aus Mutschler Arzneimittelwirkungen 11. Auflage

Pharmakodynamische Interaktionen

Additive QT-Intervall-Verlängerung durch hERG- Blocker

Gefahr der Entwicklung von Torsaden, insbesondere bei Prädisposition

- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron)
- Fluorchinolone (Ciprofloxacin)
- Makrolidantibiotika (Clarithromycin)
- Antidepressiva (Citalopram)
-
- CAVE: Kombi mit CYP Hemmern

Hypo-, Hyperkaliämie durch Kombi von Stoffen, die K^+ Spiegel beeinflussen: z.B. ACE-Hemmer, AT_1 -Antagonisten, MR-Antagonisten, Diuretika u.a.

Erhöhtes Blutungsrisiko durch Kombi NSAIDs + SSRI

Anticholinerge Wirkung: 1.Gen. Antihistaminika, Tricyklische Antidepressiva, Antipsychotika (z.B. Olanzapin)

.....

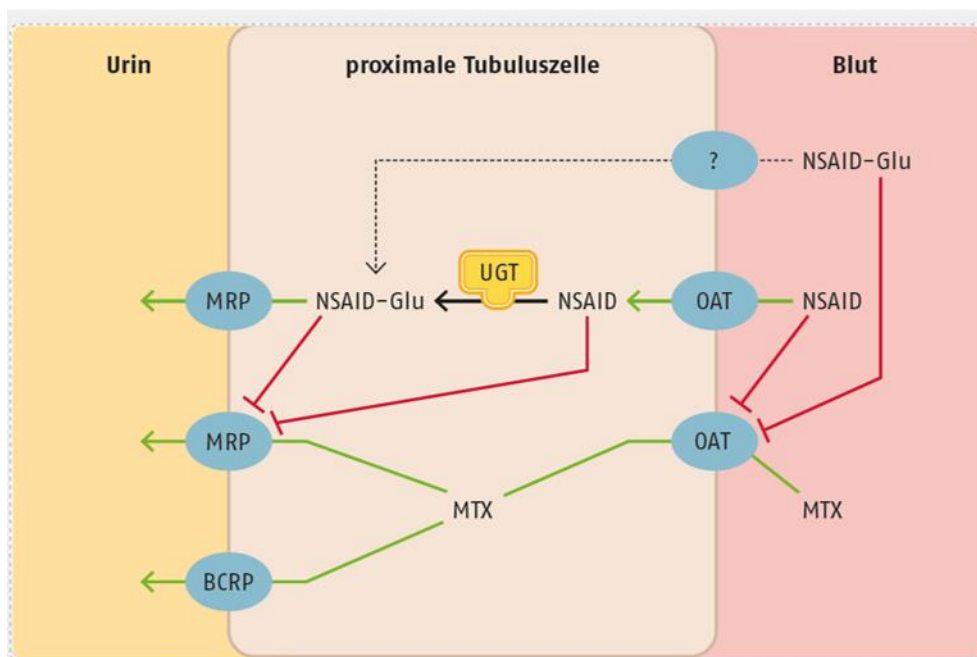
Pharmakokinetische Interaktionen

Resorption

- Interaktion im GI mit Kationen (z.B. Tetrazykline, Fluorchinolone, Bisphosphonate)
- Stoffe, die Passagezeit und Aufnahme im Darm beeinflussen (Nahrung, Prokinetika)

Interaktion mit Transportern

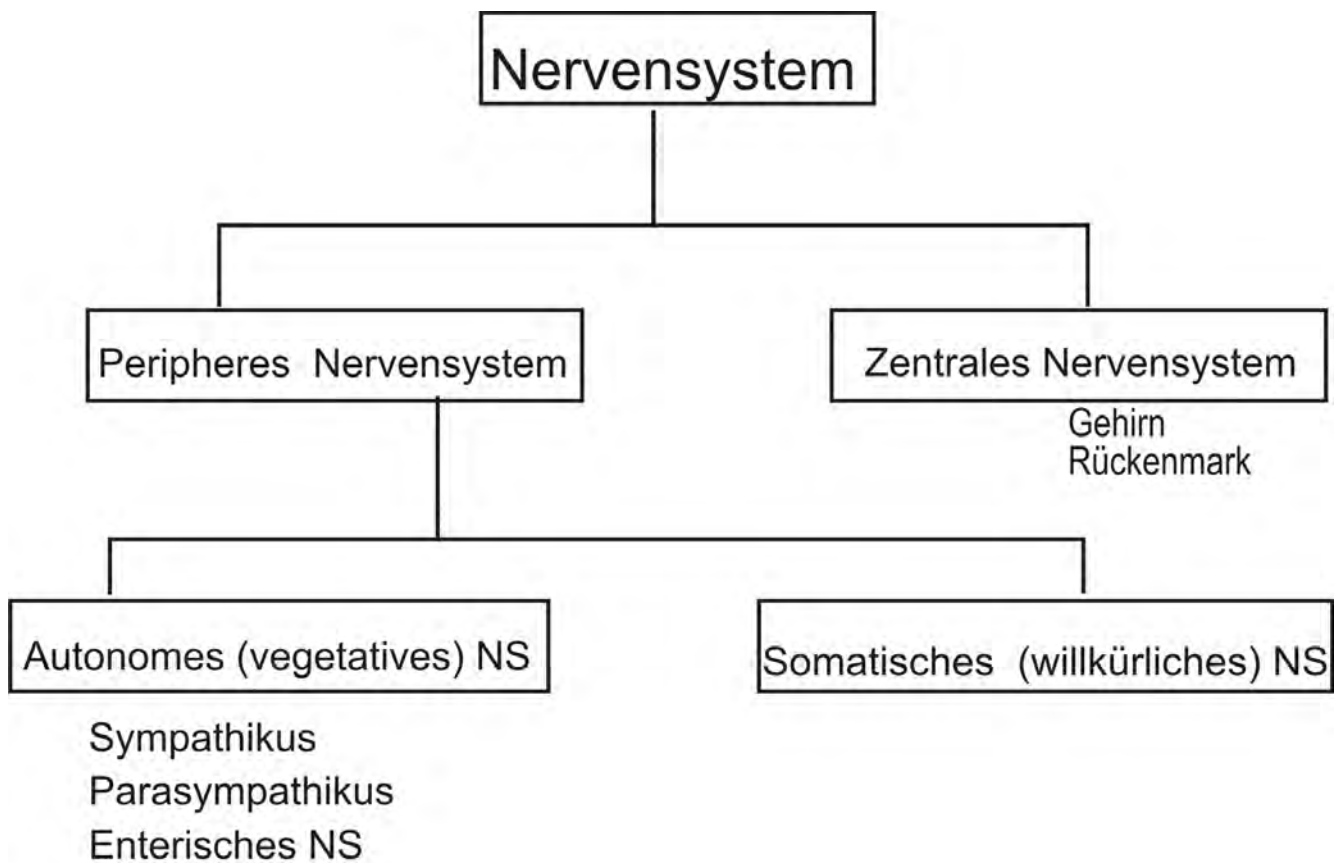
- **P-Glykoprotein (P-gp)**: P-gp-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Dronedaron) erhöhen Plasmakonzentration einiger DOAKs (z.B. Rivaroxaban): erhöhtes Blutungsrisiko.
- NSAID hemmen **renale Transporter** (OAT, MRP) und verstärken dadurch Toxizität von Hoch-Dosis-MTX



BCRP, breast cancer resistance protein, **MRP** multidrug resistance-associated protein, **OAT** organic anion transporter.
aus Mutschler Arzneimittelwirkungen 11. Auflage

Metabolisierung

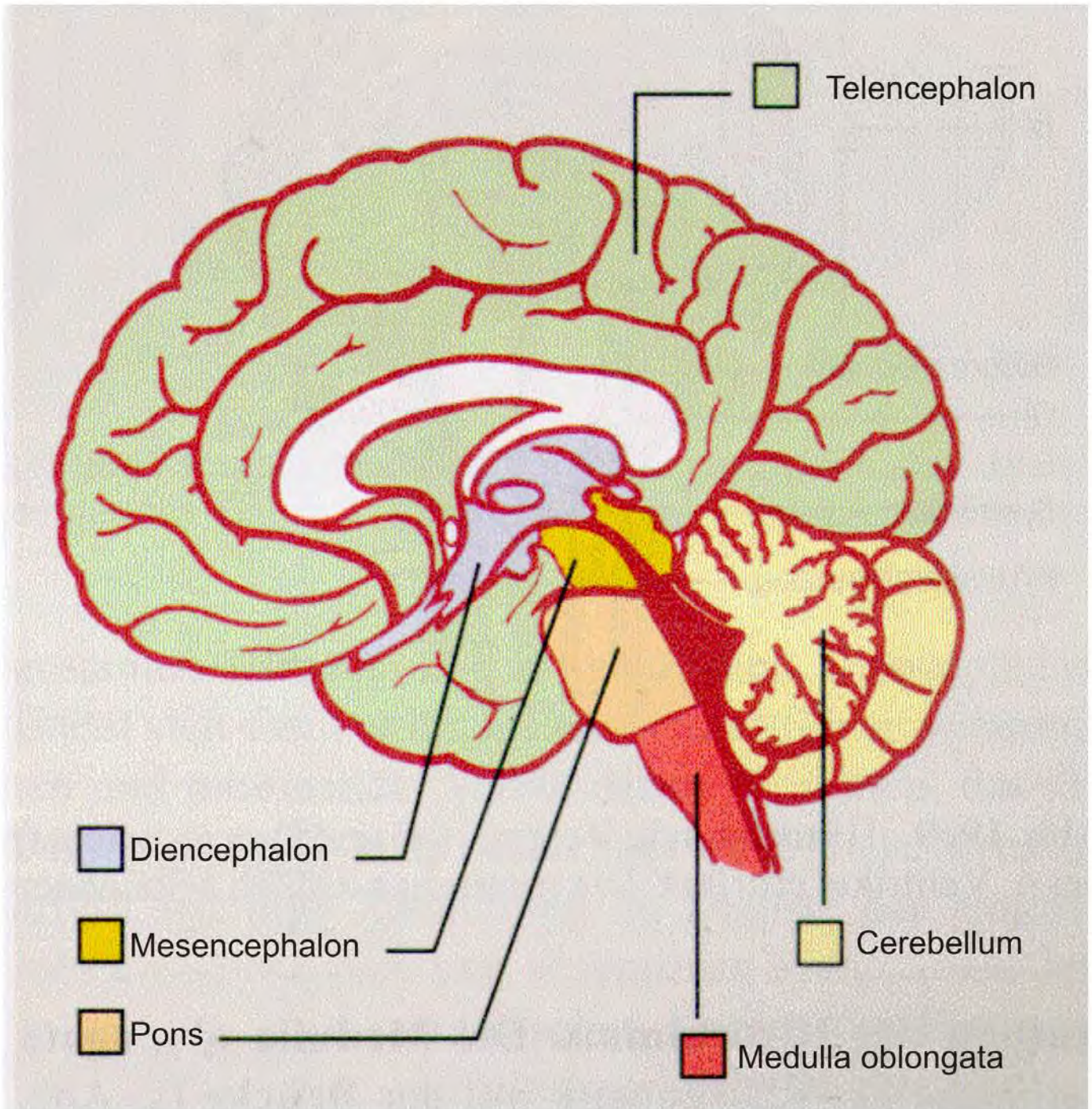
- Enzyminduktoren und CYP Inhibitoren
- therapeutisches „Boostern“ mit CYP-Inhibitoren: z.B. Ritonavir



Im peripheren NS

- Leitungsbahnen von der Peripherie zum ZNS (**afferent**, sensorisch)
- Leitungsbahnen vom ZNS zur Peripherie (**efferent**, motorisch)

Anatomie des Gehirns



Rhombencephalon (Rautenhirn)
 Medulla oblongata (verlängertes Mark)
 Pons (Brücke)
 [Cerebellum (Kleinhirn)]

Mesencephalon (Mittelhirn)

Diencephalon (Zwischenhirn)

Thalamus
 Hypothalamus

Telencephalon (Großhirn)

Hirnstamm

Medulla oblongata
 Pons
 Mesencephalon

Das Autonome Nervensystem

Funktion: Aufrechterhaltung des inneren Gleichgewichts im Organismus.
Steuerung der dem Bewußtsein und dem Willen nicht unterliegenden Funktionen.

- ◆ Kontraktion und Relaxation der glatten Muskulatur
- ◆ Exokrine und endokrine Sekretion
- ◆ Herzschlag
- ◆ Zellstoffwechsel

Sympathikus

Ergotrope Reaktionen = Fähigkeit zur Arbeitsleistung und zur Auseinandersetzung mit der Umwelt.

- ◆ Aktivierung von Herz, Kreislauf, Atmung
- ◆ Mobilisierung von Glykogen
- ◆ Minderung der Tätigkeit des GI-Trakts

Parasympathikus

Trophotrope Reaktionen = Vorgänge, die der Restitution dienen.

- ◆ Tätigkeit der Verdauungsdrüsen, Darmmuskulatur nimmt zu
- ◆ Atmung/Kreislaufleistung nimmt ab

Meisten Organe sind doppelt innerviert (**funktioneller Antagonismus**).

Das Autonome Nervensystem

A.) Steuerungszentren des autonomen Nervensystems

Thalamus

- ◆ Wichtigstes übergeordnetes Zentrum des autonomen Nervensystems
- ◆ Regelzentren für Blutdruck-, Atmungs-, Thermo-, Osmoregulation
- ◆ Koordination von hormonaler und nervaler Kontrolle vegetativer Funktionen

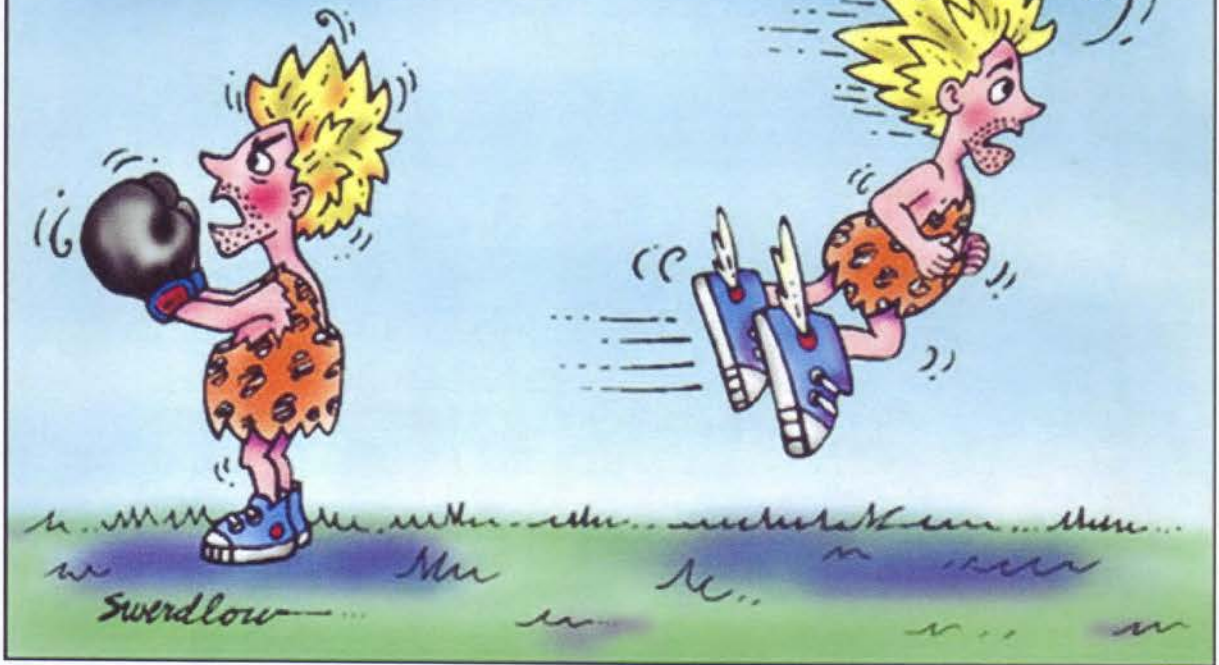
Limbisches System

Medulla oblongata: Reflexzentren. Input (Ist-Werte) von Chemo-, Druck- und Dehnungsrezeptoren über afferente Bahnen. Abgleich mit Soll-Werten und Output an innere Organe über efferente Bahnen.

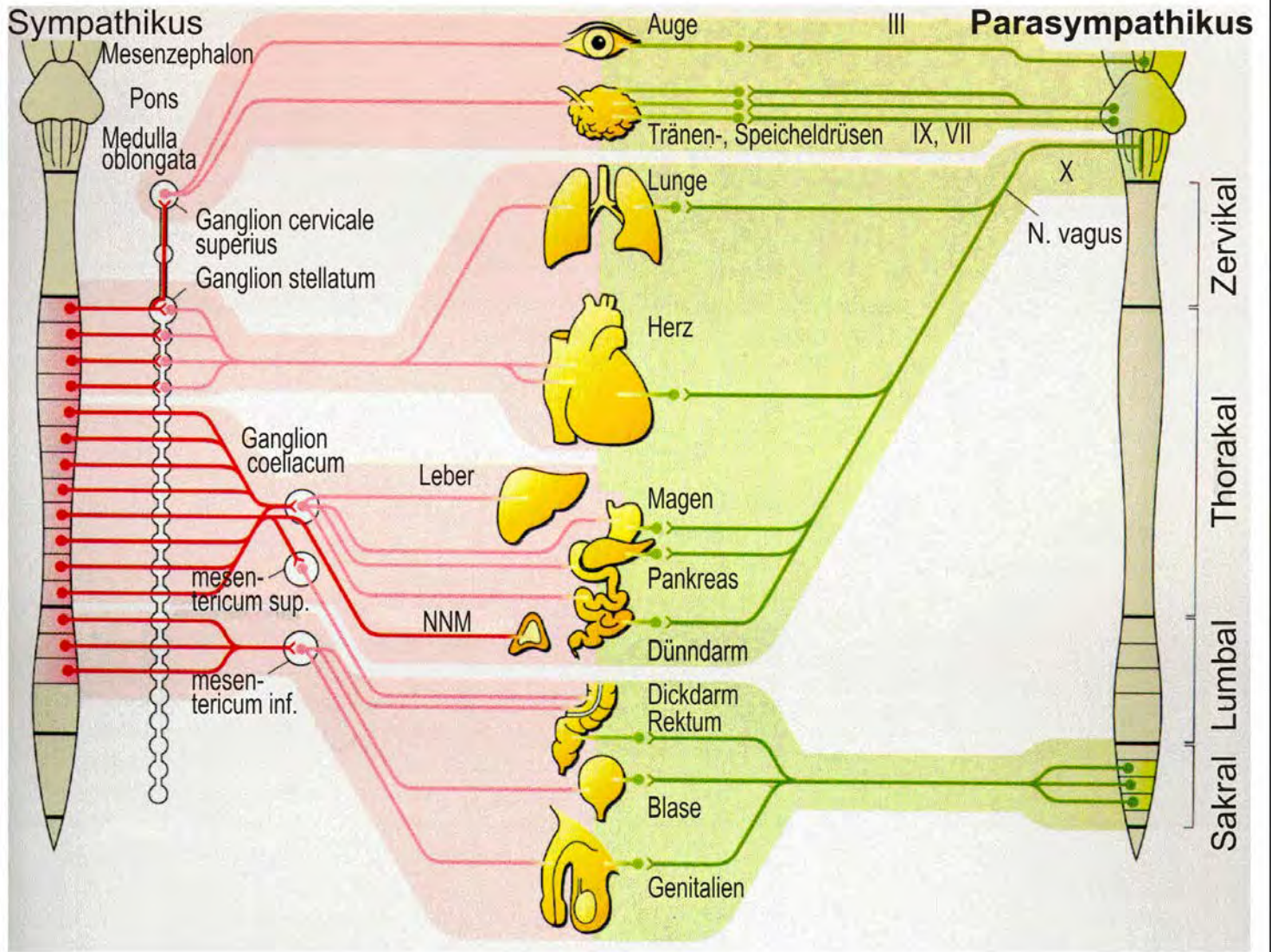
B.) Efferentes vegetatives System

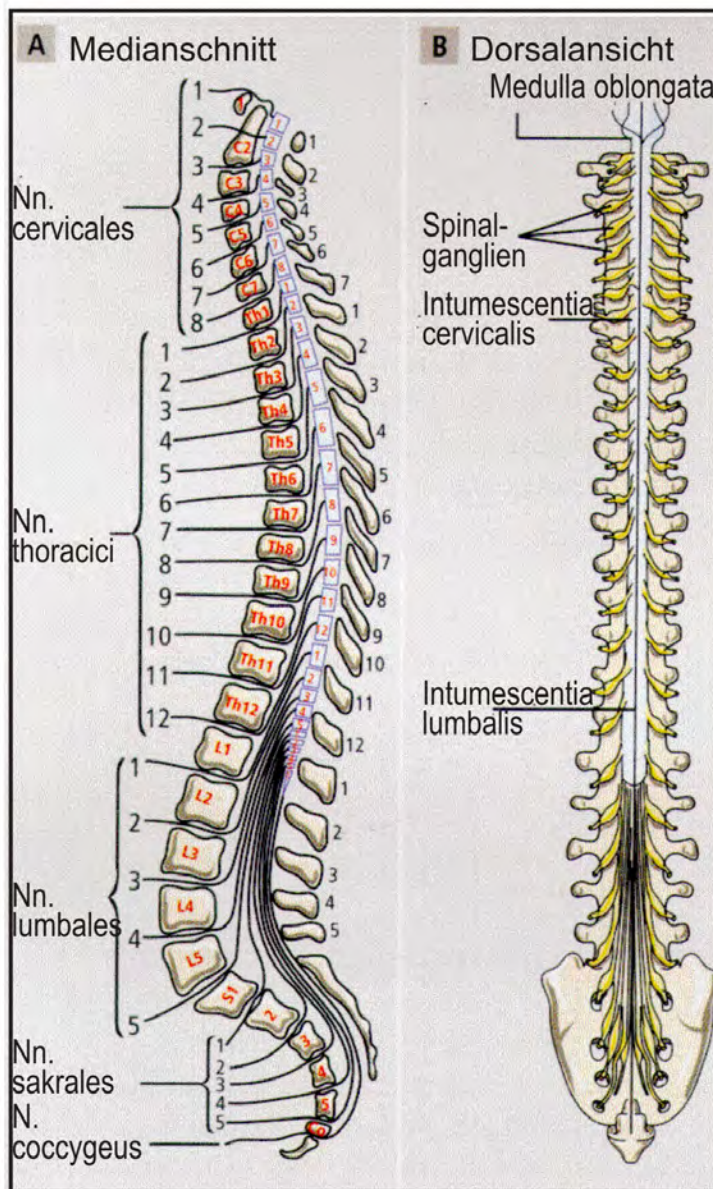
- ◆ besteht bei Sympathikus und Parasympathikus aus jeweils zwei Neuronen
- ◆ Erstes Neuron (präganglionäres N.) leitet Information vom ZNS zu vegetativem Ganglion
- ◆ Zweites Neuron (postganglionäres N.) leitet Information vom Ganglion zum Erfolgsorgan.

FIGHT -or- FLIGHT

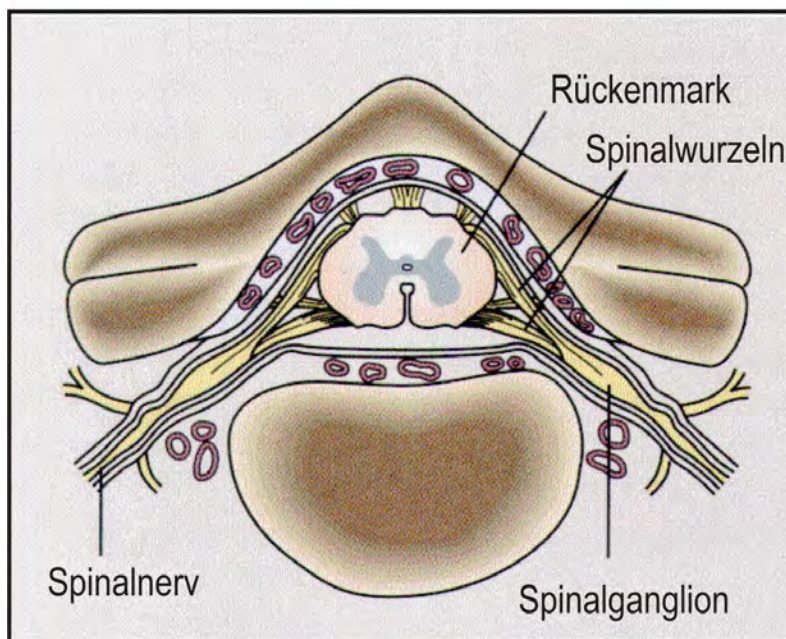


Das Autonome Nervensystem



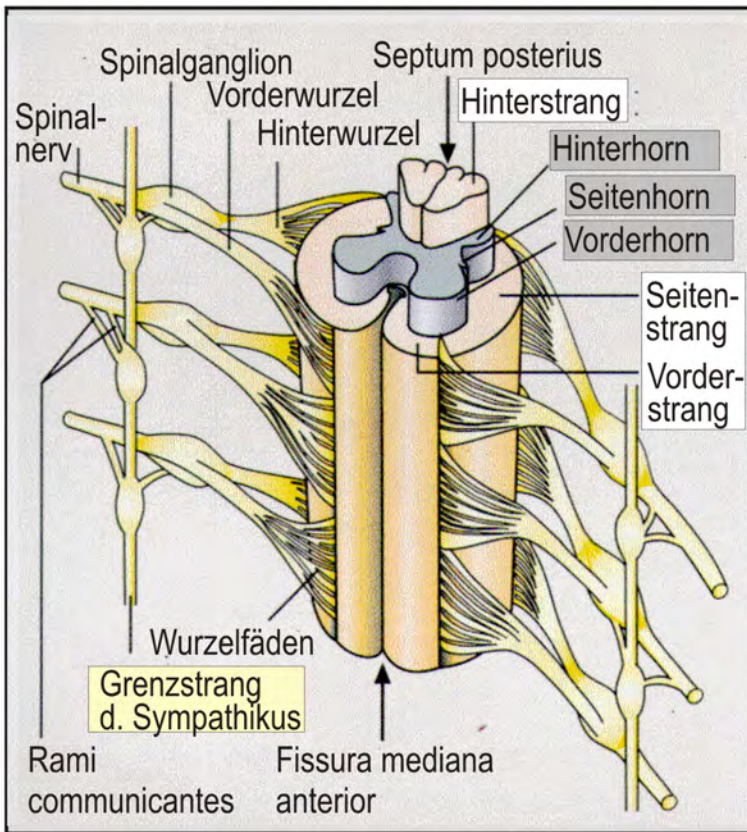


Rückenmark und Wirbelsäule



Lage des Rückenmarks im Wirbelkanal
(Querschnitt in Höhe der Zwischenwirbellöcher)

Rückenmark und ganglionäre Verschaltung des Sympathikus

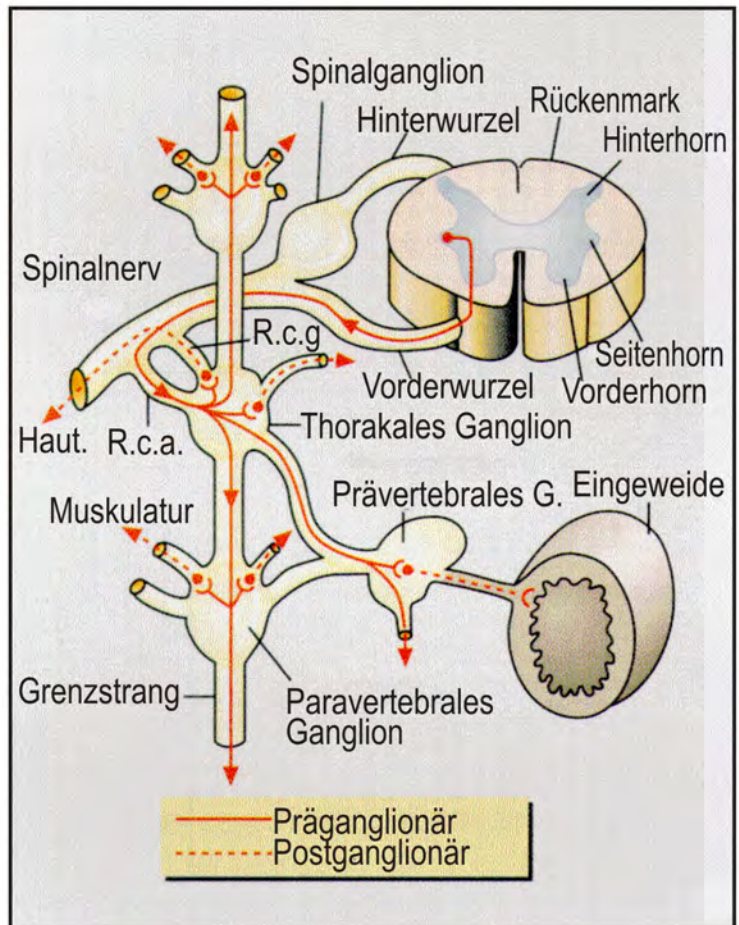
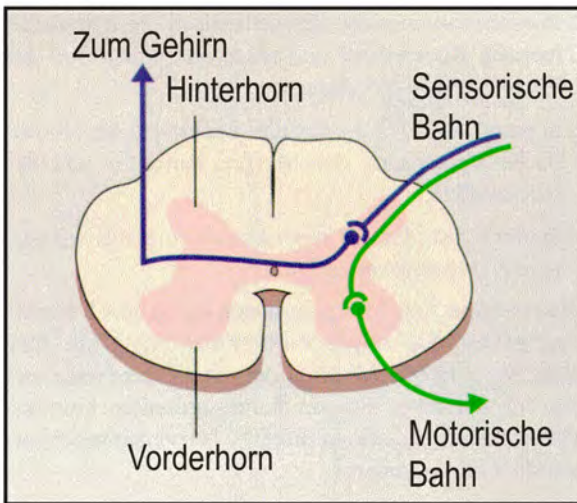


Substantia grisea, Zellkörper

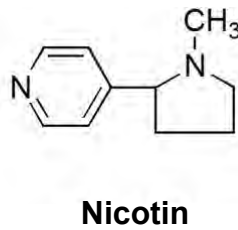
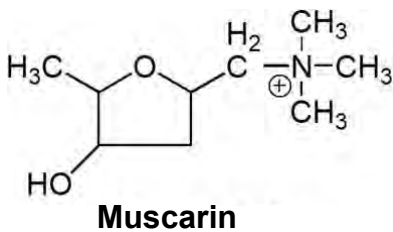
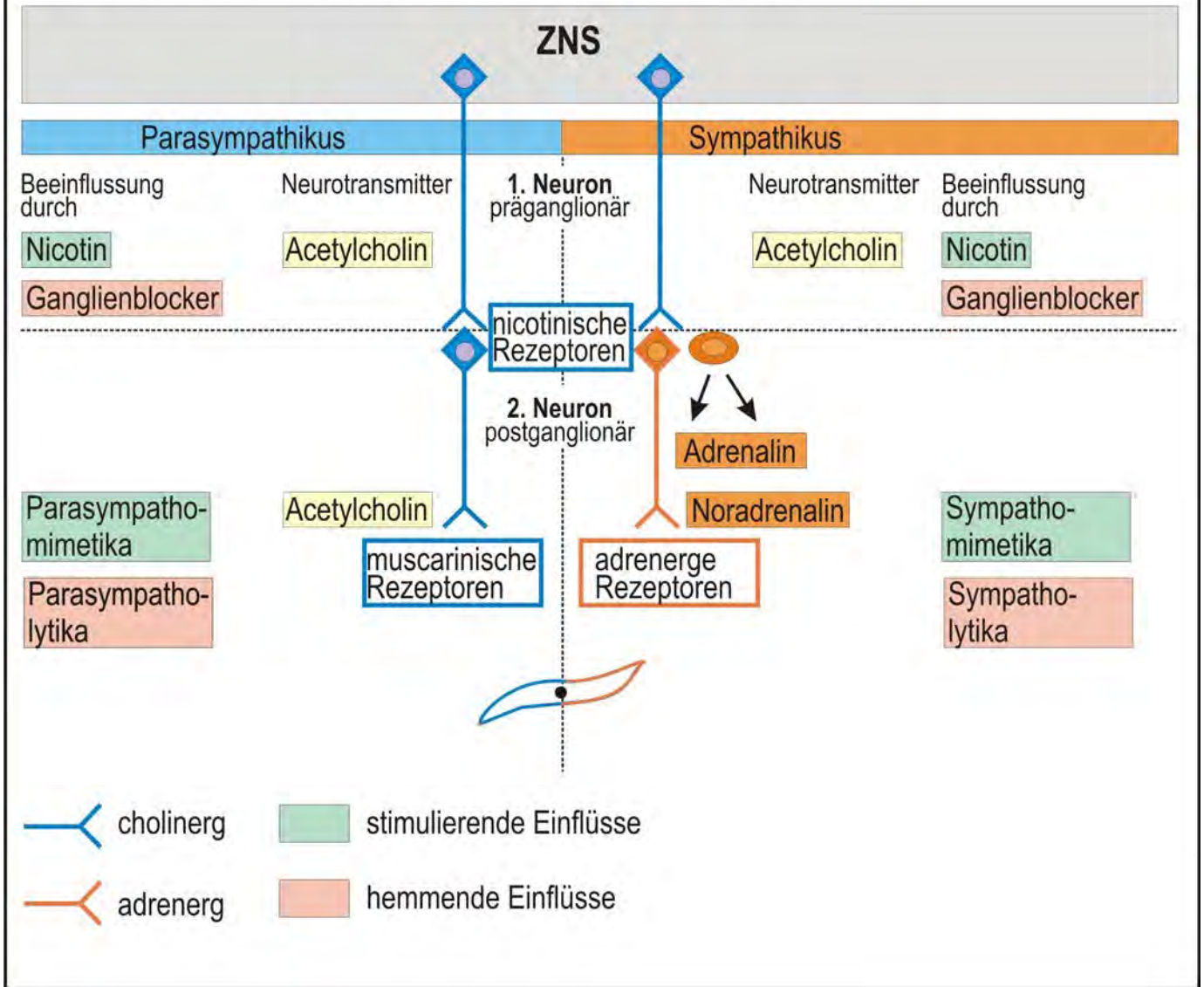
Substantia alba, Axone

Spinalnerv teilt sich in

- 1.) **Hinterer Ast** (versorgt sensible wirbelsäulennahe Rückenhaut, versorgt motorisch Teil der Wirbelsäulenmuskulatur)
- 2.) **Vorderer Ast** (sensible u. motorische Versorgung des übrigen Rumpfes u. der Gliedmaßen)
- 3.) **Verbindender Ast** (R. communicans) verbindet Sympathikus mit somatischen NS
- 4.) **Ast zu Rückenmarkshäuten**



Überträgerstoffe im autonomen Nervensystem



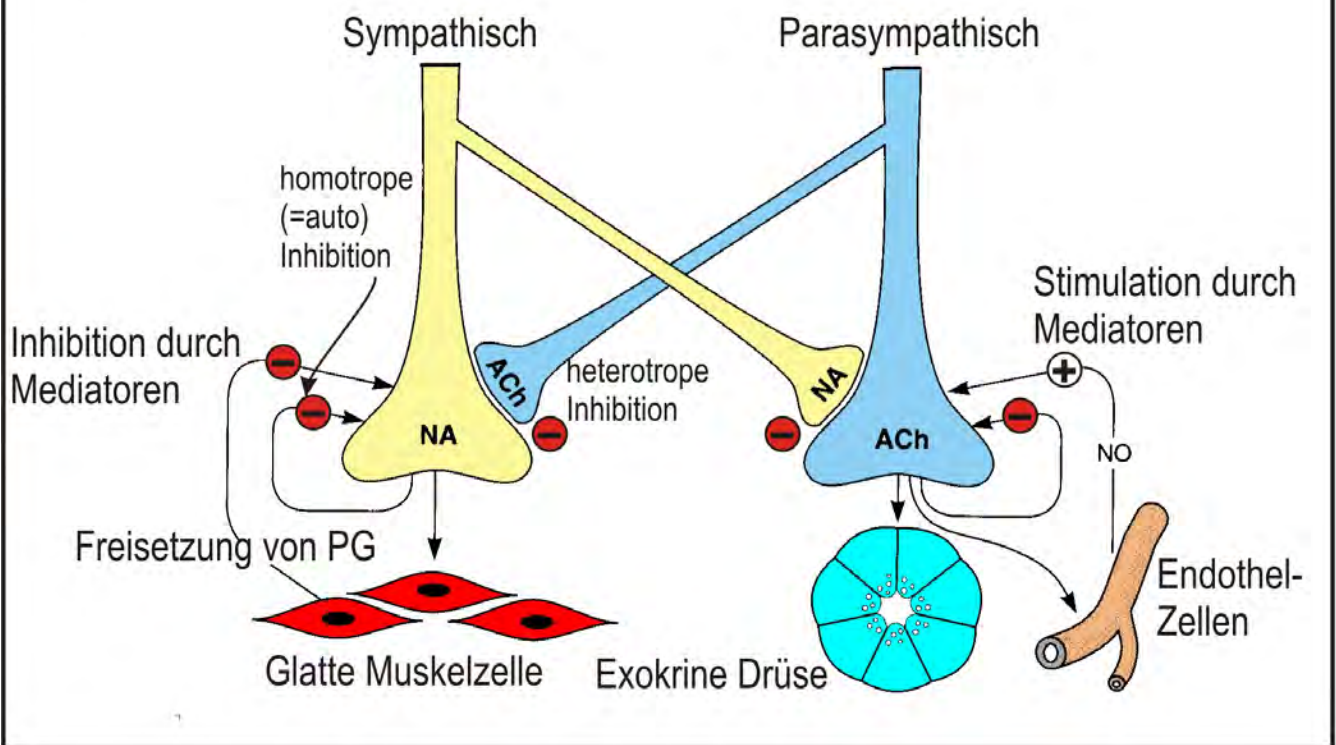
Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus (Beispiele)

Organ	Sympathikus	Adrenerger Rezeptortyp	Parasympathikus	Cholinerges Rezeptortyp
Herz Sinusknoten Vorhof AV-Knoten Ventrikel	Herzfrequenz↑ Kontraktilität↑ Überleitung↑ Kontraktilität↑	β_1 β_1 β_1 β_1	Herzfrequenz↓ Kontraktilität↓ Überleitung↓ \emptyset	M_2 M_2 M_2 M_2
Blutgefäße Arterien Koronar Skelettmuskel Übrige Arterien Venen	Dilatation Dilatation Konstriktion Konstriktion	β_2 β_2 α_1 α_1	\emptyset \emptyset \emptyset \emptyset	
Lunge Bronchialmuskulatur Bronchialdrüsen	Relaxation \emptyset	β_2	Kontraktion Sekretion↑	M_3 M_3
Speicheldrüsen	Wenig zäher Speichel	α_1	viel dünnflüssiger Speichel	M_3
Magen-Darm-Trakt Glatter Muskel Sphinkteren Drüsen	Motilität↓ Kontraktion \emptyset	α_2, β_2 α_1	Motilität↑ Dilatation Sekretion↑ HCl-Sekretion↑	M_3 M_3 M_3 M_1, M_3
Uterus Schwanger Nicht-Schwanger	Kontraktion Relaxation Relaxation	α_1 β_2 β_2	Variabel (Zyklus)	
Auge M. dilatator pup. M. spincter pup. Ziliarmuskel Tränendrüsen	Mydriasis \emptyset \emptyset \emptyset	α_1	\emptyset Miosis Nahakkommodation Sekretion↑	M_3 M_3 M_3
Leber	Glykogenolyse	$\alpha_1, \beta_{2(3)}$	\emptyset	
Reninsekretion	Steigerung	β_1	\emptyset	

Anmerkungen

- 1.) Nur die wichtigsten Rezeptorentypen und die dominierende Reaktion sind jeweils aufgeführt
- 2.) \emptyset , kein oder nur sehr schwach ausgeprägter Effekt.

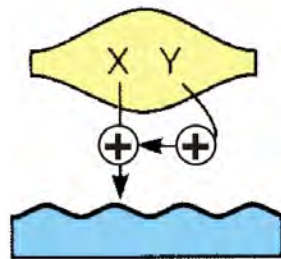
Präsynaptische Regulation der Freisetzung von Neurotransmittern



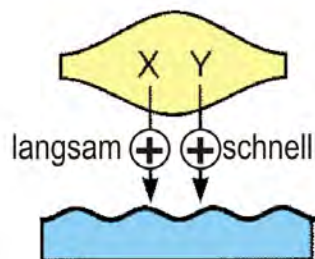
Ko-Transmission - Postsynaptische Modulation

Beispiele

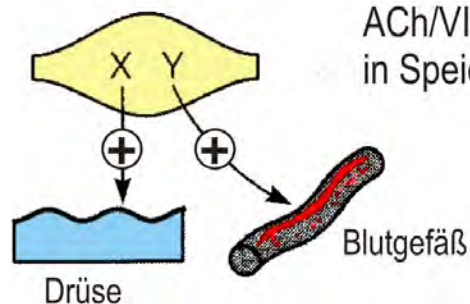
Noradrenalin/NPY
in Blutgefäßen



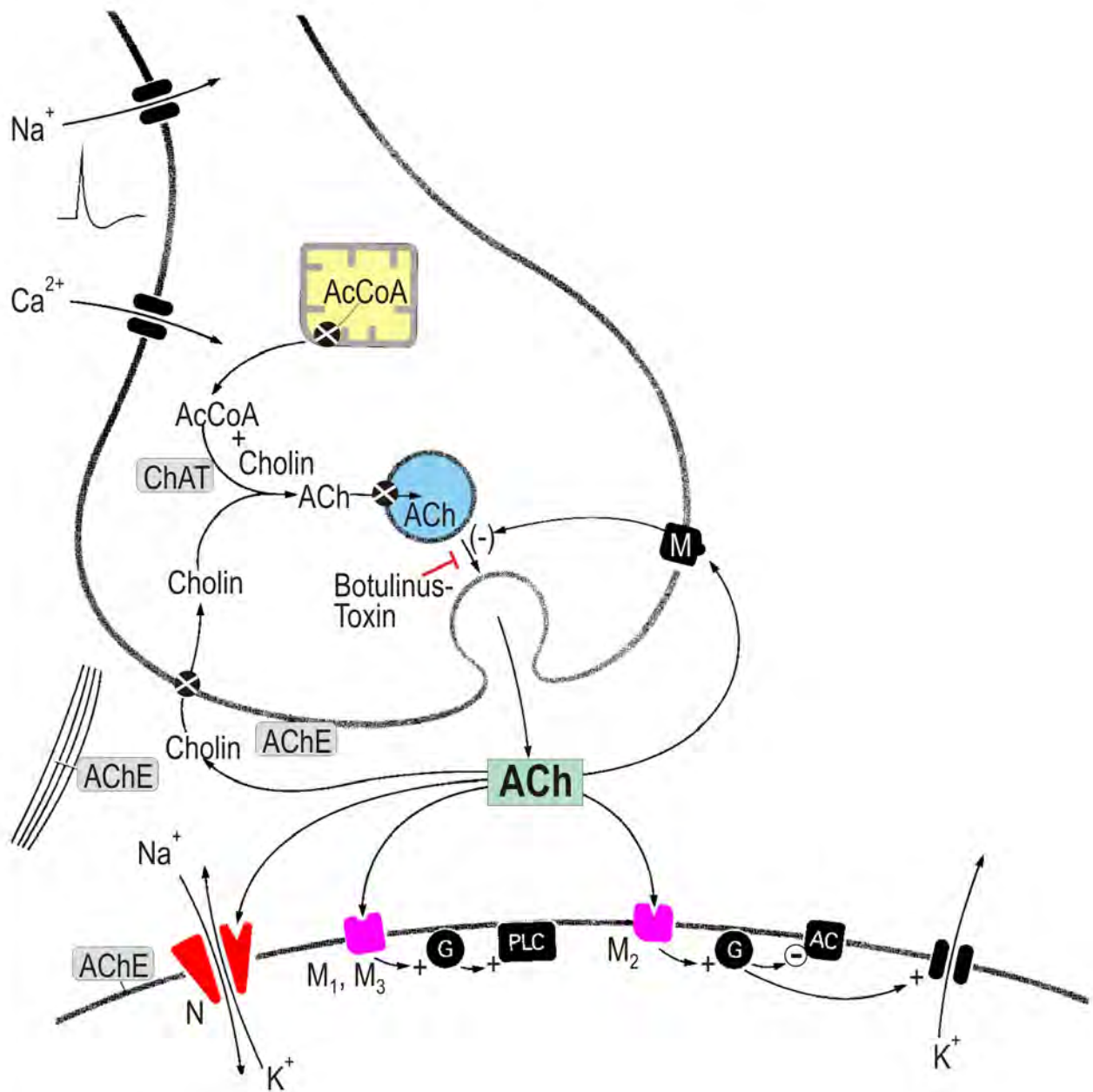
Noradrenalin/ATP
in Blutgefäßen



ACh/VIP
in Speicheldrüse



Synaptische Übertragung durch Acetylcholin

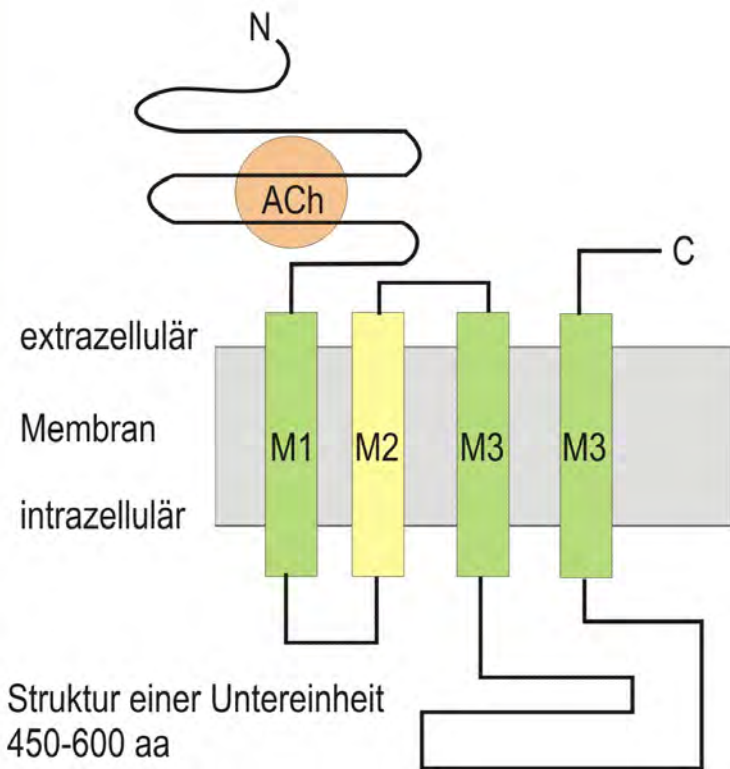
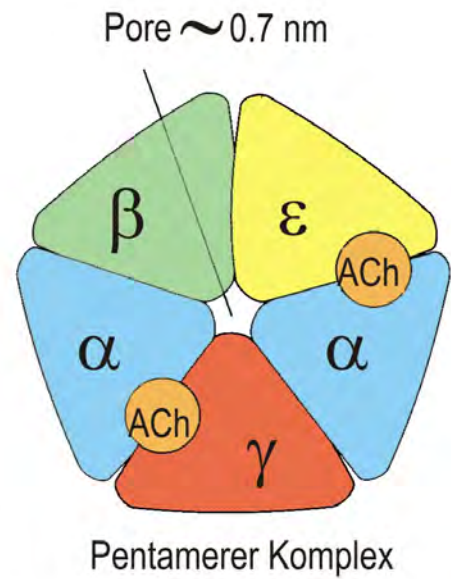
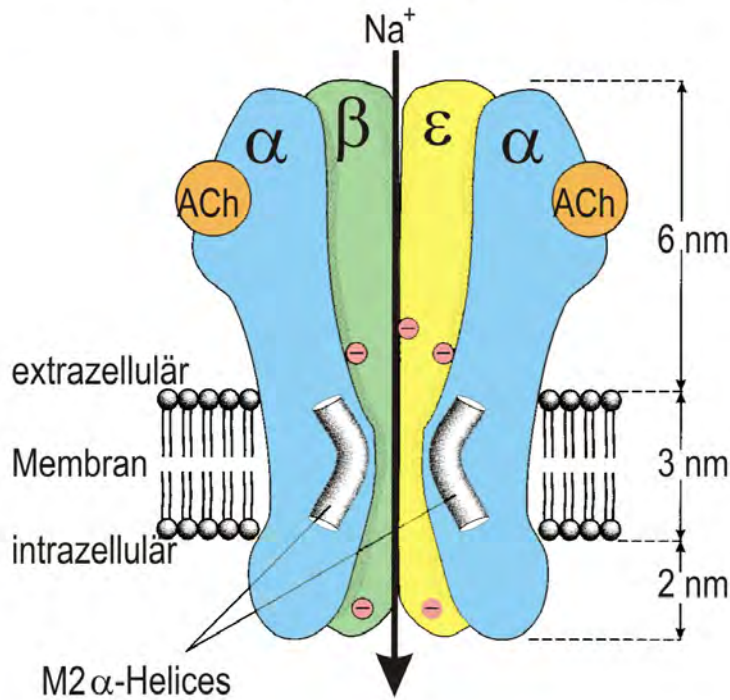


REZEPTORENTYPEN

nACh-R Muskeltyp, motorische Endplatte
Neuronaler Typ, autonome Ganglien, ZNS

mACh-R M_1 , ZNS, Ganglien
 M_2 , Herzvorhof, Herzleitungssystem, Neurone
 M_3 , Exokrine Drüsen, glatter Muskel, Gefäßendothel
 M_4, M_5

Struktur des nikotinischen Acetylcholinrezeptors



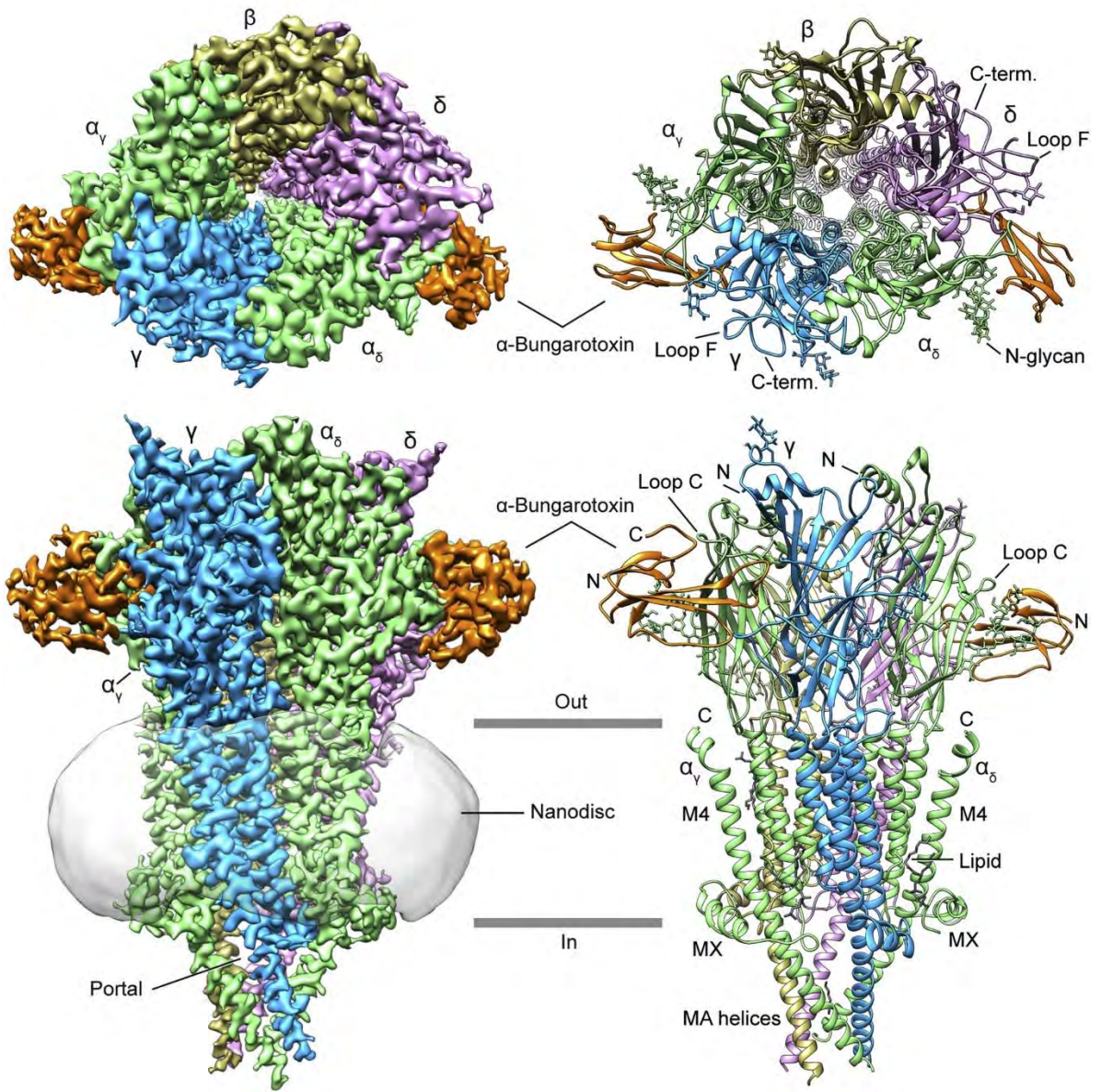
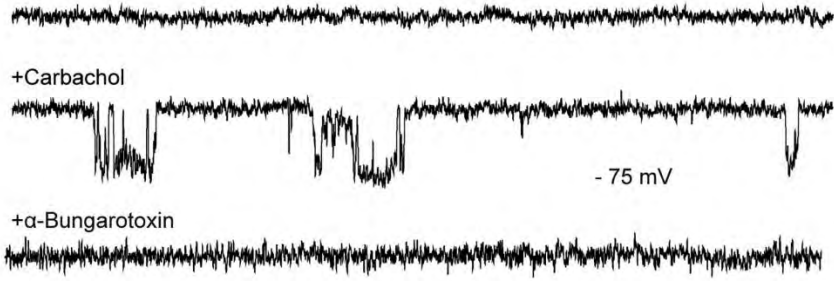
Diversität: **Muskel:** ααβγε
 9α **Neuronal:** sehr viele
 4β Subtypen aus α/β
 γ, δ, ε

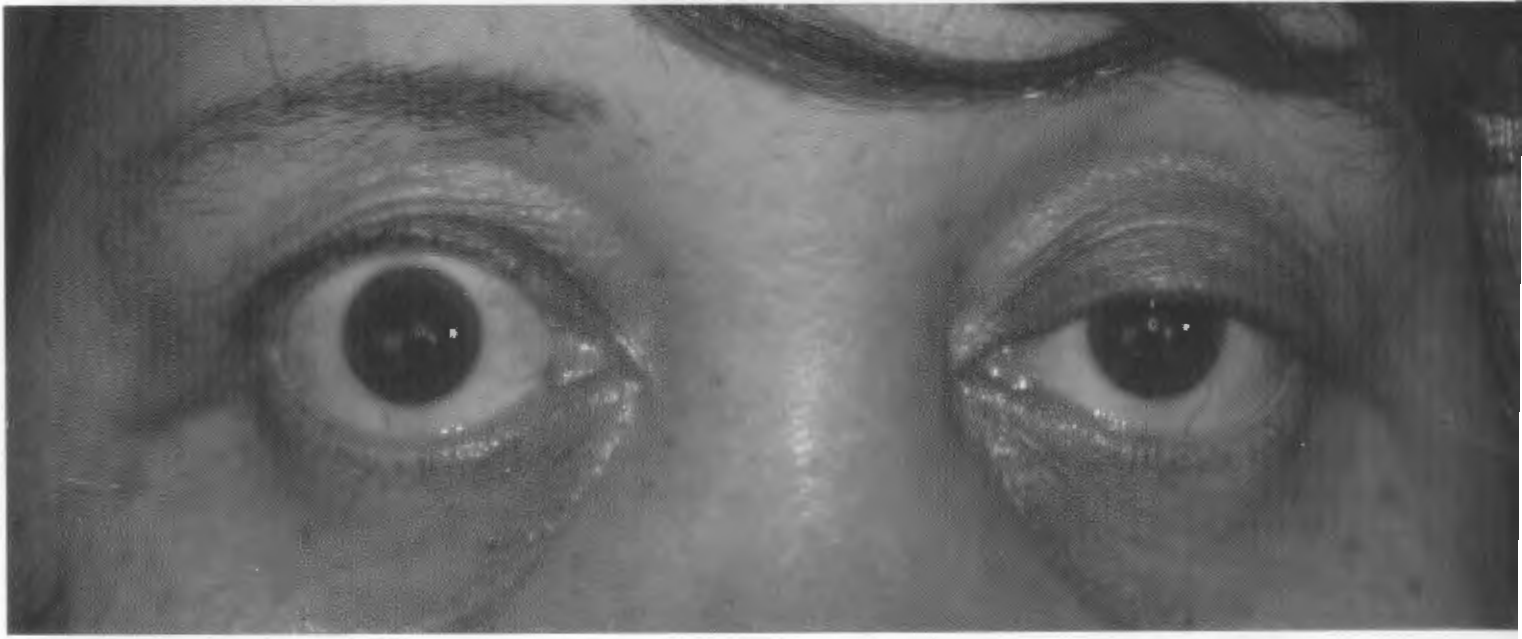
Zur gleichen Klasse zählen:

5HT₃-Kanal
 GABA_A
 GABA_C
 Glycin-Rezeptor



Bungarus multicinctus

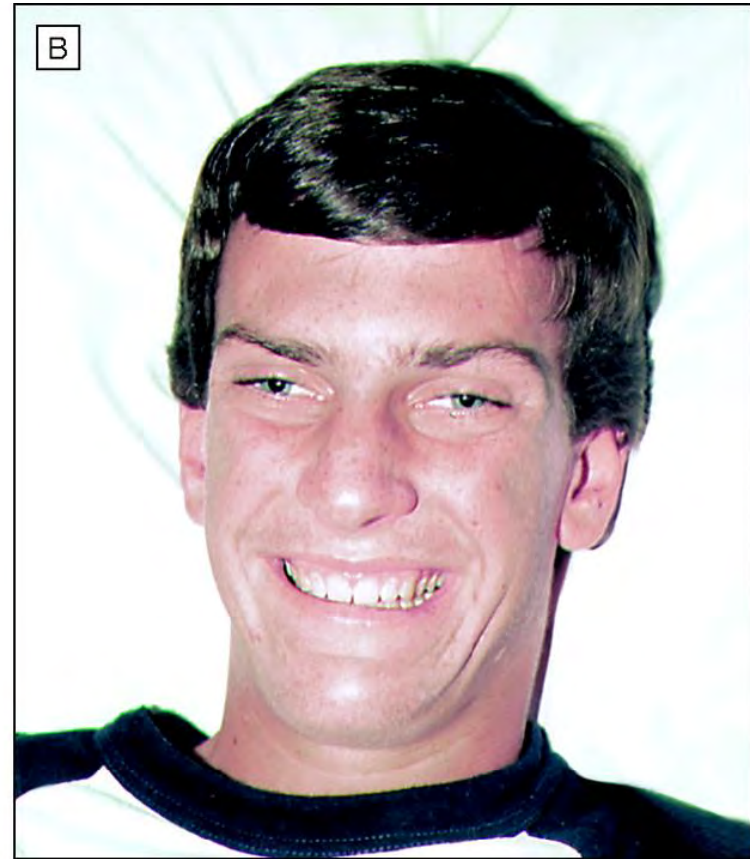
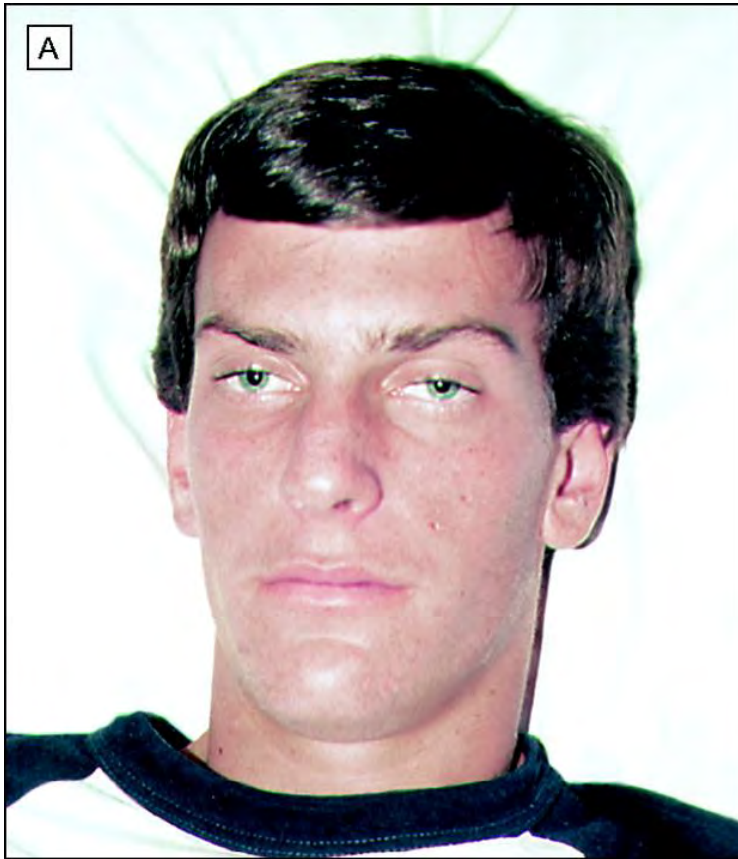




Myasthenia Gravis:

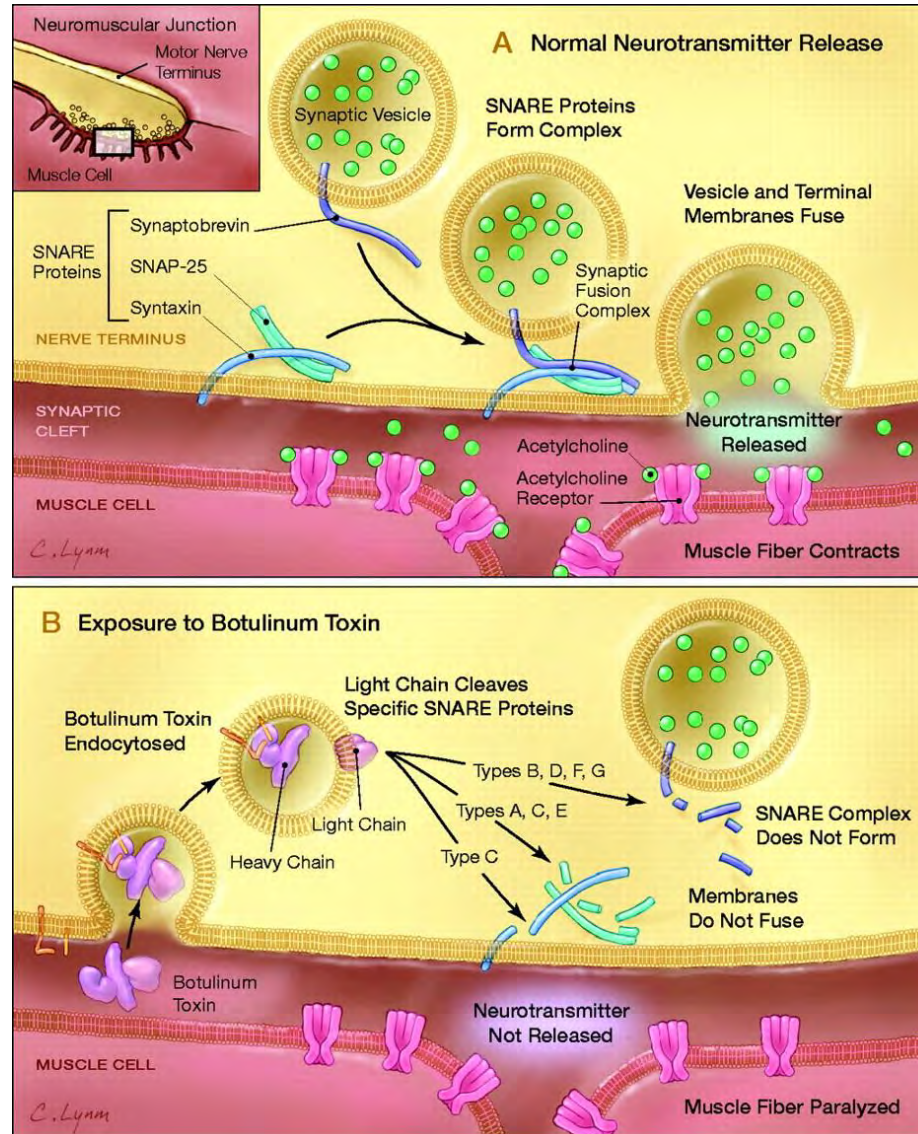
Inhibitorische Autoantikörper gegen muskulären nAChR

Seventeen-Year-Old Patient With Mild Botulism



Arnon, S. S. et al. JAMA 2001;285:1059-1070.

Mechanism of Action of Botulinum Toxin

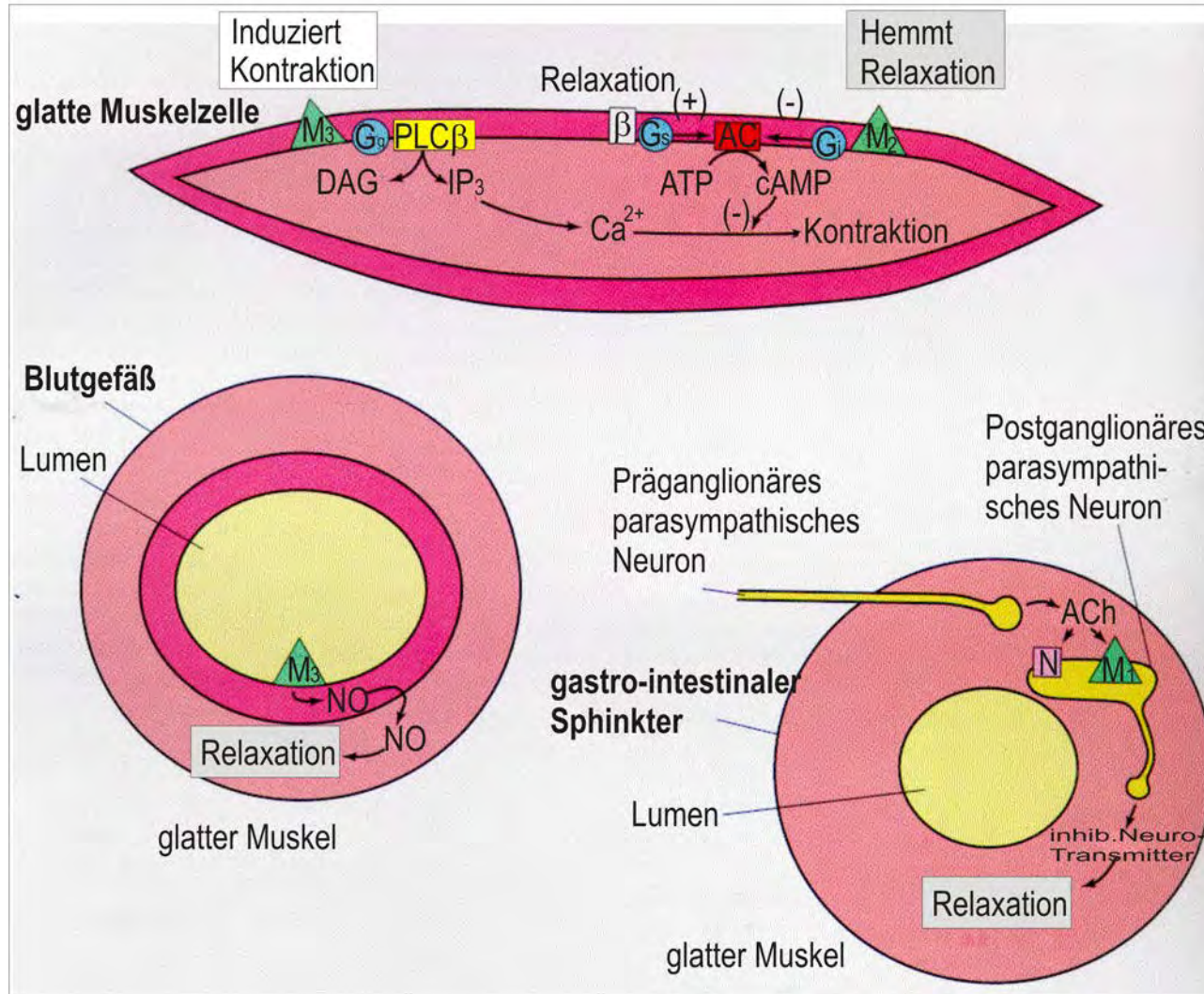


Arnon, S. S. et al. JAMA 2001;285:1059-1070.

Indikationen für Botulinumtoxin A

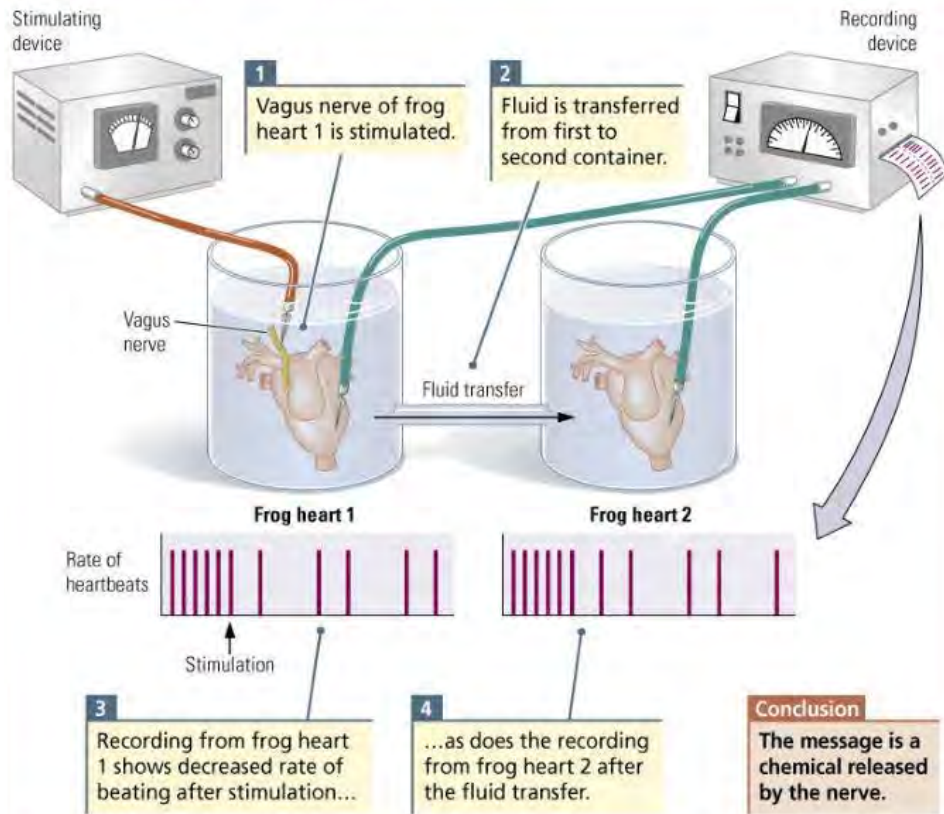
- Dystonien (z.B. zervikal, pharyngeal,...)
- Periphere Dyskinesie (z.B. Spasmus hemifacialis)
- Spastik (z.B. nach Schlaganfall)
- Chronische Migräne
- Tremor
- Vermehrte Tränensekretion, Hyperhidrose
- Kosmetische Anwendungen
- -----

Effekte von ACh am glatten Muskel



Henry Dale: Acetylcholin aus Pilzen isoliert (1914)

Otto Loewi: Vagusstoff (1921) - Prinzip der Chemischen Neurotransmission



adapted from:

<https://www.slideserve.com/naiwa/neural-communication>

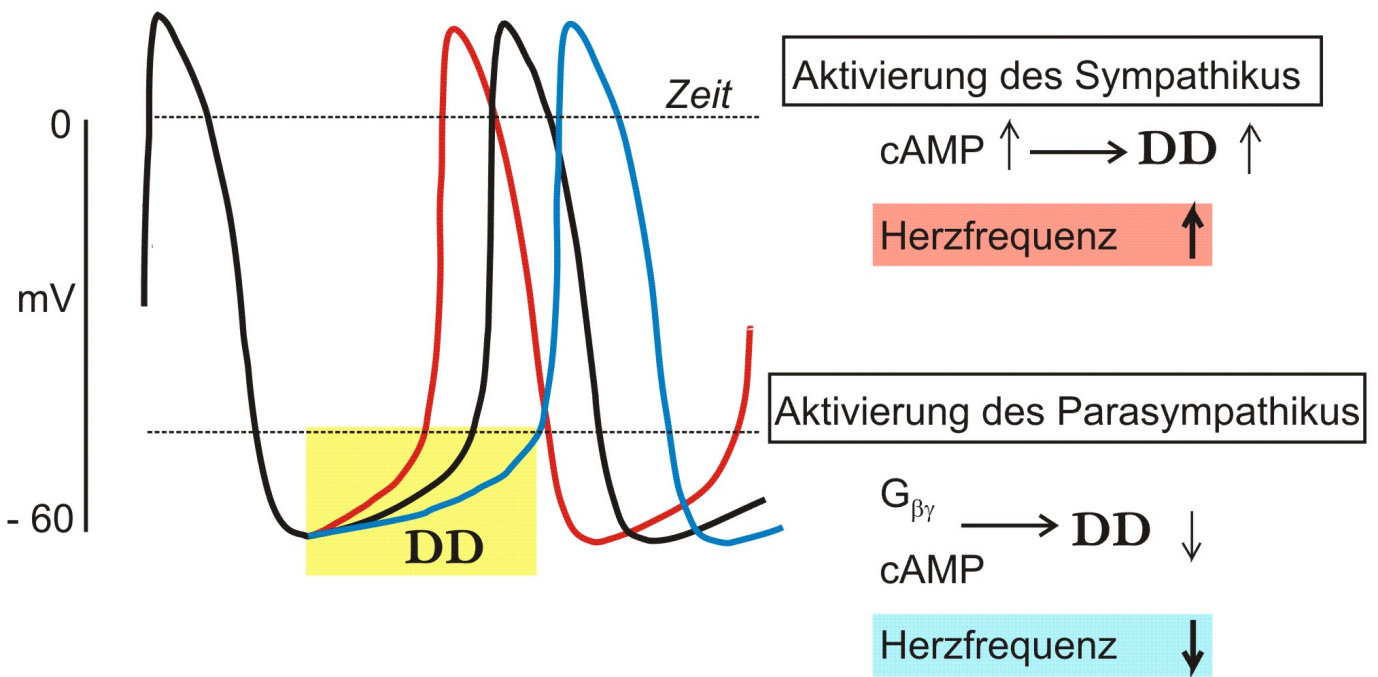
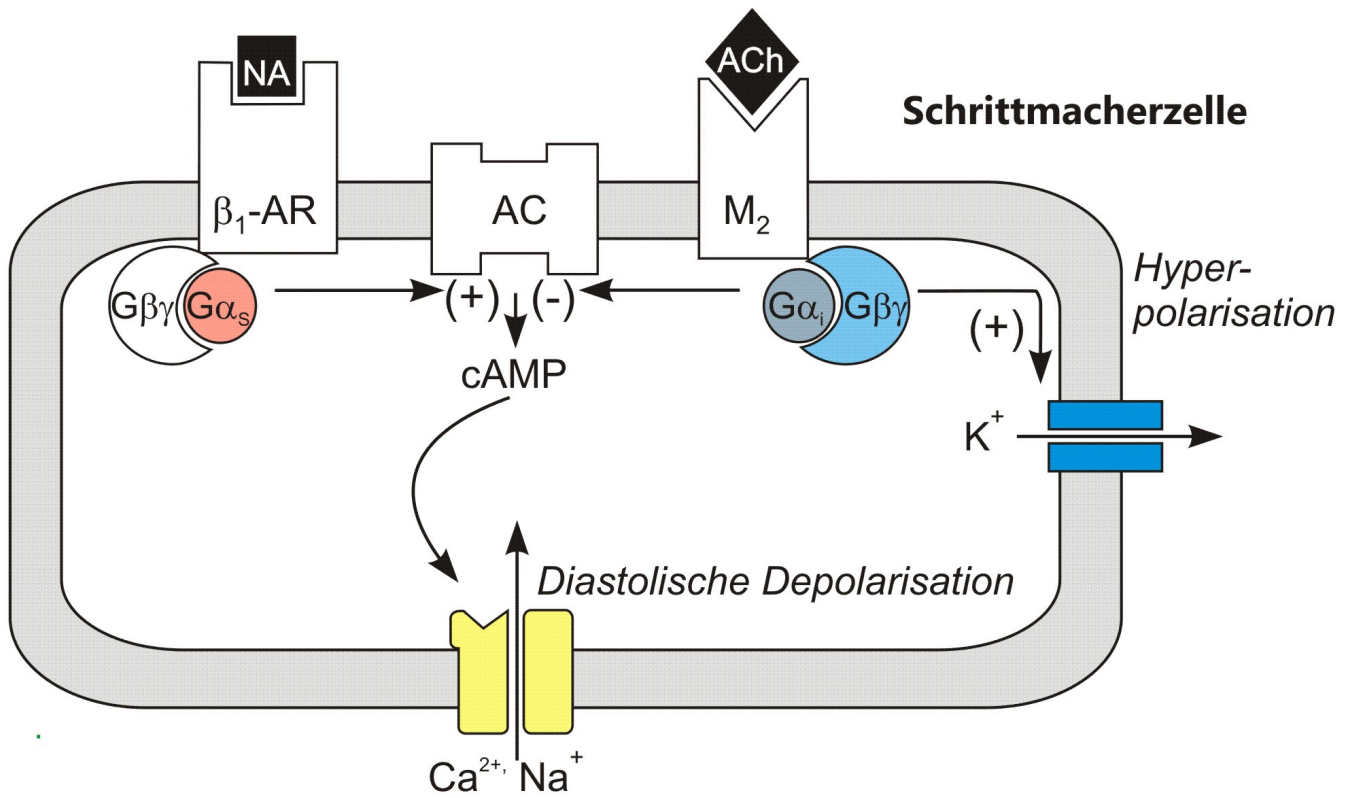


A drug is a substance which, if injected into a rabbit, produces a paper.

— *Otto Loewi* —

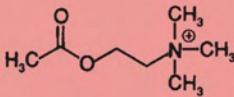
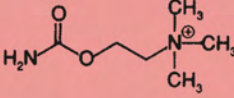
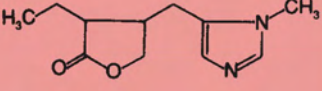
AZ QUOTES

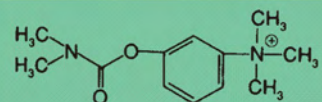
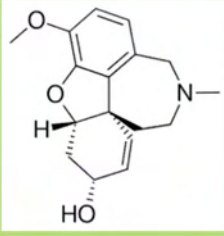
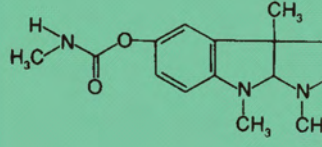
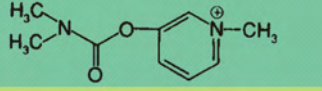
Regulation der Herzfrequenz durch Sympathikus und Parasympathikus

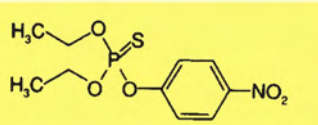
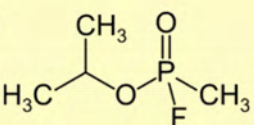
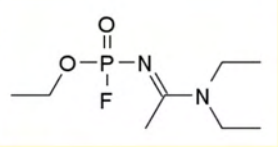


Am Parasympathikus angreifende Pharmaka

- 1. Muskarinrezeptor-Agonisten** (Direkte Parasympathomimetika). z.B. Carbachol, Pilocarpin
- 2. Cholinesterase-Hemmstoffe** (Indirekte Parasympathomimetika). Reversible oder Irreversible Hemmstoffe
- 3. Muskarinrezeptor-Antagonisten** (Parasympatholytika).
Leitsubstanz: Atropin

Muskarinrezeptor-Agonisten		Rezeptor-Spezifität		Hydrolyse durch AChE
		M-Rez.	N-Rez.	
Acetylcholin		+++	+++	+++
Carbachol		++	+++	---
Pilocarpin		++	---	---

reversible AChE-Hemmstoffe			
Neostigmin		Galantamin	
Physostigmin			
Pyridostigmin			

irreversible AChE-Hemmstoffe					
Parathion		Sarin		A-234	

Therapeutische Verwendung von Parasympathomimetika

1. Carbachol, Bethanechol

systemisch: Postoperative Darm- und Blasenatonie

Wirkung ist qualitativ wie bei Acetylcholin, aber länger anhaltend

NW: siehe Acetylcholinwirkungen (*Antidot:* Atropin i.v.)

Kontraindikation: Herzinsuffizienz, Asthma bronchiale

2. Pilocarpin (Alkaloid aus *Pilocarpus pennatifolius*

(Jaborandiblätter)); Carbachol

lokale Anwendung am Auge: Senkung des Augeninnendruckes bei Glaukom („grüner Star“).

Dauerkontraktion des *M. sphincter pupillae* u. *M. ciliaris*

→Verengung der Pupille (Miosis)

→Erweiterung der Abflußwege des Kammerwassers

NW: Akkommodation auf Nahpunkt (vorübergehende Sehstörung im Sinne einer Kurzsichtigkeit)

Systemische Wirkungen

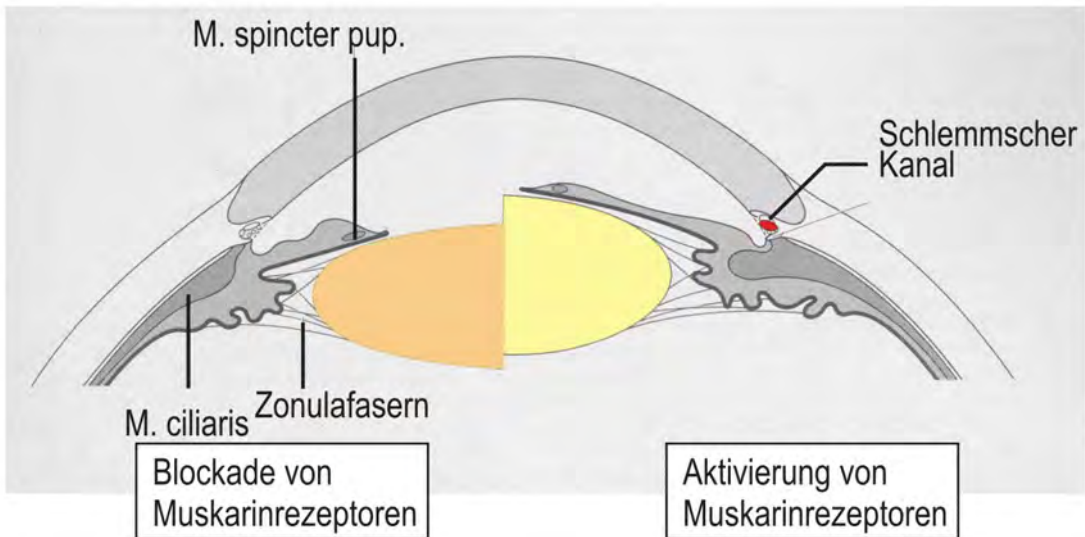
Akuter Glaukomanfall: rotes Auge, weite und lichtstarre Pupille, Schmerzen, Übelkeit u. Erbrechen

Notfall: rasche medikamentöse Senkung des intraokularen Druckes

- Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid)

- Osmotherapie: Reduzierung des Glaskörpervolumens durch Wasserentzug in den intravasalen Raum: Mannitol i.v.

- Pilocarpin als Augentropfen

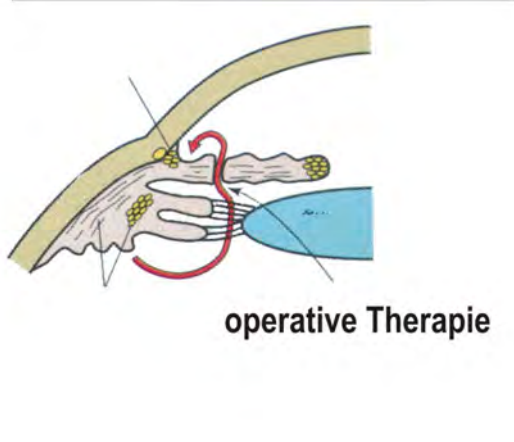
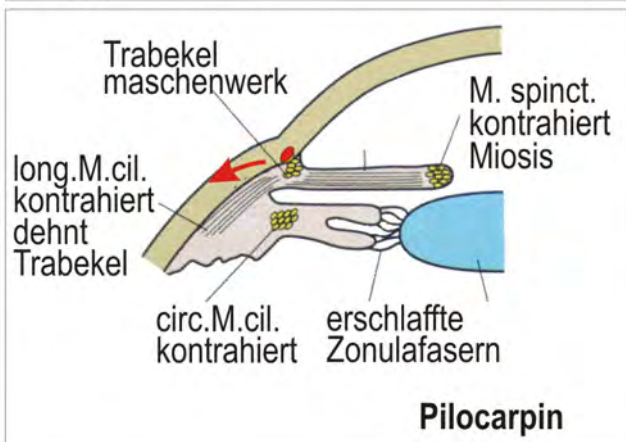
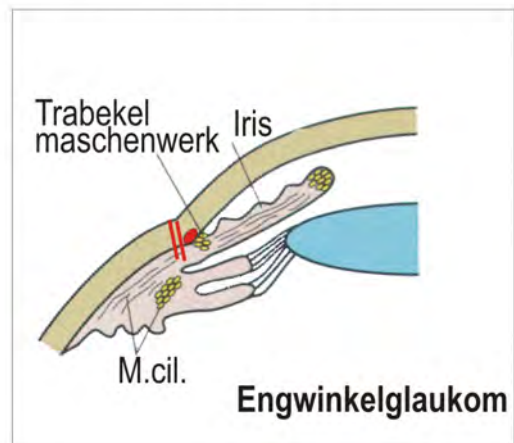
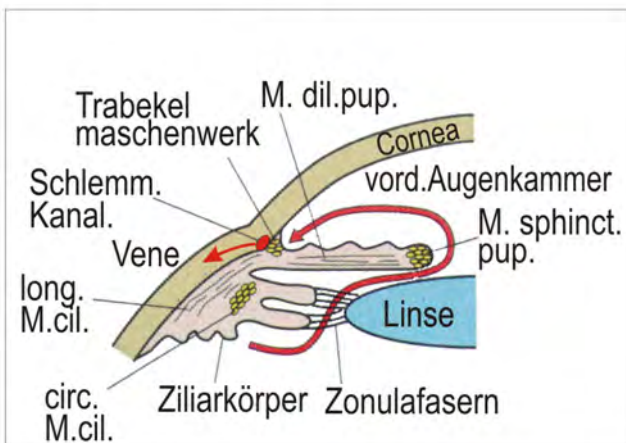


Erschlaffung d. M. spincter pup.
Vergrößerung der Pupille (Mydriasis)

Kontraktion d. M. spincter pup.
Verkleinerung der Pupille (Miosis)

Erschlaffung d. M. ciliaris
Fernakkommodation
Erschwerter Abfluß
d. Kammerwassers

Kontraktion d. M. ciliaris
Nahakkommodation
Erleichterter Abfluß
d. Kammerwassers



Cholinesterase-Hemmstoffe

- ◆ *Acetylcholinesterase* (AChE): synaptisches Enzym
- ◆ *Butyrylcholinesterase* (Pseudocholinesterase): in vielen Geweben und im Plasma. Spaltet Butyrylcholin schneller als ACh. Breites Substrat-Spektrum (siehe Spaltung von Suxamethonium; Polymorphismus). Unbekannte Funktion
- ◆ beide Enzyme kommen vor als *lösliche* Form und an *extrazelluläre* Matrix gebunden.

- ◆ Serin-Hydrolase; Umsatzrate > 10.000 Moleküle pro Sekunde

Einteilung der AChE-Hemmstoffe

- ◆ reversible Hemmstoffe
 - nicht-veresternde Hemmer*: z.B. Tacrin, Galantamin, Edrophonium
 - Carbaminsäureester*: Neostigmin, Pyridostigmin, Physostigmin
- ◆ irreversible (phosphorylierende) Hemmstoffe: Fluostigmin, Parathion, „Kampfstoffe“ wie Sarin.

Wirkungen

1. An parasympathischen Synapsen: muskarinartige Wirkung
 - Erhöhte Sekretion von Speichel, Bronchialschleim, Magensaft
 - Erhöhte Peristaltik im GI
 - Bronchokonstriktion
 - Bradykardie und Hypotension
 - Miosis, Nahakkommodation, Senkung des intraokulären Druckes

2. (in höheren Dosen). An vegetativen Ganglien und motorischer Endplatte:
nikotinartige Wirkung

- Muskelsteife, besonders in Nacken u. Gesicht
- Tremor, Muskelzuckungen, tonisch-klonische Krämpfe, Lähmung

3. ZNS: Organophosphate, Physostigmin, Tacrin

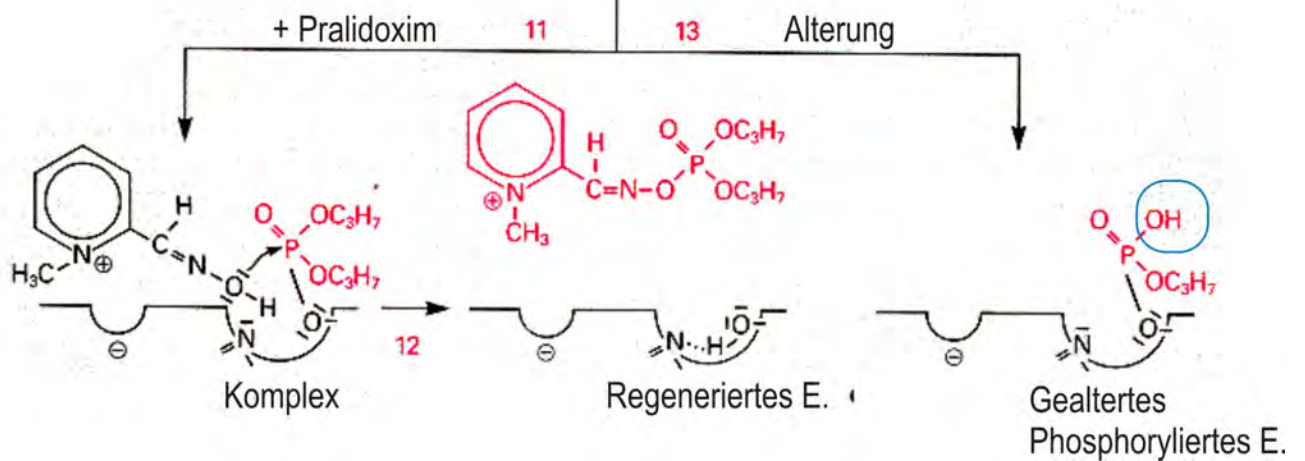
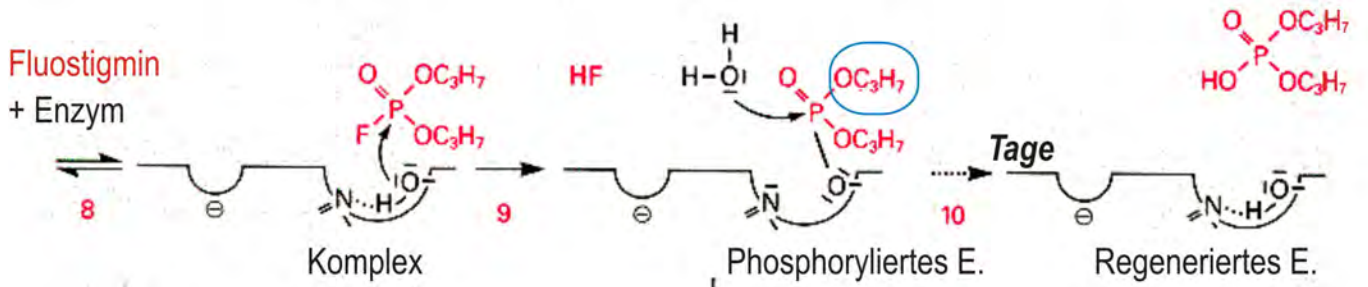
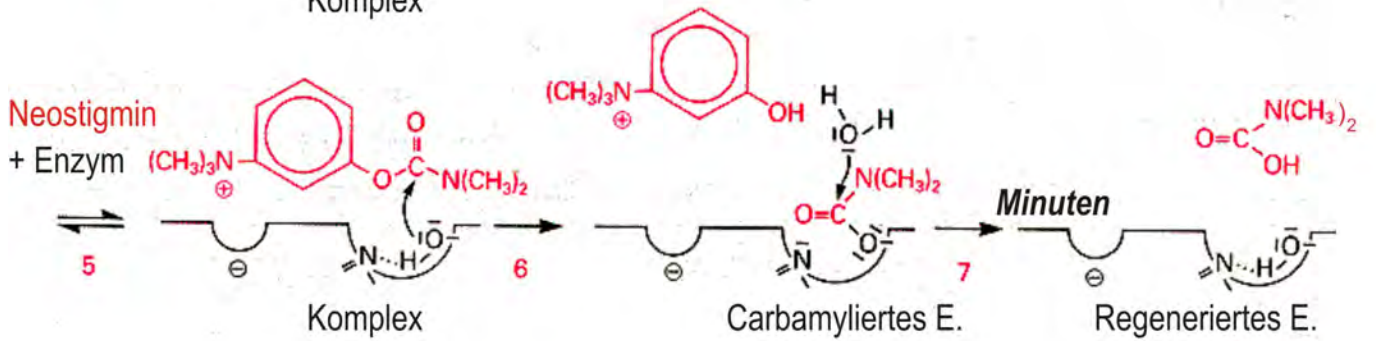
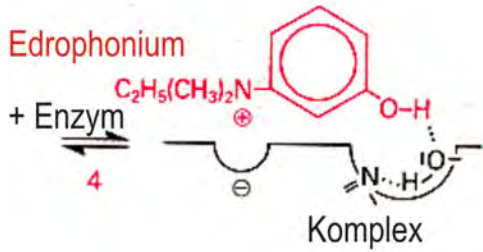
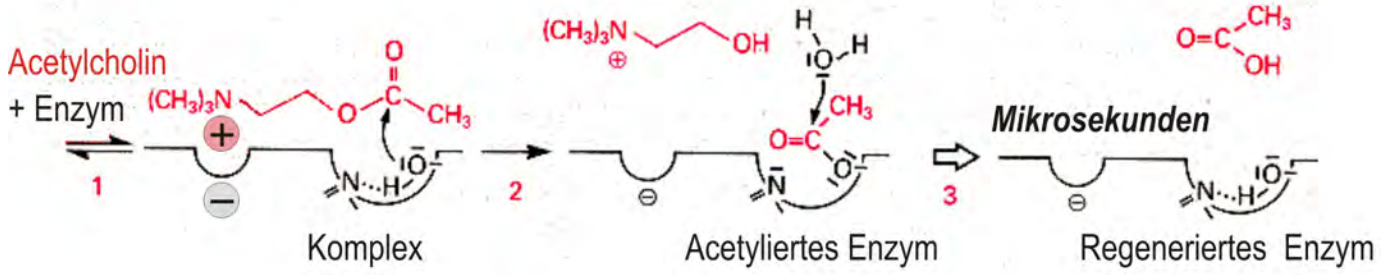
- erhöhte cholinerge Transmission (vor allem M-Rezeptoren)
- Verwirrtheit, psychische Veränderungen, Bewußtseinsstörungen
- Atemlähmung

Therapie bei Vergiftung mit Organophosphaten

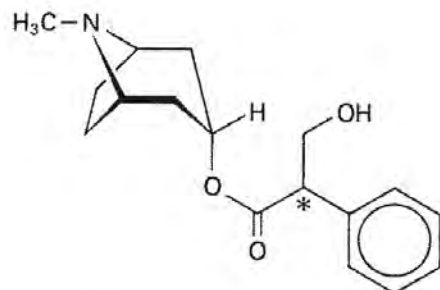
- ◆ Aktivkohle
- ◆ Atropin
- ◆ Oximtherapie

Therapeutische Verwendung von AChE-Hemmstoffen

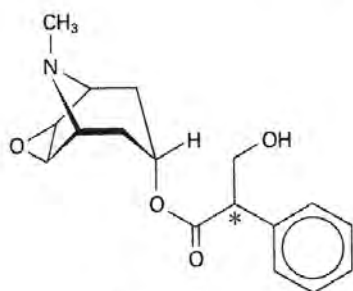
1. **Anästhesie:** Aufhebung der Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Gabe von Neostigmin i.v.; hat keine zentralen Effekte und rel. wenig parasymphatischen Effekte. (Vorsichtsmaßnahme: Atropingabe)
2. **Myasthenia gravis:** Neostigmin, Pyridostigmin
3. **Glaukomtherapie**
4. **Antidot** bei Vergiftung mit Atropin-ähnlichen Substanzen: Physostigmin
5. **Alzheimer-Therapie:** Rivastigmin, Donepezil, Galantamin



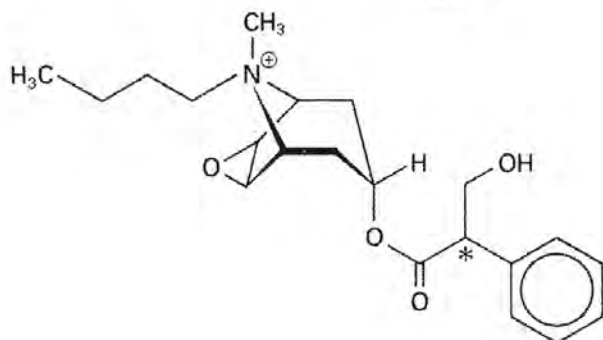
mACh-Rezeptor-Antagonisten



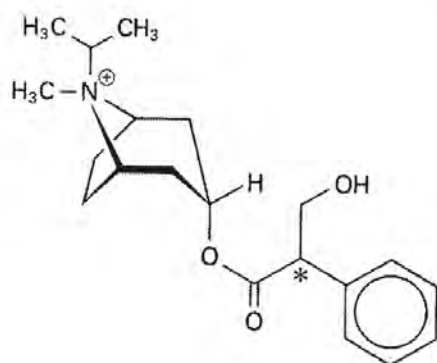
Atropin



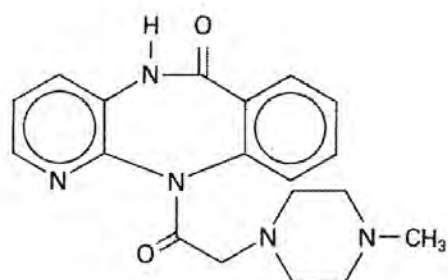
Scopolamin



Butylscopolamin



Ipratropium



Pirenzepin

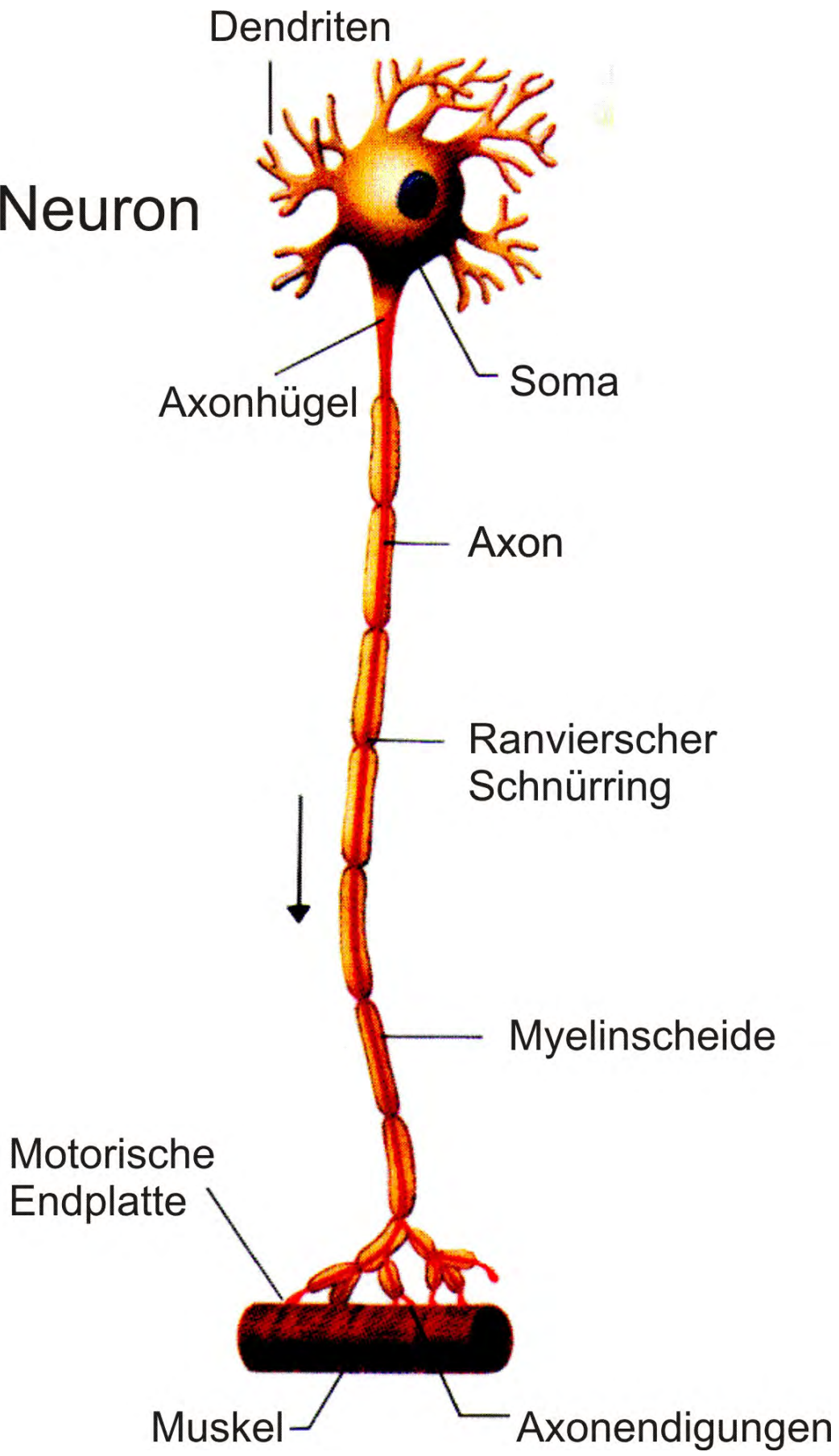
Wirkungen von Atropin („anticholinerge Wirkungen“)

Organ	Wirkung
Herz-Kreislauf	Mäßige Tachykardie (80-90 Schläge/min) Kein Effekt auf arteriellen Blutdruck
Exokrine Drüsen	Hemmung der Sekretion in Speichel-, Tränen-, Bronchial-, Schweissdrüsen. Trockener Mund und trockene Haut.
Auge	Weite Pupille (Mydriasis), reagiert nicht auf Licht. Fernakkommodation. Erhöhter Augeninnendruck bei Engwinkel-Glaukom
GI-Trakt	Erniedrigte Motilität (Obstipation) Hemmung der Magensaftsekretion
Glatter Muskel	Relaxation im Bereich der Bronchien, der Gallen-, und Harnwege
ZNS	Erregungszustände, erhöhte Körpertemp. (verstärkt durch Hemmung der Schweissdrüsen) z.T. Sedierung Besserung motorischer Störungen bei M. Parkinson

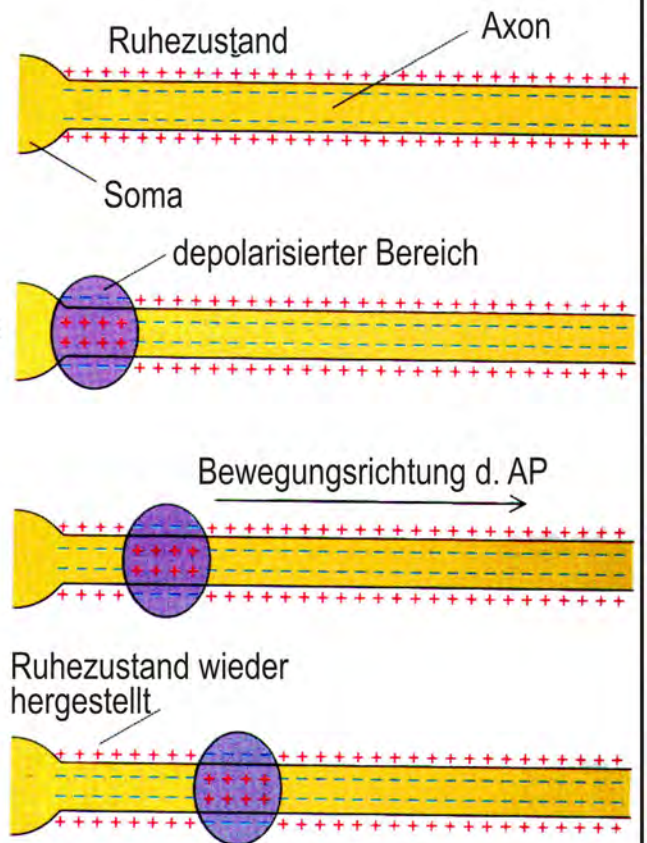
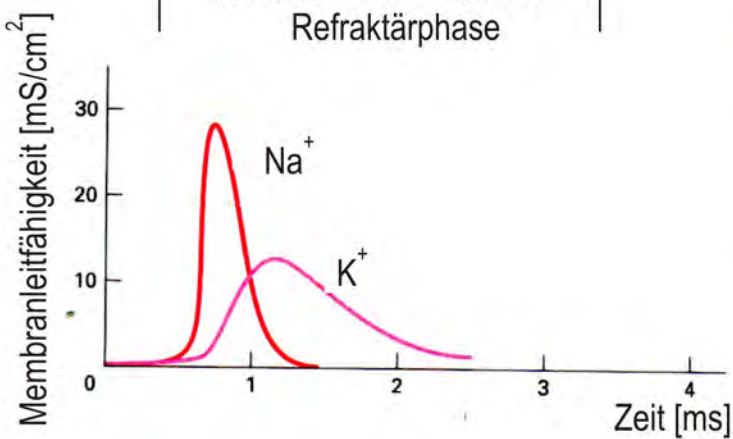
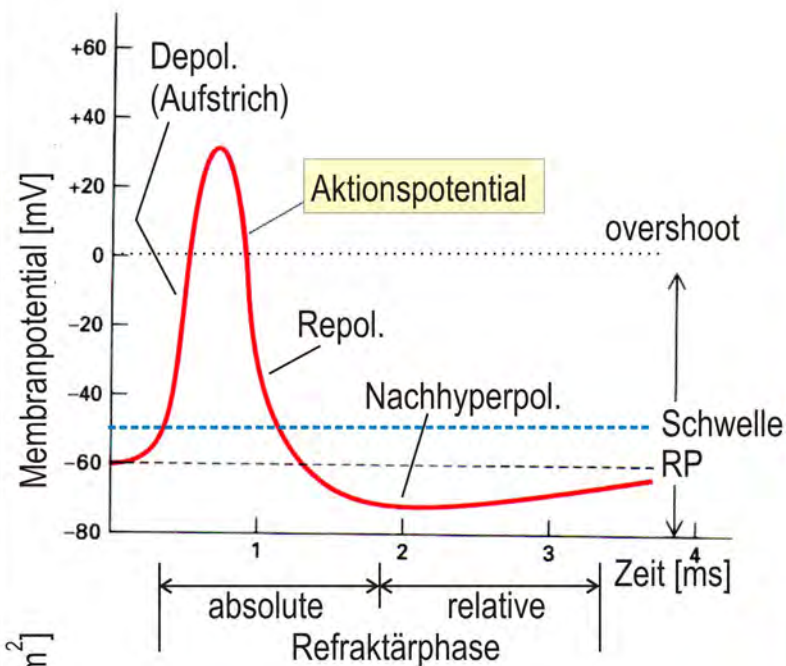
Klinische Verwendung von mAChR-Antagonisten

Organ/Bereich	Anwendung
Herz/Kreislauf	<i>Sinusbradykardie: Ipratropium i.v</i>
Auge	<i>Mydriatika zur diagnostischen Spiegelung des Augenhintergrunds: Atropin, Tropicamid</i>
ZNS	<i>Kinetose: Scopolamin M. Parkinson: Biperiden</i>
Atemwege	<i>Asthmathherapie: Ipratropium p.inhal.</i>
Anästhesie	<i>Atropin od. Scopolamin i.v Hemmung von Speichel-, Bronchialschleimproduktion (→Aspiration) Hemmung von reflektorisch aktiviertem N. Vagus: (→ Bradykardie, bronchiale Konstriktion)</i>
GI-Trakt, Gallen- und Harnwege	<i>Spasmolytika: z.B. Butylscopolamin bei Koliken und Endoskopie (Hemmung der HCl-Sekretion (Pirenzepin))</i>
Toxikologie	<i>Atropin: Antidot bei Vergiftung mit Organophosphaten</i>

Motor-Neuron



Entstehung und Fortleitung des Aktionspotentials



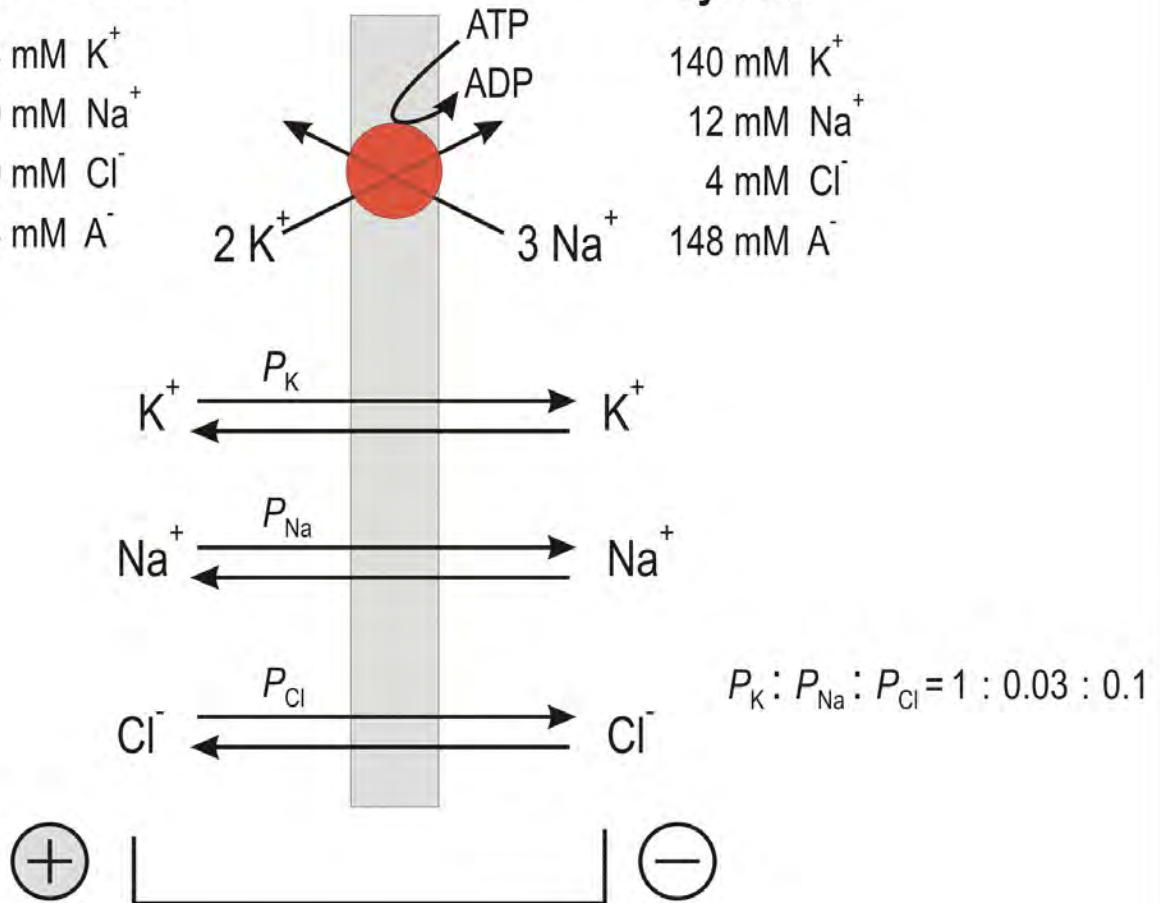
Das Ruhepotential der Zelle

Extrazellulär

4 mM K^+
 150 mM Na^+
 120 mM Cl^-
 34 mM A^-

Cytosol

140 mM K^+
 12 mM Na^+
 4 mM Cl^-
 148 mM A^-



$$E = \frac{R \times T}{z \times F} \ln \frac{[I]_a}{[I]_i} \quad \text{Nernst-Gleichung}$$

$$\text{für } K^+ \quad E = 61 \lg \frac{4}{140} = -94 \text{ mV}$$

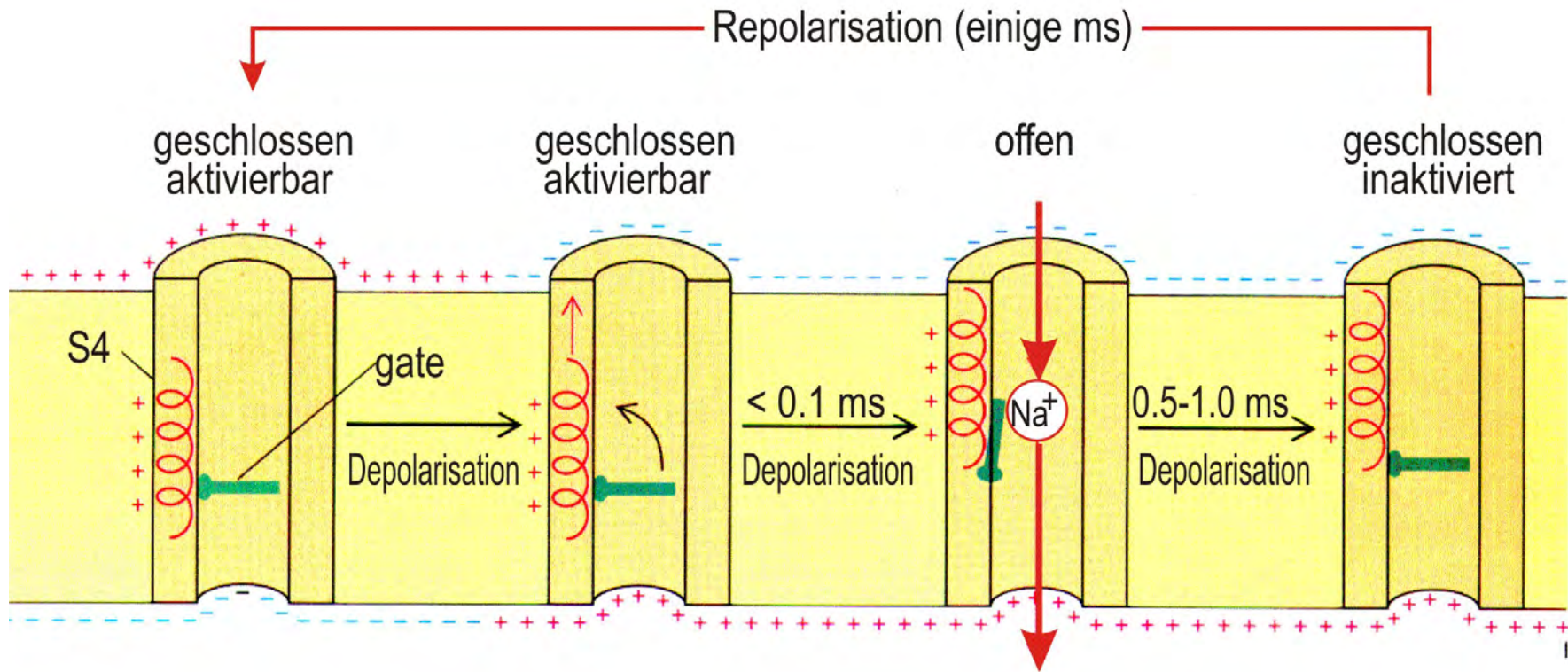
$$\text{für } Na^+ \quad E = +67 \text{ mV}$$

$$\text{für } Cl^- \quad E = -90 \text{ mV}$$

Ruhepotential der Zelle: -60 mV bis -90 mV

Kaliumdiffusionspotential

Vereinfachtes Schema der Zustände des Natriumkanals



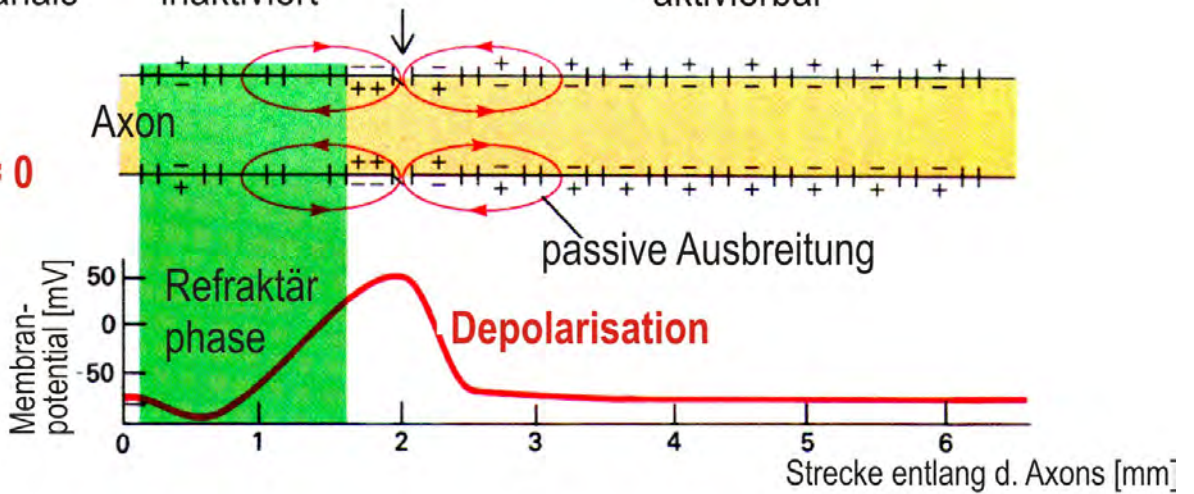
Zustand des Na⁺-Kanals

geschlossen inaktiviert

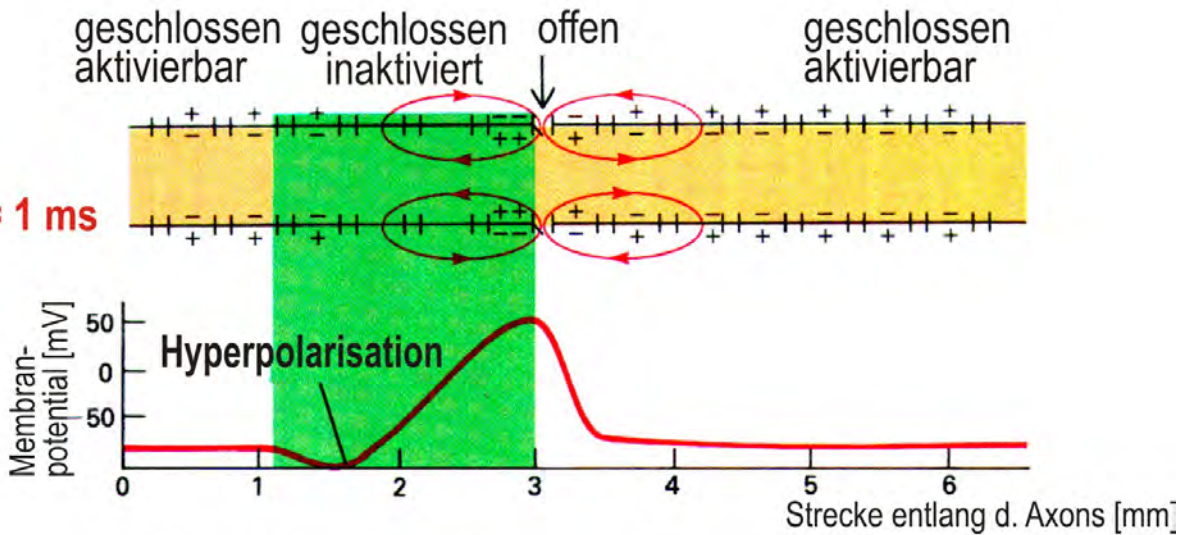
offen

geschlossen aktivierbar

Zeit: = 0



Zeit: = 1 ms



Zeit: = 2 ms

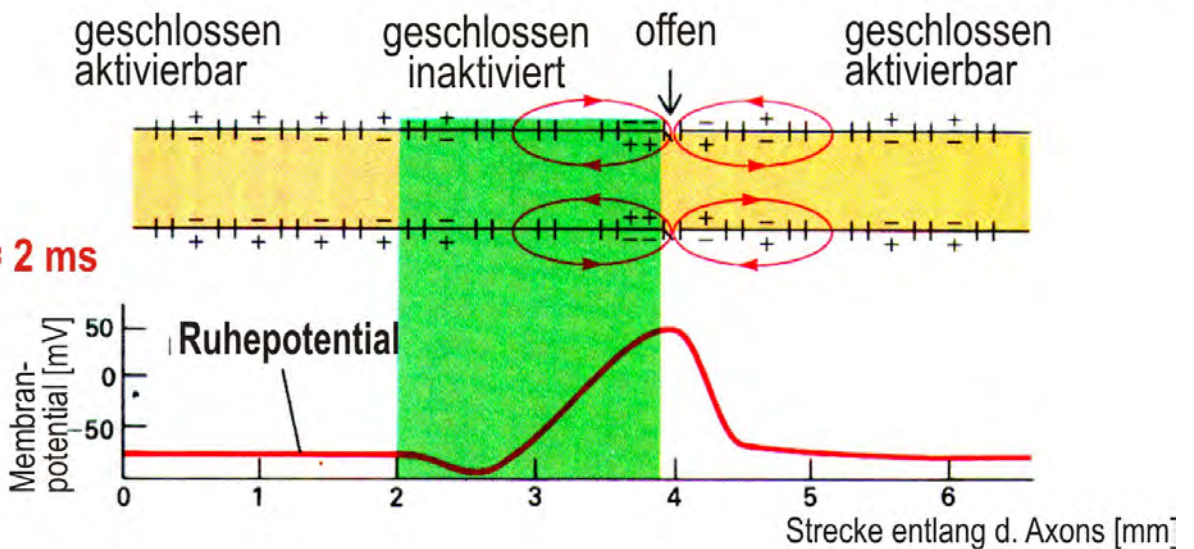
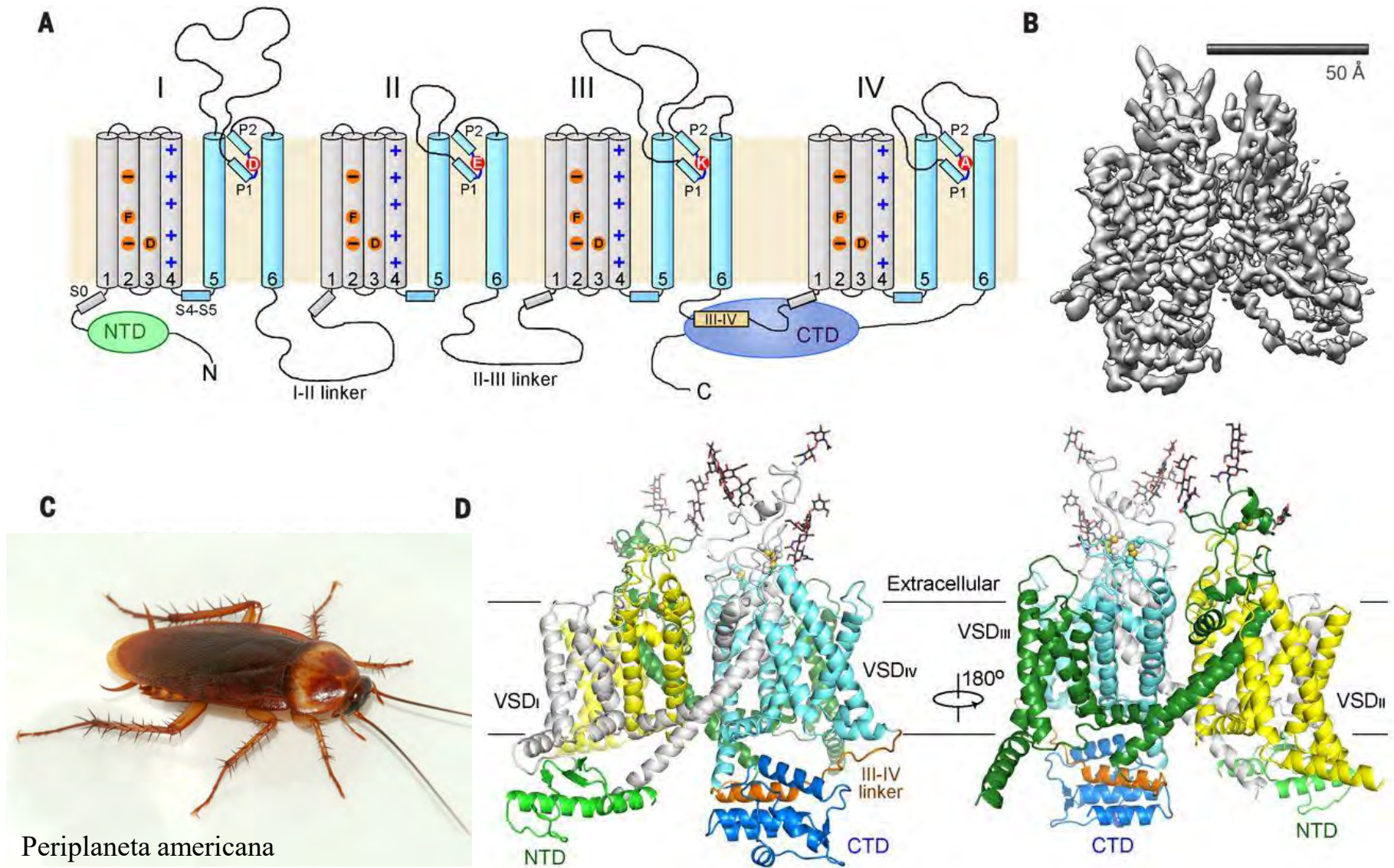
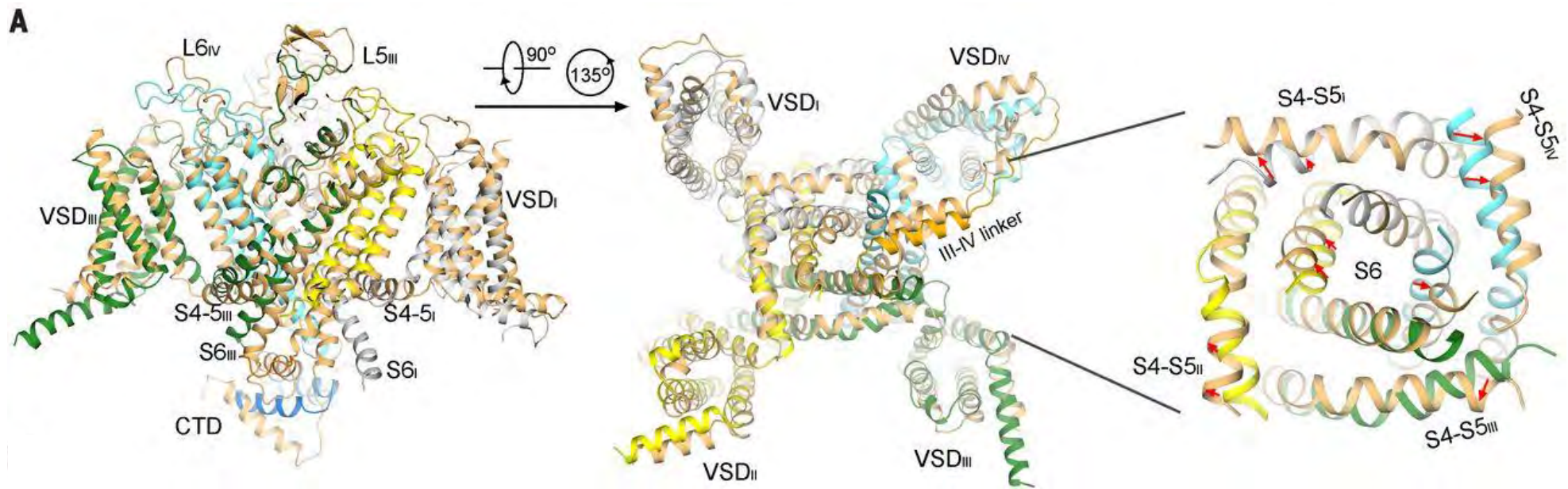
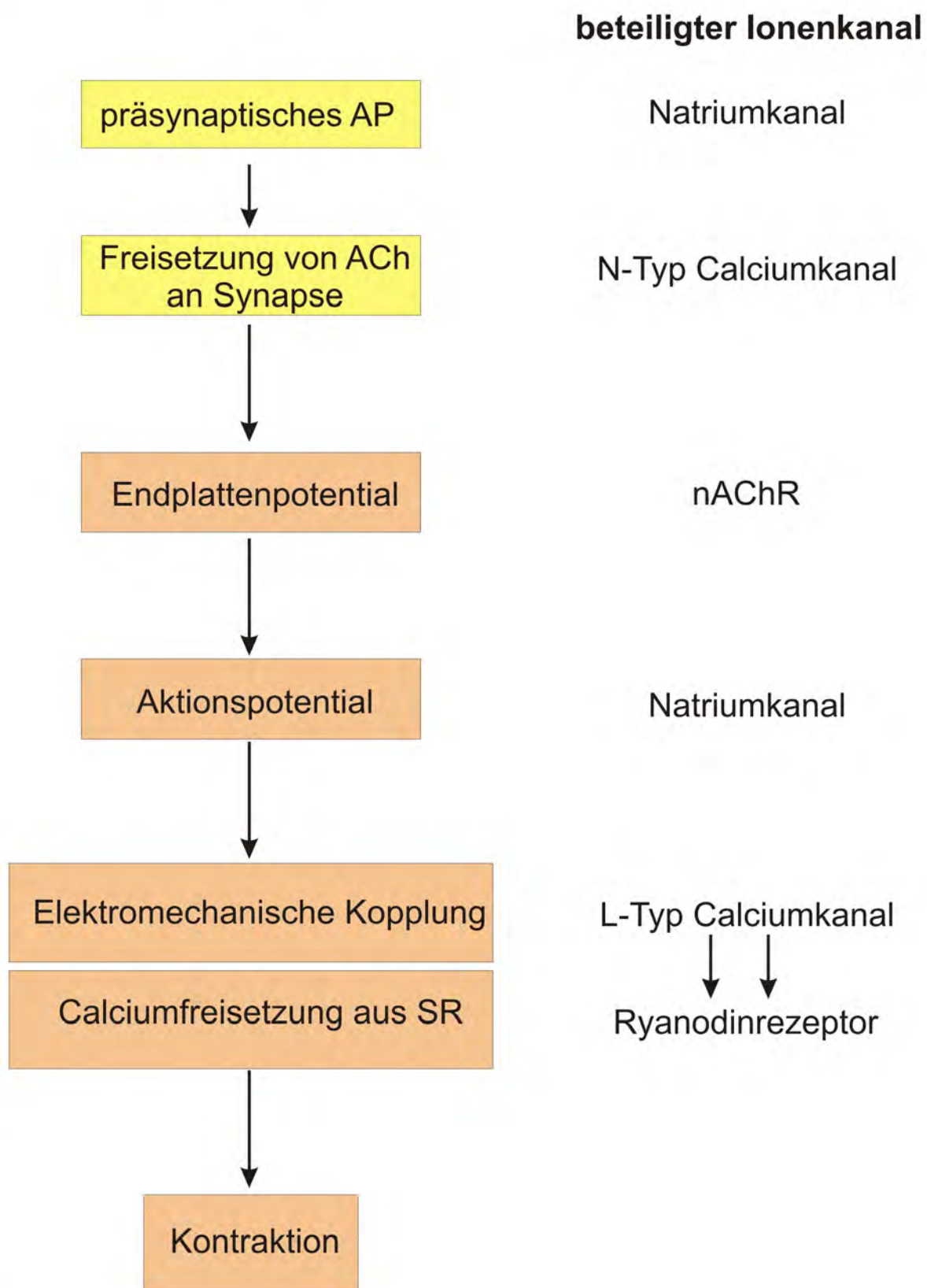


Fig. 1 The structure of NavPaS determined using single-particle cryo-EM.

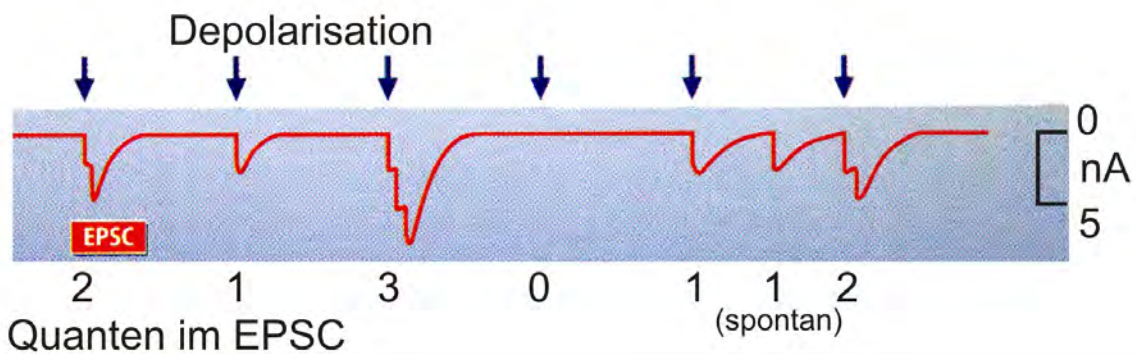
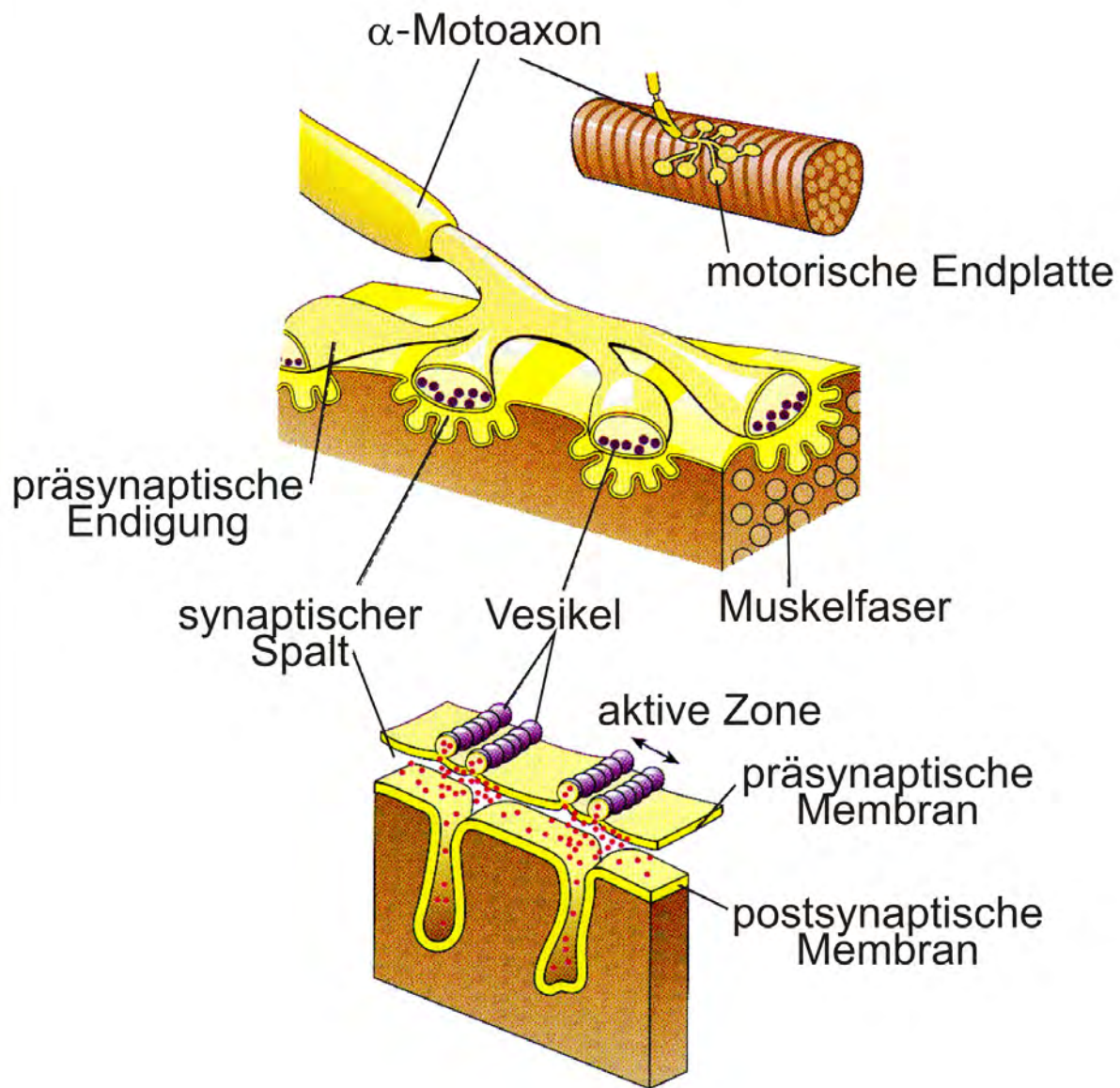




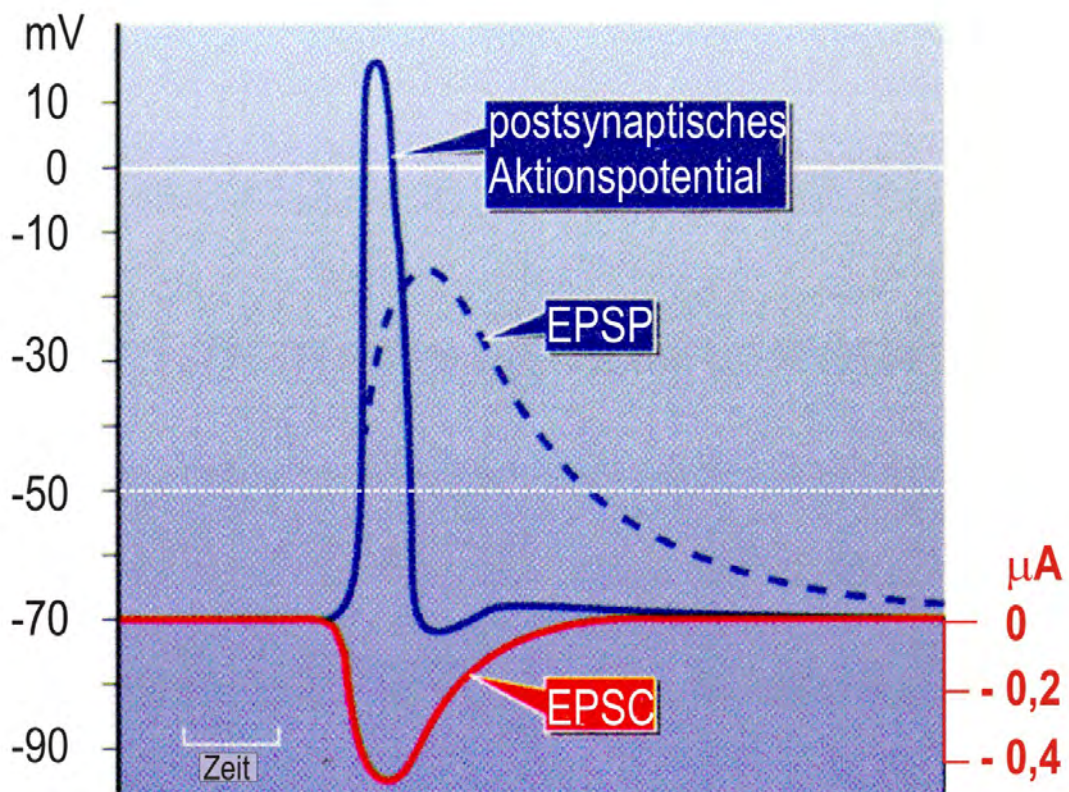
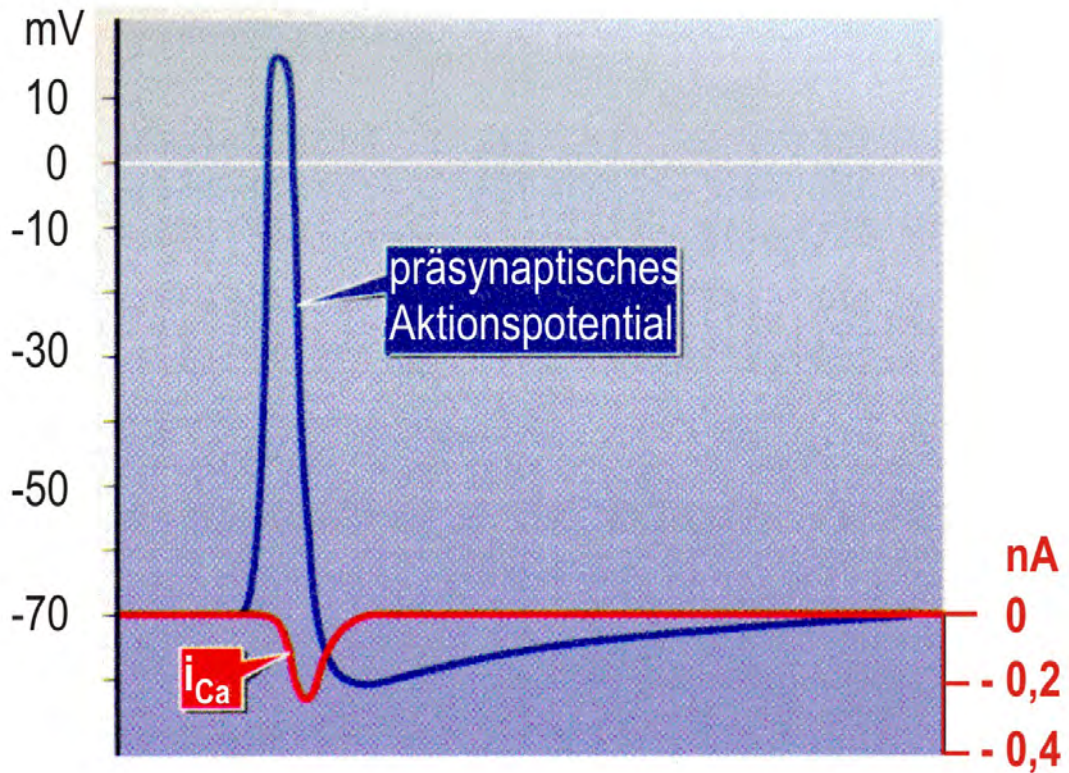
Sequenz bei der Auslösung einer Muskelkontraktion



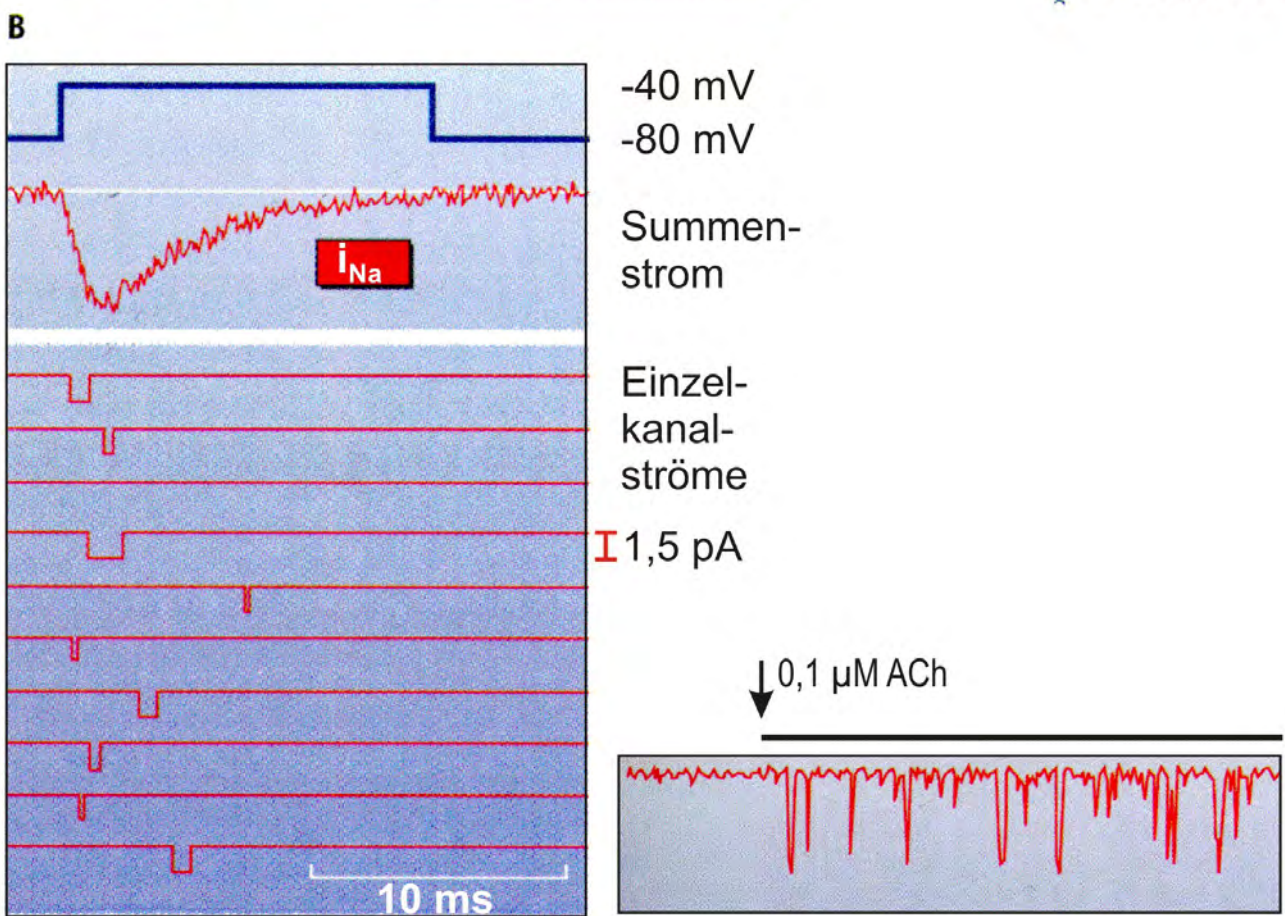
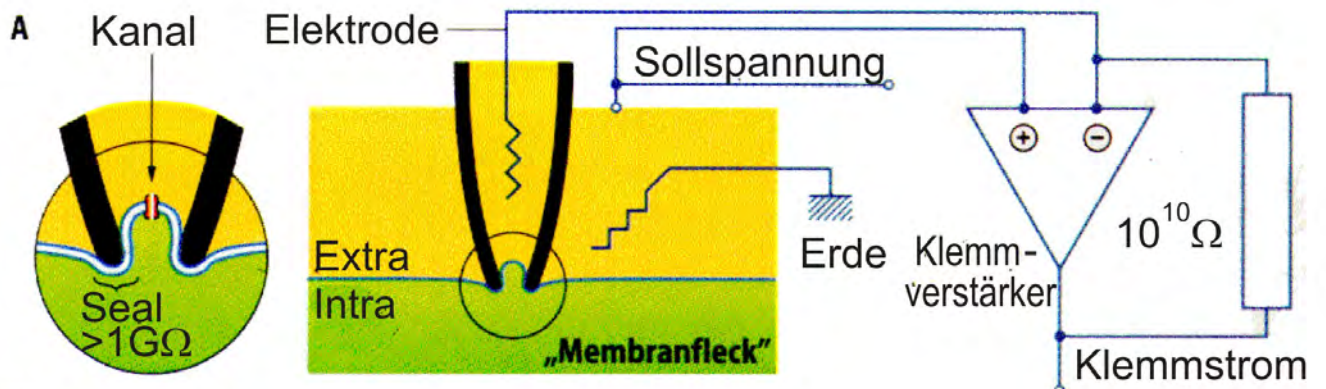
Die Motorische Endplatte



Die Synaptische Erregungsübertragung

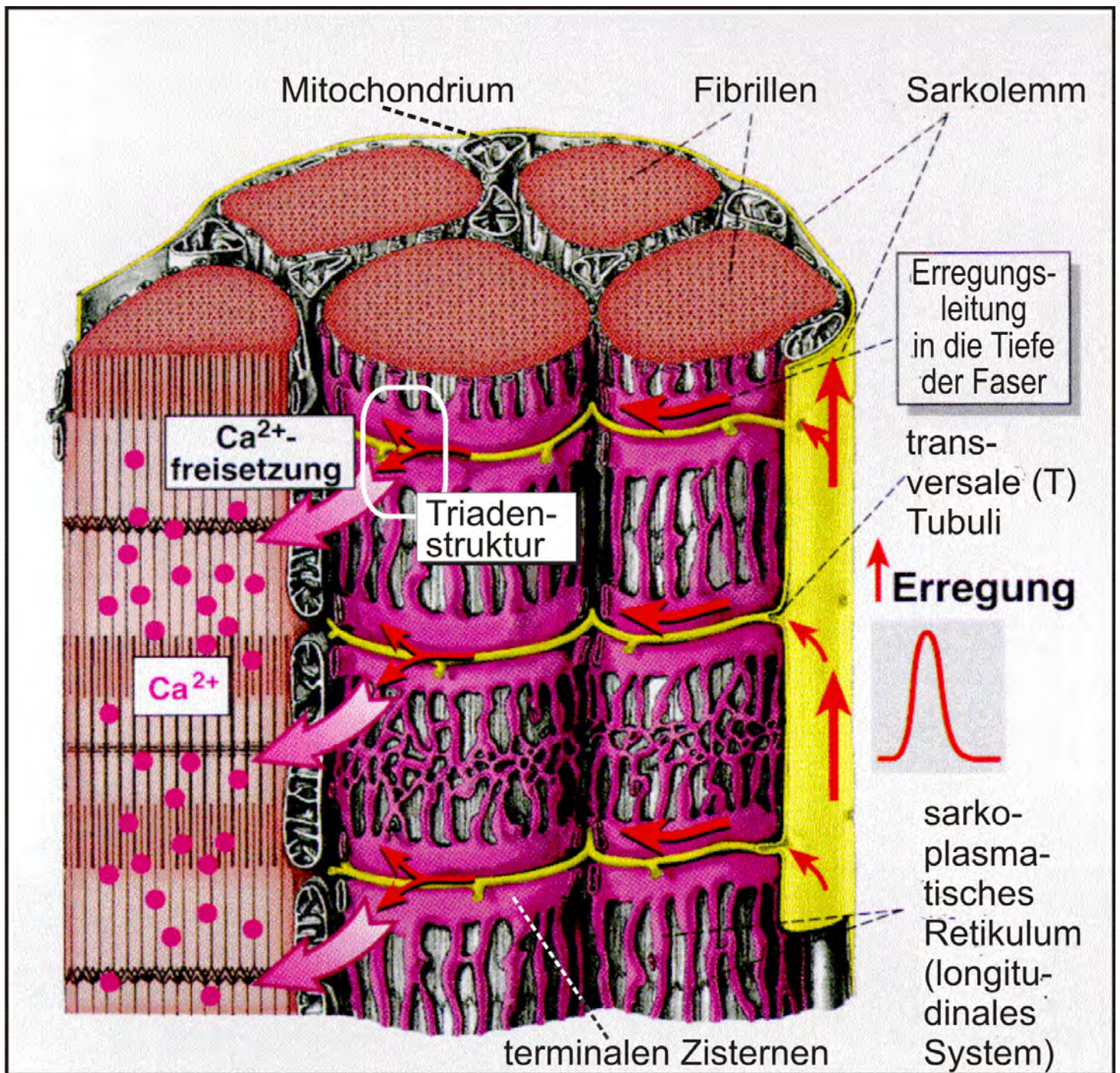


Messung von Ionenströmen mit der Patch-Clamp Technik

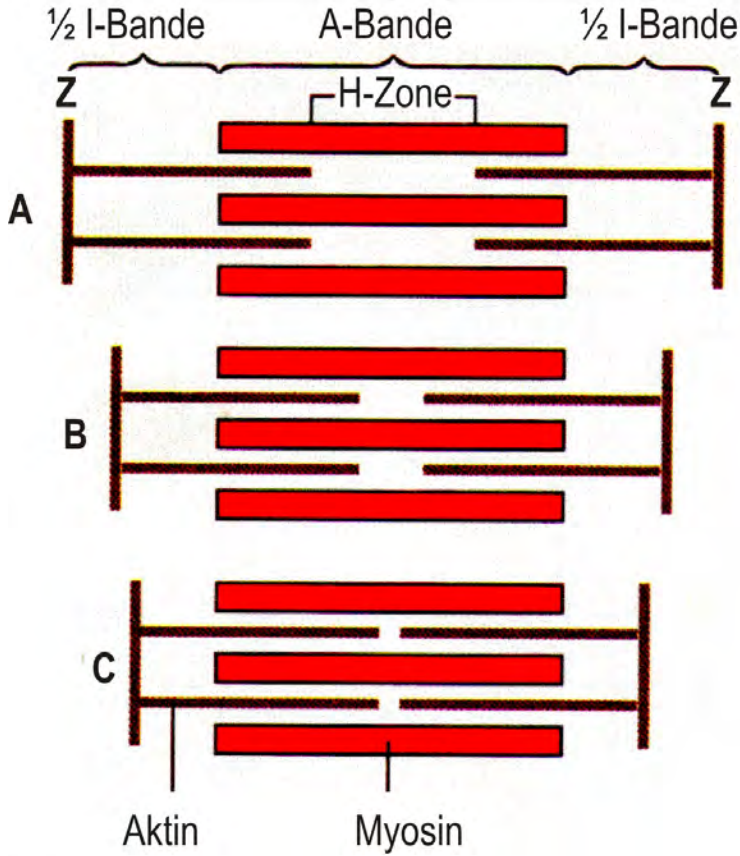


spannungsabhängiger Natriumkanal

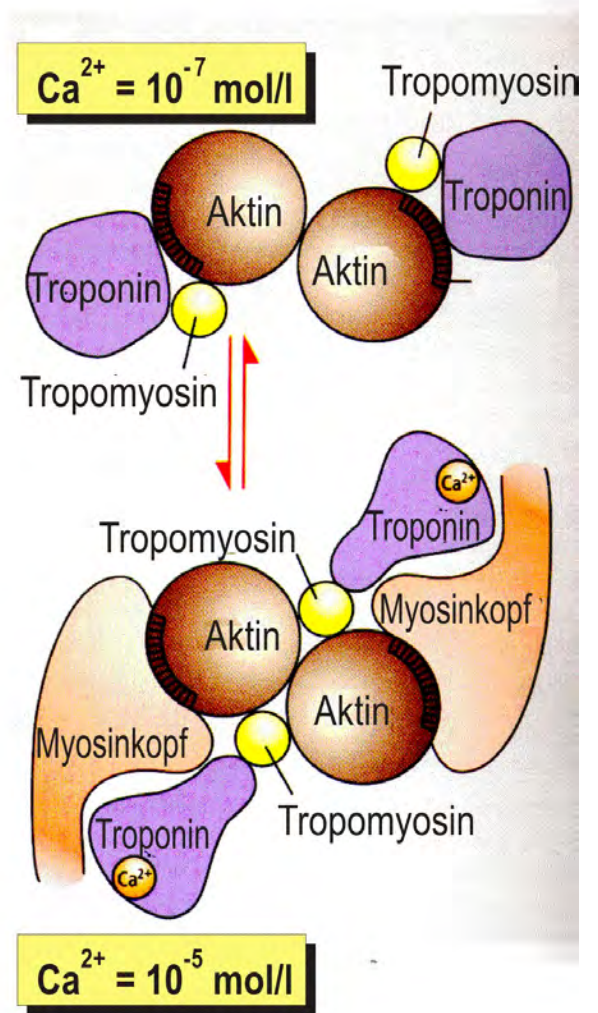
nAChR



Triggerfunktion von Ca^{2+} bei der Muskelkontraktion



- A, passive Dehnung
- B, erschlaffter Zustand
- C, aktive Kontraktion



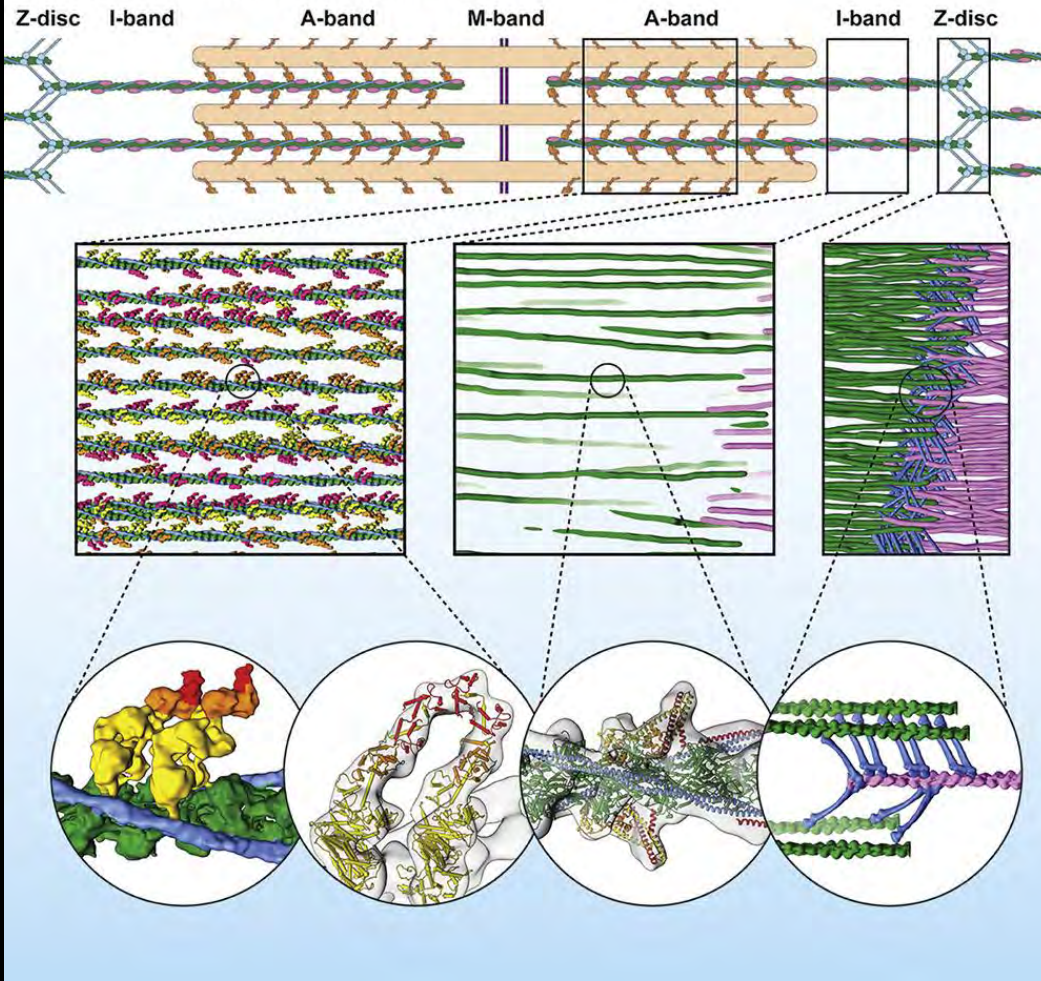
The molecular basis for sarcomere organization in vertebrate skeletal muscle

Zhexin Wang, Michael Grange, Thorsten Wagner, Ay Lin Kho, Mathias Gautel, Stefan Raunser

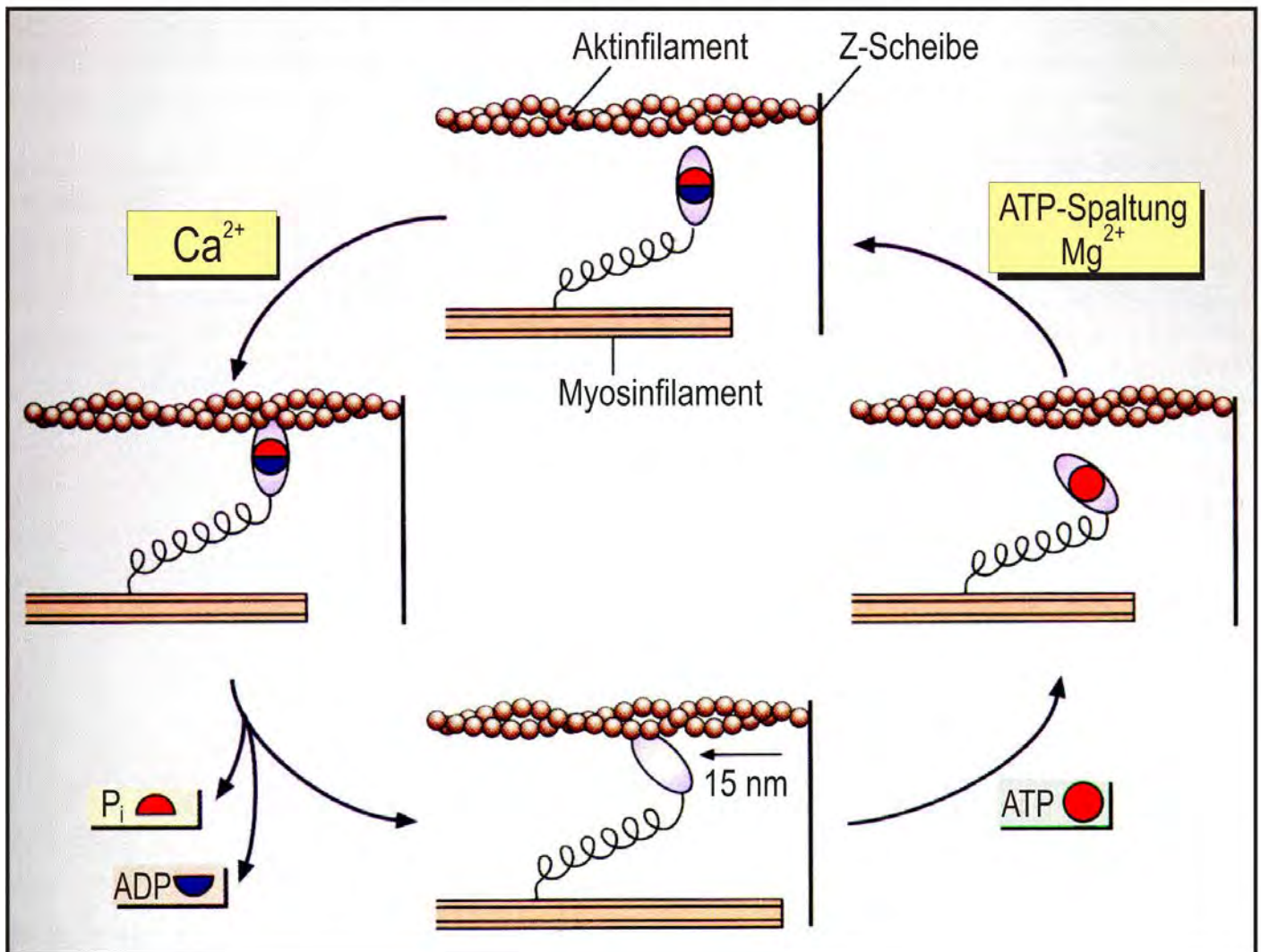
Cell

DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.047

Vertebrate Skeletal Sarcomere



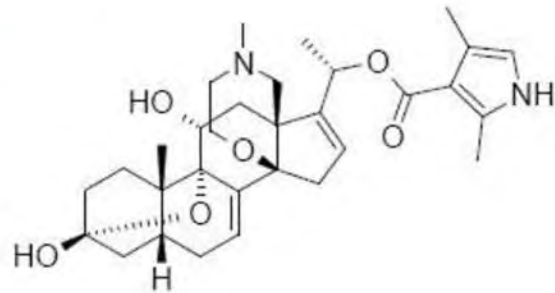
Molekularer Mechanismus der Muskelkontraktion





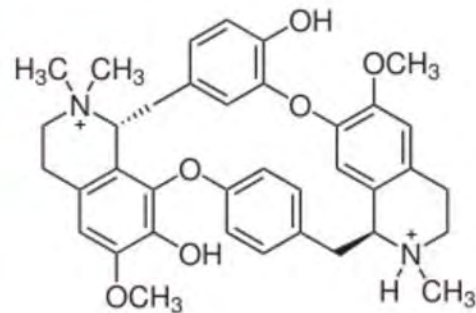
Phylllobates spec.
Batrachotoxin

Hemmt die Inaktivierung von Nav



Chondrodendron spec.
Tubocurarin

Blockade des nAChR



Periphere Muskelrelaxantien

Effekte

- ◆ Verminderung der motorischen Aktivität der Skelettmuskulatur
- ◆ Lähmungserscheinungen treten auf, wenn $> 60 - 80 \%$ der nAChR besetzt sind
- ◆ Reihenfolge der Lähmung: Augenmuskulatur, Finger, Zehen, Extremitäten, Hals, Stamm, Gesicht, Schlund, Kehlkopf, **Atmung**
- ◆ keine Beeinflussung des Bewußtseins u. der Schmerzempfindung

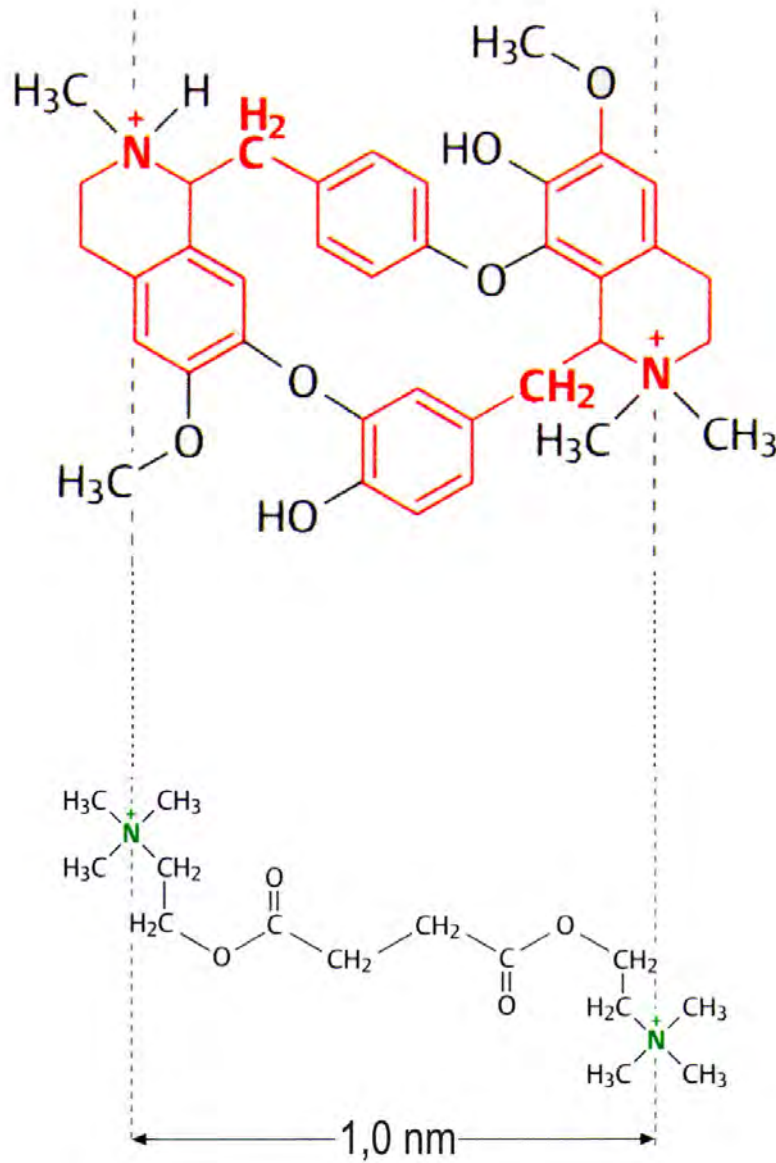
Therapeutische Verwendung

- Operation: Reduktion der Dosis des Narkosemittels**
- Bronchoskopie
- Elektrokrampftherapie (Psychiatrie)
- Vergiftungen mit Krampfgiften (Tetanus, Strychnin)

Voraussetzungen für Anwendung

- ◆ Vor der Gabe muß Bewußtsein durch Narkose ausgeschaltet sein
- ◆ Möglichkeit der künstlichen Beatmung muß gegeben sein

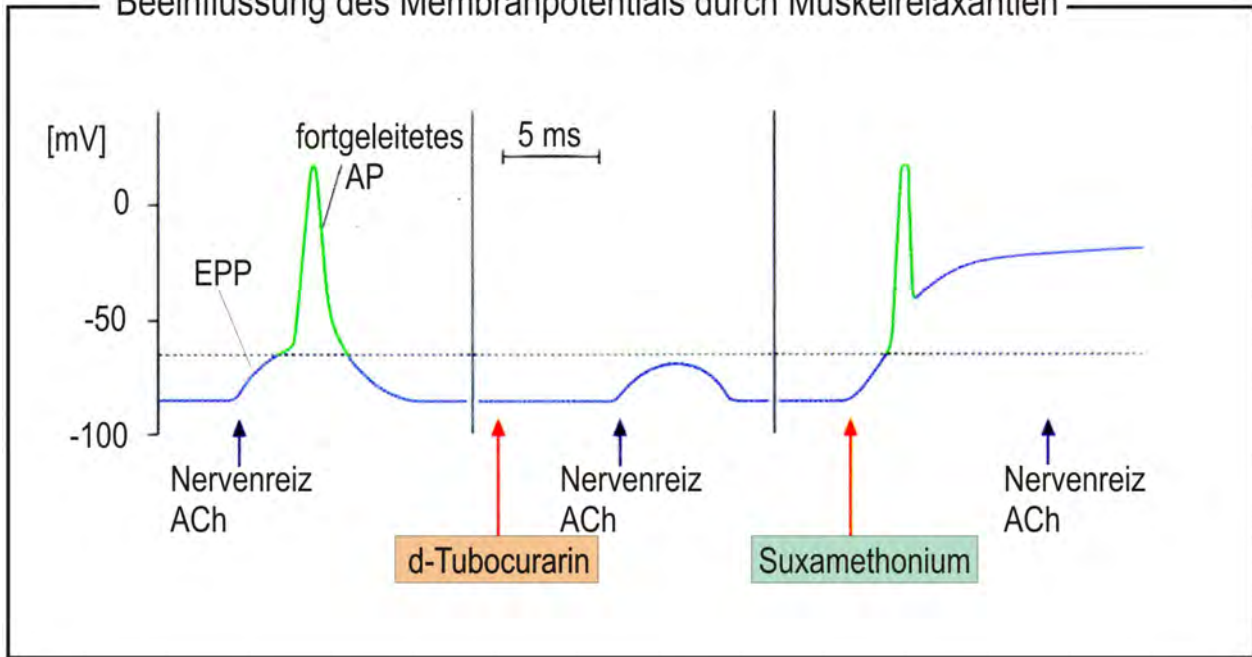
Periphere Muskelrelaxantien



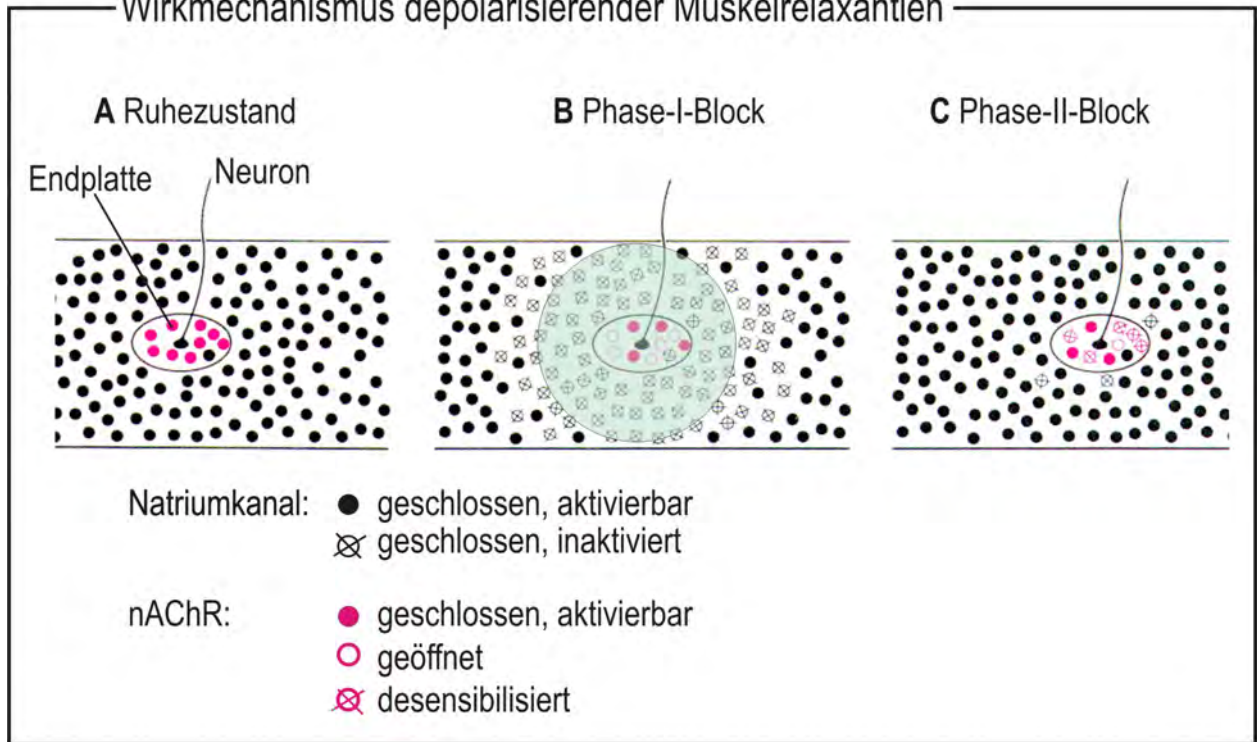
d-Tubocurarin
nicht-depolarisierend

Suxamethonium
depolarisierend

Beeinflussung des Membranpotentials durch Muskelrelaxantien



Wirkmechanismus depolarisierender Muskelrelaxantien



Klassen von Muskelrelaxantien

1. Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien (nAChR-Antagonisten)

d-Tubocurarin: aus Chondrodendron spec. (südamerik. Pfeilgifte)

- ◆ nur parenteral wirksam (i.v. Gabe), nicht ZNS- und Plazenta-gängig
- ◆ langsamer Wirkeintritt (>5min); lange Wirkdauer (60 – 80 min)
- ◆ spez. Nebenwirkungen: Histamin-Freisetzung (Blutdrucksenkung, Steigerung d. Sekretmenge, Bronchospasmus); Blockade ganglionärer nAChR (Blutdrucksenkung)
- ◆ heute nicht mehr verwendet

Therapeutisch verwendet werden:

Pancuronium, Vecuronium (Aminosteroid-Derivate)

- ◆ schnellerer Wirkeintritt als d-Tubocurarin, keine Histaminfreisetzung

Atracurium (Benzyloisochinolin-Derivat)

- ◆ kurz wirksam, Abbau durch Hofmann-Eliminierung (nicht-enzymatisch) bei physiologischem pH, unabh. von Niere und Leber
- ◆ kurz wirksam (10 – 30 min), gut steuerbar

Mivacurium, schneller Wirkeintritt, kurz wirksam, Abbau mittels Butyrylcholinesterase

Aufhebung der Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien

AChE-Hemmstoffe: Neostigmin, Pyridostigmin

→ erhöhen Halbwertszeit von ACh d.h. Wahrscheinlichkeit, dass ACh einen noch unbesetzten nAChR findet, steigt.

Kombination mit Atropin, um parasymphomimetische Wirkungen von AChE-Hemmstoffe aufzuheben.

2. Depolarisierende Muskelrelaxantien (nAChR-Agonisten)

Suxamethonium

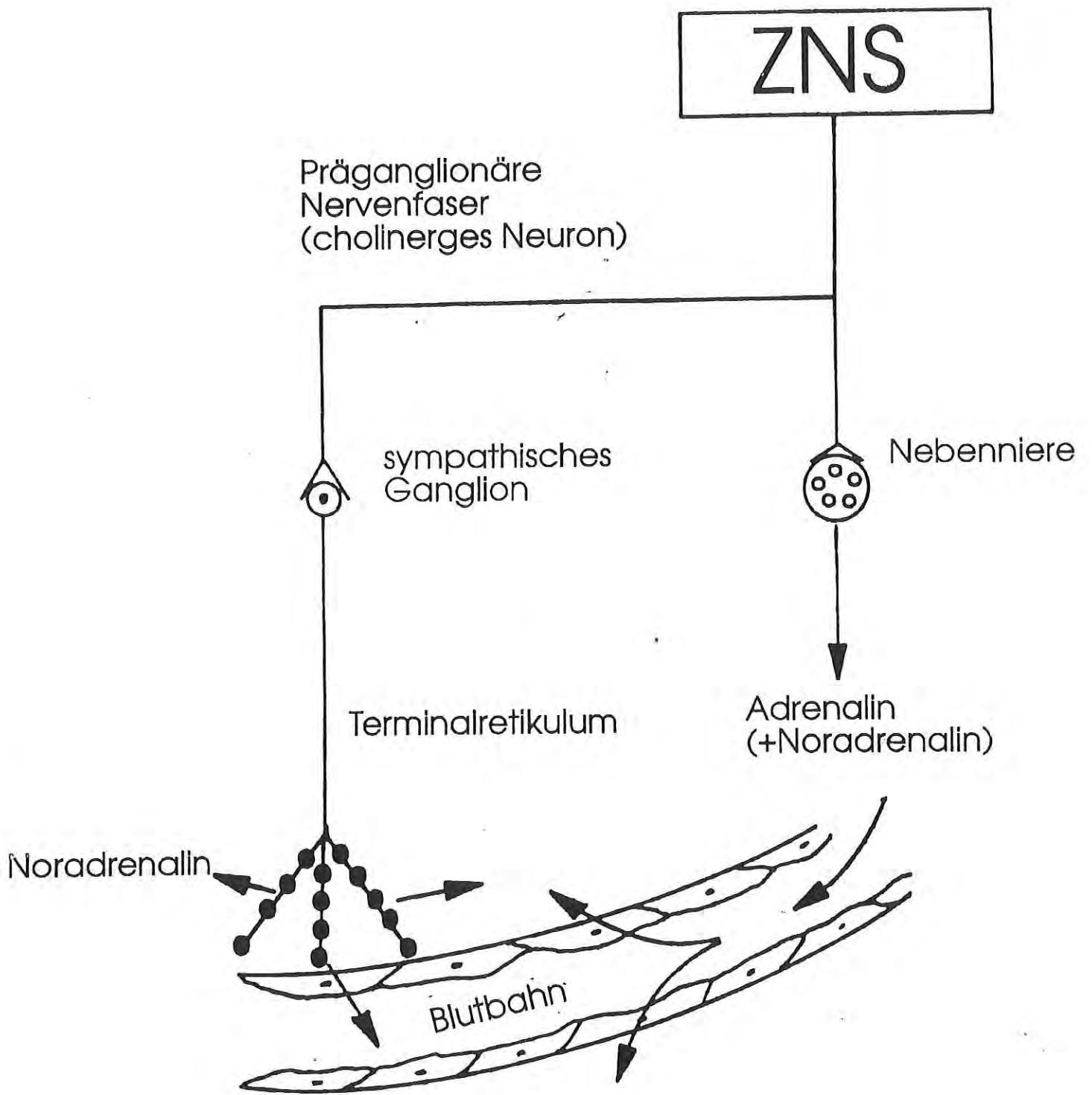
- ◆ wirkt sehr kurz (10 min), Abbau durch Butyrylcholinesterase

Therapeutische Verwendung

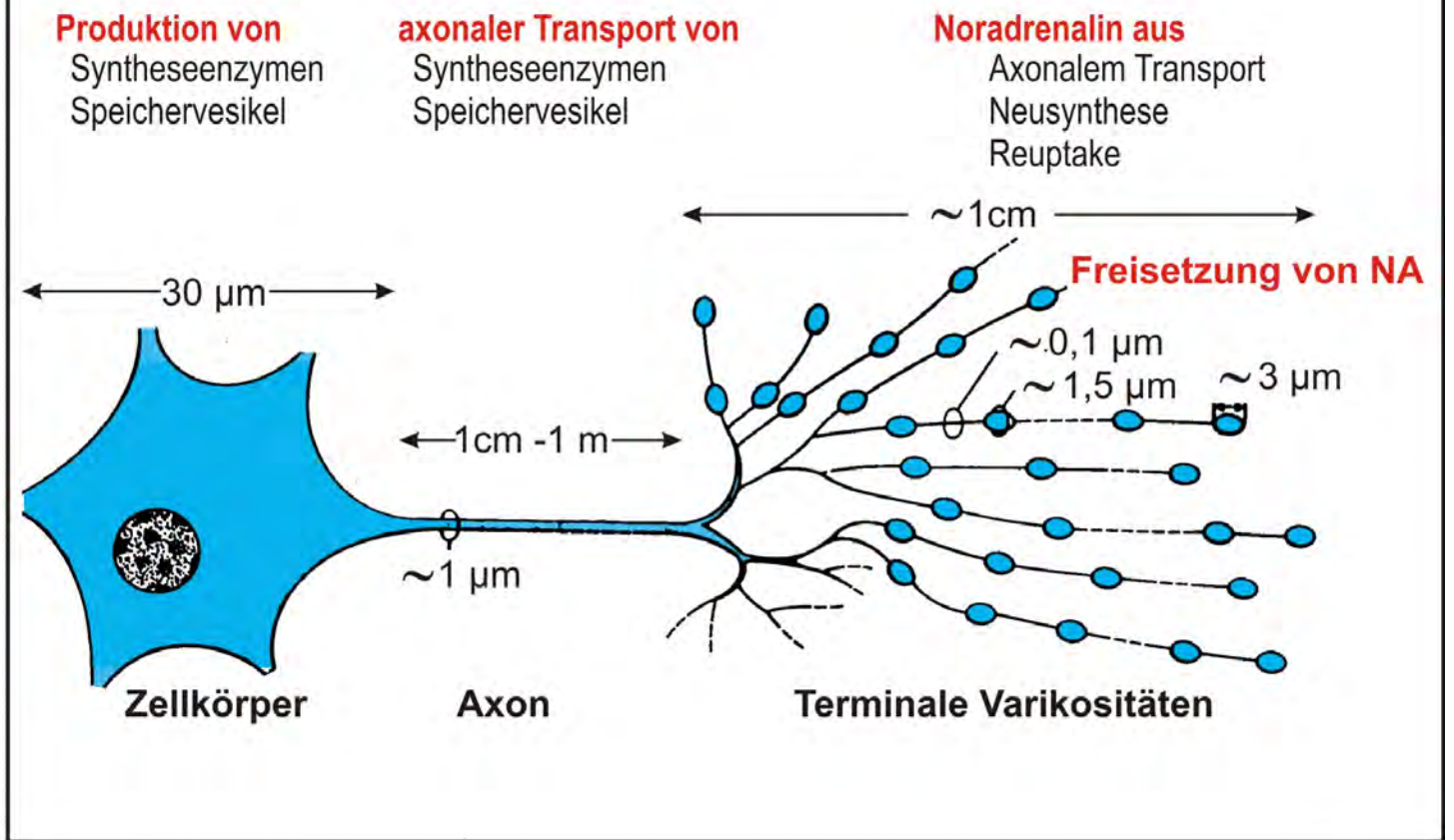
- ◆ einmalige Gabe (i.v.) bei kurzen Eingriffen, Intubation, Elektroschock

Unerwünschte Wirkungen

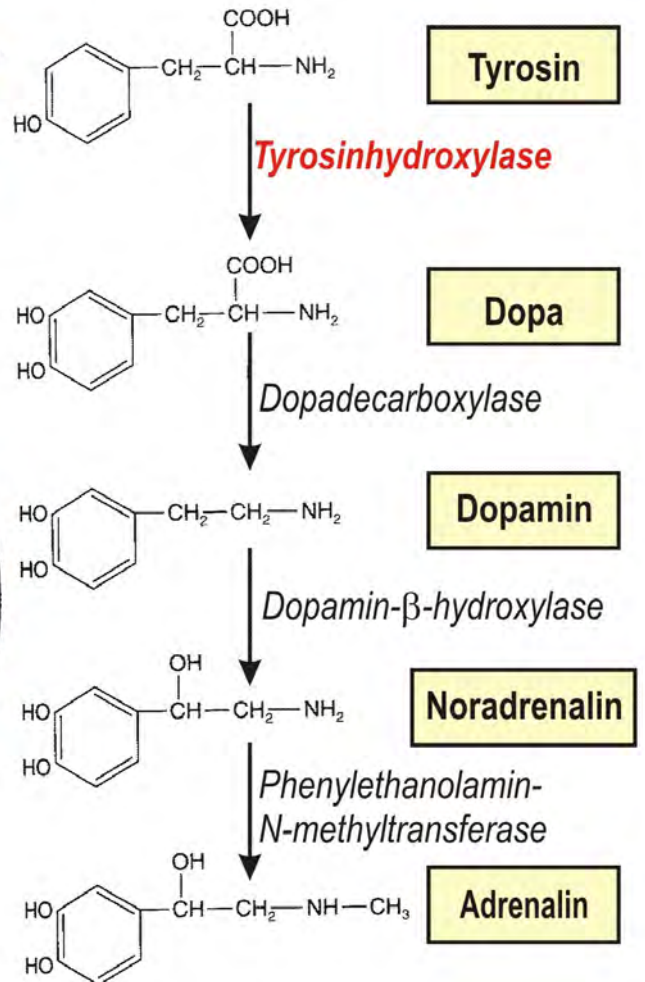
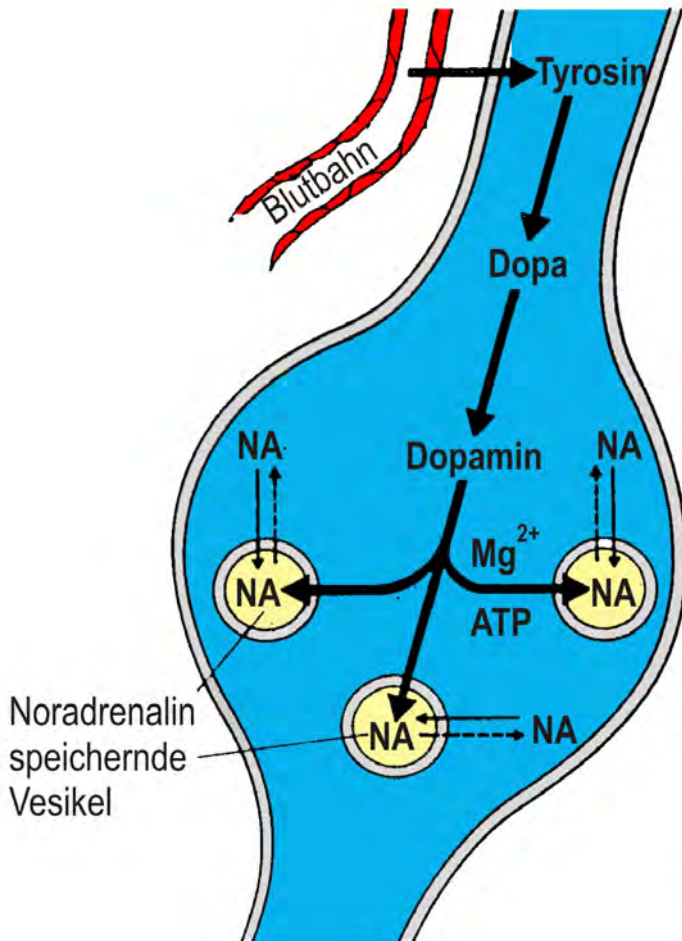
- ◆ muskelkaterartige Schmerzen (wg. Muskelzuckungen zu Beginn der Relaxation)
- ◆ Bradykardie (Wirkung an mAChR, aufhebbar durch Atropin)
- ◆ Freisetzung von K^+ (fließt durch geöffnete Pore des nAChR), bedeutsam bei Patienten mit denervierten Muskeln (z.B. durch Unfälle, Querschnittslähmung).
- ◆ genetischer Polymorphismus in Butyrylcholinesterase (1:2000) führt zu deutlich langsamerem Abbau (Wirkdauer > 2 h)
- ◆ AChE-Hemmstoffe **verlängern** Wirkdauer



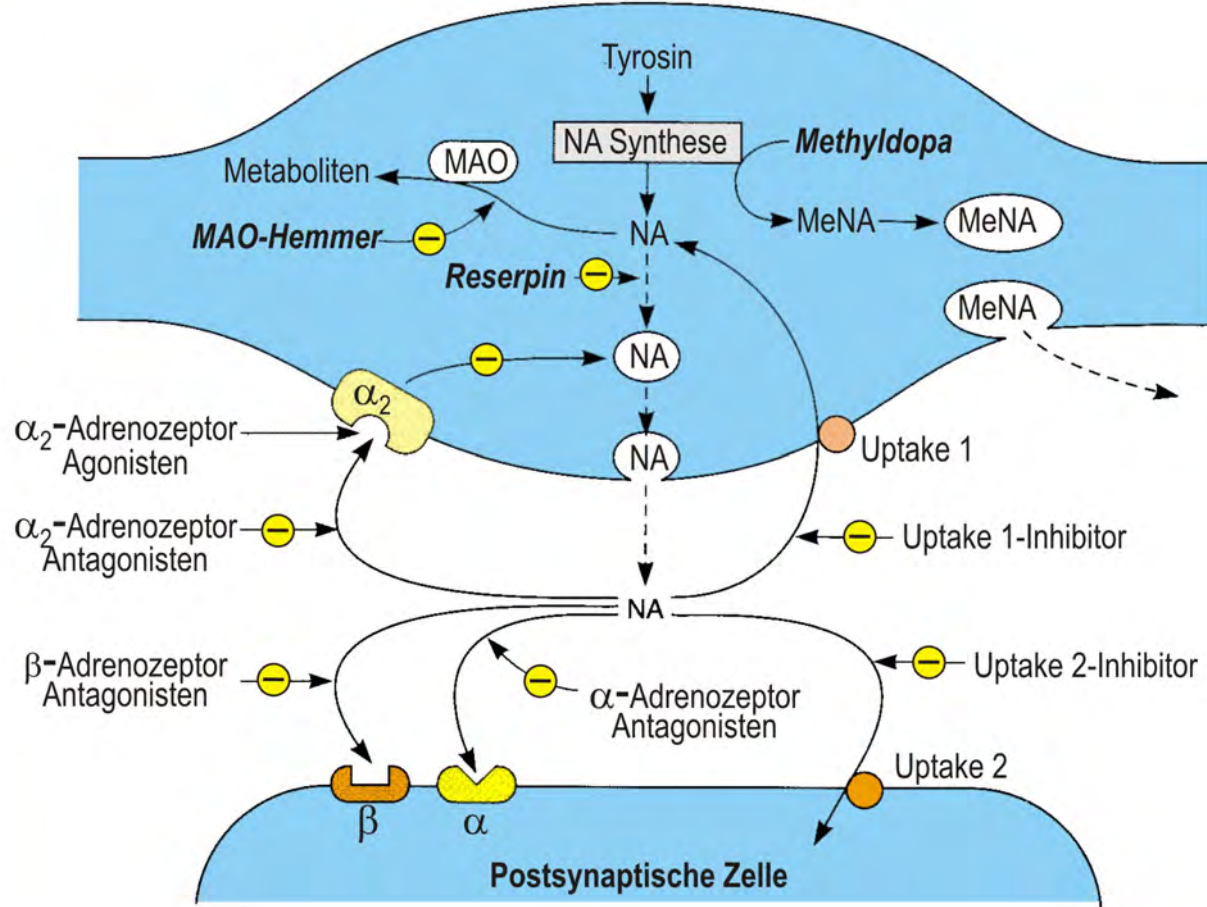
Aufbau eines postganglionären sympathischen Neurons



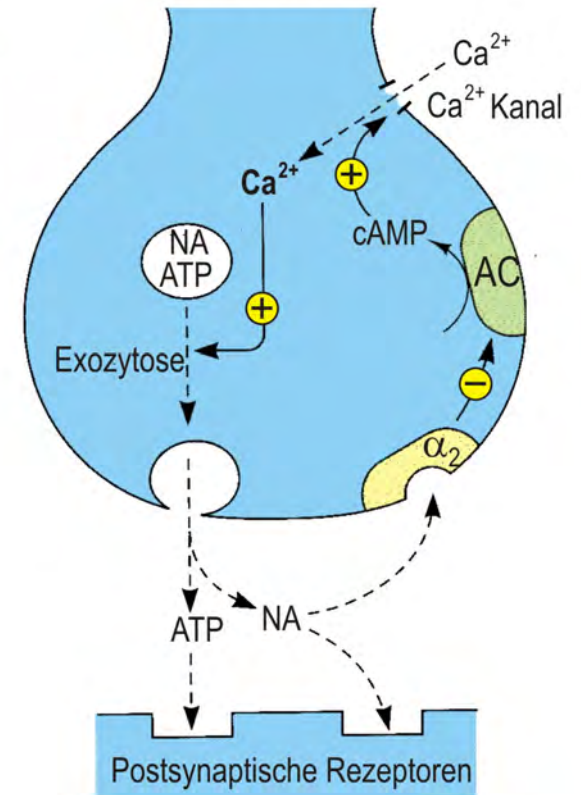
Die Biosynthese von Katecholaminen



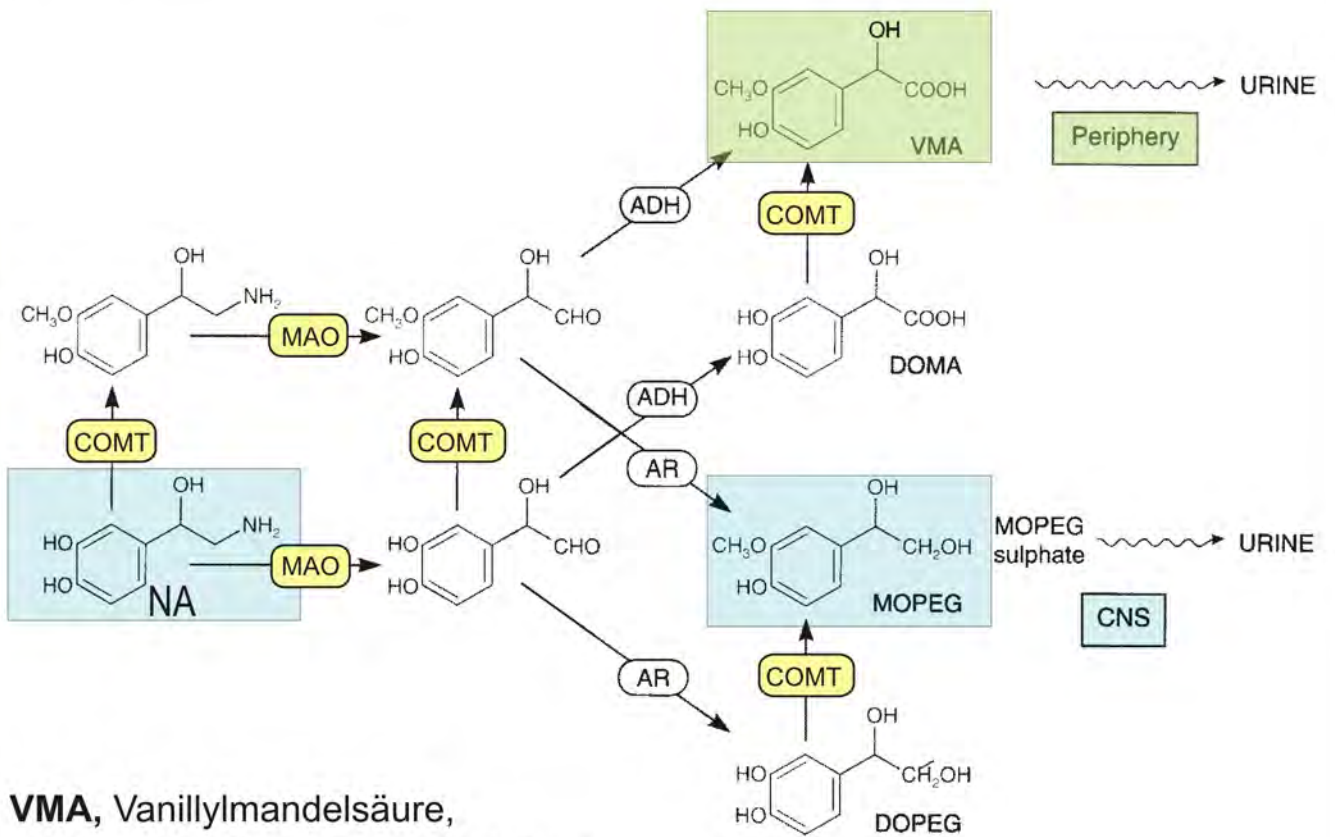
Noradrenerge Varikosität



Feedback Kontrolle der NA Sekretion



Abbau der Katecholamine im Organismus

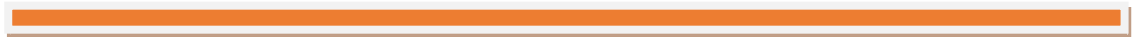


VMA, Vanillylmandelsäure,
DOMA, 3,4-Dihydroxymandelsäure
MOPEG, 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol
DOPEG, 3, 4-Dihydroxy-phenylglycol

Charakteristika der Untergruppen der Adrenozeptoren

	α_1 (A, B, D)	α_2 (A-C)	β_1	β_2	β_3
second messengers u. Effektoren	PLC Aktivierung ↑ IP ₃ ↑ DAG ↑ Ca ²⁺	↓ cAMP ↓ Ca Kanäle ↑ K Kanäle	↑ cAMP	↑ cAMP	↑ cAMP
Affinitätsreihe von Agonisten	A=NA»ISO	A=NA»ISO	ISO>A=NA	ISO>A»NA	ISO=NA>A
Agonisten	Phenylephrin	Clonidin	Dobutamin	Terbutalin	
Antagonisten	Prazosin	Yohimbin	Metoprolol		
Glatter Muskel	Kontraktion	Kontraktion		Dilatation	
Synapse		Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung			
Herz			+ inotrop + chronotrop + dromotrop + bathmotrop + lusitrop		
Niere			Reninsekretion		
Leber, Skelettmuskel				Glykogenolyse	
Fettgewebe					Lipolyse

Adrenalin



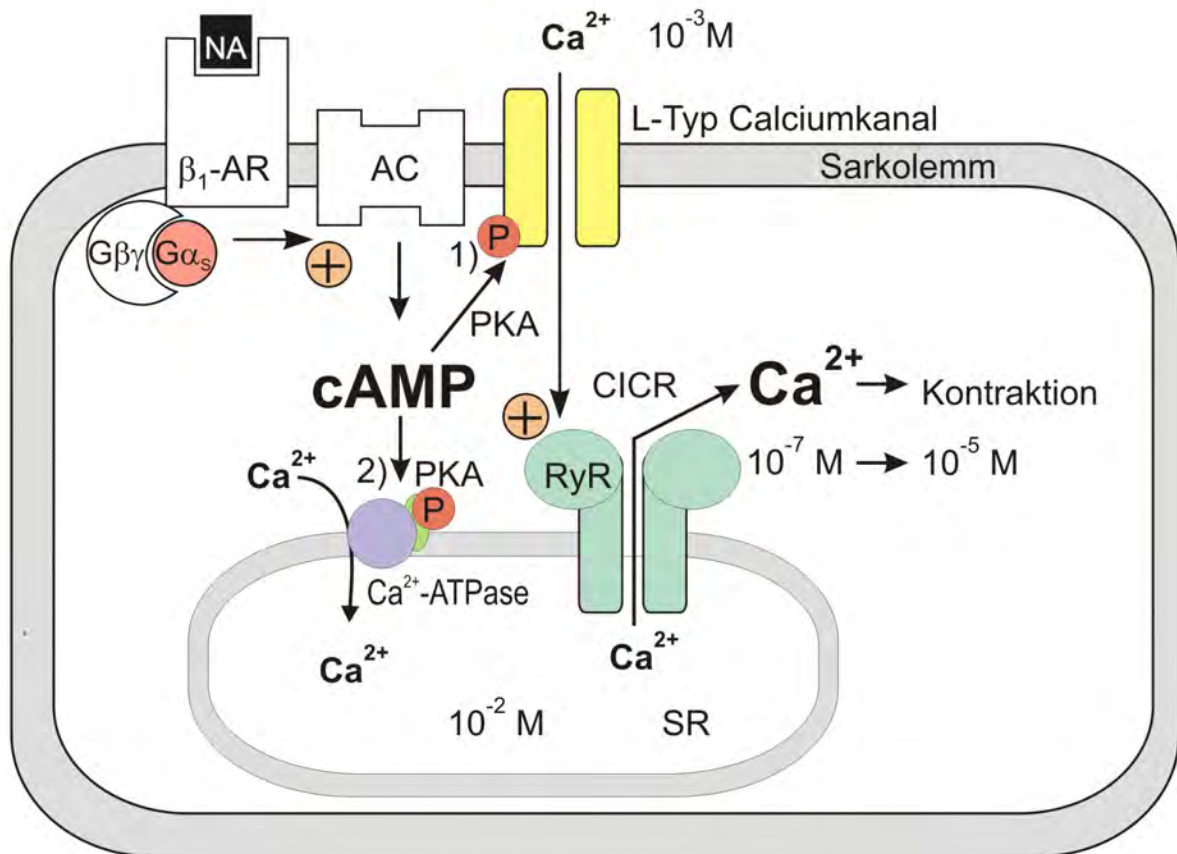
Noradrenalin



Isoprenalin

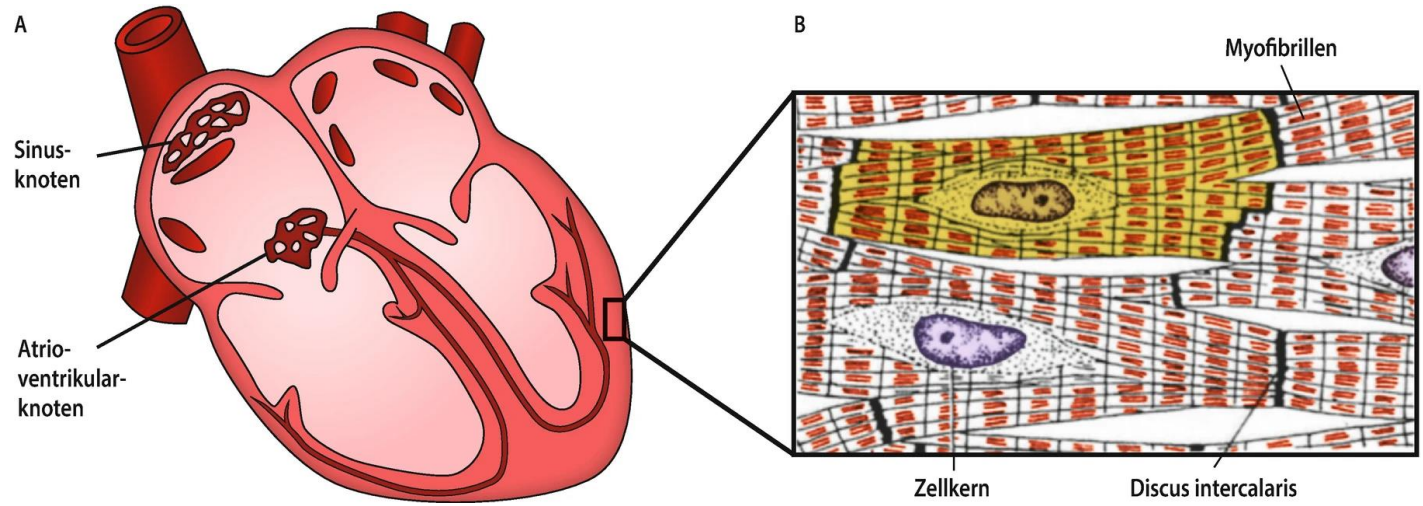


Effekt von Noradrenalin am Herzmuskel

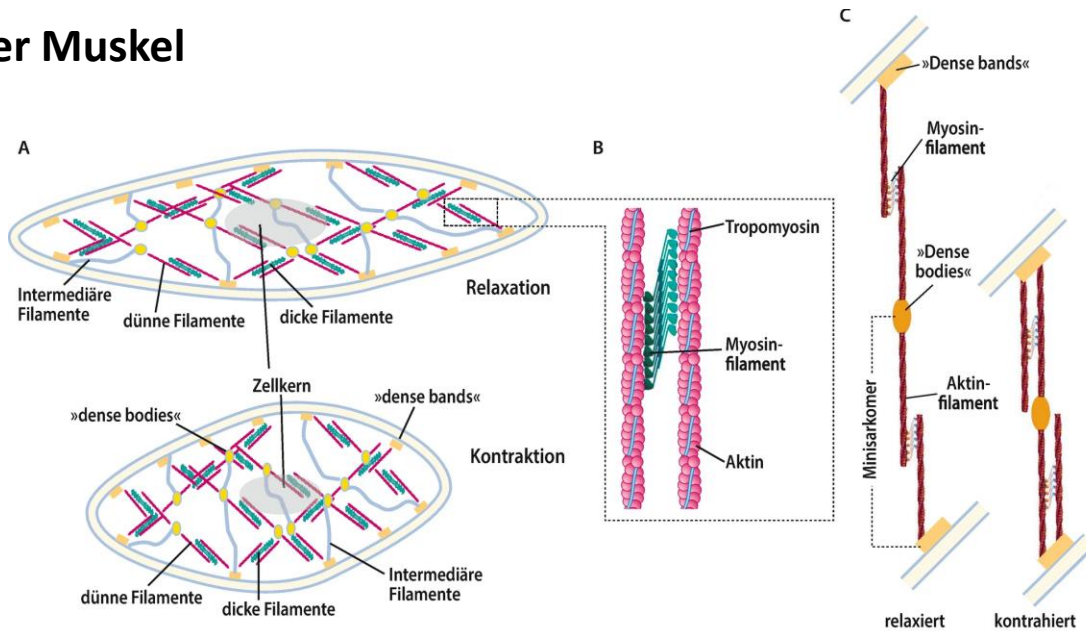


- 1.) Erhöhte Kontraktionskraft
- 2.) Beschleunigte Erschlaffung

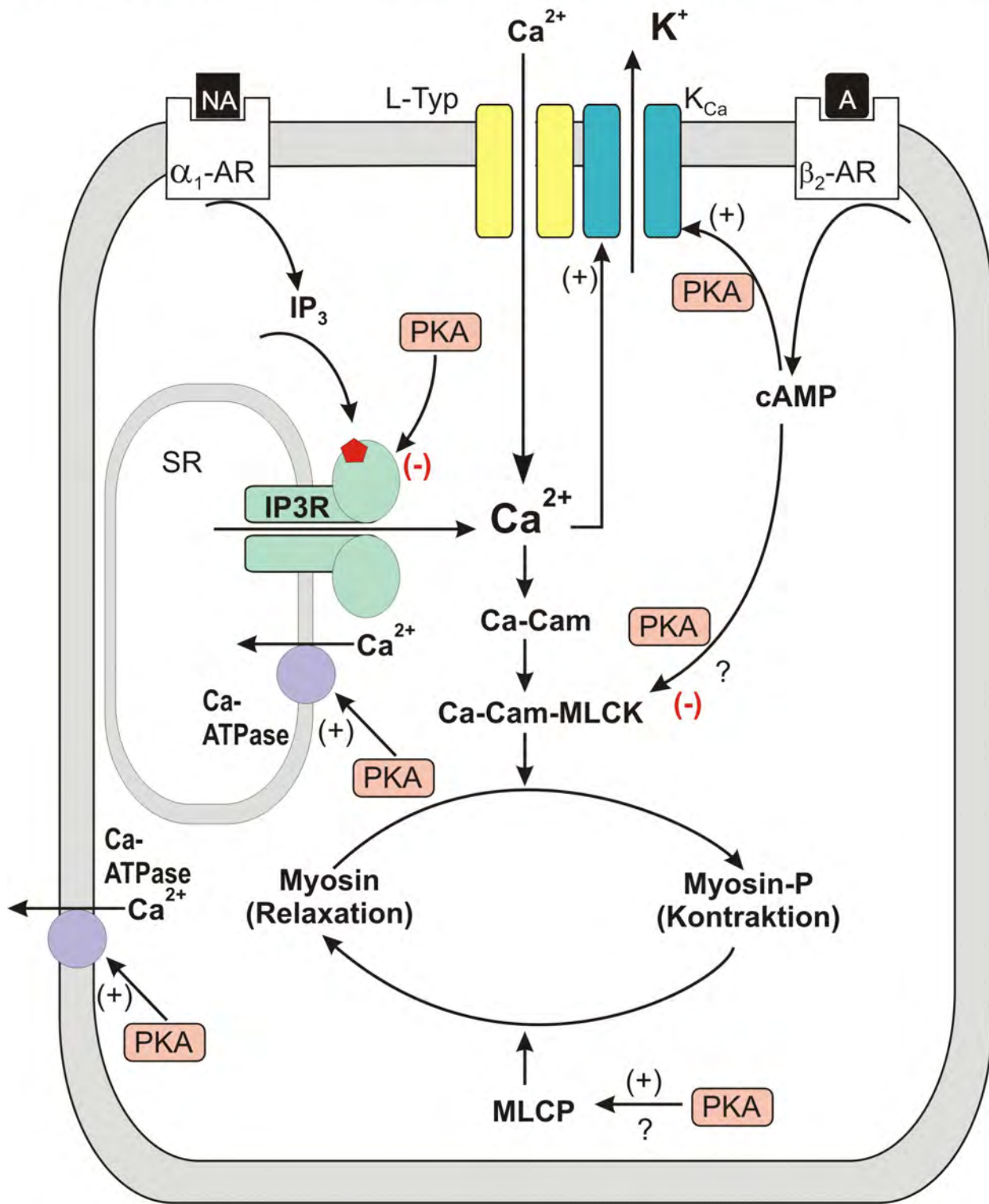
Herzmuskel



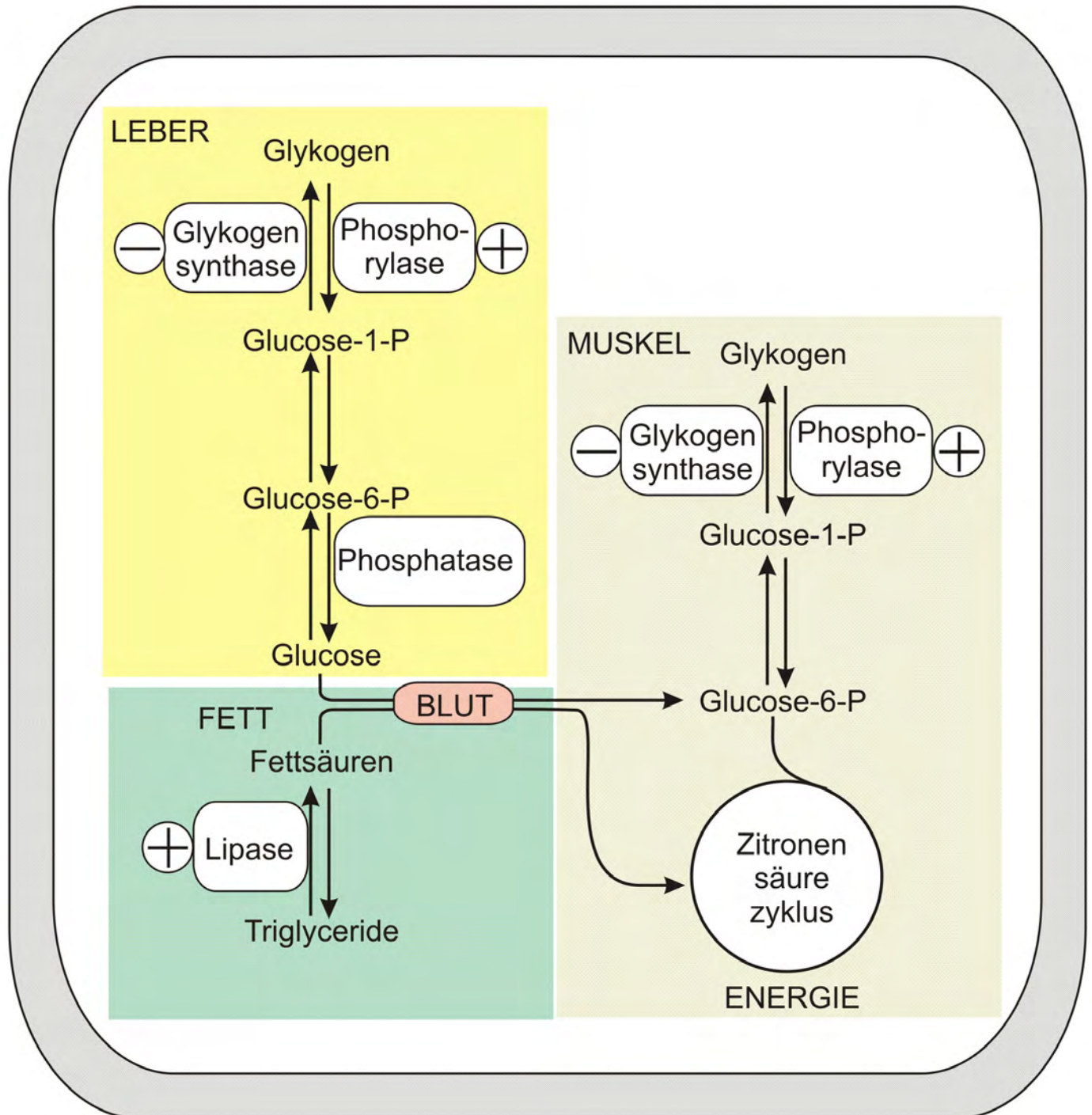
Glatter Muskel



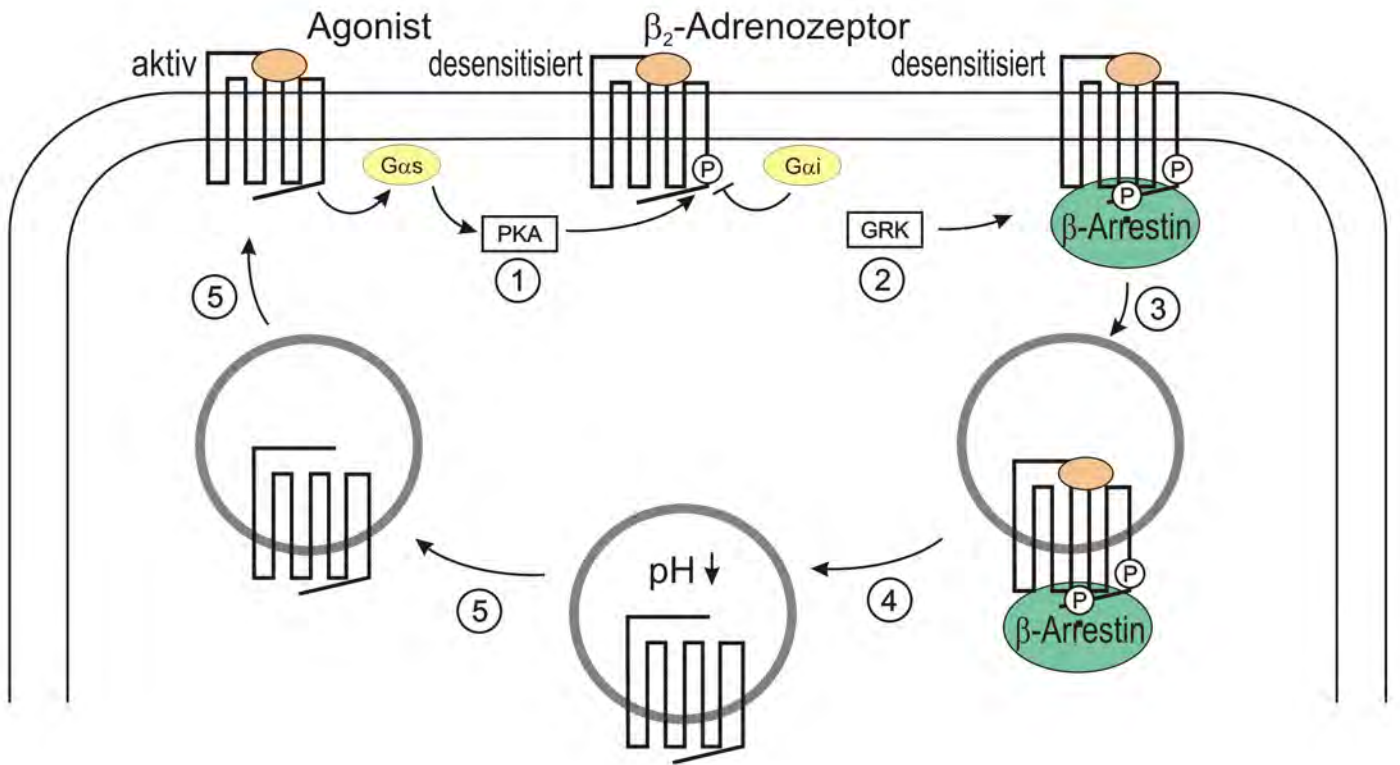
Beeinflussung des glattmuskulären Tonus durch (nor)adrenerge Stimulation



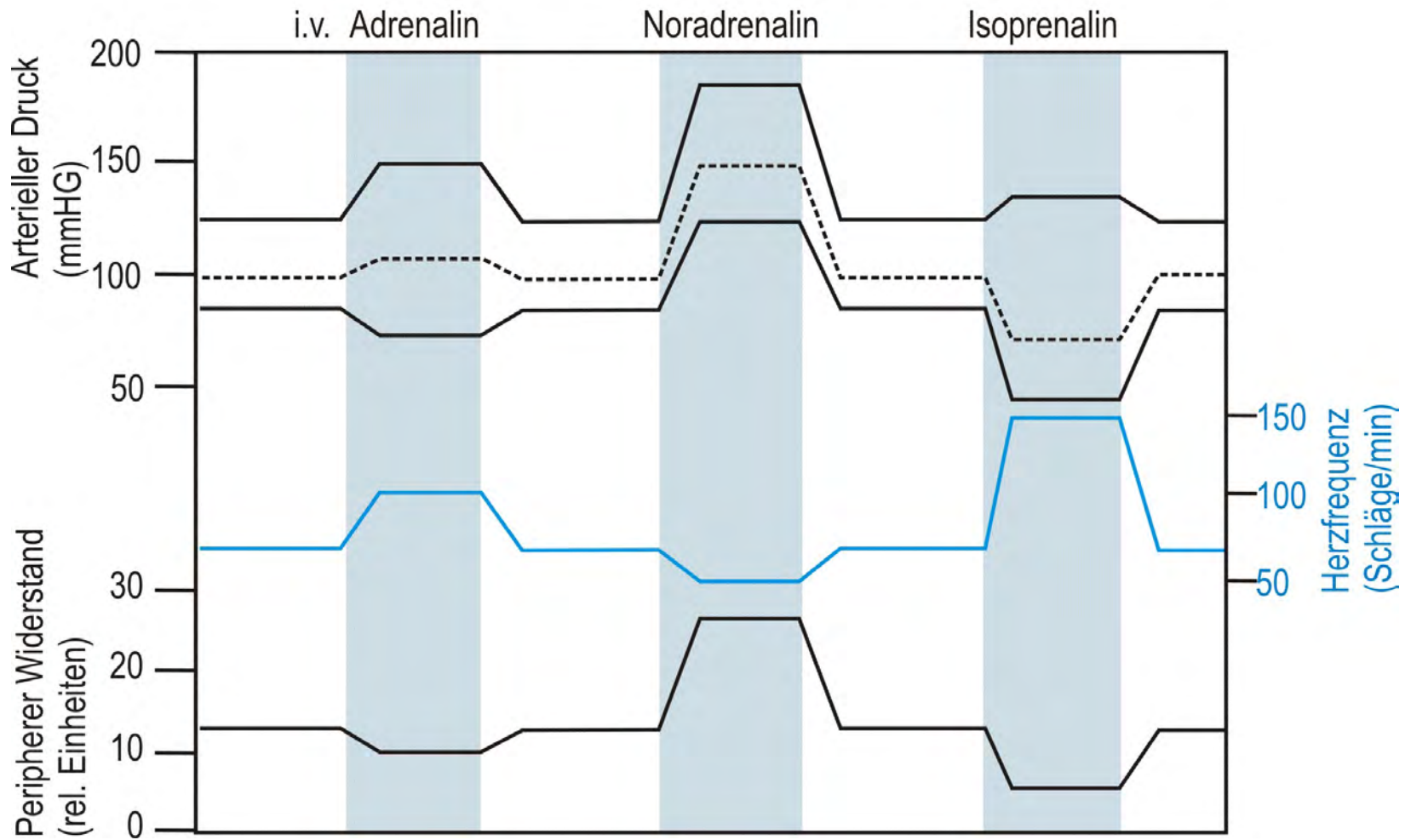
Regulation des Energiestoffwechsels durch Katecholamine



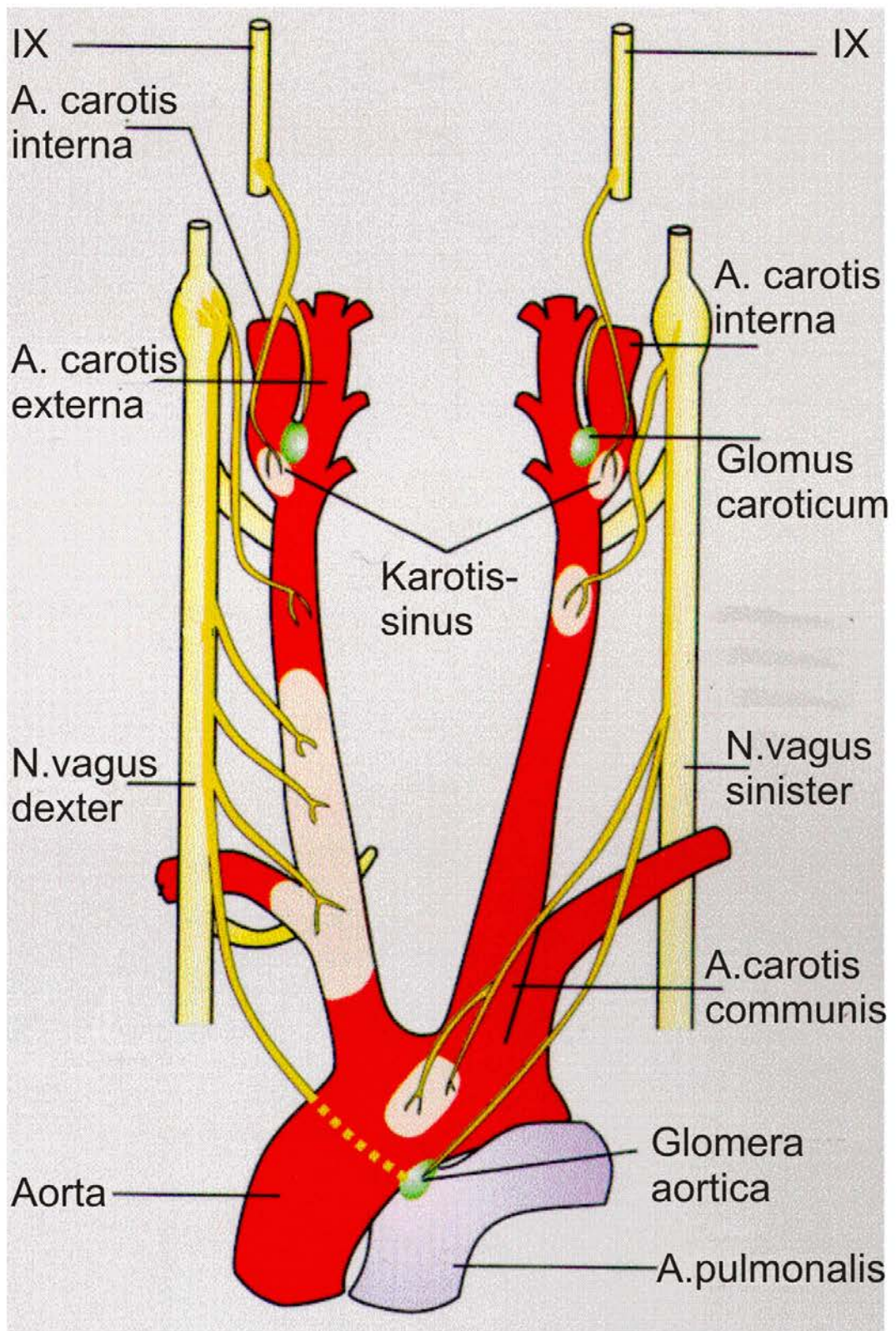
Desensibilisierung von heptahelikalen Rezeptoren



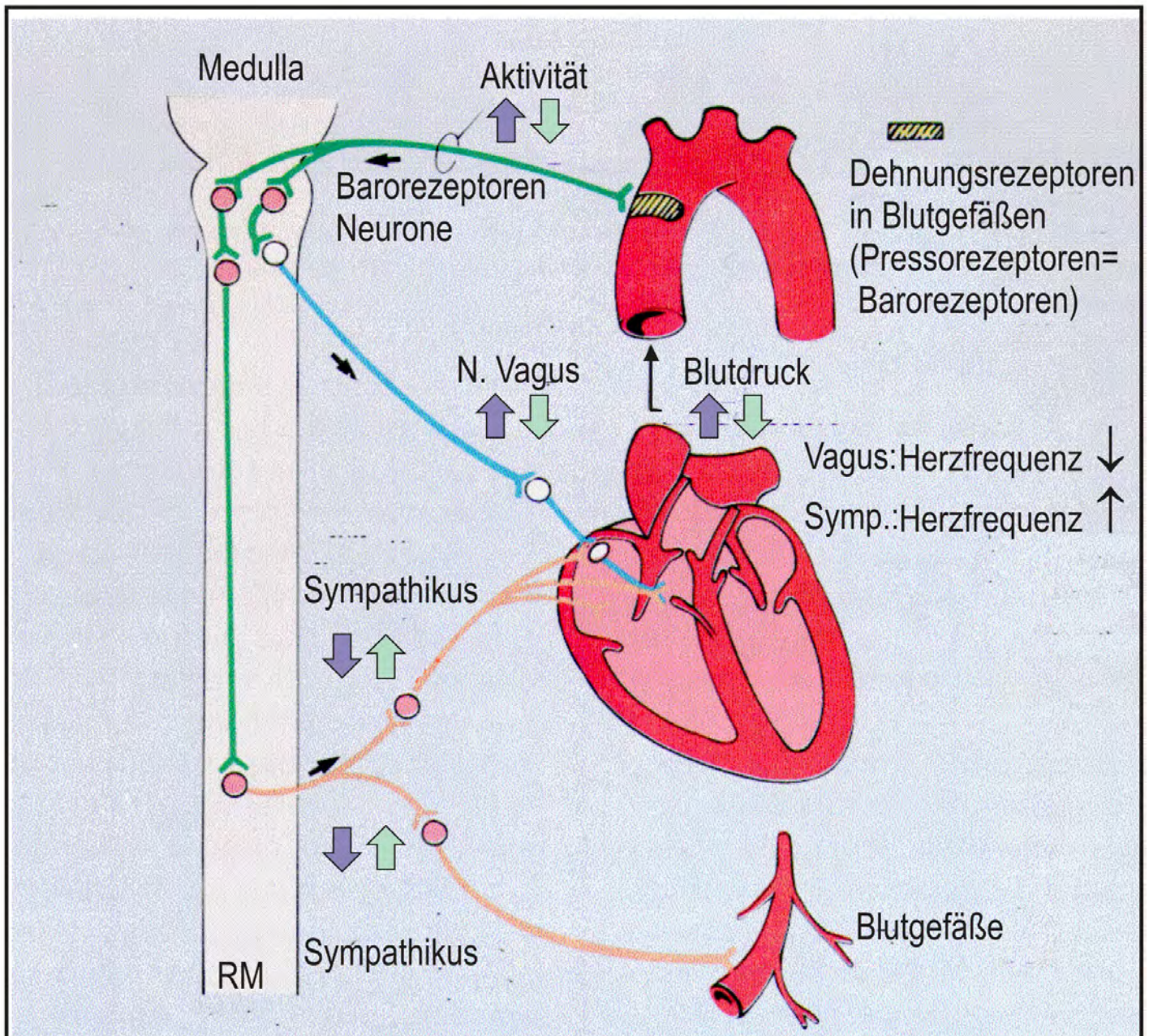
Kardiovaskuläre Effekte von Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin



Lokalisation der Pressorezeptoren

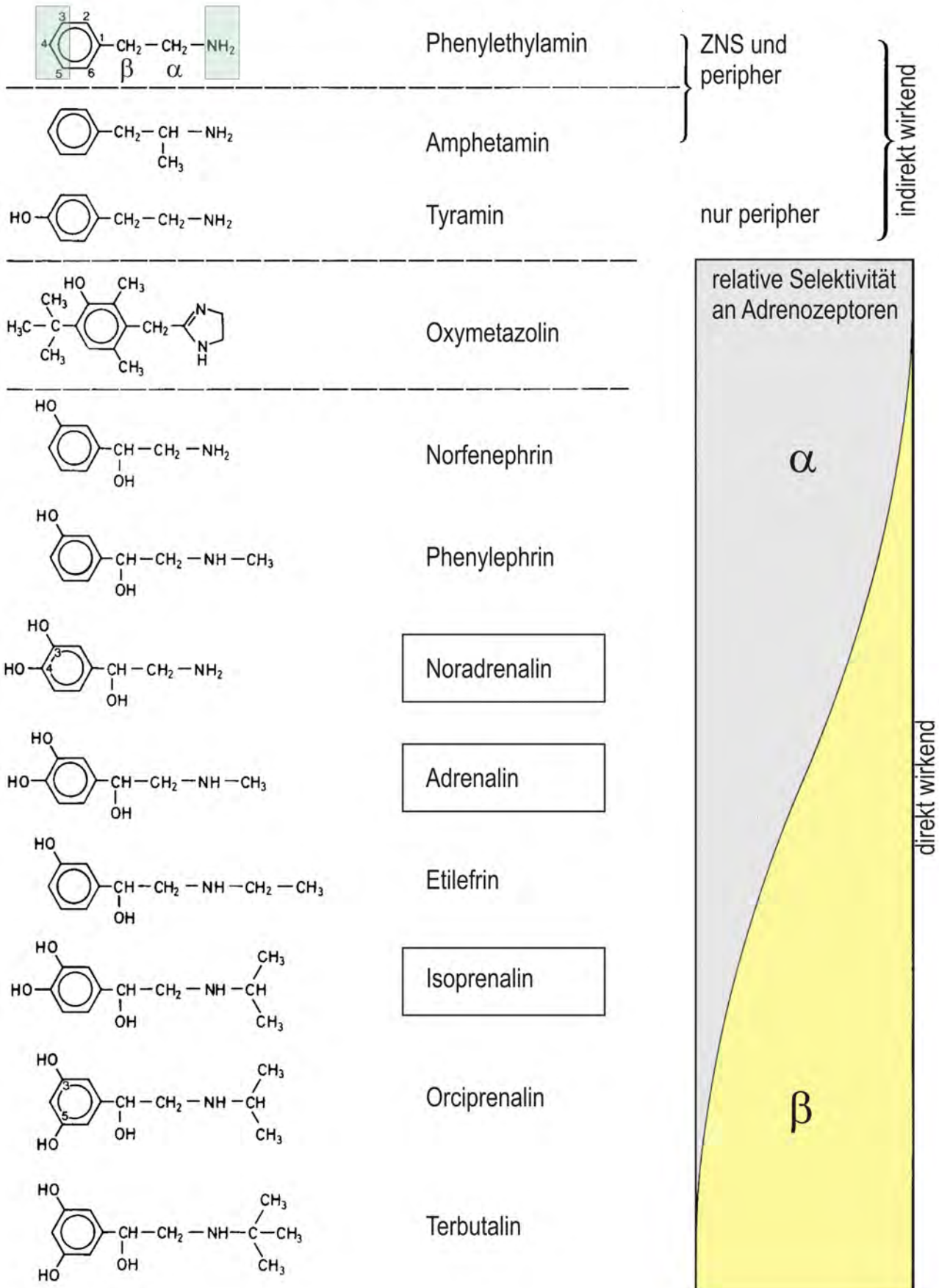


Der Barorezeptorenreflex



	Aktivität		
	Barorezeptor	Parasympathikus	Sympathikus
↑ Blutdruck	↑	↑	↓
↓ Blutdruck	↓	↓	↑

Struktur-Wirkungsbeziehung von Sympathomimetika



Sympathomimetika

Wirken entweder **direkt als Adrenozeptoragonisten (direkte Sympathomimetika)** oder **indirekt** über die Erhöhung der Freisetzung von Noradrenalin (**indirekte Sympathomimetika**).

Adrenozeptoragonisten

Adrenalin

- ◆ Zusatz zu Lokalanästhetika (Vasokonstriktion). **Noradrenalin** in gleicher Indikation
- ◆ Lokale Blutungsstillung (Vasokonstriktion)
- ◆ Anaphylaktischer Schock (z.B. Bienenstich, Penicillinallergie. i.v., Dauertropfinfusion; Vasokonstriktion)
- ◆ Herzstillstand (i.v. oder intratracheal über Tubus)
- ◆ *Dipivefrin* (Ester des Adrenalins) setzt im Auge Adrenalin frei: Senkung des Augeninnendruckes (unbekannter Mechanismus): bei chronischem Offenwinkelglaukom

α -Adrenozeptoragonisten

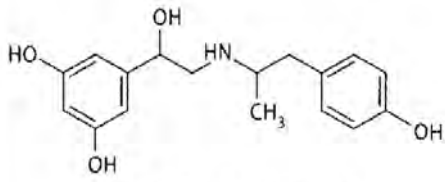
Phenylephrin, Imidazolderivate: z.B. Oxymetazolin. Lokale Anwendung bei Rhinitis, Konjunktivitis und Sinusitis zur Abschwellung der Schleimhaut von Nase, Auge und Nebenhöhlen (Vasokonstriktion).

- ◆ Längerer Gebrauch schädigt Schleimhaut
- ◆ **Cave:** bei Kindern Dosisreduktion (Gabe nur in Form verdünnter Tropfen, nicht als Spray. ZNS-Wirkungen (Clonidin-ähnlich: Blutdrucksenkung, Sedierung bis Koma).

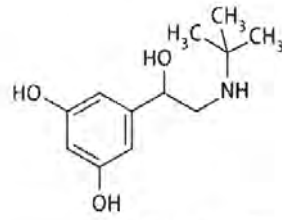
Norfenefrin, Oxedrin: oral bei orthostatischer Hypotonie

Phenylephrin: Mydriatikum (M. dil.pup). Stört nicht die Akkomodation, da kein Effekt am M. ciliaris.

Struktur einiger β_2 -Adrenozeptoragonisten



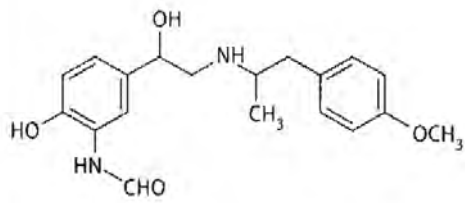
Fenoterol



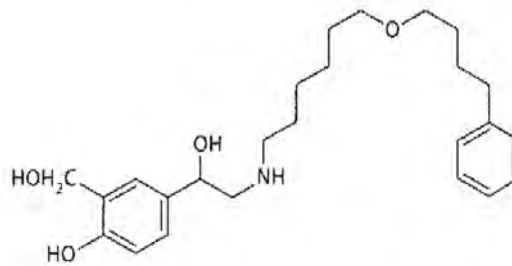
Terbutalin

Wirkdauer

4 - 6 h



Formoterol



Salmeterol

12 - 16 h

Therapeutische Verwendung

1. Asthma bronchiale: Bronchodilatoren

Ziel: möglichst hohe β_2 -Spezifität. Wenig kardiale (β_1 -vermittelte) Wirkungen.

Applikation: p. inhal.; (oral-retardiert)

Kurzwirkende Substanzen: z.B. Terbutalin, Fenoterol. Zur Durchbrechung des akuten Asthmaanfalls. Gabe bei Bedarf.

Langwirkende Substanzen: z.B. Formoterol, Salmeterol (Anreicherung in Lipidmembran aufgrund rel. hoher Lipophilie); zur Anfallsprophylaxe

Wirkung

- ◆ Dilatation der Bronchialmuskulatur
- (◆ Hemmung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen)

NW: Tremor, Tachykardie, Hyperglykämie

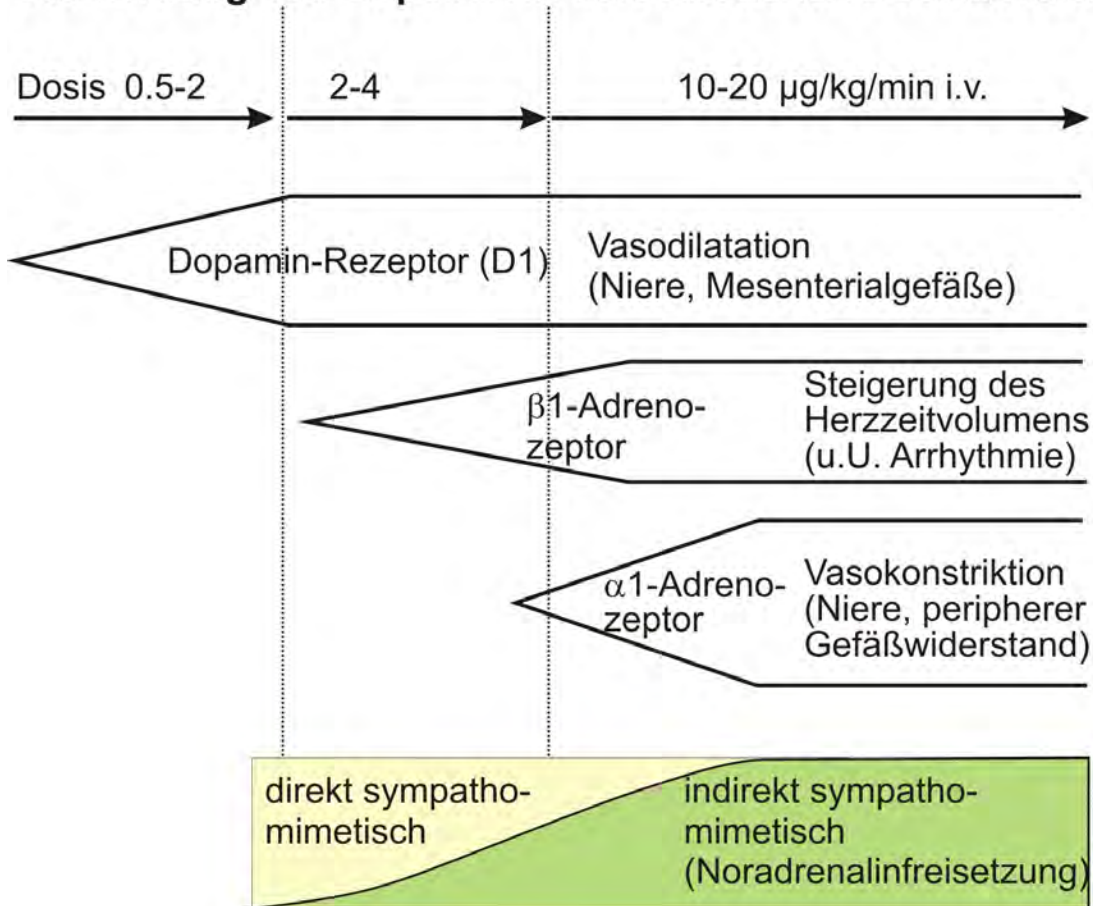
2. Tokolyse

- ◆ vorzeitiges Einsetzen der Wehen: z.B. Fenoterol i.v. anschließend p.o.

cave

- ◆ Wirkung läßt bei langandauernder Gabe deutlich nach (Rezeptor-Down-Regulation).
- ◆ Gefahr der fetalen Tachykardie

Die Wirkung von Dopamin in verschiedenen Dosisbereichen



Therapeutische Verwendung von Dopamin

- Intensivmedizin: Kreislaufschock mit eingeschränkter Nierendurchblutung

Dobutamin

keine Affinität zu D-Rezeptoren

α/β Agonist: beide Enantiomere positiv ino-, chronotrop

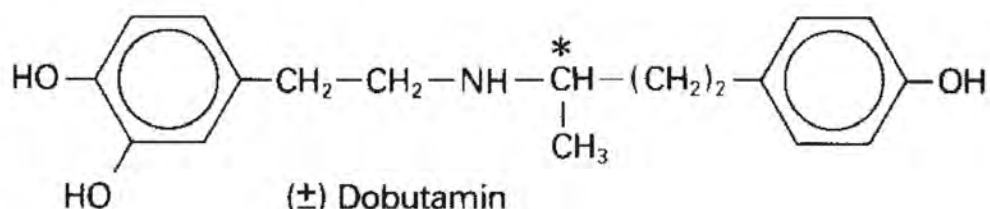
(-) Enantiomer: α1 vasokonstriktorisch

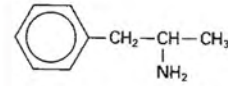
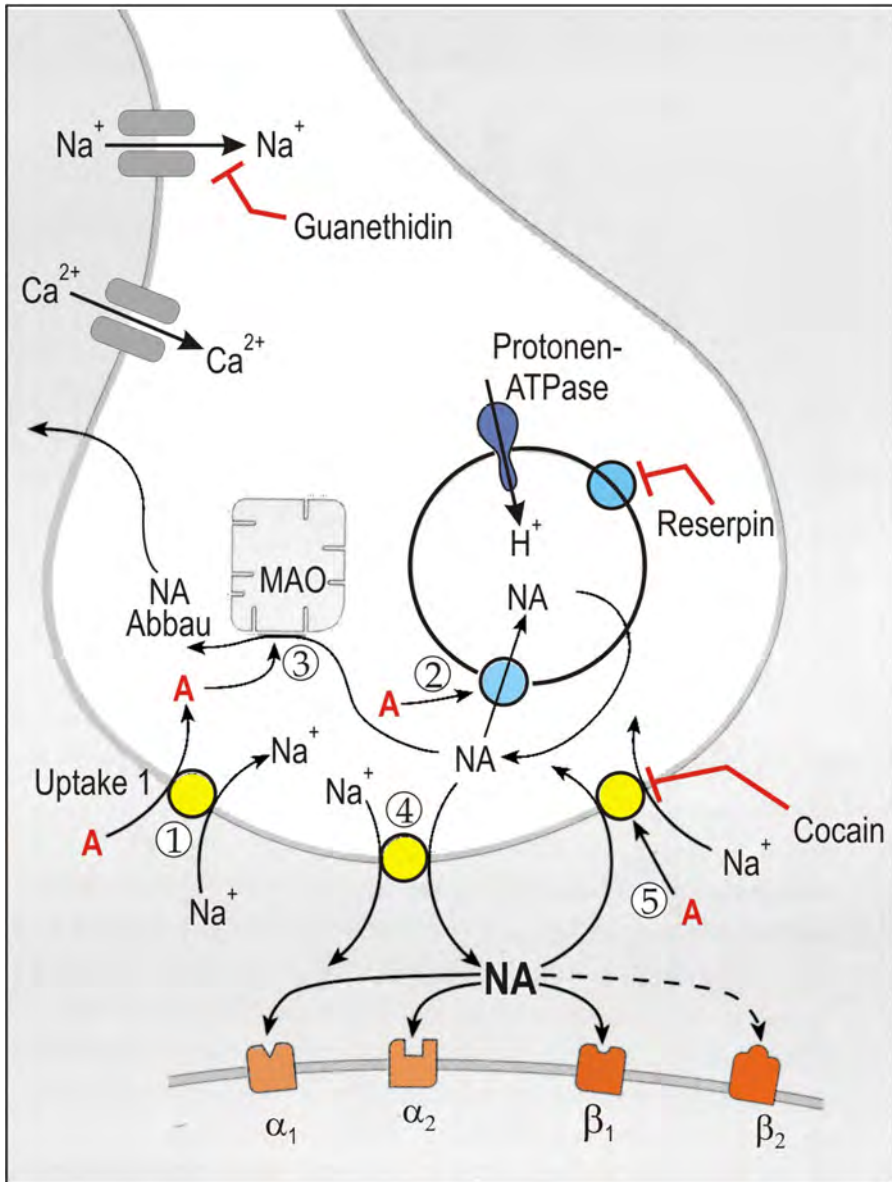
(+) Enantiomer: β2 vasodilatatorisch

→ Wirkung auf Gefäße hebt sich auf (rel. Kardioselektivität)

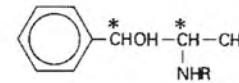
in höherer Dosis: β2 Effekt überwiegt α1 Effekt (Absenkung der Nachlast)

Anwendung: akutes Herzversagen, kardiogener Schock

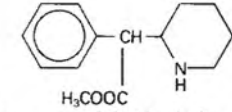




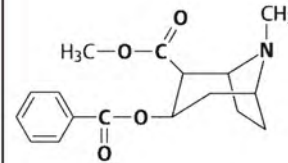
Amphetamin



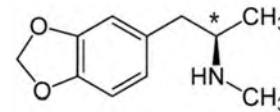
R=H Norpseudoephedrin
=CH₃ Ephedrin



Methylphenidat



Cocain



MDMA (3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin)
"Ecstasy".

Indirekt wirkende Sympathomimetika

Substanzen, die Adrenozeptoren nicht oder nur wenig aktivieren, aber nicht-exozytotisch Noradrenalin (und andere Katecholamine) aus dem Axoplasma freisetzen und so indirekt den Sympathikus nachahmen.

Wirkungen

1. zentrale Wirkungen: Psychostimulantien (Weckamine)

beruhen auf Freisetzung von **Dopamin**, (Nor)Adrenalin und 5-HT

- ◆ psychomotorische Aktivierung, Stereotypen
- ◆ Appetithemmung
- ◆ euphorisierende Wirkung → Abhängigkeitsentwicklung, „Designer-Drogen“

2. periphere Wirkungen: entsprechen den Wirkungen von Noradrenalin

- ◆ Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg
- ◆ Tremor
- ◆ Mundtrockenheit
- ◆ reflektorische Bradykardie, z.T. auch Tachyarrhythmie

3. Akute Vergiftung

- ◆ psychotische Zustände, Wahn, Halluzinationen
- ◆ Krämpfe, Delirien
- ◆ Myokardinfarkt, Herzstillstand

Therapeutische Verwendung

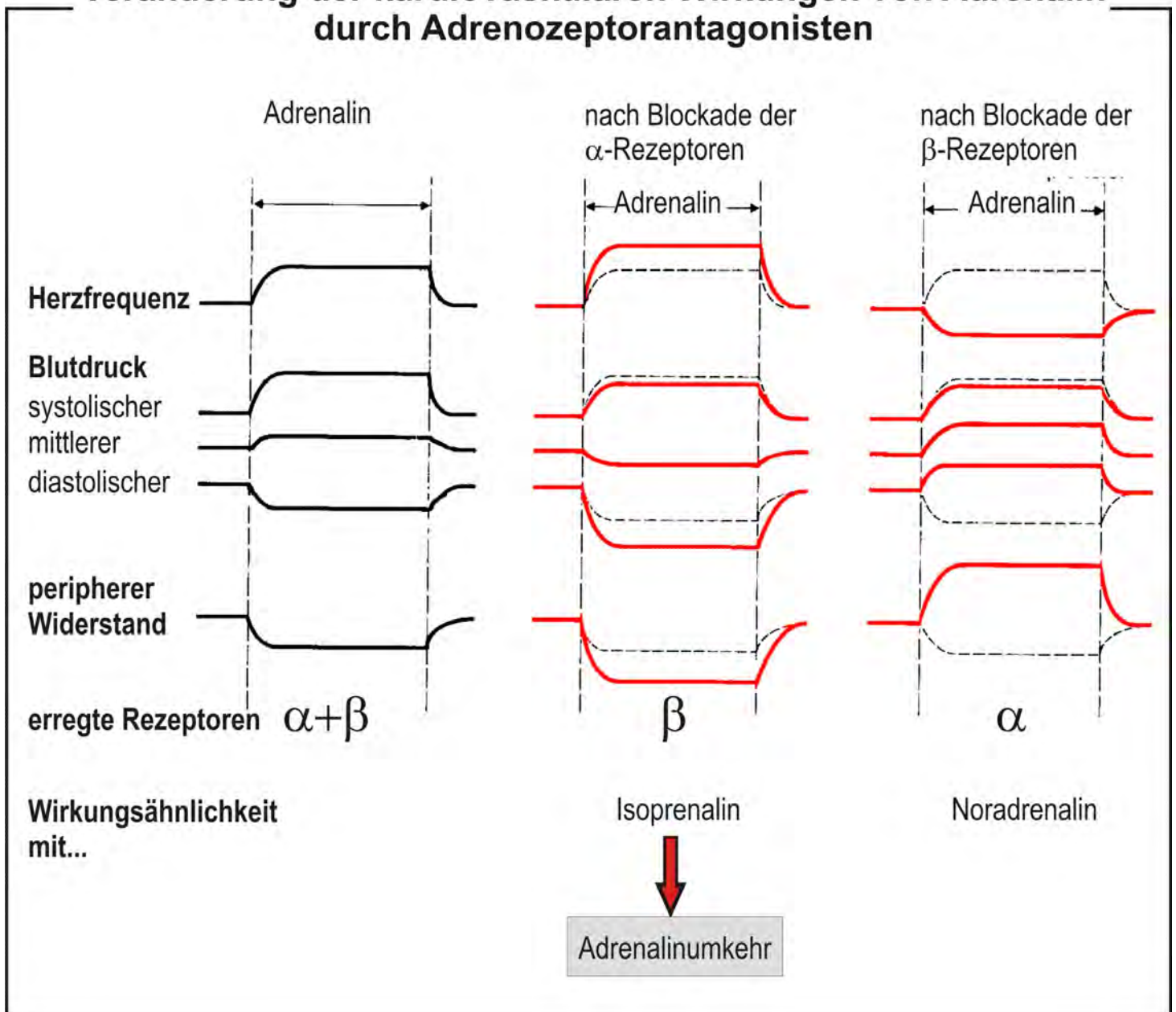
Ephedrin: Abschwellung der Nasenschleimhaut

Nor-Pseudoephedrin: Appetitzügler

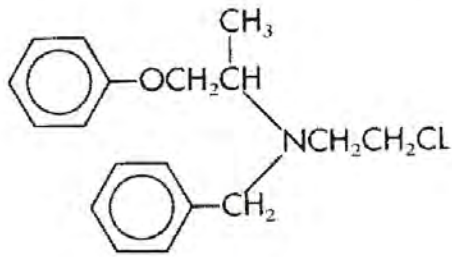
Methylphenidat: Therapie von Hyperkinesien

Weitere: Tyramin (in Spuren in manchen Käsesorten), Cathinon (Hauptalkaloid des Kath; *Catha edulis*)

Veränderung der kardiovaskulären Wirkungen von Adrenalin durch Adrenozeptorantagonisten

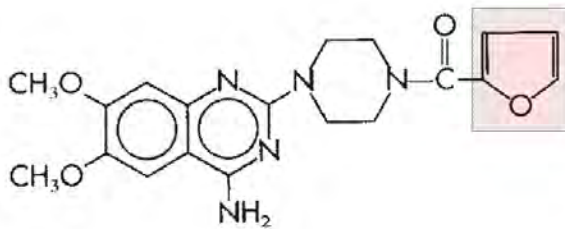


α -Adrenozeptorantagonisten



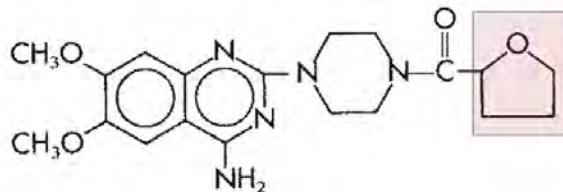
Phenoxybenzamin

$\alpha_1 + \alpha_2$, irreversibel Blockade



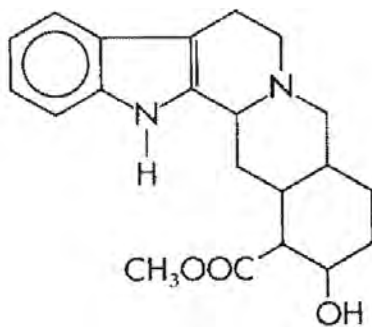
Prazosin

α_1 $t_{1/2} = 2-3$ h



Terazosin

α_1 $t_{1/2} = 12$ h



Yohimbin

α_2

α -Adrenozeptorantagonisten

- ◆ verhindern α -Rezeptor-vermittelte Kontraktion der glatten Muskulatur
- ◆ Senkung des Blutdrucks

Folge: Reflektorische Aktivierung des Sympathikus

- Tachykardie
- Vermehrte Reninfreisetzung → Salz- Wasserretention

Nicht-selektive α -Adrenozeptorantagonisten

Phenoxybenzamin, (Phentolamin)

- ◆ sehr starke reflektorische Reaktionen, da α_2 -vermittelte Autoinhibition der Noradrenalinfreisetzung ausfällt.

Indikation: nur noch Phenoxybenzamin im Handel

- ◆ Phäochromozytom (Kombination mit β -Adrenozeptorantagonist)
- ◆ Bei schweren Formen von Blasenentleerungsstörungen (z.B. spastische Lähmungen). α -Blocker bewirken Verminderung des Auslaßwiderstandes mit Reduzierung der Restharmenge.

NW

- ◆ orthostatische Hypotonie (bei 50 % der Patienten besonders zu Beginn der Therapie „Erst-Dosis“ Phänomen)
- ◆ Müdigkeit, Schwindel, Tachykardie
- ◆ Verlust der Ejakulationsfähigkeit
- ◆ Schwellung der Nasenschleimhaut

α_1 -selektive Adrenozeptorantagonisten

Prazosin heute kaum noch verwendet wg. „First-Dosis“ Phänomen und kurzer Plasmahalbwertszeit (2-3 Tagesdosen erforderlich).

Terazosin, Doxazosin: Langwirksame Substanzen (1 Tagesdosis) zeigen kaum noch „First-Dosis“ Phänomen

Indikation:

◆ **Hypertonie:** insbes. schwere Formen. Kombination mit anderen Antihypertensiva z.B. β -Adrenozeptorantagonisten und Diuretika
abendliche Gabe, einschleichend beginnen.

◆ **Benigne Prostatahyperplasie (BPH)**

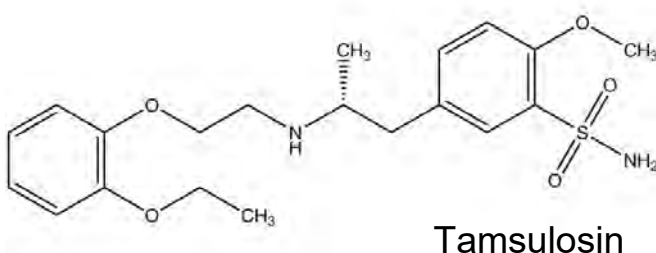
Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata bzw. des Blasenhalses bewirkt Senkung des Entleerungswiderstandes. Keine Verminderung der Masse des obstruierenden Gewebes. (siehe auch 5α Reduktasehemmstoffe: **Finasterid**)

Terazosin

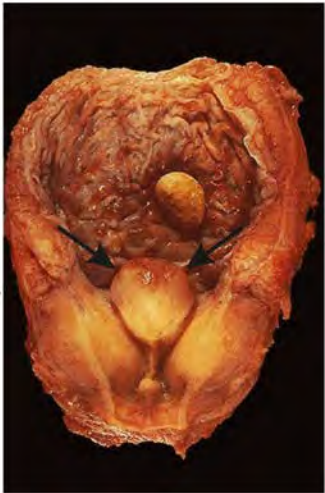
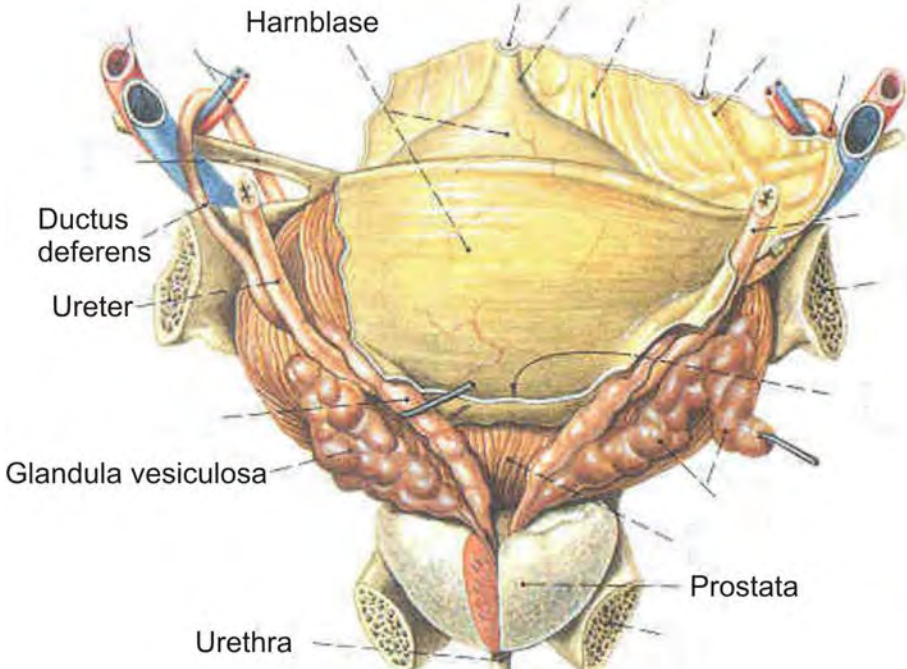
Tamsulosin: α_{1A} -Antagonist: höherer Spezifität für Prostata, weniger Effekte auf Gefäße.

NW

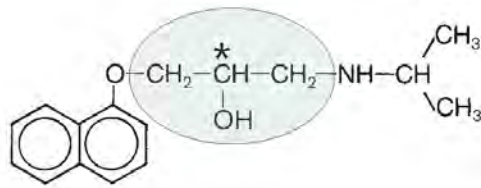
Wie bei unspezifischen α -Blockern, aber in deutlich abgeschwächter Form, da Autoinhibition der Noradrenalinfreisetzung noch funktioniert.



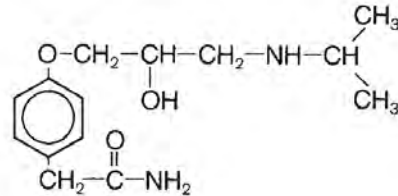
Benigne Prostatahyperplasie



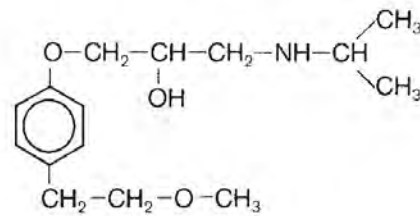
β-Adrenozeptorantagonisten



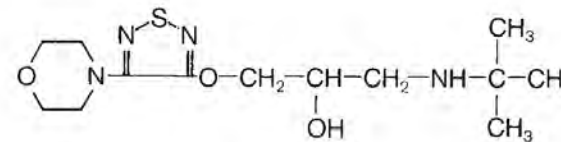
Propranolol

 $\beta_1 = \beta_2$ 

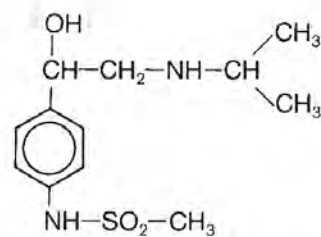
Atenolol

 $\beta_1 > \beta_2$ 

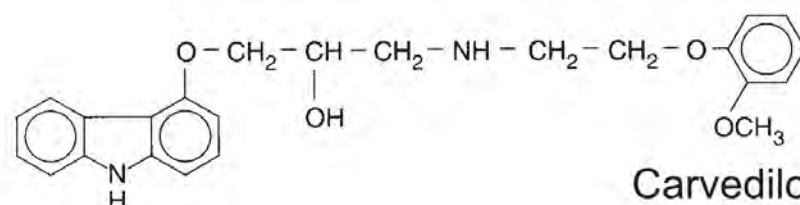
Metoprolol

 $\beta_1 > \beta_2$ 

Timolol

 $\beta_1 = \beta_2$ 

Sotalol

 $\beta_1 = \beta_2$ 

Carvedilol

 $\beta_1 = \beta_2 > \alpha_1$

Wirkungen von β -Adrenozeptor-Antagonisten

Herz

1. negativ dromotrop
2. negativ chronotrop
3. negativ inotrop und lusitrop

Physiologische Folgen

- ◆ Senkung der Kammerfrequenz
- ◆ Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens
- ◆ Verstärkung eines vorbestehenden AV-Blocks

Wirkung ist abhängig vom Sympathikustonus

Kreislauf

Soforteffekt (besonders bei β_1/β_2 Blockern)

1. Hemmung der β_2 -Adrenozeptor-vermittelten Dilatation der Blutgefäße
→ Verminderte Gewebedurchblutung (Kälte an Händen u. Füßen)
2. Senkung der Herzfrequenz und -kontraktilität (direkte Wirkung und reflektorische Aktivierung des Vagus)

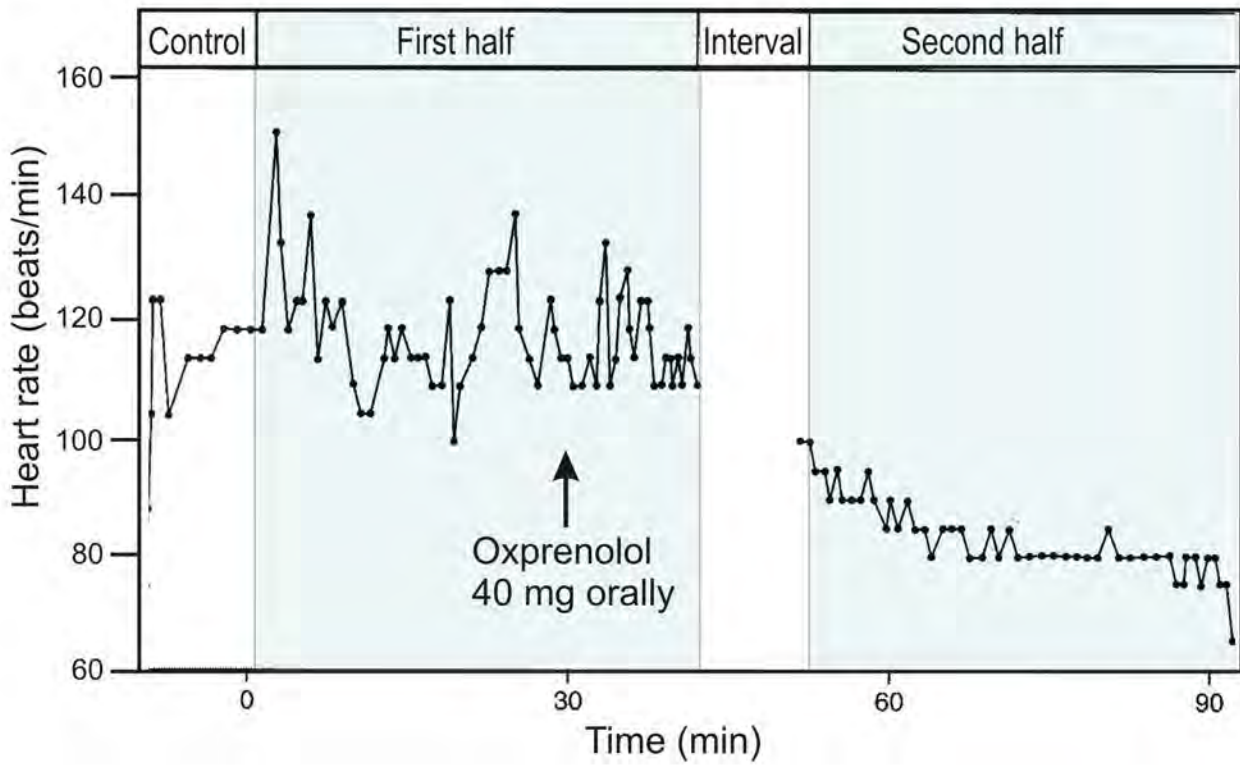
→ zunächst keine große Änderung des Blutdrucks

Antihypertensive Wirkung nach einigen Wochen

bedingt durch mehrere Faktoren

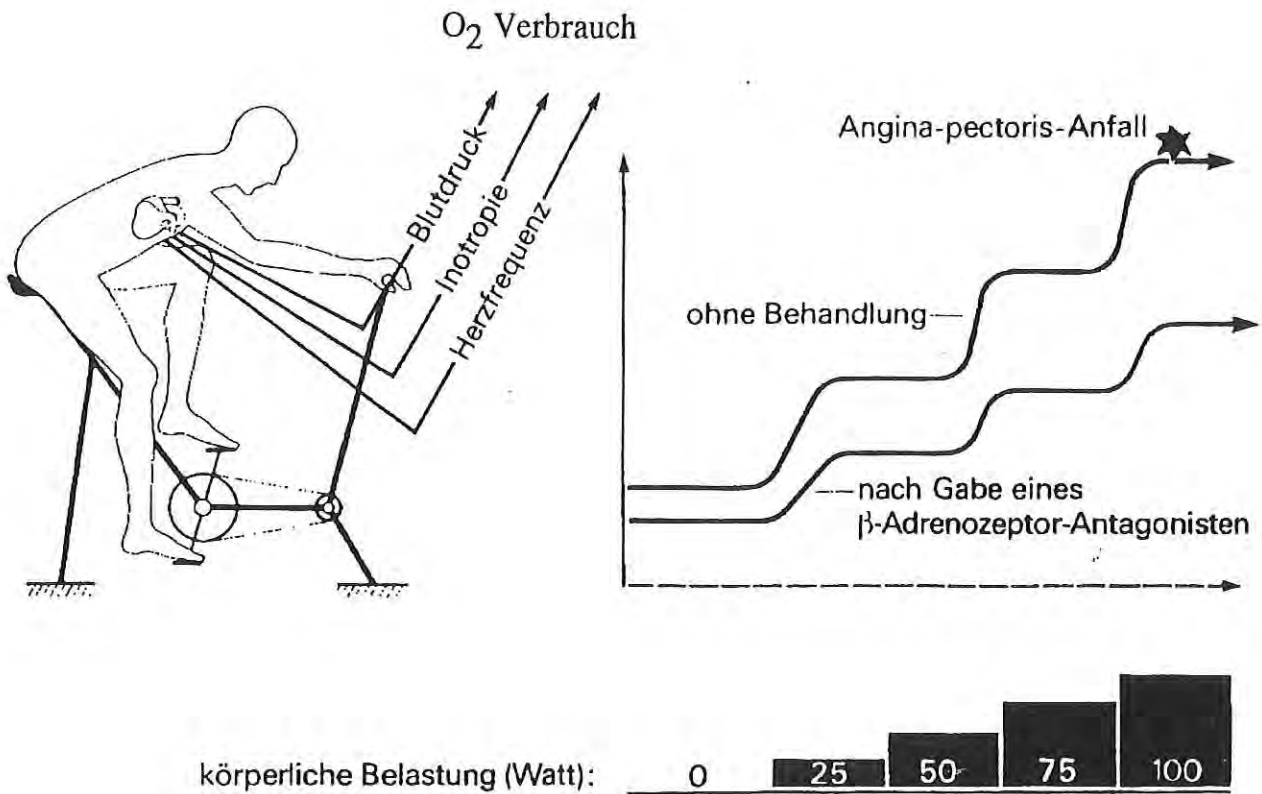
1. Abnahme des Herzzeitvolumens
2. Verminderung der β_1 -vermittelten Reninsekretion der Niere
3. Verminderung der Freisetzung von Noradrenalin durch Blockade von freisetzungsteigernden β_2 -Autorezeptoren
4. Senkung des Sympathikustonus über Wirkorte im ZNS

Heart rate recorded continuously in a spectator watching a live football match, showing the effect of the β -adrenoceptor antagonist, oxprenolol



from Rang & Dale's Pharmacology 9th edition

Herabsetzung des myokardialen O₂ Verbrauchs durch β -Blocker bei Koronarinsuffizienz



Wirkungen von β -Adrenozeptor-Antagonisten

Bronchien

Bronchokonstriktion bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen

Kohlehydratstoffwechsel

Hemmung der β_2 -Adrenozeptor-vermittelten glykogenolytischen Wirkung der Katecholamine besonders des Adrenalins in Skelettmuskel und Leber.

→ Einschränkung der maximalen körperlichen Belastbarkeit

Bei Diabetes mellitus

1. Verstärkung der Insulin-induzierten Hypoglykämie
2. Maskierung der durch Hypoglykämie induzierten adrenergen Symptomatik (Tachykardie, Tremor).

Begriffe zu β -Adrenozeptorantagonisten

1. „**Kardioselektivität**“ bedeutet höhere Affinität für β_1 als für β_2 Rezeptoren. Dies ist niemals absolut zu sehen.

2. **ISA (intrinsic sympathomimetic activity)**: Substanzen mit ISA sind partielle Agonisten an β -Rezeptoren.

Theoretischer Vorteil: Besitzen sympathomimetische Grundaktivität und schirmen das Herz gleichzeitig vor zu hoher Sympathikusaktivität ab.

◆ **Relevanz dieses Effektes ist sehr umstritten.**

◆ Lebensverlängernde Wirkung von β -Blockern nach Myokardinfarkt konnte nur für **nicht-ISA** nachgewiesen werden (niedrige Herzfrequenz ist prognostisch günstiger Faktor nach Infarkt !)

Anwendungen von β -Adrenozeptor-Antagonisten

Herz

1. Tachyarrhythmien
2. Prophylaxe der Angina Pectoris
3. Rezidivprophylaxe bei Myokardinfarkt (β_1 -spezifische Blocker ohne ISA)
4. Herzinsuffizienz (auch Gabe von **Carvedilol** günstig: besitzt zusätzlich vasodilatierende und antioxidative Wirkung (α_1 -Blocker))

Kreislauf

1. Therapie der essentiellen Hypertonie

Glaukomtherapie

Timolol als Augentropfen

Senkung des Augeninnendruckes. Wahrscheinlich vermittelt über die Verminderung der Kammerwasserproduktion. Weniger Nebenwirkungen wie AChE-Hemmer oder mAChR-Agonisten.

Schilddrüse

Abschwächung einiger Symptome der Hyperthyreose (Tachykardie, Tremor)

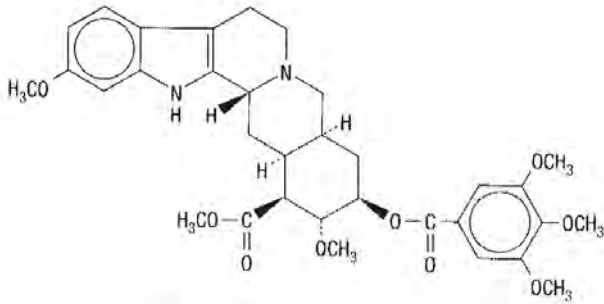
ZNS

Angstlösende Wirkung (Lampenfieber)
Essentieller Tremor
Migräneprophylaxe

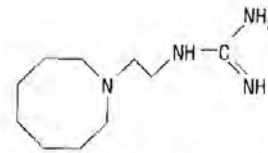
Kontraindikationen

1. Störungen der peripheren Durchblutung
2. chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen
3. bradykarde Rhythmusstörungen
4. AV Überleitungsstörungen
- (5. Schwere Herzinsuffizienz)

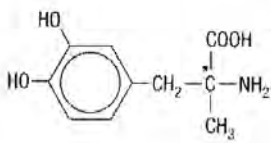
Antisymphotonika



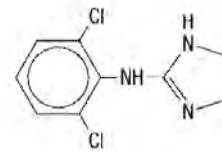
Reserpin



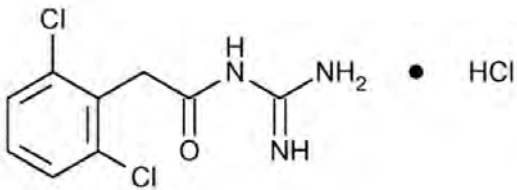
Guanethidin



α -Methyldopa

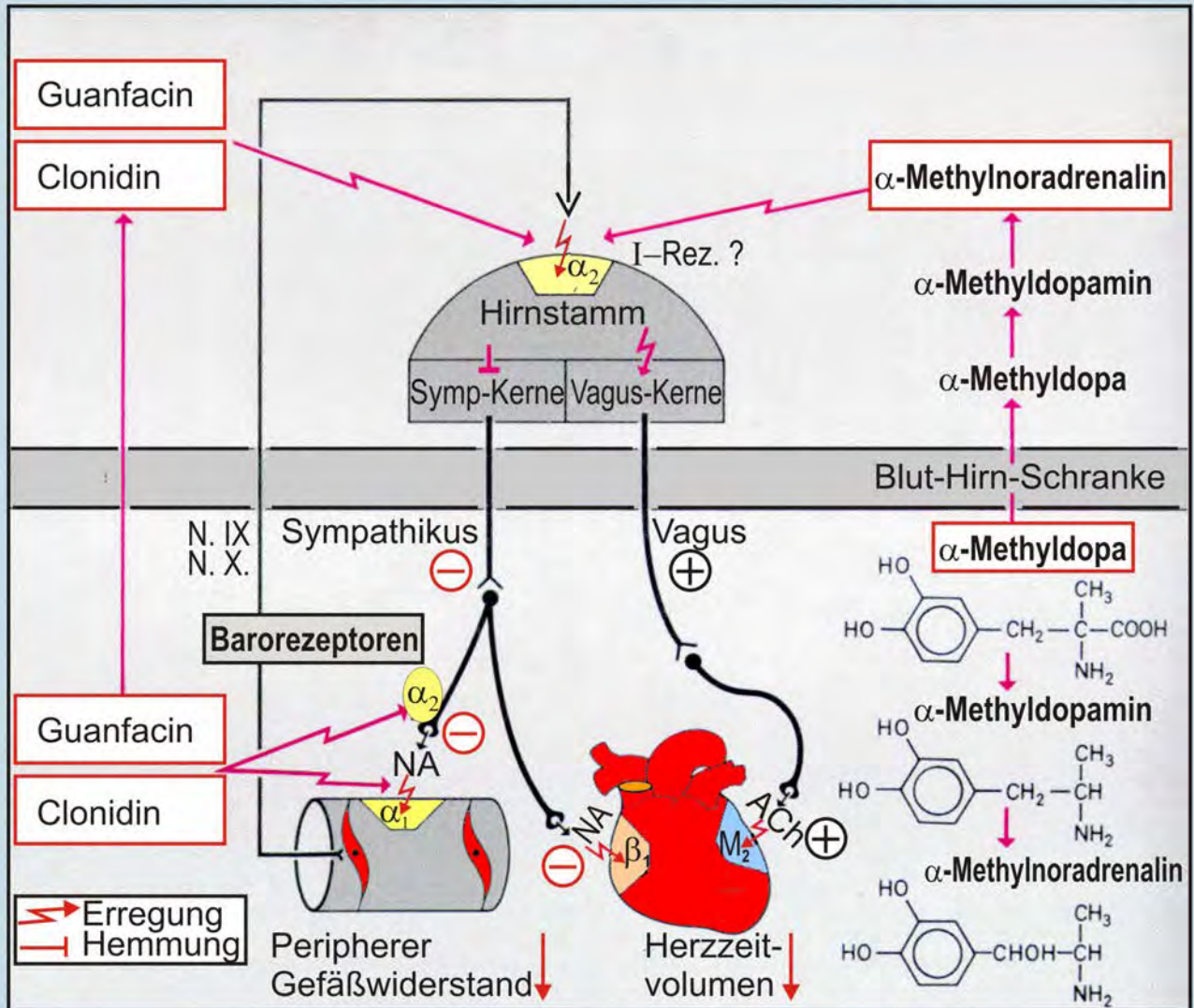


Clonidin

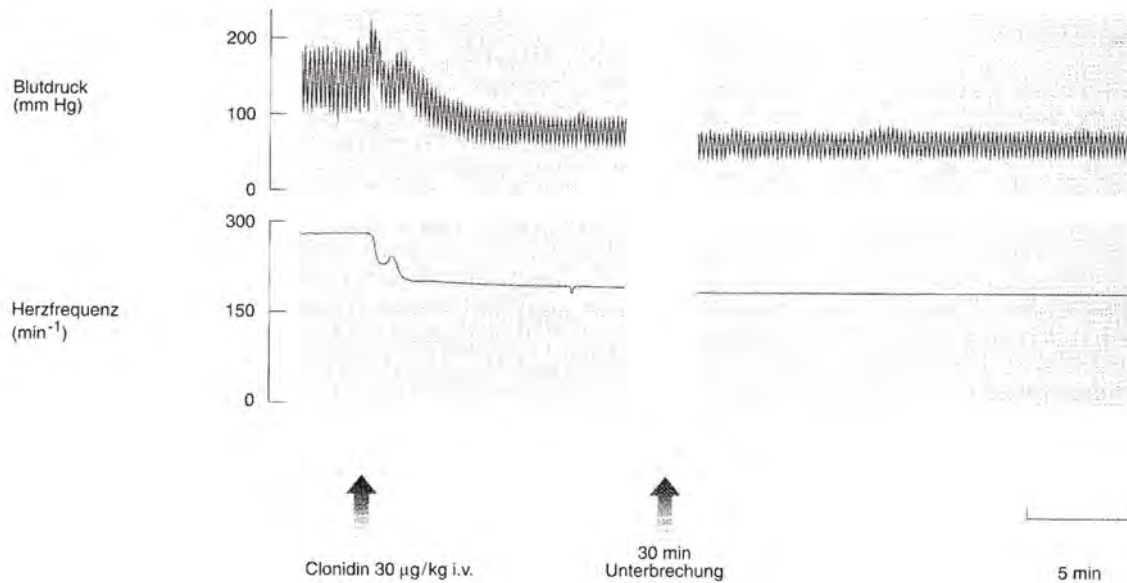


Guanfacin

Zentrale und periphere Angriffspunkte von Clonidin, Guanfacin und Methyldopa



Wirkung von Clonidin



Antisymphotone Wirkung

1. Aktivierung von α_2 (I_2) Rezeptoren in der Medulla oblongata.
Erhöhung der Feuerfrequenz vagaler Neurone zum Herzen.
Senkung der Feuerfrequenz sympathischer Neurone.
2. Aktivierung peripherer präsynaptischer α_2 Autorezeptoren.
Verminderung der Freisetzung von Noradrenalin pro Aktionspotential.
3. Aktivierung peripherer postsynaptischer α Adrenozeptoren.
Initiale Vasokonstriktion.

Weitere Wirkungen

- 1.) Analgesie
 - 2.) Sedation
 - 3.) Mundtrockenheit
 - 4.) Obstipation
- ←] Hemmung der ACh-Freisetzung

Therapeutische Verwendung

- 1.) Antihypertensivum der 2. Wahl
- 2.) chronisches Offenwinkelglaukom
- 3.) Analgetikum, systemisch oder rückenmarksnah
- 4.) Prämedikation vor Narkose (Analgesie, Sedierung, Hemmung der Sekretion)
- 5.) Milderung des Alkohol- und Opiatentzugs-Syndroms

Antisymphotonika

Antisymphotonika senken den „Sympathikustonus“- definiert als die Konzentration von freigesetztem Noradrenalin an den sympathisch innervierten Effektorzellen.

Reserpin

Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina*

Irreversible Blockade des vesikulären Monoamin-Transporters

→ Monoamine werden nicht mehr in Vesikel aufgenommen und abgebaut (MAO)

→ Noradrenalin synthese unterbrochen, da sich Dopamin- β -Hydroxylase in Vesikeln befindet

→ sehr komplexes pharmakologisches Profil

als Antihypertensivum obsolet

Guanethidin

Wirkt antisymphoton über periphere Angriffspunkte. Nicht ZNS-gängig (da protoniert bei physiologischem pH)

Transport durch Noradrenalin-Carrier ins Axolem

→ Anreicherung in noradrenergen Neuronen

Blockade von Na-Kanälen (wirkt lokalanästhetisch)

→ AP wird nicht fortgeleitet, Hemmung der exozytotischen NA-Freisetzung

Starke Absenkung der Herzfrequenz und Kontraktilität

Starke Absenkung des peripheren Widerstands

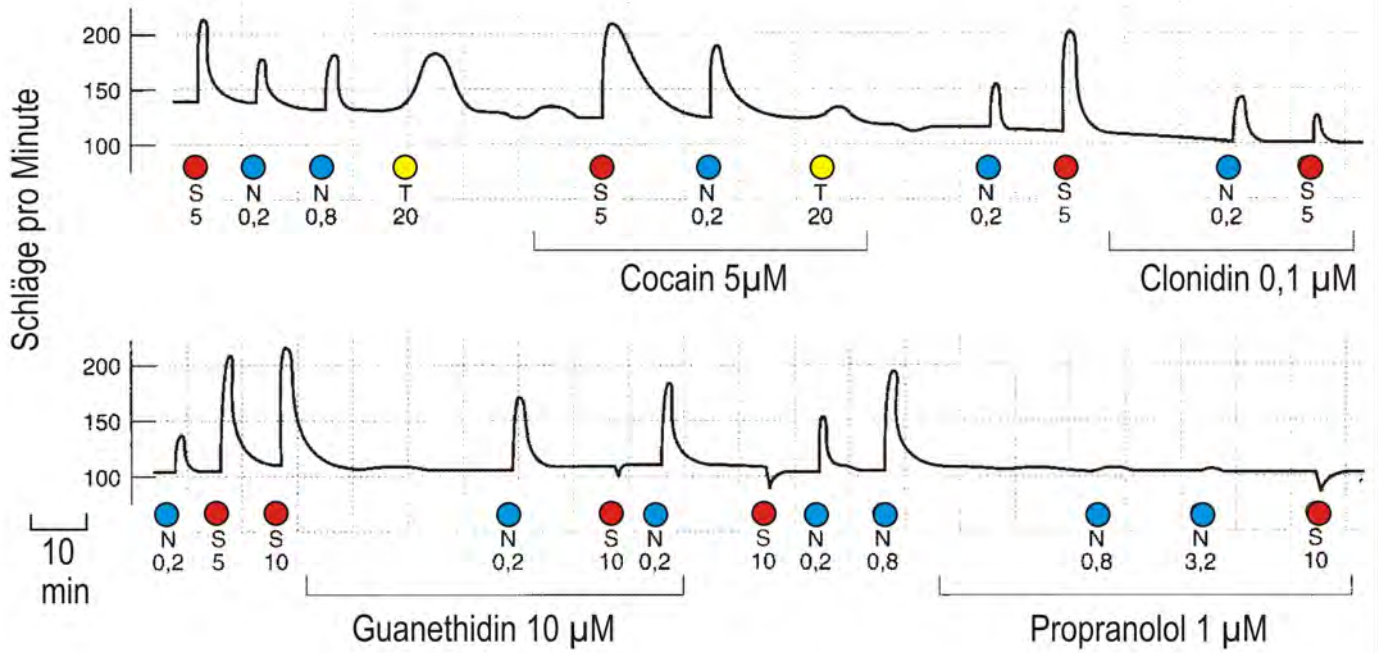
Ausgeprägte Orthostasie

Reserveantihypertensivum (obsolet)

Guanfacin

Agonist an präsynaptischen α_{2A} Rezeptoren. Therapie von **ADHS** bei Kindern und Jugendlichen bei denen Stimulanzien (Amphetamine) nicht in Frage kommen bzw. bei denen sich diese als unwirksam erwiesen haben.

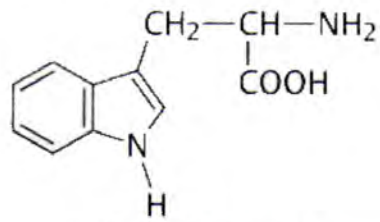
Pharmakologie des Sympathikus am Beispiel eines isolierten Kaninchenherzens



S, elektrische Reizung der rechten N. accelerans mit der angegebenen Frequenz (Hz)

N, Injektion von Noradrenalin
T, Injektion von Tyramin in die Kranzgefäße in der angegebenen Dosis (µg)

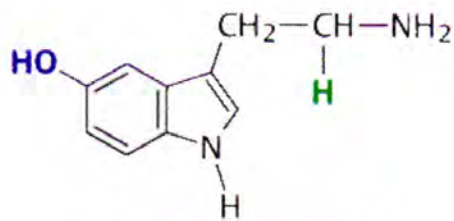
Bildung und Abbau von Serotonin



Tryptophan

↓ Tryptophanhydroxylase

↓ Decarboxylase



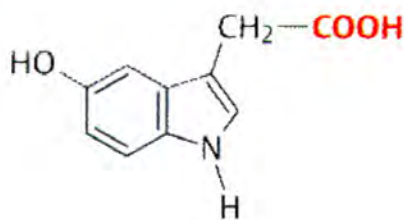
Serotonin

(5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

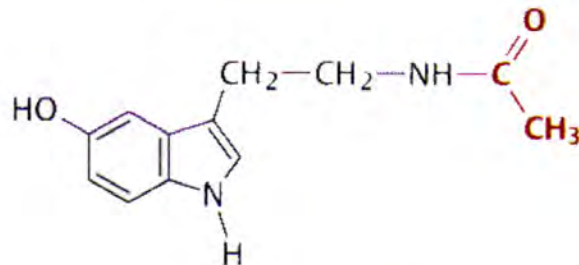
Monoaminoxidase

Aldehyhydrogenase

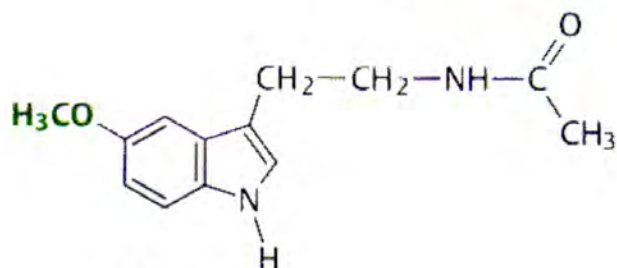
5-HT-N-Acetylase



(5-Hydroxyindolessigsäure)



O-Methyltransferase



Melatonin

5-HT-Rezeptor-Subtypen

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren			Rezeptoren			Ionen-Kanal
1A	1B	1D	2A	2B	4	3
ZNS	ZNS	ZNS einige Blutgefäße	ZNS Peripherie	Peripherie	ZNS Peripherie	ZNS
cAMP ↓	cAMP ↓	cAMP ↓		IP ₃ /DAG	cAMP ↑	
somato-dendritische Autorezeptoren Angst	somato-dendritische Autorezeptoren Vasokonstriktion in Meningealgefäßen?	Hemmung der nervalen Abgabe von Peptiden, die eine "neurogene Entzündung" induzieren	Vasokonstriktion Plättchenaggregation	NO-Freisetzung aus Gefäßendothel	GI-Trakt: Stimulation der ACh-Freisetzung	Depolarisation Erregung Erbrechen Angst
Buspiron	Sumatriptan				Cisaprid	
			Methysergid			Ondansetron

Antagonist

Agonist

Serotonin (5-HT, 5-Hydroxytryptamin)

Vorkommen

- ◆ Darmwand: > 90 % des Gesamt-Körper-5-HT in enterochromaffinen Zellen
- ◆ einige enterische Neurone
- ◆ Blutplättchen (nehmen 5-HT im Kapillarbett des Darmes auf; Freisetzung erfolgt bei Thrombozytenaktivierung → Förderung der Aggregation)
- ◆ ZNS

Pharmakologische Effekte

GI-Trakt

- ◆ Steigerung der Motilität (direkte Erregung des glatten Muskels oder vermittelt über enterische Neurone)

Bronchien, Uterus: Kontraktion der glatten Muskulatur

Blutgefäße

- ◆ **Kontraktion:** 5-HT_{2A}-Rezeptoren (dominant in großen Arterien und Venen)
- ◆ **Dilatation:** Dominiert meist in Arteriolen. 1.) 5-HT₁-Rezeptoren: Inhibition der NA-Freisetzung. 2.) Endothel-vermittelte Freisetzung von NO (5-HT_{2B})

Thrombozyten

- ◆ Aggregation vermittelt über 5-HT_{2A}.
- ◆ Intaktes Endothel: 5-HT-Freisetzung aus Thrombozyten verursacht Vasodilatation
- ◆ Nicht-intaktes Endothel (z.B. bei Atherosklerose): 5-HT verursacht Vasokonstriktion

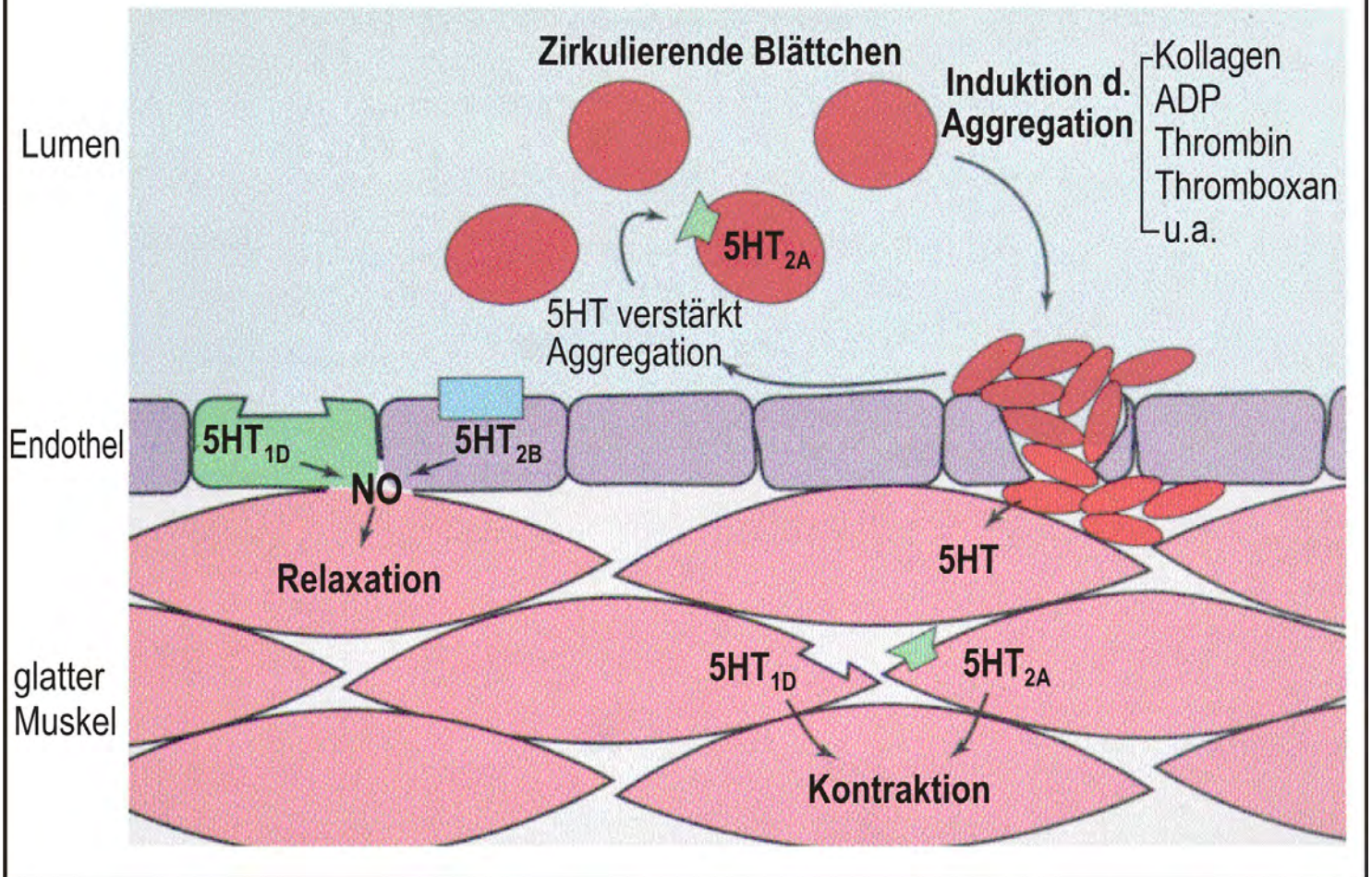
Nervenendigungen

- ◆ Nocizeption: 5HT₃-Rezeptoren, 5-HT ist schmerzauslösende Substanz

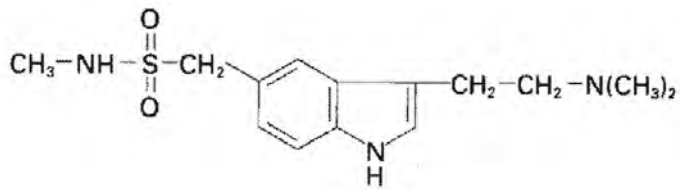
ZNS

Störungen im 5-HT-System u.a. bei **Migräne, Karzinoid, Depression, Angst**

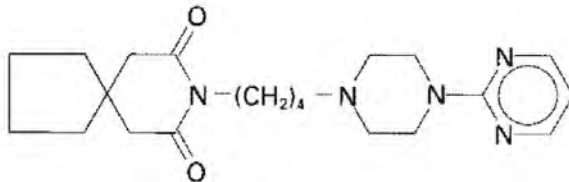
Effekt von 5HT an Blutgefäßen



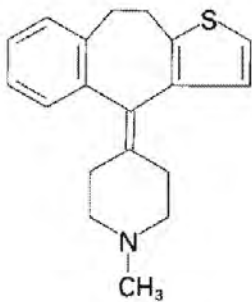
Agonisten und Antagonisten an 5-HT Rezeptoren



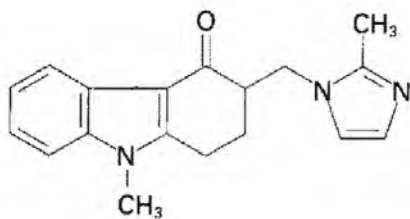
Sumatriptan
5-HT_{1B/D}-Agonist



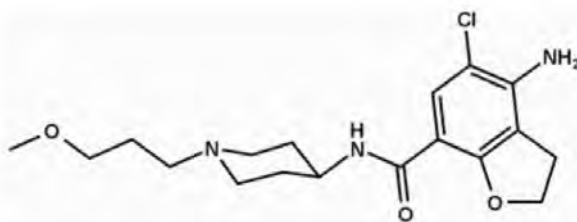
Buspiron
5-HT_{1A}-Agonist



Pizotifen
5-HT₂-Antagonist



Ondansetron
5-HT₃-Antagonist



Prucaloprid
5-HT₄-Agonist

Pharmaka mit Affinität zu 5-HT-Rezeptoren

Sumatriptan

Agonist an 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} Rezeptoren

◆ *Migränetherapie*

Kontraktion der meningealen Blutgefäße

Unterdrückung der neurogenen Entzündung

Buspiron

partieller Agonist an (somatodendritischen) 5HT_{1A}-Autorezeptoren

◆ Anxiolytikum

Prucaloprid, Metoclopramid

Agonisten an 5-HT₄ Rezeptoren

◆ Freisetzung von ACh aus enterischen Neuronen

◆ Prokinetikum

Pizotifen, Methysergid

5-HT₂-Rezeptorantagonisten

◆ *Migränetherapie*: insbes. Unterdrückung der neurogenen Entzündung

Ondansetron

5-HT₃ Antagonist

◆ Blockade von 5-HT₃ Rezeptoren an afferenten Nervenendigungen des GI-Traktes, in Chemotriggerzone d. Area postrema und im Brechzentrum d. Hirnstamms

◆ Antiemetikum bei zytostatika- oder strahlentherapiebedingtem Erbrechen (z.B. bei Cisplatin)

Blocker des präsynaptischen 5HT Transporters

SSRI „ Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren

Fluoxetin, Paroxetin

◆ Antidepressiva



Mutterkornalkaloide (Secalealkaloide)

Herkunft: Sclerotium des Schlauchpilzes *Claviceps purpurea*, welcher als Parasit auf Getreide (bes. Roggen) lebt.

Vergiftungen bei Verzehr von befallenem Getreide

Symptome

a) Akutvergiftung: Erbrechen, starke Bauchschmerzen, Durstgefühl, Parästhesien in den Extremitäten, weite Pupillen. Tod durch Atem- oder Herzstillstand.

b) chronische Vergiftung

1. gangränöse Form (Ergotismus gangraenosus)

brennende Schmerzen ("ignis sacer") durch Kontraktion arterieller Gefäße.

Gangrän der Extremitäten (Ischämie durch langanhaltende Vasokonstriktion).

2. konvulsive Form (Ergotismus convulsivus)

Krämpfe

Hyperkinesien

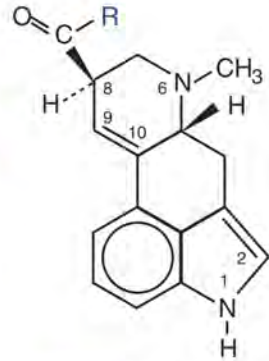
zentralnervöse Störungen

Persönlichkeitsveränderungen

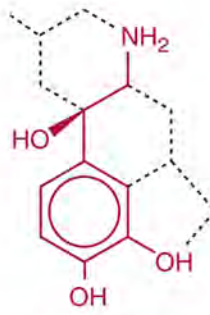
Secalealkaloide: Derivate der Lysergsäure

1. Amidalkaloide (Ergometrin, Methysergid, Lyergsäurediethylamid (LSD))

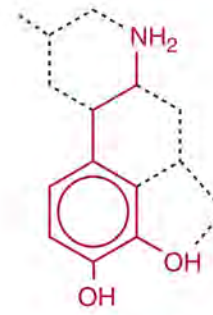
2. Peptidalkaloide (Dihydroergotoxin, Ergotamin, Bromocriptin)



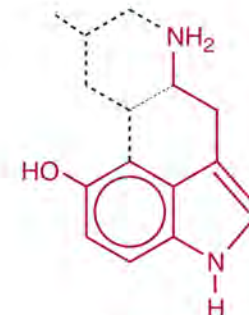
-R = OH: Lysergsäure



Noradrenalin



Dopamin



Serotonin

	9-10-Bindung	-R	sonstige chem. Merkmale	Hauptwirkweise als	Indikationen
Dihydroergotoxin ¹	C-C	-NH-cyclisches Tripeptid ²		α -Adrenozeptor-Antagonist	Geriatric (?)
Dihydroergotamin	C-C	-NH-cyclisches Tripeptid ²		partieller α -Adrenozeptor- und Serotoninrezeptor-Agonist	orthostatische Hypotonie
Ergotamin	C=C	-NH-cyclisches Tripeptid ²		partieller α -Adrenozeptor- und Serotoninrezeptor-Agonist	akute Migräneattacke
Ergometrin ³	C=C	-NH- $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$		partieller α -Adrenozeptor- und Serotoninrezeptor-Agonist	postpartale Blutungen
Lysergsäure-diethylamid (LSD)	C=C	-N (C ₂ H ₅) ₂		partieller Serotoninrezeptor-Agonist	—
Bromocriptin	C=C	-NH-cyclisches Tripeptid ²	2-Brom	Dopamin-D ₂ -Rezeptor-Agonist	M. Parkinson, Hemmung der Prolactinfreisetzung
Cabergolin	C-C		am N-6 Allyl statt Methyl	Dopamin-D ₂ -Rezeptor-Agonist	M. Parkinson, Hemmung der Prolactinfreisetzung

Lysergsäurediethylamid (LSD)

Halluzinogen (Psychotomimetikum)

1943 von A. Hofmann partialsynthetisch aus Mutterkornalkaloiden hergestellt

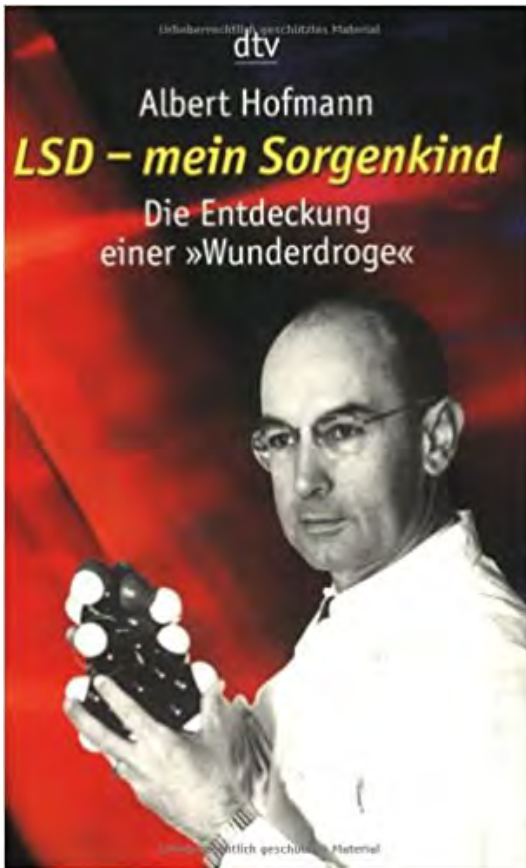
- ◆ besitzt Affinität zu 5HT-Rezeptoren: Je nach Rezeptorentyp (partieller) Agonist oder Antagonist
- ◆ Wirkung im ZNS wahrscheinlich vermittelt über Aktivierung von 5HT_{2A} Rezeptoren

1. Psychische Wirkung

- ◆ bereits ab 20 –25 µg p.o.: optische, visuelle, akustische Halluzinationen, (siehe „*Lucy in the Sky with Diamonds*“), verändertes Zeitgefühl, euphorische bis dysphorische Stimmung; Panikzustände (bis hin zum Suizid).
- ◆ Nach Abklingen des Rauscherlebnisses: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gedächtnisstörungen.
- ◆ Flash Back: Symptome des LSD-Rausches treten spontan Wochen nach der letzten LSD Zufuhr auf

2. Somatische und vegetative Wirkungen

- ◆ motorische Störungen (Ataxie)
- ◆ Brechreiz, Schwindel, Hitze- Kältegefühl
- ◆ Mydriasis, Tachykardie, Zunahme der Atemfrequenz, Blutdrucksteigerung
→ sympathomimetische Wirkung
- ◆ **Toleranzentwicklung** bei chronischem Gebrauch (Down Regulation von 5HT Rezeptoren). Physische Abhängigkeit und Entzugssymptome treten nicht auf.



Albert Hofmann (1906 - 2008)

LSD: 1943

„16:20 Einnahme der Substanz [250 µg i.e. Hochdosis !]

17:00 Beginnender Schwindel, Angstgefühl, Sehstörungen, Lähmungen, Lachreiz.

Mit Velo nach Hause. Von 18 – ca. 20 Uhr schwerste Krise, siehe Spezialbericht:

Die letzten Worte konnte ich nur mit grosser Mühe niederschreiben. [...] die Veränderungen und Empfindungen waren von der gleichen Art [wie gestern], nur viel tiefgreifender. Ich konnte nur noch mit grösster Anstrengung verständlich sprechen, und bat meine Laborantin, die über den Selbstversuch informiert war, mich nach Hause zu begleiten. Schon auf dem Heimweg mit dem Fahrrad [...] nahm mein Zustand bedrohliche Formen an. Alles in meinem Gesichtsfeld schwankte und war verzerrt wie in einem gekrümmten Spiegel. Auch hatte ich das Gefühl, mit dem Fahrrad nicht vom Fleck zu kommen. Indessen sagte mir später meine Assistentin, wir seien sehr schnell gefahren. [Zu Hause angelangt] wurden Schwindel und Ohnmachtsgefühl zeitweise so stark, dass ich mich nicht mehr aufrecht halten konnte und mich auf ein Sofa hinlegen musste. Meine Umgebung hatte sich nun in beängstigender Weise verwandelt. [...] die vertrauten Gegenstände nahmen groteske, meist bedrohliche Formen an. Sie waren in dauernder Bewegung, wie belebt, wie von innerer Unruhe erfüllt. Die Nachbarsfrau [...] war nicht mehr Frau R., sondern eine bösertige, heimtückische Hexe mit einer farbigen Fratze. etc. etc.“

– Albert Hofmann: Protokoll des LSD-Selbstversuchs

Migräne

- ◆ Anfallsartig auftretende Kopfschmerzen
- ◆ Dauer 4- 72 h
- ◆ Zwischen Attacken besteht Schmerzfreiheit
- ◆ typische Begleitsymptome
- ◆ Prävalenz in Bevölkerung 10 –12 % (Frauen zu Männer 3:1)
- ◆ Entstehungsmechanismus unklar
- ◆ Nicht heilbar. In etwa 70 % der Fälle ist deutliche Besserung durch Senkung der Attackenfrequenz und Milderung der Attackenintensität erzielbar

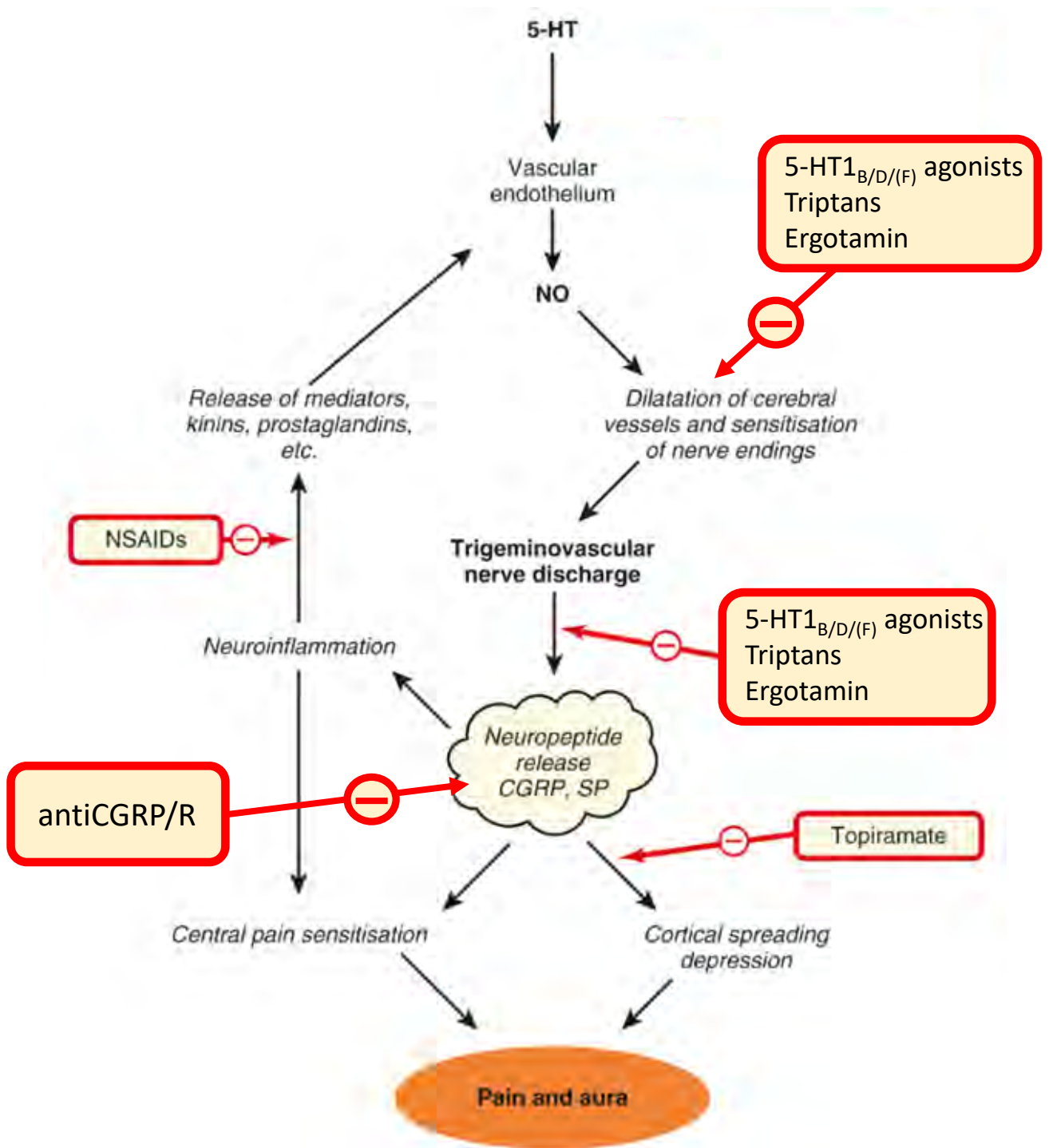
1. Klassische Migräne: Migräne mit Aura

- ◆ *Prodromalsymptome* (bis zu 24 h vor Anfall): Gereiztheit, Hyperaktivität, Heißhunger, ausgeprägtes Gähnen, depressive Verstimmung
- ◆ *Aurasymptome*: (bis zu 1 h vor Anfall): Verlust des zentralen Sehens, Lichterscheinungen (Funken, Blitze, Flimmern), Hemianopsie (Halbseitenblindheit)
- ◆ *Anfall*: Kopfschmerz mit Photophobie, Übelkeit, Erbrechen, allg. Schwäche

- ◆ Anfallsfördernde Faktoren: Alkohol, Stress, Lärm, Licht, Gerüche, bestimmte Nahrungsmittel

2. Migräne ohne Aura

Pathomechanismus der Migräne



Pharmakotherapie der Migräne

1. Anfallsbehandlung

Bei **leichten Migräneattacken** genügt meist kombinierte Gabe von

1. Antiemetika: Metoclopramid, Domperidon
2. NSAID-Analgetika: Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen

cave: Antiemetikum unabh. von etwaiger Übelkeit immer **vor** dem Analgetikum geben. (Förderung der während des Anfalls herabgesetzten GI-Motilität → Verbesserung der Aufnahme des Analgetikums)

Schwere Attacken

1. Ergotamin und Dihydroergotamin

Kontraktion der dilatierten, mit hoher Amplitude pulsierenden Arterien

Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden

cave: Gefahr des Mißbrauchs, Überdosierung induziert

Dauerkopfschmerz, Übelkeit, Ergotismus

2. Triptane: Sumatripan

Sehr gute initiale Wirksamkeit, nach Abklingen der Wirkung z.T.

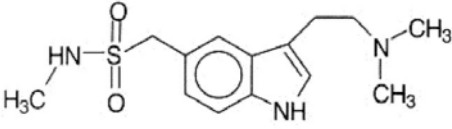
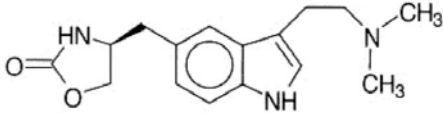
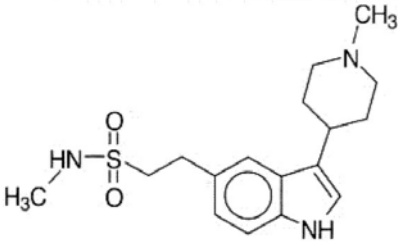
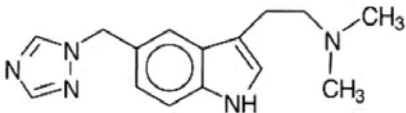
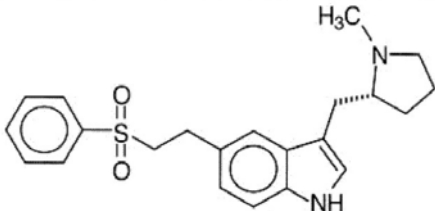
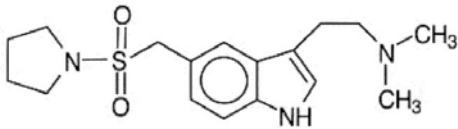
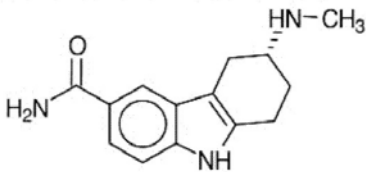
Wiederaufleben der Schmerzen

Gefahr des Mißbrauchs (prophylaktische Anwendung)

NW: Übelkeit, Erbrechen, Durchblutungsstörungen, Angina pectoris

Anfälle, irreversible Gefäßschäden

□ Tab. 11.33 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten (Triptane)

Strukturformel	Handelspräparat	
Int. Freiname	Halbwertszeit	Einzelosis
	z.B. Imigran®	
Sumatriptan	2 h	50-100 mg (oral), 25 mg (rektal), 10-20 mg (nasal), 6 mg (s.c.)
	AscoTop®	
Zolmitriptan	~ 3 h	2,5-5 mg (oral), bis 5 mg (nasal)
	Naramig®, FORMIGRAN® (rezeptfrei)	
Naratriptan	6 h	2,5 mg (oral)
	MAXALT®	
Rizatriptan	2-3 h	5-10 mg (oral)
	Relpax®	
Eletriptan	4-5 h	20-40 mg (oral)
	Almogran®	
Almotriptan	3-4 h	12,5 mg (oral)
	Allegro®	
Frovatriptan	~ 25 h	2,5 mg (oral)

	Ergotamintartrat	Triptane (z. B. Sumatriptan)	
serotonerg			
5-HT _{1A}	++++	+	▶ Nausea/Emesis, Verstimmung
5-HT _{1B} 5-HT _{1D}	+++ ++++	++ +++	▶ Anti-Migräne-Wirkung
5-HT _{2A} 5-HT _{2C}	++ ++	- -	▶ unerwünschte Effekte auf die Gefäße, Schwäche, Benommenheit
adrenerg			
α ₁ α ₂ β	+++ +++ +	- - -	▶
dopaminerg			
D ₁	+	-	▶ gastrointestinale Effekte, Nausea/Emesis

++++ K_i-Werte (nM) = 0,1-1 ++ K_i-Werte (nM) = 10-100 - K_i-Werte (nM) > 1000
 +++ K_i-Werte (nM) = 1-10 + K_i-Werte (nM) = 100-1000

Aus Mutschler – Arzneimittelwirkungen 11.Auflage

Anfallsprophylaxe

Indiziert wenn,

- ◆ Drei oder mehr Attacken pro Monat
- ◆ Dauer einer Migräneattacke > 48 h
- ◆ Komplizierte Attacken

Bei Erfolg, Therapie nach spätestens 9 Monaten unterbrechen und therapeutischen Erfolg überprüfen.

- ◆ β -Adrenozeptorantagonisten: Metoprolol, Propranolol. 1.Wahl.
Mechanismus unklar.
- ◆ Flunarizin: atypischer Calciumkanalblocker. Mechanismus unklar.
- ◆ Valproinsäure, Topiramamat
- ◆ Amitriptylin
- ◆ Clostridium botulinum Toxin Typ A: i.m. alle 3 Mon

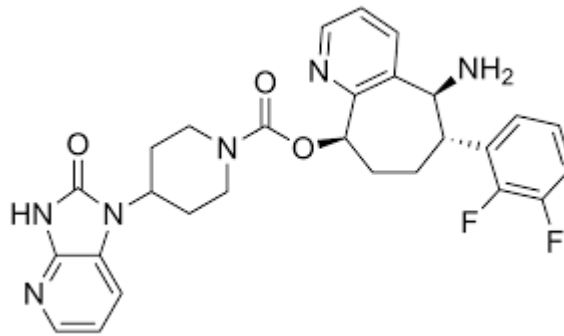
Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) / CGRP-Rezeptor

CGRP-R: Gs gekoppelt, cAMP Anstieg

- Relaxation des glatten Muskel
- Schmerzsensibilisierung (PKA-vermittelte Phosphorylierung von NMDA-Rezeptoren)
- Erhöhte CGRP Spiegel während d. Migräneanfalls
- ◆ Anti CGRP-R Antikörper: **Erenumab**
- ◆ Anti CGRP Antikörper: **Galcanezumab, Fremanezumab**
- ◆ Niedermolekulare orale CGRP-R Antagonisten: **Rimegepant, Atogepant**

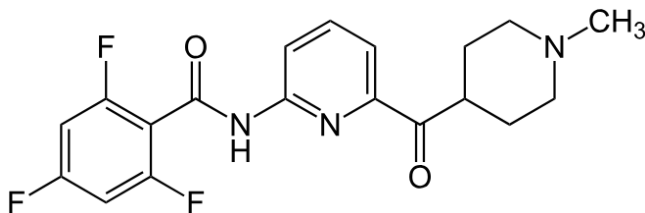
Rimegepant, Atogepant

- Niedermolekularer CGRP-R Antagonisten
- Peroral
- Zur **Akuttherapie + Prophylaxe** der Migräne



Rimegepant

Lasmiditan



- Selektiver **5-HT_{1F}R-Agonist** (bindet nicht an 5-HT_{1B/D}R)
- 5-HT_{1F}R befinden sich an **präsynaptischen Nervenendigungen**, nicht aber auf der glatten Muskulatur der meningealen Gefäße

→ Hemmung der Freisetzung von Schmerz,- Entzündungsmediatoren

→Keine Vasokonstriktion

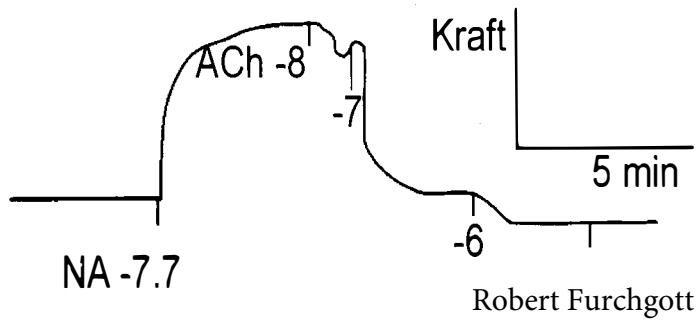
- Zur Akutbehandlung von Migräneschmerzen auch bei KHK oder Hypertonie (hier KI für klassische Triptanen)

NW

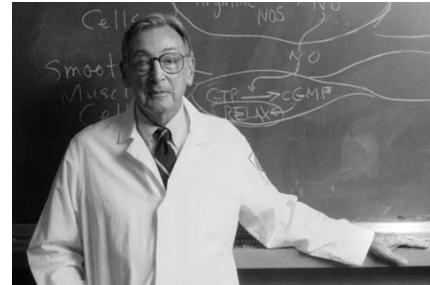
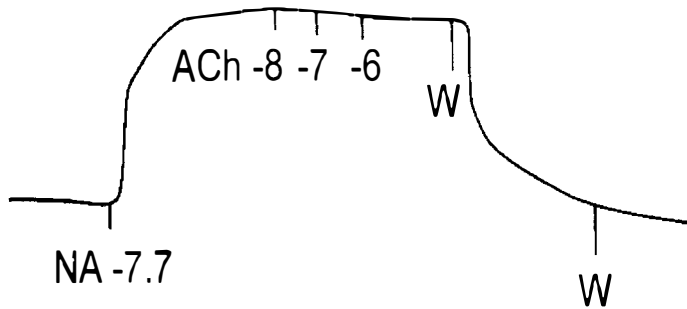
- zentrale Nebenwirkungen (u.a. Sedation), großer Einfluss auf Verkehrstüchtigkeit (kein Autofahren, keine Bedienung gefährdender Maschinen bis 8 h nach Einnahme !)
- Bradykarder Effekt (Vorsicht bei Ko-Medikation mit anderen bradykarden Substanzen (e.g. Betablocker)

Regulation des Tonus der Kaninchenaorta durch das Endothel

Mit Endothel



Ohne Endothel



Robert Furchgott



Louis Ignarro



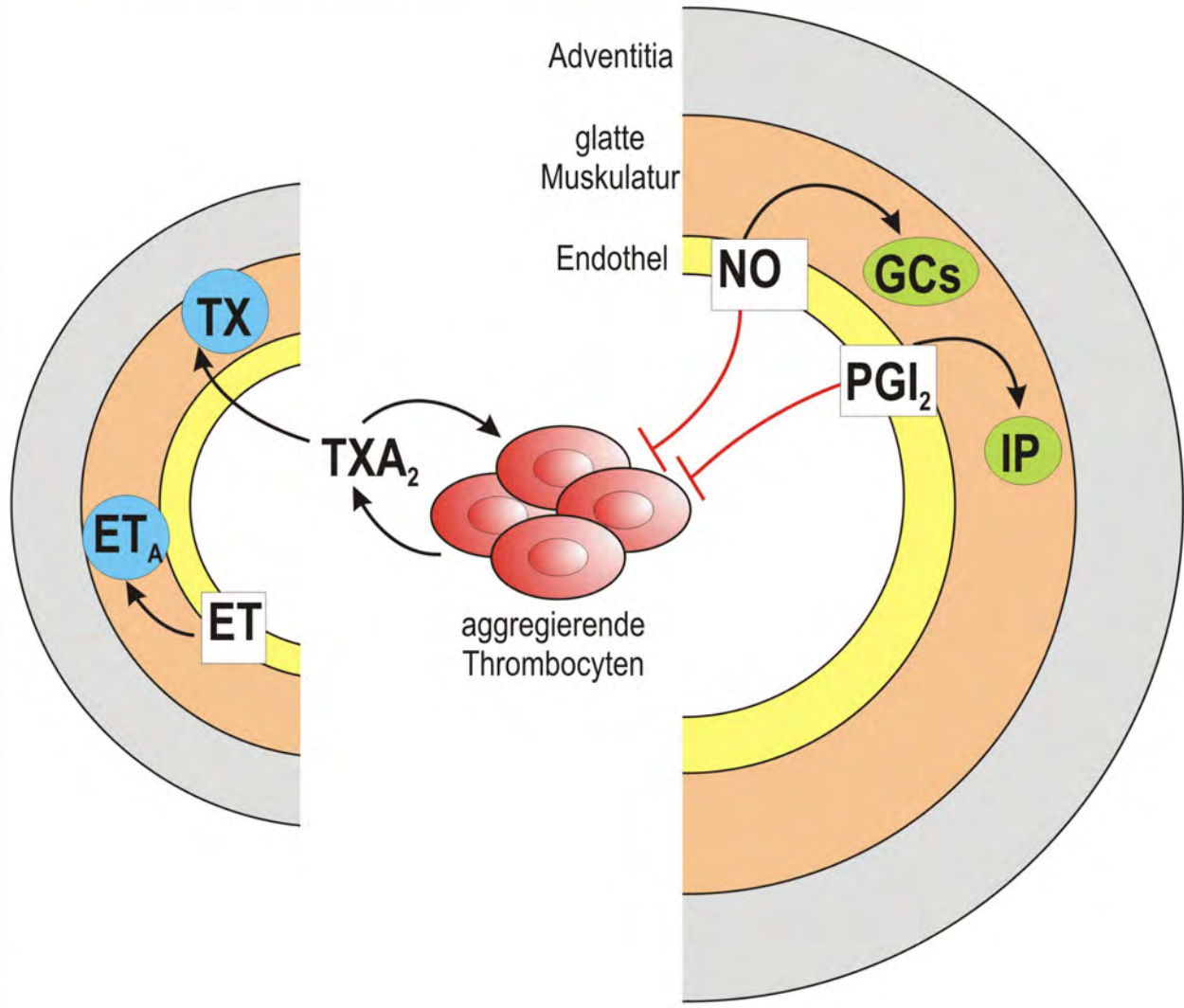
Ferid Murad

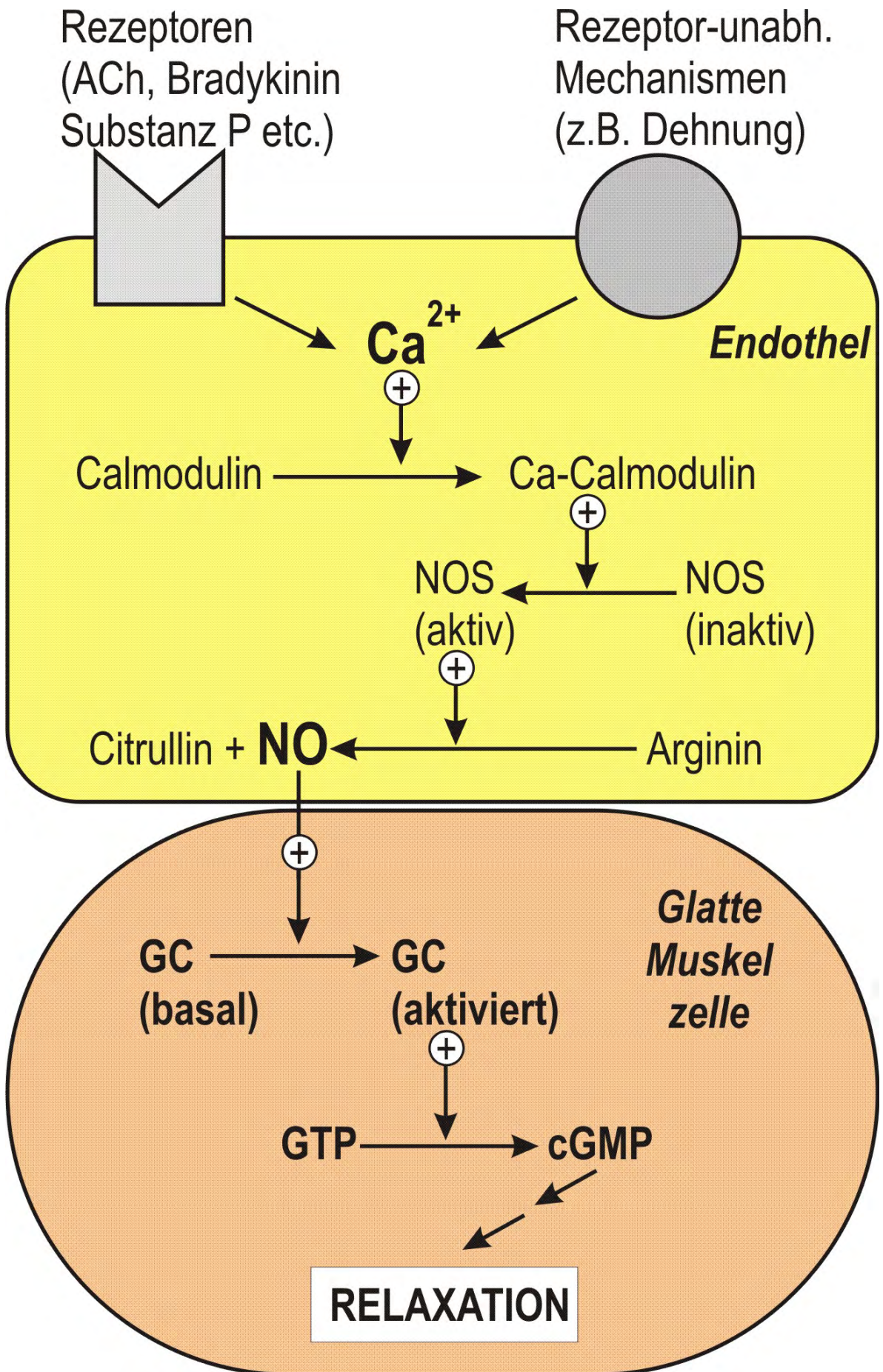
Nobelpreis 1998, Medizin

Lokale Effektorsysteme des Gefäßtonus

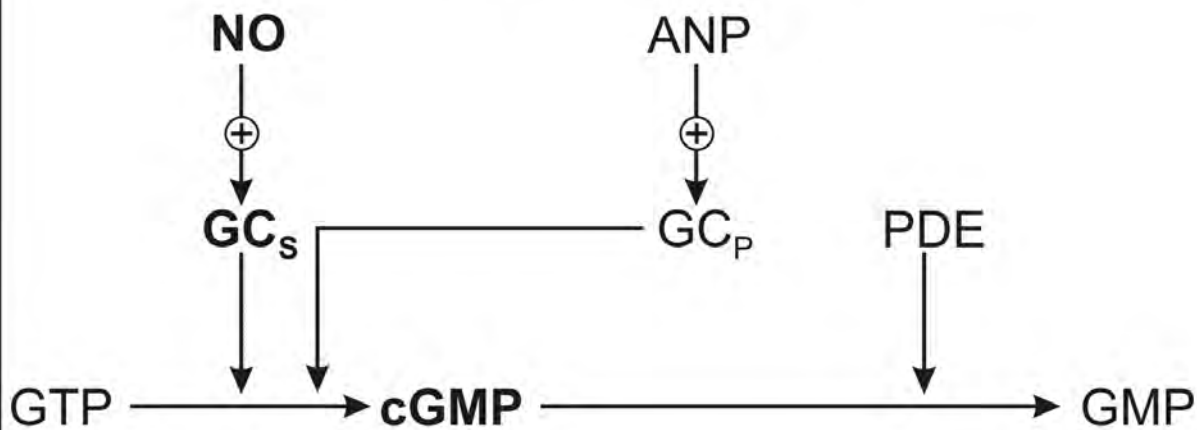
Vasokonstriktion

Vasodilatation





cGMP-abhängige Muskelrelaxation



PKG
(inaktiv)

⊕

PKG
(aktiv)

Phosphorylierung von Substratproteinen

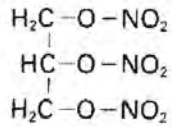
- 1.) K_{Ca}-Kanal: Aktivierung, Hyperpolarisierung
- 2.) IP₃Rezeptor: Hemmung
- 3.) Ca²⁺/ATPase: Aktivierung

Folge: Senkung von [Ca²⁺]_{intraz}

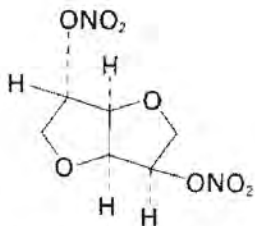
- 4.) Myosin-Leichte-Kette-Phosphatase: Aktivierung

Therapeutisch verwendete Nitrovasodilatoren

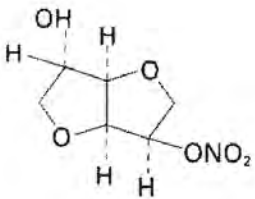
organische Nitrate



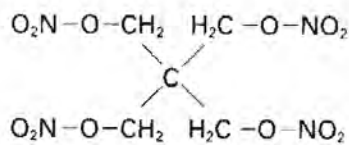
Glyceroltrinitrat



Isosorbiddinitrat



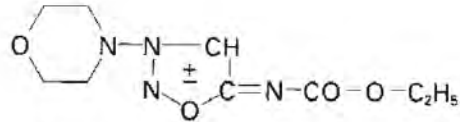
Isosorbidmononitrat



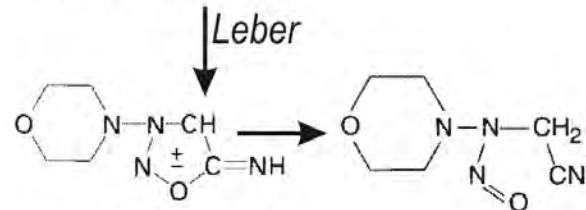
Pentaerythryltetranitrat

Freisetzung von NO unter Beteiligung von Thiolen der Zellmembran oder des Cytosols

Substanzen, die nicht-enzymatisch NO freisetzen

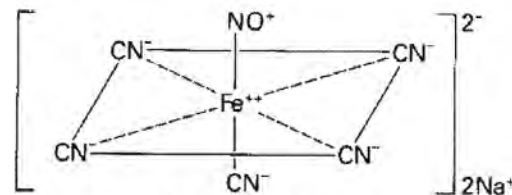


Molsidomin



Linsidomin (SIN-1)

SIN-1A



Nitroprussid-Na

Therapeutische Verwendung von NO-freisetzenden Substanzen (Nitrovasodilatoren)

- ◆ **Nitratester:** reduktive NO Abspaltung unter Verbrauch von Thiolgruppen
Venöse Gefäße besitzen bessere Enzymausstattung für die Metabolisierung
Daher in therapeutischen Dosen relativ selektive Dilatation von Venen
In höheren Dosen auch Dilatation von Arterien
- ◆ **Molsidomin** und **Nitroprussid-Na** dilatieren in therapeutischer Dosierung
Arterien und Venen

Nitratester und Molsidomin

- ◆ Unterbrechung und Prophylaxe von Angina-pectoris Anfällen

Nitroprussid-Na

- ◆ Dilatation von Arterien **und** Venen (Senkung der Vor- und Nachlast)
- ◆ Therapeutische Anwendung: **akute Blutdrucksenkung bei Hochdruckkrisen und Entlastung des Herzens bei akutem Herzversagen**
- ◆ Wässrige Lösung muß frisch angesetzt werden, unter Lichtabschluß halten
(NO Freisetzung wird durch Licht induziert)
- ◆ Peroral unwirksam, da rasche gastrointestinale Inaktivierung erfolgt
- ◆ Plasmahalbwertszeit 3-4 min, daher gut steuerbar bei Infusion
- ◆ Bildung von CN^- , daher gleichzeitige Infusion von NaThiosulfat (Bildung von Thiocyanat)

Physiologie und Pathophysiologie von Stickstoffmonoxid

3 Isoformen der NO-Synthase (NOS)

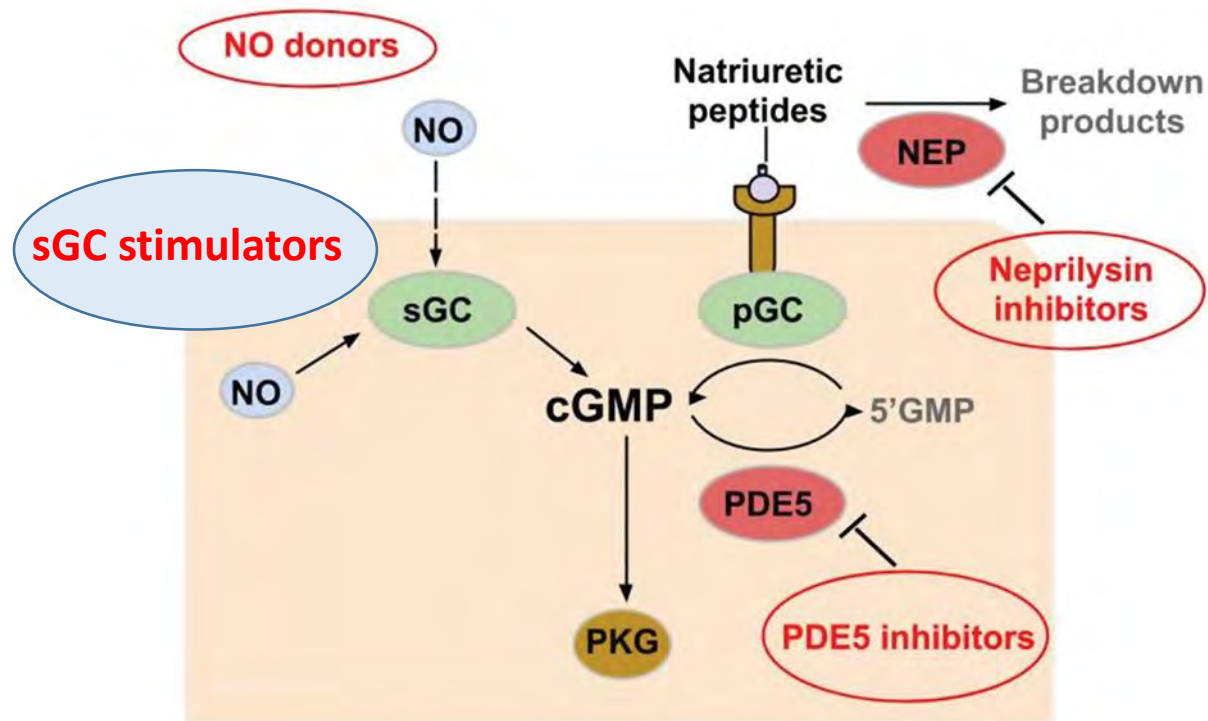
- ◆ nNOS (ZNS, NANC-Neurone, konstitutiv, Ca-Cam-reguliert)
- ◆ eNOS (Endothel, Plättchen, andere Zelltypen, konstitutiv, Ca-Cam-reguliert)
- ◆ iNOS (Makrophagen, andere Zelltypen, induzierbar, nicht Ca-Cam-reguliert)

NO-Effekte werden vermittelt über

- ◆ Aktivierung der GCs: Bildung von cGMP
- ◆ Direkte Wirkung: Bildung von reaktiven Derivaten (Peroxynitrit u.a.), Nitrosylierung von Proteinen

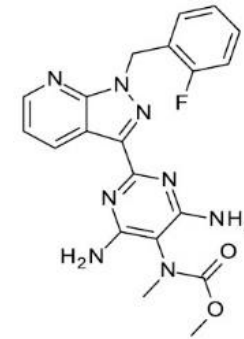
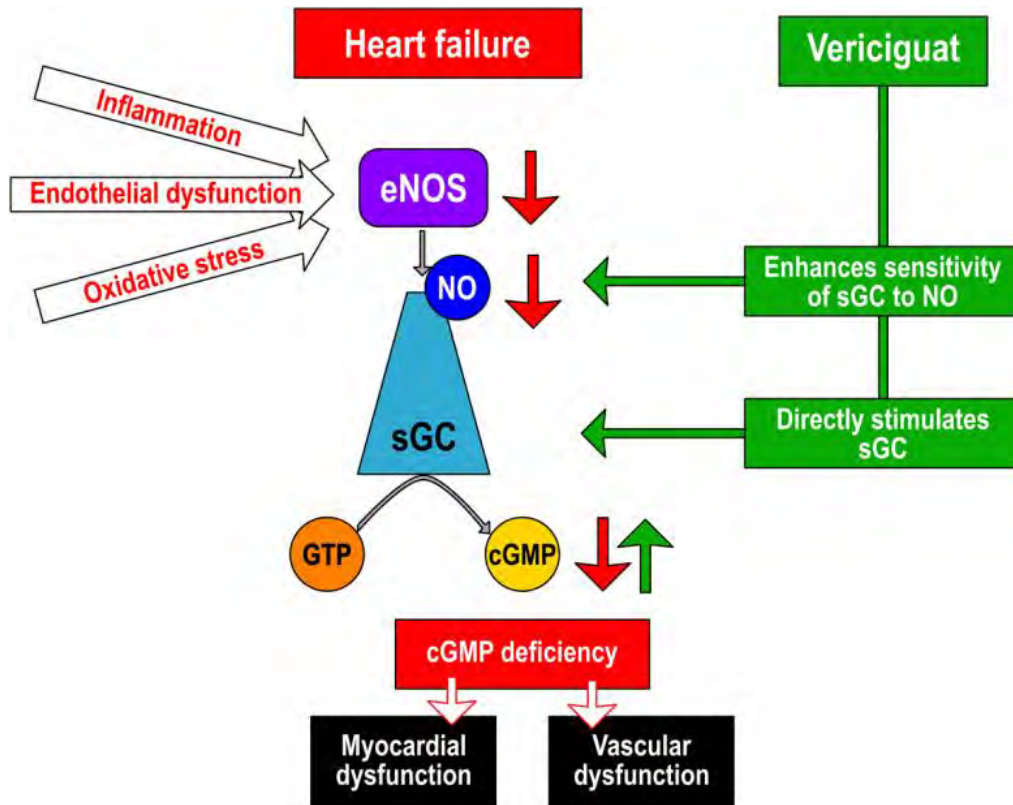
	Physiologische Funktion	Pathologisch Überproduktion	Pathologisch Inadequate Produktion oder Funktion
Herz-Kreislauf			
Endothel/Gefäßmuskulatur	Gefäßwiderstand, Blutdruckkontrolle	Hypotension (septischer Schock; iNOS)	Atherogenese Thrombose Vasospasmen
Plättchen	Hemmung d. Adhäsion/Aggregation		
Abwehrsystem			
Makrophagen, neutrophile Leukocyten	Bekämpfung von Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen (iNOS)		
Neurone			
ZNS	Neurotransmission (Gedächtnisbildung, Schmerzempfindung, u.a.)	Zelluntergang (z.B. bei Ischämie, AIDS Demens)	
Peripheres NS	Neurotransmission (Magenentleerung, Erektion des Penis)		Pylorus-Stenose Impotenz

Pharmakologische Beeinflussung des NO / cGMP Systems

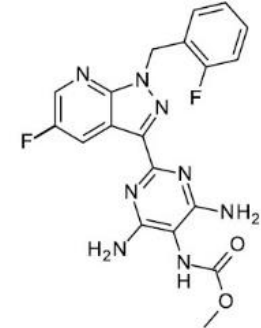


[mod. from Eur Heart J. 2014 Apr;35\(16\):1022-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehu067. Epub 2014 Mar 11.](#)

Pharmakologische Beeinflussung des NO / cGMP Systems



Riociguat



Vericiguat

Quelle: Cardiovasc Med. 2021;24:w10049

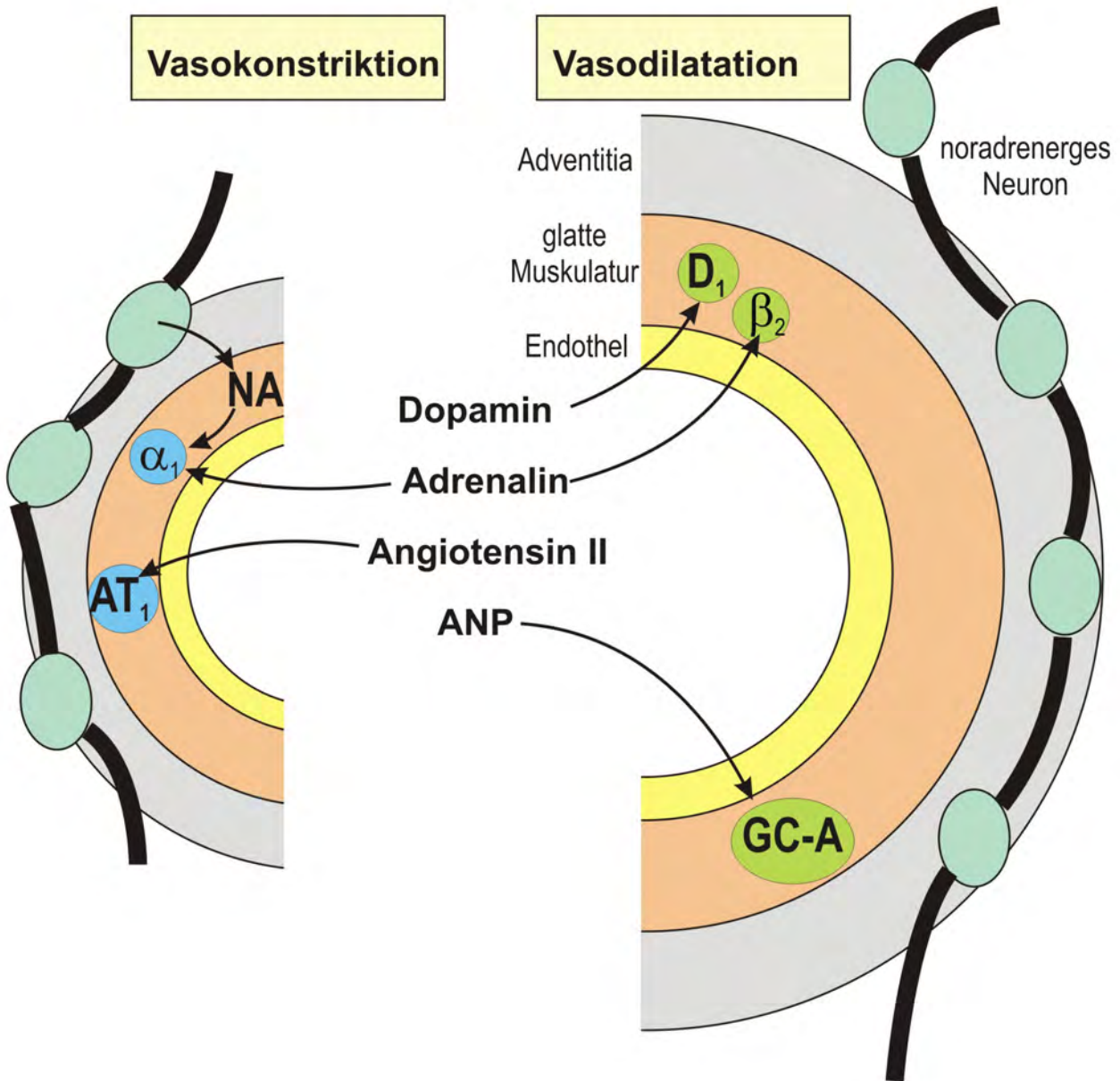
Riociguat, Vericiguat

- Binden an sGC und stabilisieren NO-Häm Komplex der reduzierten sGC
- Erhöhen Sensibilität gegenüber NO + direkte (NO unabhängige) Aktivierung der sGC
- Gefäßdilatation, antiproliferativ, antiinflammatorisch, antifibrotisch

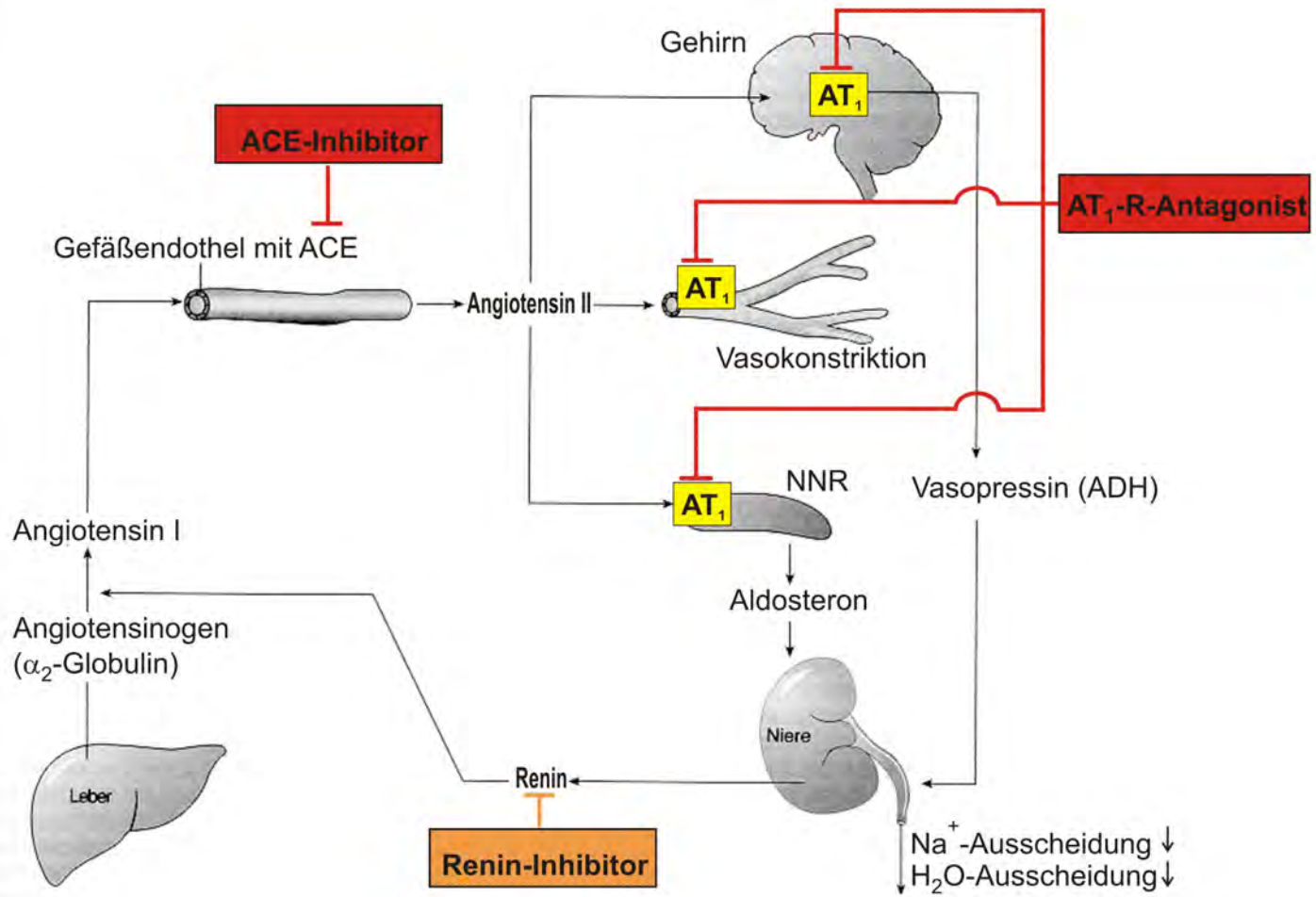
Indikation: PAH, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

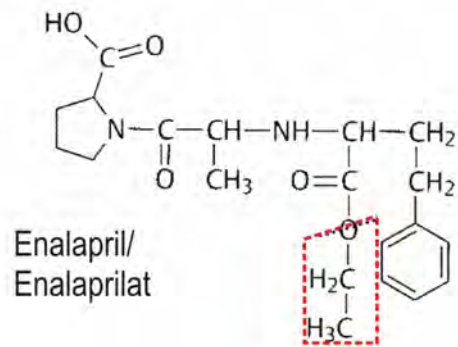
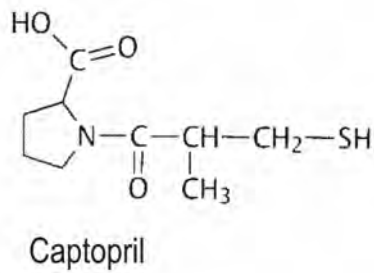
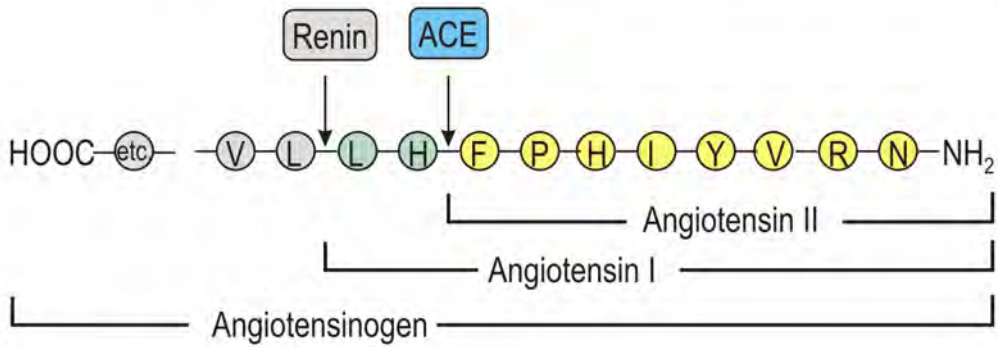
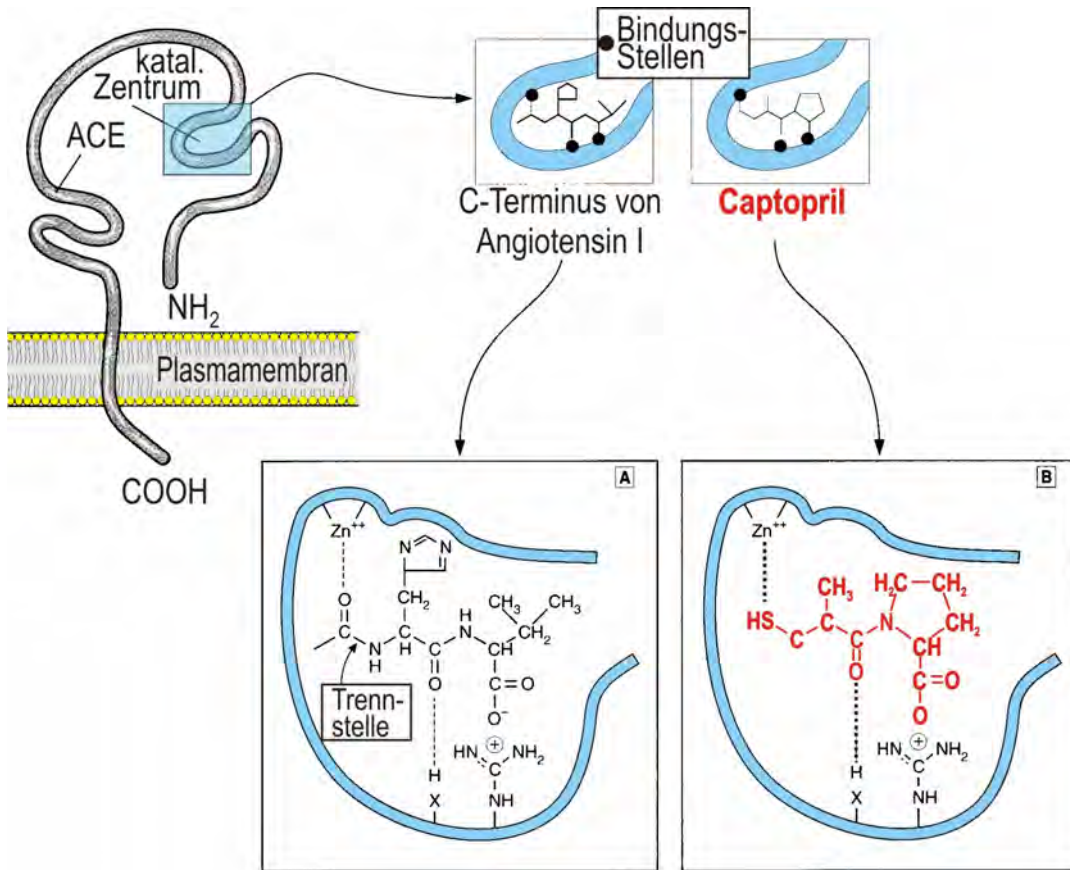
NW: Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel,,

Neurale und humorale Regulation des Gefäßmuskeltonus



Das RAAS und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten





Pharmakologische Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

- ◆ Hemmung der Renin-Freisetzung: β -Adrenozeptor-Antagonisten
- ◆ Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE)-Hemmstoffe
- ◆ AT₁-Rezeptor-Antagonisten
- ◆ Vasopeptidase-Inhibitoren
- ◆ Renin-Inhibitoren: Aliskiren

ACE-Hemmstoffe

Blockieren als „falsche“ Substrate das katalytische Zentrum des ACE
Hemmung der physiologischen Wirkungen von Angiotensin II
Wirkung um so stärker, je höher Renin-Spiegel zu Beginn der Therapie ist. Hohe Renin-Spiegel z.B. bei NaCl / Wasser-Mangel (Diuretika Gabe), bei chronischer Herzmuskelinsuffizienz

- ◆ Dilatation der Kapazitätsgefäße und der Arterien → Blutdruck↓, Vorlast ↓, Nachlast ↓
- ◆ Kein Einfluß auf Kontraktilität des Herzens

Verbindungen

Captopril, Substanzen mit längerer Wirkdauer: **Enalapril, Lisinopril**
u.a.

Indikation

Hypertonie

Myokardinsuffizienz

Diabetische Nephropathie

Nebenwirkungen

Initial starke Blutdrucksenkung bei Vorliegen hoher Renin-Spiegel

Trockener Reizhusten

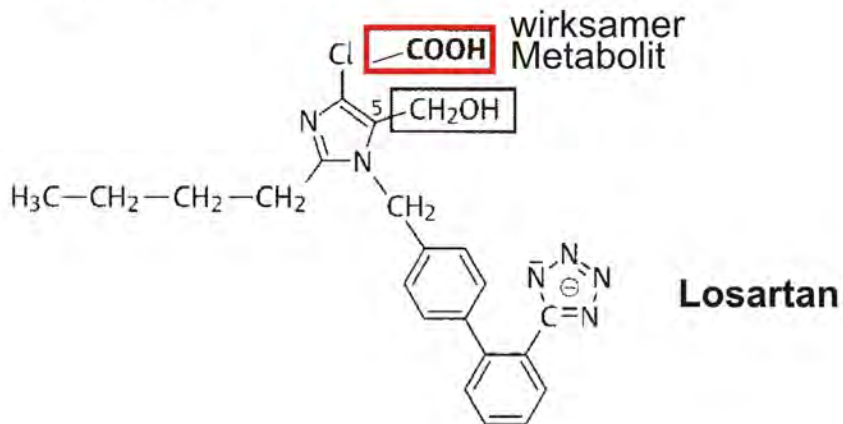
Hyperkaliämie

Kontraindikation

Bilaterale Nierenarterienstenosen
Schwangerschaft und Stillzeit

AT-II-Rezeptorantagonisten

Antagonisten am AT₁-Rezeptor

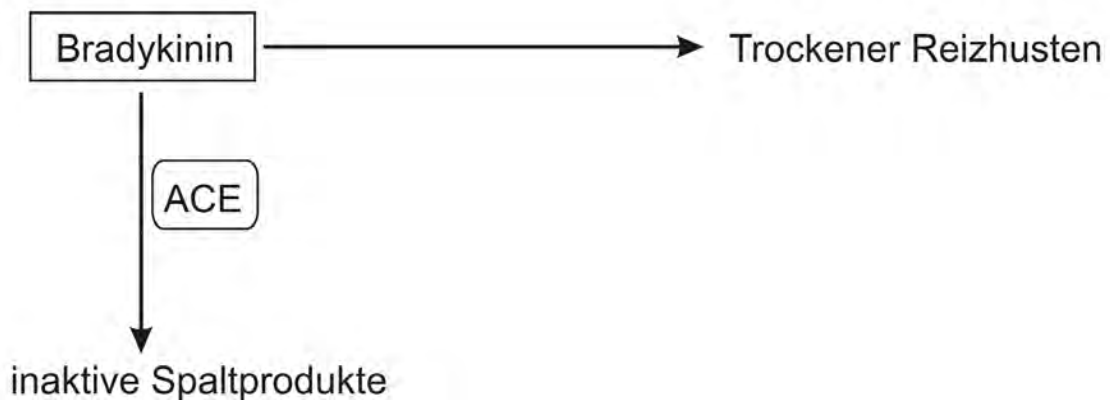


Vorteile gegenüber ACE-Hemmstoffen

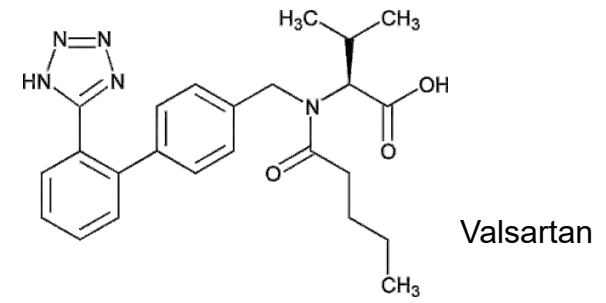
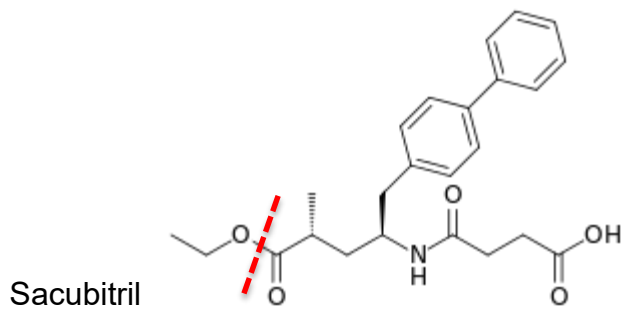
- ACE-Hemmer inhibieren nicht die Bildung von ATII durch Chymase
- Abbau von Bradykinin weiterhin möglich (kein Reizhusten !)

Indikation

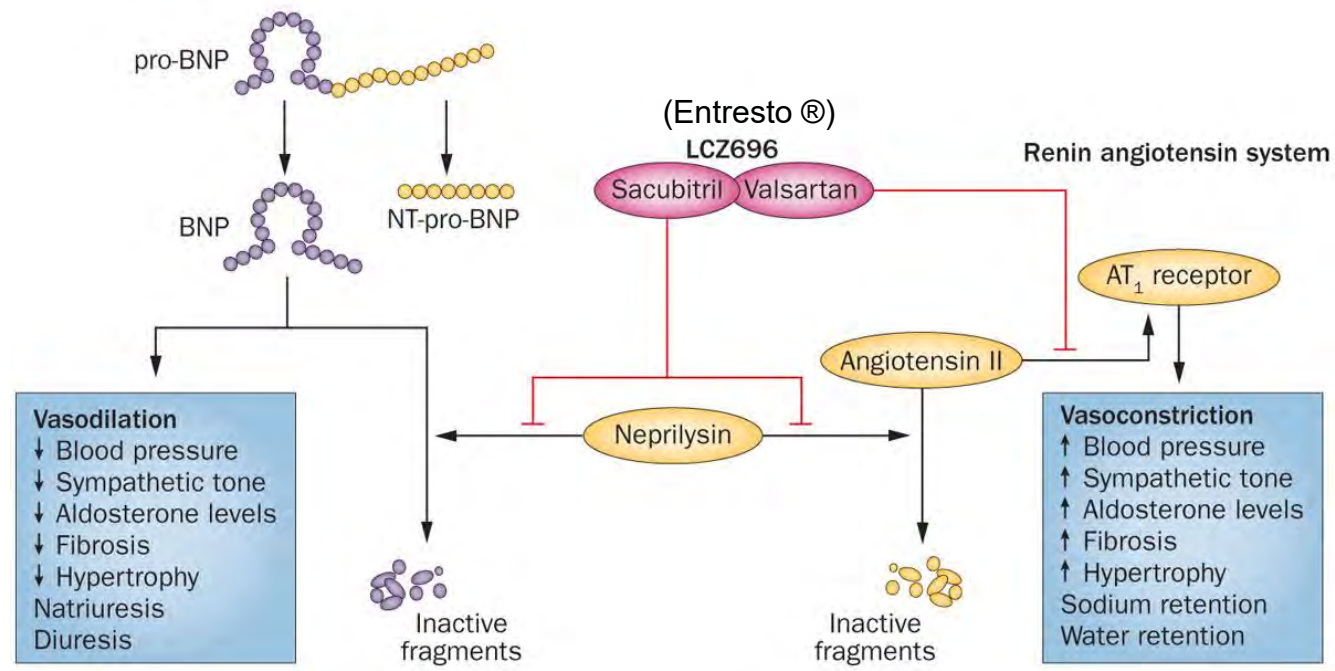
wie bei ACE Hemmstoffen



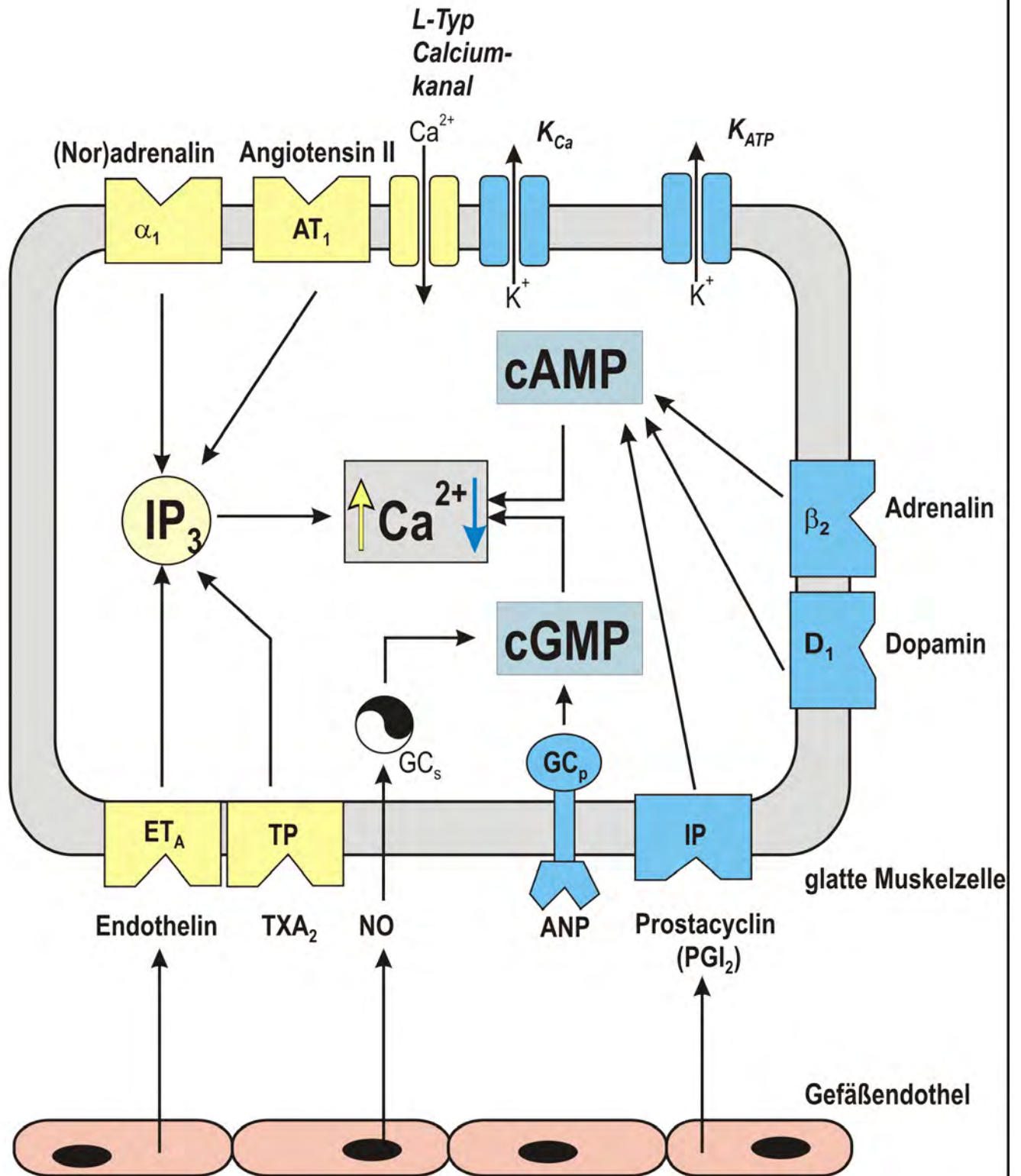
Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz



Natriuretic peptide system



Kontrolle des vaskulären Tonus

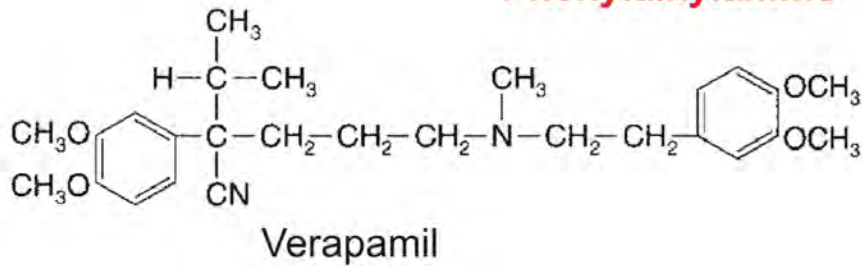


Klassen von Calciumkanalantagonisten



Dihydropyridine

Nifedipin
Nimodipin
Amlodipin
Clevidipin



Phenylalkylamine



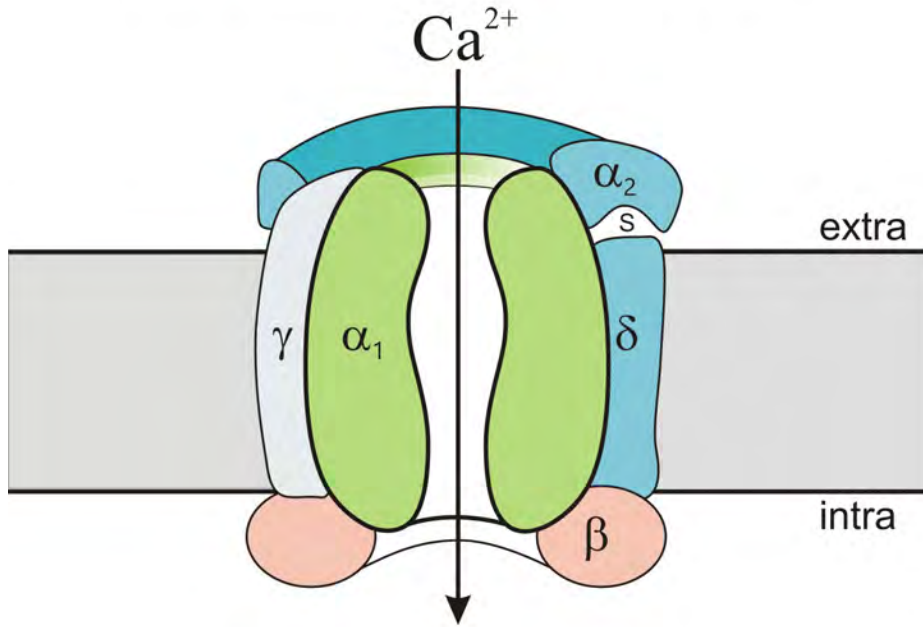
Benzothiazepine

Bindung an α_1 -Untereinheit des L-Typ Calciumkanals

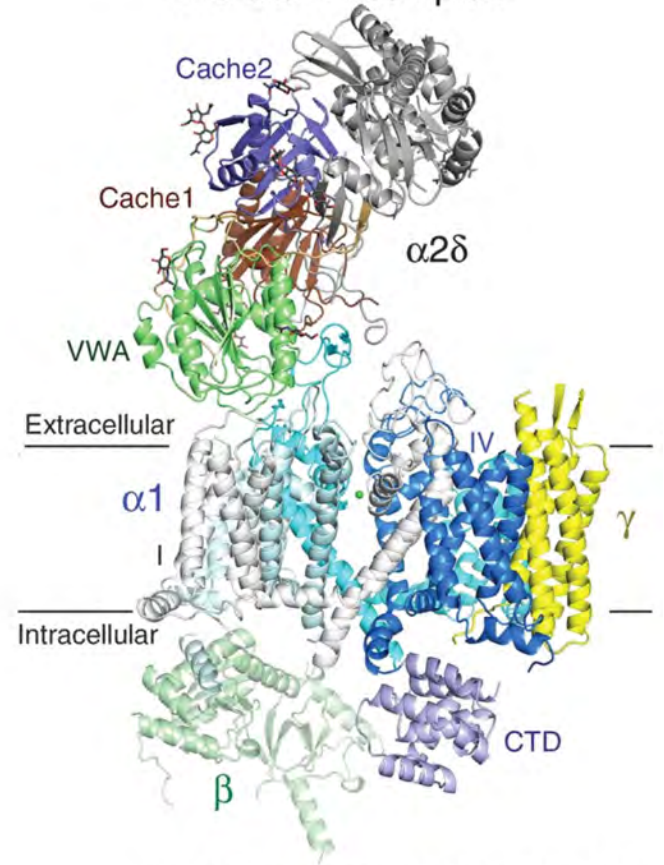


Blockade des Ca²⁺-Einstroms durch den Kanal ("Calcium-Antagonisten")

Struktur des L-Typ Calciumkanals

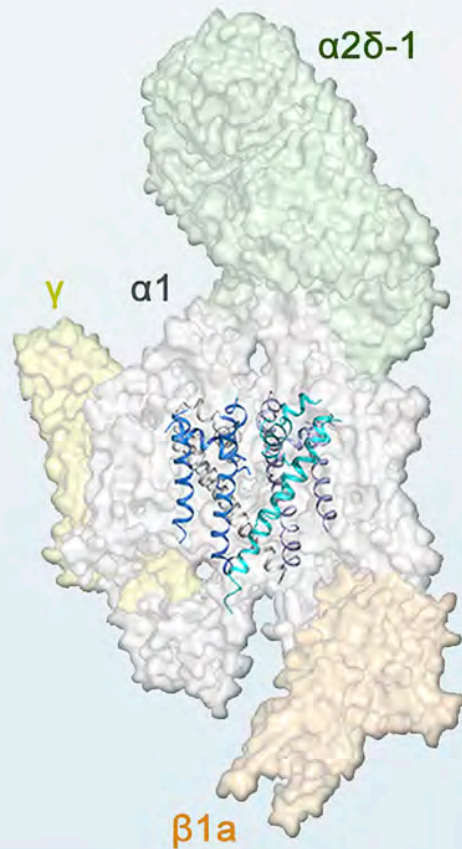


The Cav1.1 complex

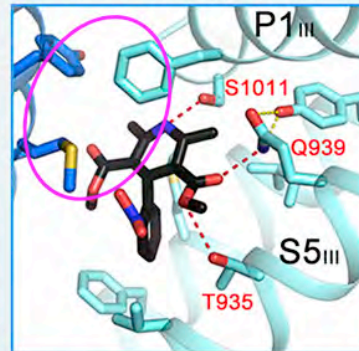


Wu et al. Science 2015;350:aad2395

Molecular Basis for rCa_v1.1 Modulation by Chemical Ligands

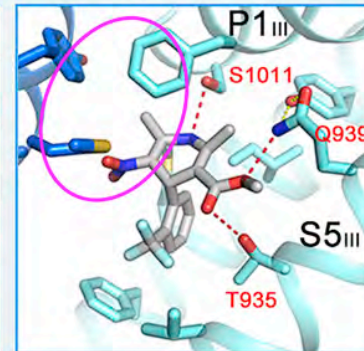


DHP antagonist



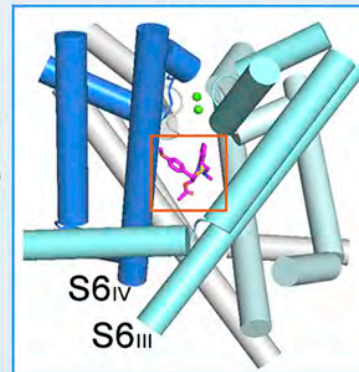
rCa_v1.1-Diltiazem

DHP agonist



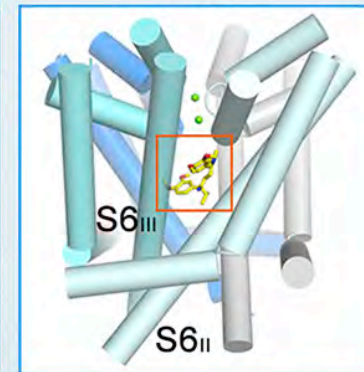
rCa_v1.1-Bay K 8644

BTZ



rCa_v1.1-Diltiazem

PAA



rCa_v1.1-Verapamil

Hemmung des Ca^{2+} -Einstroms durch L-Typ Calciumkanäle

Pharmakologische Wirkung

- ◆ Erschlaffung der Arterien, Arteriolen und Koronarien
- ◆ Negativ chronotroper, dromotroper und inotroper Effekt: in therapeutischer Dosierung nur bei Phenylalkylaminen und Diltiazem

Dihydropyridine

- ◆ Relative Selektivität für Gefäße. Kaum direkte kardiale Wirkung

Therapeutische Verwendung der Dihydropyridine

- ◆ Antihypertensivum der 1. Wahl
cave: indiziert sind DHP mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Nifedipin) als **Retardpräparat** oder DHP mit langer Halbwertszeit (z.B. Amlodipin).
Grund: DHP mit kurzer Halbwertszeit bewirken **abrupte** Blutdruckänderungen mit reflektorischer Aktivierung des Sympathikus, → Herzfrequenz ↑, **Erhöhte Sterblichkeit** bei Risikopatienten
Sinnvoll ist Kombination mit β -Adrenozeptorantagonisten
- ◆ Prophylaxe der Angina pectoris: Retardpräparate oder langwirksame Substanzen
- ◆ Hypertensive Krise, vasospastische Angina pectoris: Nifedipin als Zerbeißkapsel
- ◆ Clevidipin: Wirkeintritt: 2 -4' nach i.v. Gabe. Wirkdauer 15'. Rasche Senkung des Blutdrucks in perioperativen Situationen

Nebenwirkungen, Anwendungseinschränkungen

- ◆ Zu Beginn: Kopfschmerzen, Schwindel, orthostatische Hypotonie
- ◆ mittlerer Erfahrungsumfang im 1. Trimenon d. Schwangerschaft
- ◆ möglichst nicht in Stillzeit, da Übertritt in Muttermilch

Phenylalkylamine: Verapamil, Gallopamil

- ◆ Blockade des glattmuskulären L-Typ Calciumkanals: Dilatation der arteriellen Gefäßmuskulatur
- ◆ Blockade des kardialen L-Typ Calciumkanals: **negativ** chronotrop (Sinusknoten), dromotrop (AV-Knoten), inotrop (Arbeitsmyokard)

Therapeutische Verwendung

1. Klasse-IV-Antiarrhythmikum

Anfallstherapie supraventrikulärer Tachykardien

Frequenzreduktion bei chronischem Vorhofflattern und Vorhofflimmern

2. Antihypertensivum

3. Prophylaxe von Angina Pectoris Anfällen

Nebenwirkungen

- ◆ Bradykardie
- ◆ AV-Block bis Asystolie
- ◆ Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz
- ◆ Orthostase, Kopfschmerzen

Cave: nicht kombinieren mit β -Adrenozeptorantagonisten (Verstärkung der negativen Wirkung auf Herz !)

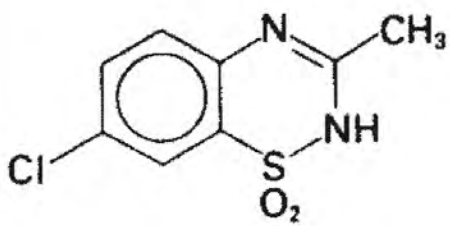
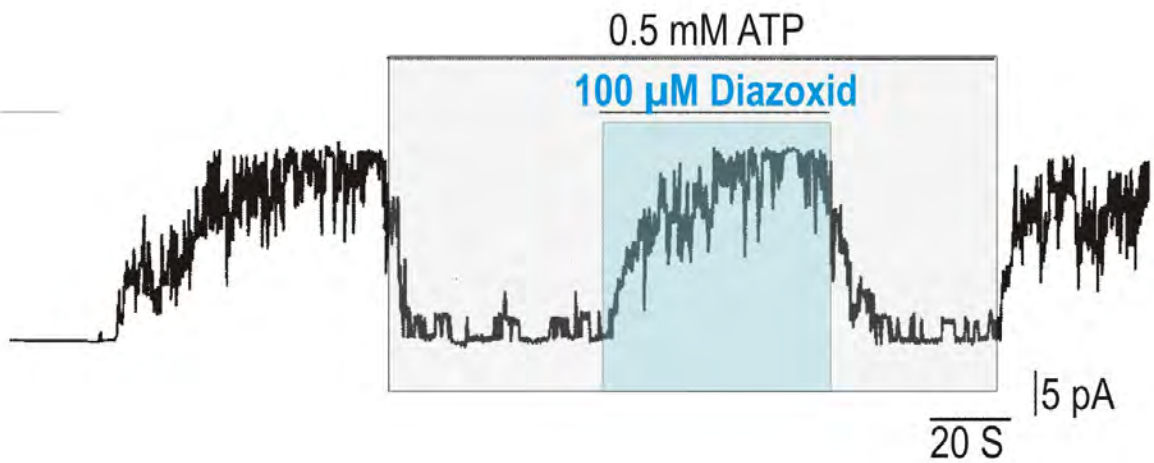
Diltiazem

- ◆ Wirkung auf Gefäße und Herz
- ◆ Pharmakologisches Spektrum ähnelt Verapamil

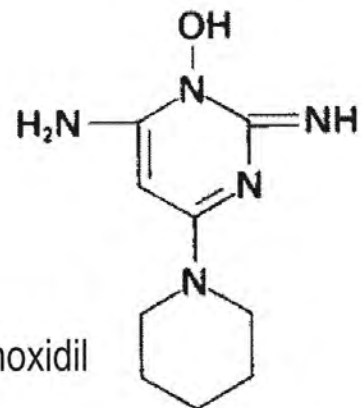
Indikation

Hypertonie plus tachykarde Rhythmusstörungen

Öffner des ATP-abhängigen K-Kanals (K_{ATP})



Diazoxid



Minoxidil

Kaliumkanalöffner (Agonisten des K_{ATP} -Kanals)

- ◆ Der native K_{ATP} ist ein Komplex aus **ABC-Transporter (SUR)** und **Kaliumkanal (KIR)**
- ◆ Die Offenwahrscheinlichkeit des K_{ATP} wird in der Zelle durch das **ADP/ATP-Verhältnis** gesteuert. ATP=Inhibitor, ADP=Aktivator.
Kopplung des metabolischen Status der Zelle mit dem Membranpotential
- ◆ Kaliumkanalöffner: **Diazoxid, Minoxidil** antagonisieren die Wirkung von ATP d.h. sie erhöhen die Öffnungswahrscheinlichkeit des K_{ATP}
→ Hyperpolarisation
→ Senkung der intrazellulären Calciumkonzentration

K_{ATP} -Kanal-Isoformen

- ◆ glatter Muskel: Tonus-Regulation
- ◆ β -Zellen des Pankreas: Steuerung der Insulin-Sekretion
- ◆ Herz: Schutz des Herzens bei Ischämie

Diazoxid: aktiviert K_{ATP} in glattem Muskel und Pankreas

- ◆ ausgeprägte Vasodilatation: Anwendung bei **hypertensiver Krise**
- ◆ Hemmung der Insulinsekretion → Hyperglykämie
Behandlung von Hypoglykämien bei **Inselzelltumoren**

Minoxidil (aktiver Metabolit ist **Minoxidilsulfat**)

- ◆ ausgeprägte, langanhaltende Dilatation der Gefäße
- ◆ Reserve-Antihypertensivum: **muß** mit β -Adrenozeptorblocker oder α_2 -Agonist (zur Kupierung einer Reflextachykardie) und Diuretika (Natriumretention durch Stimulation der Reninsekretion) kombiniert werden.
- ◆ Hypertrichose

Dihydralazin

- ◆ Dilatation von Arteriolen und kleinen Arterien
- ◆ Unbekannter Wirkungsmechanismus
- ◆ Nur in (Dreier)Kombination verwendet: z.B. mit β -Adrenozeptorantagonist und Diuretikum
- ◆ Reserveantihypertensivum
- ◆ Hypertonie während der Schwangerschaft

Sildenafil

Hemmstoff der Phosphodiesterase Typ V (PDE V)

- ◆ Hemmung der cGMP-Hydrolyse im Corpus cavernosum
Relaxation der glatten Schwellkörpermuskulatur und der penilen Arterien → Erektion

Nebenwirkungen

Kopfschmerzen, Schwindel, verstopfte Nase: gefäßerweiternde Wirkung
Sehstörungen (Hemmung der PDE VI der Retina)

Kontraindikation

Kombination mit NO-Donatoren (Wirkungspotenzierung)
Retinitis pigmentosa

Iloprost

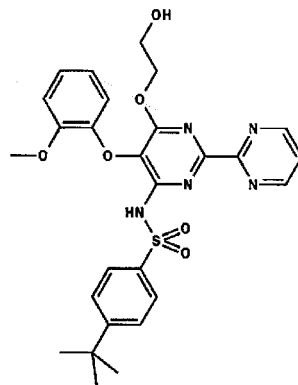
stabiles Prostacyclin-Derivat

- ◆ Dilatation der Gefäße
- ◆ Hemmung der Thrombozyten-Aggregation

Indikation: Arterielle Verschlusskrankheit der Extremitäten, PAH. Gabe i.v.; inhal.

Das Endothelinsystem

- ◆ **Endotheline:** Peptide aus 21 AS: ET-1, ET-2 und ET-3
- ◆ **ET-1** ist vorherrschende Isoform im Gefäßsystem
- ◆ **ET-1** ist stärkster bekannter Vasokonstriktor
- ◆ **ET-Rezeptoren:** an PLC gekoppelt: **IP₃/DAG/Ca²⁺ ↑**
 1. **ET_A-R:** glatter Gefäßmuskel: **Vasokonstriktion**
 2. **ET_B-R:** Gefäßendothel: **Vasodilation**, NO-vermittelt; **Gefäßmuskel:** **Vasokonstriktion.**
- ◆ **ET-R-Antagonisten:** **Bosentan** (ET_{A/B}), **Sitaxentan** (ET_A), **Ambrisentan** (ET_A)



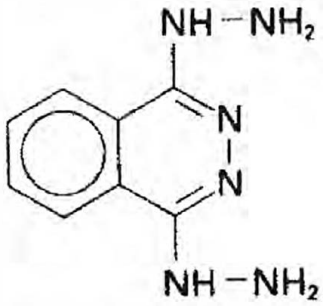
Bosentan

Indikation: Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

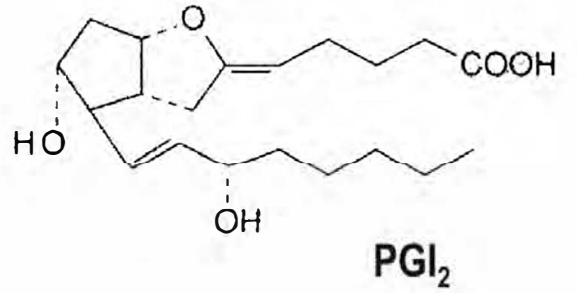
Veränderung der pulmonalen Widerstandsgefäße bei PAH

- 1.) Vasokonstriktion
- 2.) Thrombosen
- 3.) Remodeling der Gefäße (Zellproliferation)

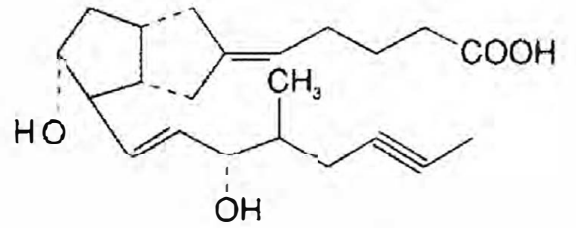
- ◆ Sehr schlechte Prognose, Tod durch Kammerflimmern
- ◆ Ursache der PAH unbekannt; erhöhte ET-1-Spiegel mit PAH assoziiert
- ◆ Weiterhin zugelassen zur Behandlung der PAH: **Prostacycline** (Epoprostenol, Iloprost); **IP-Rezeptor-Agonisten** (Selexipag), **PDE5 Inhibitoren** (Sildenafil); **Riociguat** (sGC Stimulator)



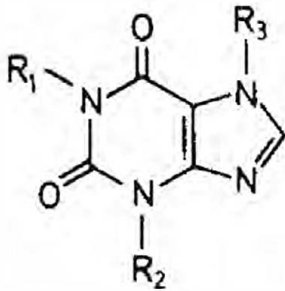
Dihydralazin



PGI₂

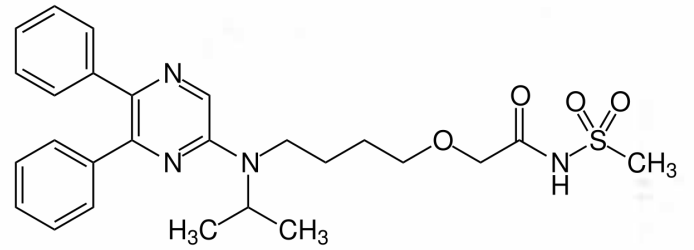


Iloprost

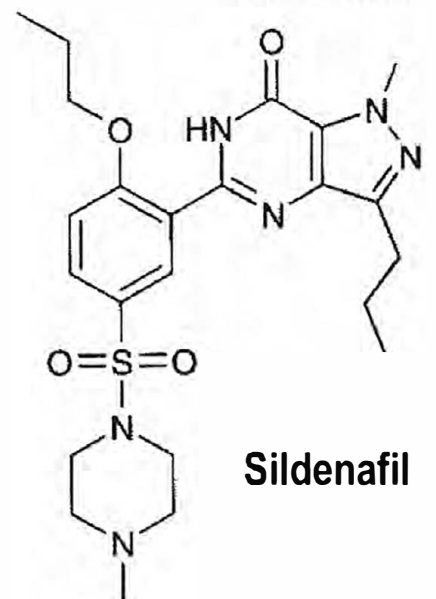


Coffein: $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

Theophyllin: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{H}$



Selexipag



Sildenafil

Methylxanthine: Coffein, Theophyllin, Theobromin

1. Antagonisten des Adenosins an A₁ und A₂-Rezeptoren

A₁-Rezeptoren (G_i, cAMP↓, Aktivierung von Kaliumkanälen)

- ◆ Hemmung von zentralen Neuronen, Sedation
- ◆ Bronchokonstriktion
- ◆ Antisymphotoner Effekt
- ◆ Negativ chronotrop und inotrop

A₂-Rezeptoren (G_s, cAMP↑)

- ◆ Dilatation zerebraler und koronarer Blutgefäße

2. Hemmung von Phosphodiesterasen

- ◆ Hemmung des cAMP Abbau

[3. Freisetzung von Ca²⁺ aus dem ER]

	Konzentration [µM] für		
	50% Blockade von A-Rezeptoren	50% Blockade von PDEs	50% intrazelluläre Ca ²⁺ -Freisetzung
Theophyllin	15	400	3000
Coffein	30	700	3000
Theobromin	130	700	3000

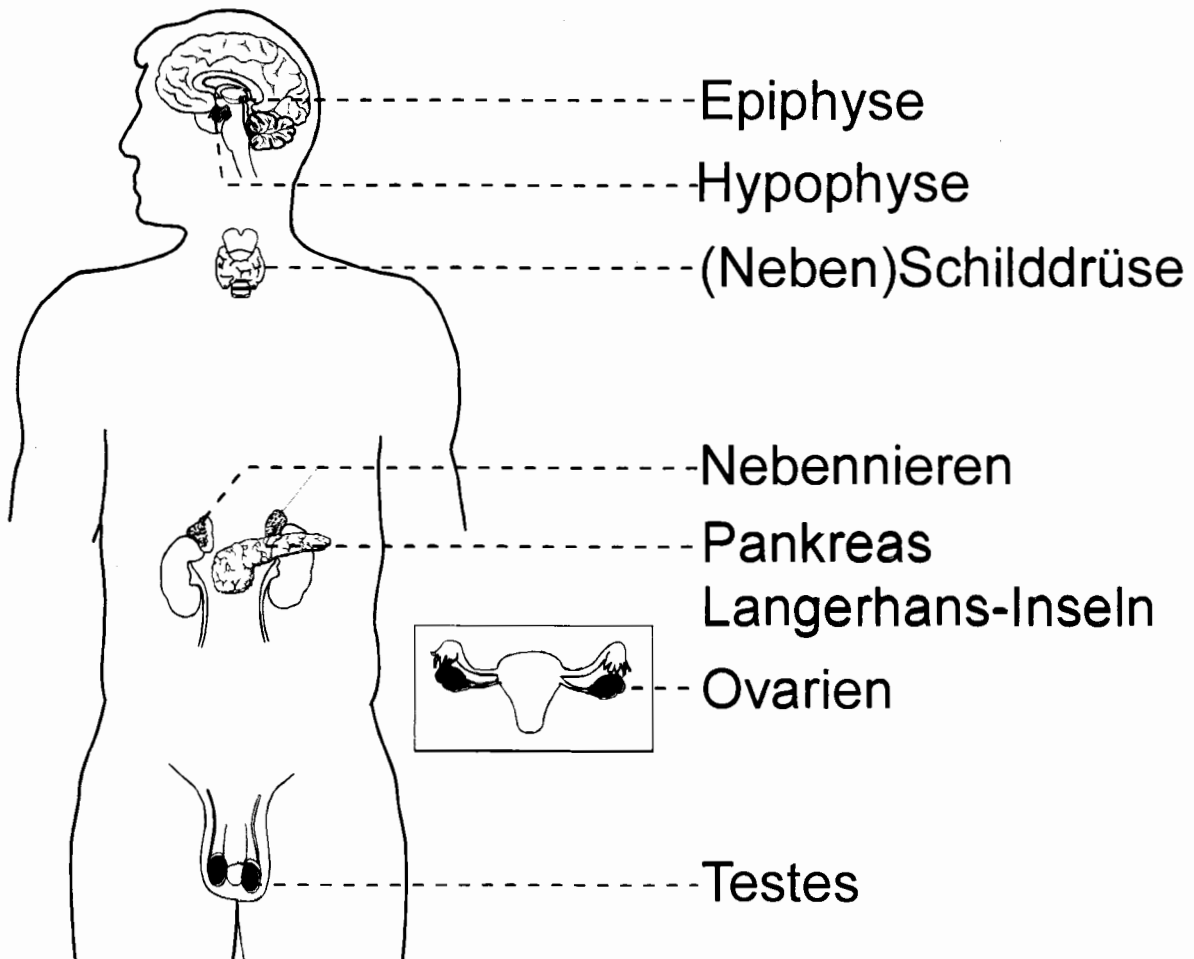
Effekte von Methylxanthinen

- ◆ Erschlaffung der **Bronchialmuskulatur** (Hemmung von A₁)
- ◆ Psychostimulierender Effekt (Hemmung von A₁). Wirkung im **ZNS** ähnelt dem der Weckamine. Entwicklung psychischer und physischer Abhängigkeit. Toleranzentwicklung.
- ◆ **Herz**: positiv inotrope und chronotrope Wirkung (Hemmung von A₁). Arrhythmogenes Potential
- ◆ **Gefäße**: meist Dilatation. Zerebrale Arterien: Kontraktion (Blockade von A₂)
- ◆ **Niere**: diuretische Wirkung. Erhöhte glomeruläre Filtration und Hemmung der tubulären Elektrolyt-Reabsorption
- ◆ **Magen**: Steigerung der HCl-Sekretion

Indikationen

- ◆ Theophyllin in Asthmatherapie
- ◆ Schmerzmittel-Kombinationspräparate: Coffein

Die endokrinen Drüsen des Organismus



weitere: Gehirn
Thymus
GI-Trakt
Vorhöfe des Herzens
Leber
Nieren

Chemische Klassifizierung der Hormone

1. Peptide
2. Glykoproteine: Gonadotropine, TSH
3. Steroide
4. Tyrosinderivate: Adrenalin, Schilddrüsenhormone

Prinzipien der hormonellen Signaltransduktion

A. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

second messenger: cAMP/IP₃/Ca²⁺/DAG

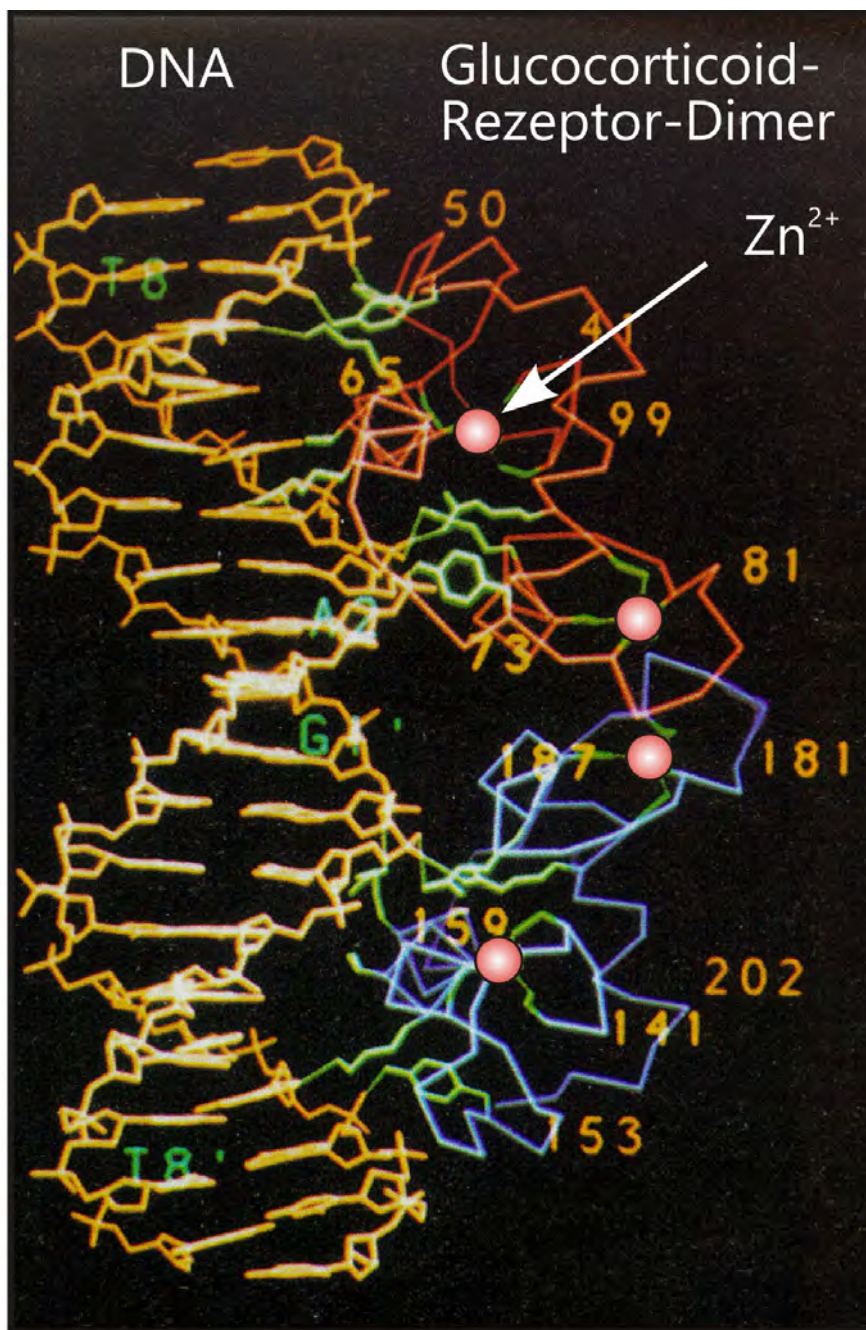
B. Rezeptoren, die Genexpression regulieren

1. Steroidhormon- und Schilddrüsenhormonrezeptor
2. Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität (z.B. Insulinrezeptor)
3. Wachstumshormon- /Prolaktin- /Zytokinrezeptoren
Effektor: **JAKs** (Januskinases) /**STAT** (signal transducers and activators of transcription)
4. TGF-β-Rezeptor (transforming growth factor)
Effektor: **SMAD**-Proteine

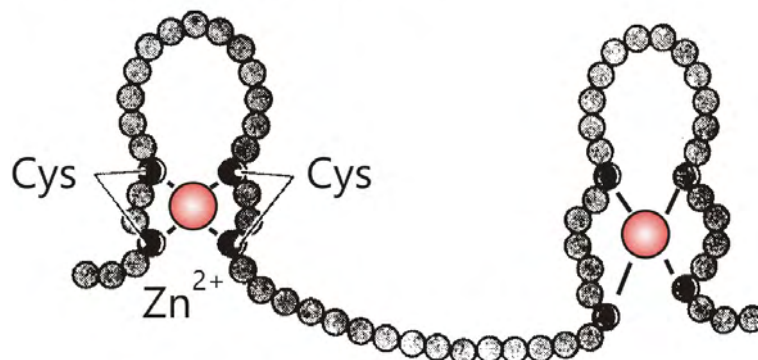
C. Hormone, die Guanylatzyklase aktivieren

second messenger: **cGMP**

1. ANP, BNP, Guanylin: membranständige Guanylatzyklase
- (2. NO: lösliche Guanylatzyklase)

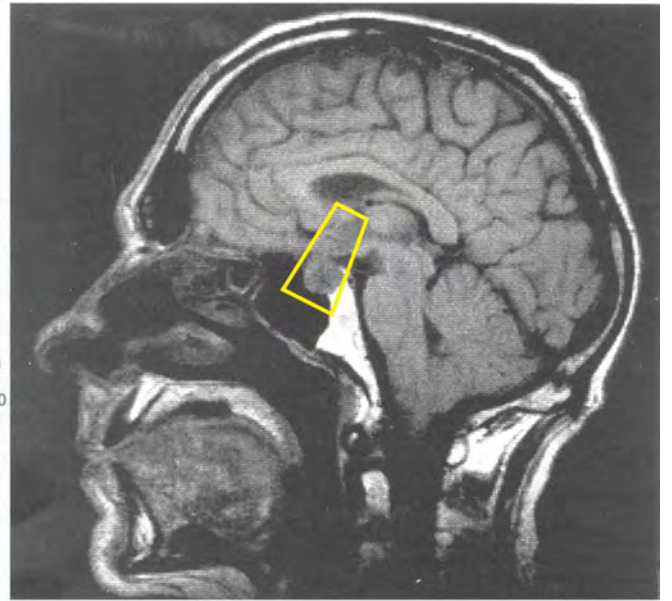
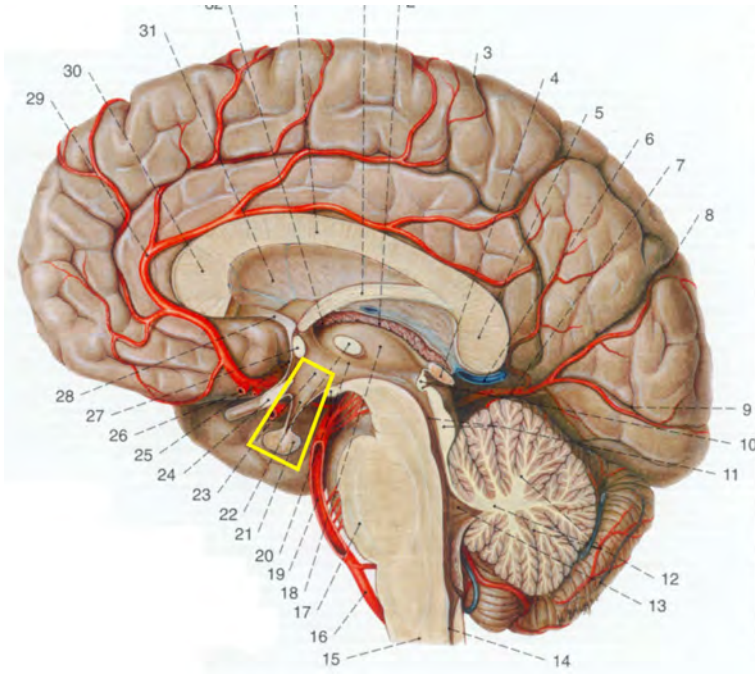


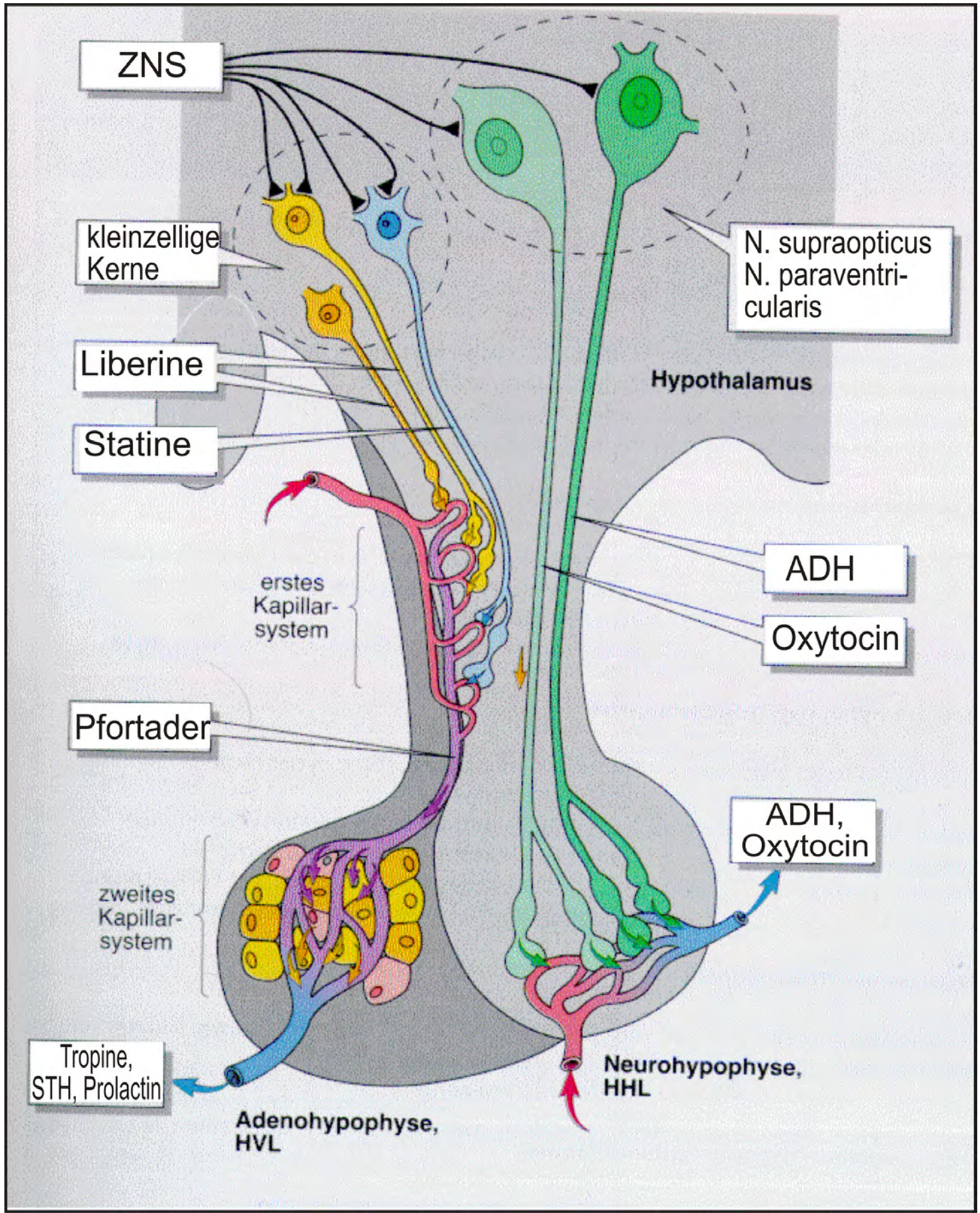
"Zink-Finger-Domäne"



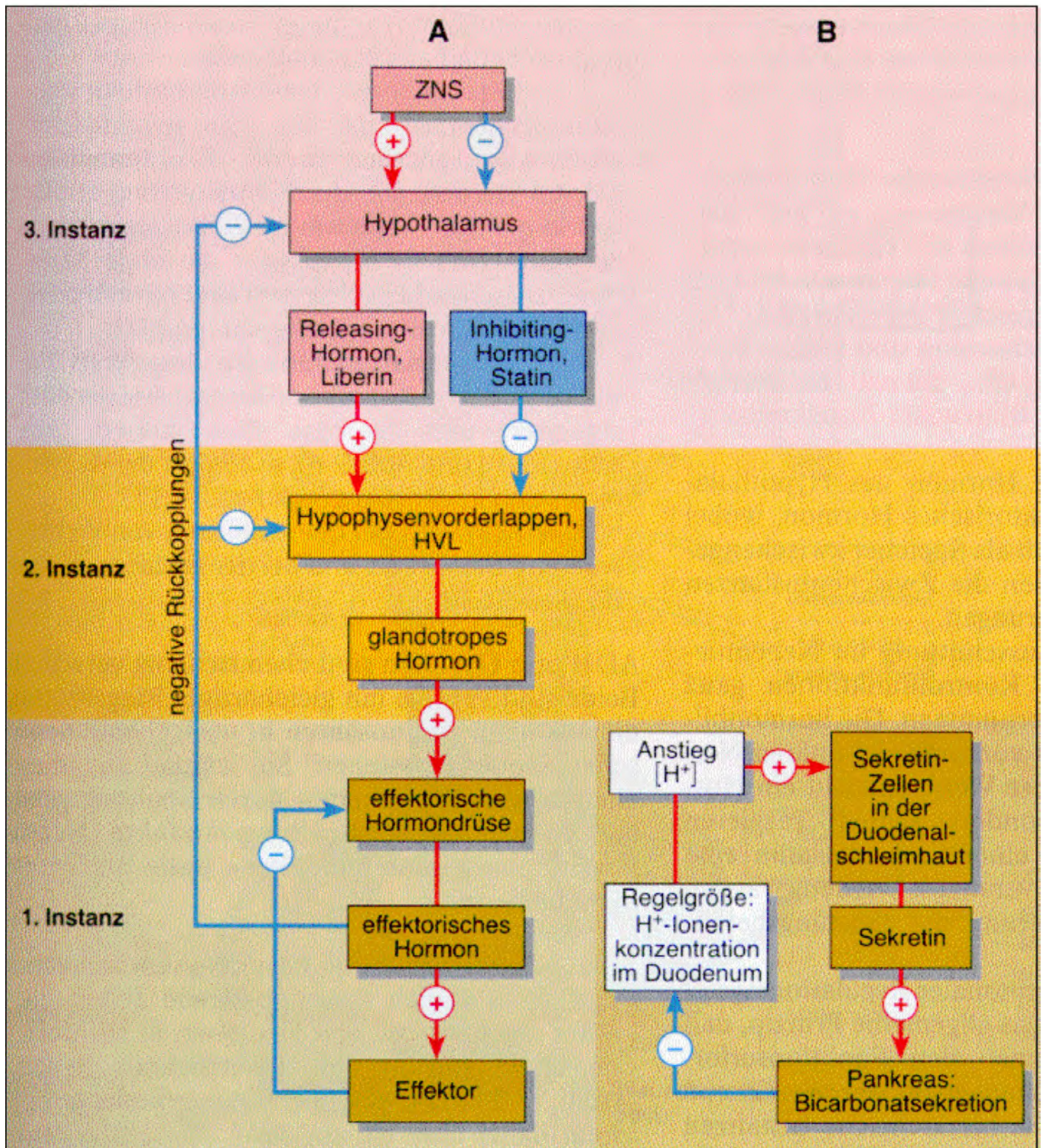
Hormone Response Element des Glucocorticoid-Rezeptors







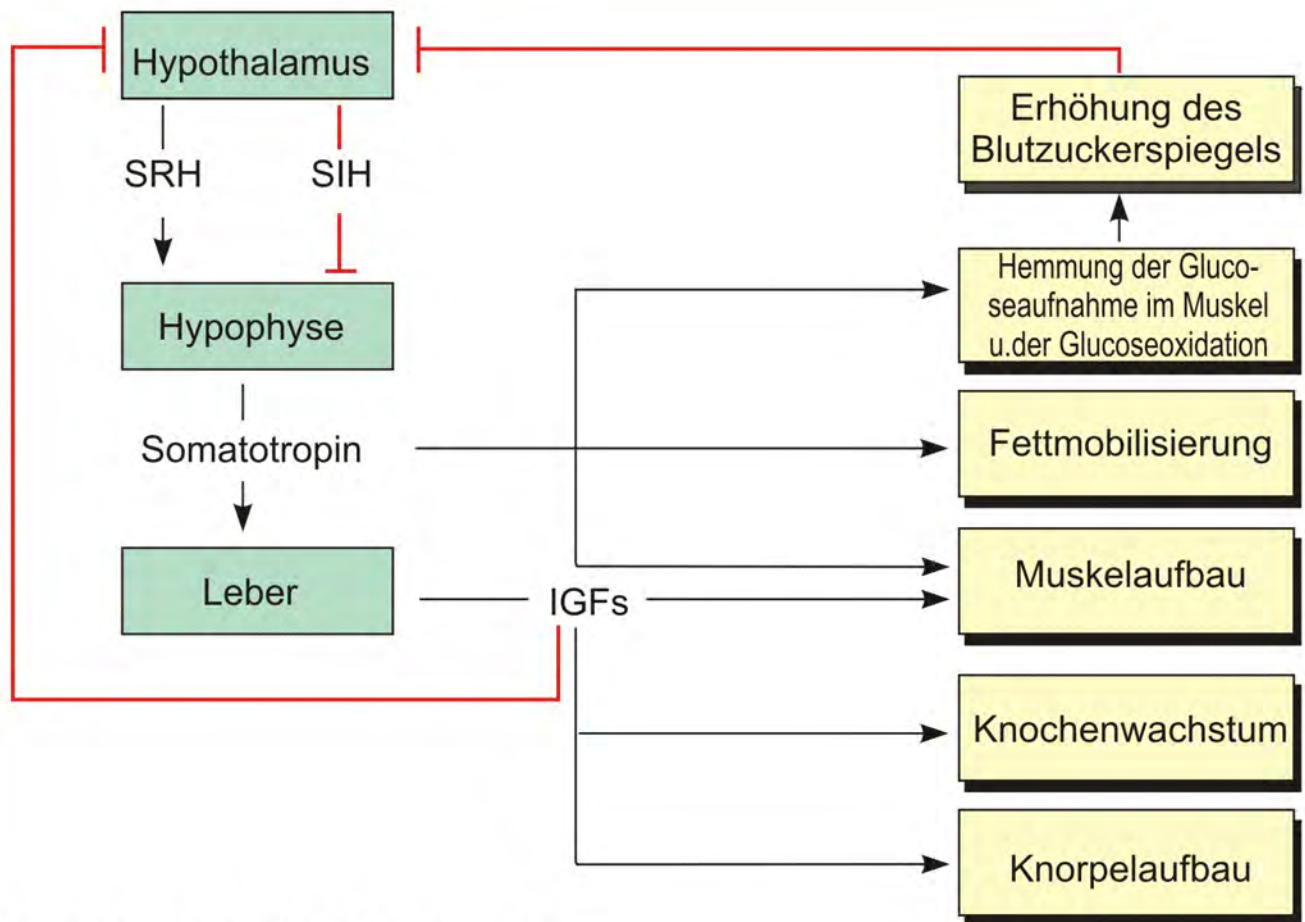
Hierarchische Struktur endokriner Systeme



Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse

Hypothalamus	Hypophyse	peripheres Zielorgan
Releasing-Hormone (Liberine)		
GnRH	Gonadotropine (FSH und LH)	Gonaden (Sexualorgane)
TRH	Thyreotropin (TSH)	Schilddrüse
CRH	Corticotropin (ACTH)	Nebenniere
SRH (GHRH)	Somatotropin (STH, GH)	Fett-, Muskelzellen u.a.
Release-Inhibiting-Hormone (Statine)		
SIH (GHIH; Somatostatin)	Somatotropin	Fett-, Muskelzellen u.a.
Effektorische Hormone		
ADH (Adiuretin, Vasopressin)		Niere
Oxytocin		Uterus, Milchdrüsen

SOMATOTROPIN (STH)



Somatotropin: 191 AS, artspezifisch

wirkt auf sehr viele Zelltypen

STH-bildende Zellen 40 % aller Zellen im HVL

steuert Längenwachstum (zs. mit T4, Sexualhormonen und Cortisol)

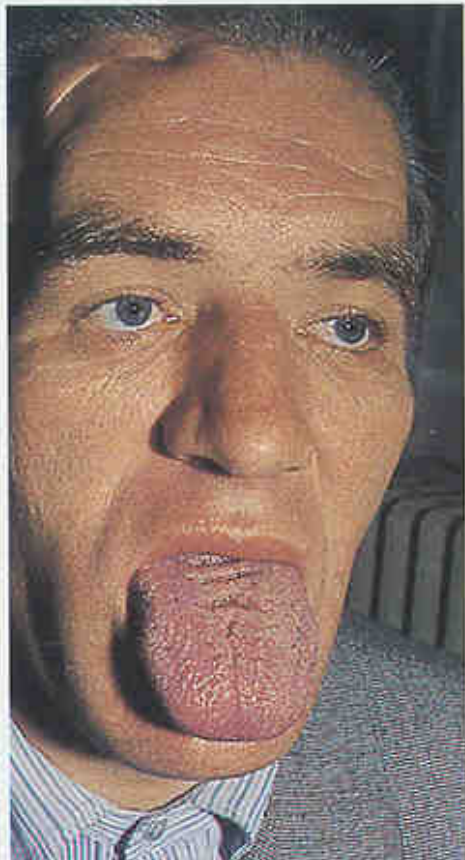
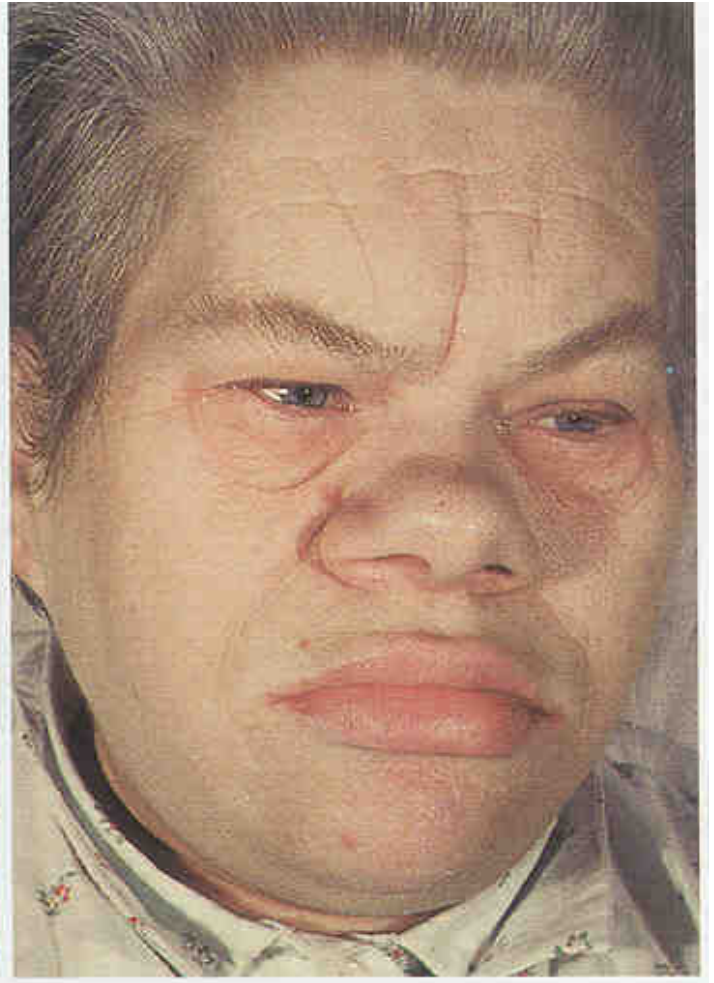
Mangel vor Schließen der Epiphysenfugen
bewirkt **sog. Hypophysären Zwergwuchs**

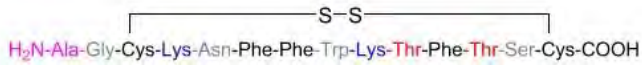
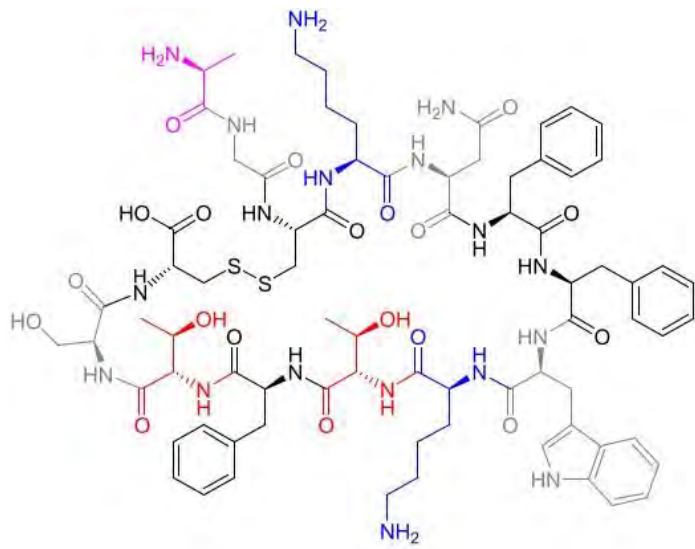
Überschuß **vor Schließen der Epiphysenfugen**
bewirkt sog. **Hypophysären Riesenwuchs**

Überschuß **nach Schließen der Epiphysenfugen**
bewirkt **Akromegalie** (Knochen-, Weichteildeformitäten)

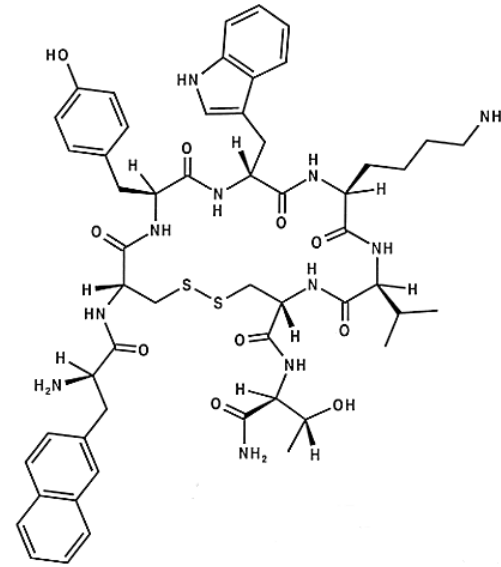


N J Med 340: 524 (1999)
22 y.o. twins

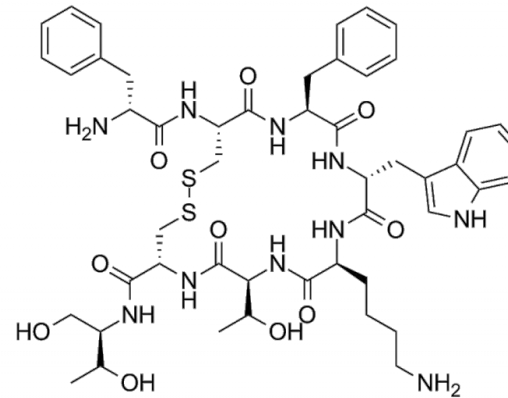




Somatostatin



Lanreotid



Octreotid

Hyperglykämie - Diabetes mellitus

Syndrom, das aus absolutem oder relativem Insulinmangel resultiert

- chronische Hyperglykämie (nüchtern ≥ 7.0 mM (126 mg/dl), ≥ 11.1 mM (200 mg/dl) bei oralem 2h Glucosetoleranz-Test im venösen Blut; HbA_{1c} ≥ 6.5 %)
- Glucosurie („mellitus“; Nierenschwelle bei 180 -200 mg/dl Blutglucose)
- Polyurie („Diabetes“)
- Durst → Polydipsie
- Störung verschiedener anderen Stoffwechselprozesse
- Infektanfälligkeit
- **Spätkomplikationen: u.a. Mikro,- und Makroangiopathien**

Epidemiologie: 2023 Deutschland

- **11 Millionen Menschen** mit Diabetes, darunter **8,7 Millionen** mit einem diagnostizierten **Typ-2-Diabetes** und **372.000** mit **Typ-1-Diabetes**.
- Dunkelziffer: **2 Millionen**
- Jährlich mehr als eine halbe Million Erwachsene erkranken neu an Diabetes.
- Bei gleichbleibender Entwicklung werden bis zum Jahr 2040 etwa 12,3 Millionen Menschen an Diabetes erkrankt sein.
- Bei **95 Prozent der Betroffenen liegt ein Typ-2-Diabetes** vor. Bis zur ersten Diagnose leben Betroffene etwa acht Jahre lang mit einem unentdeckten Diabetes.
- In Deutschland liegt das mittlere Alter bei Typ-2-Diabetes-Diagnose derzeit bei 61 Jahren bei Männern und 63 Jahren bei Frauen.
- Etwa 340 000 Erwachsene haben Diabetes Typ 1. Etwa 32 000 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sind davon betroffen.
- Jährlich erkranken rund 3 100 Kinder und Jugendliche bis 17 Jahre neu an Typ-1-Diabetes. Die Rate der Typ- 1-Diabetes-Neuerkrankungen steigt derzeit jährlich um drei bis fünf Prozent an. Jedes Jahr erkranken an diesem Diabetestyp rund 4 150 Erwachsene.

Begleit- und Folgeerkrankungen

- Diabetes-assoziierte Begleit- und Folgeerkrankungen vermindern die Lebensqualität und die Lebenserwartung.
- **Jede Stunde sterben drei Menschen** an Diabetes.
- Jedes Jahr **40 000 Amputationen** durch Diabetes.
- Jedes Jahr **erblinden 2 000 Menschen** neu durch Diabetes.
- 30 bis 40 Prozent der Menschen mit Diabetes haben Nierenschäden. Es gibt jedes Jahr mehr als **2 000 Patienten pro Jahr**, die durch Diabetes neu **dialysepflichtig** werden (Nierenersatztherapie).
- **Diabetes erhöht das Schlaganfall-Risiko um das Doppelte bis Dreifache.**

Quelle: Deutsche Diabetes-Hilfe

Hauptkategorien des Diabetes mellitus

Typ-1-Diabetes (syn. juvenil, insulinabhängiger DM)

- Folge einer autoimmunen Betazell-Destruktion mit i.d.R. absolutem Insulinmangel

Typ-2-Diabetes (syn. Altersdiabetes, nicht insulinabhängiger DM)

- Folge eines progressiven Verlusts der Insulinsekretion der Betazelle, häufig vor dem Hintergrund einer Insulinresistenz

Andere Diabetes-Typen

Viele Subtypen, z.B.

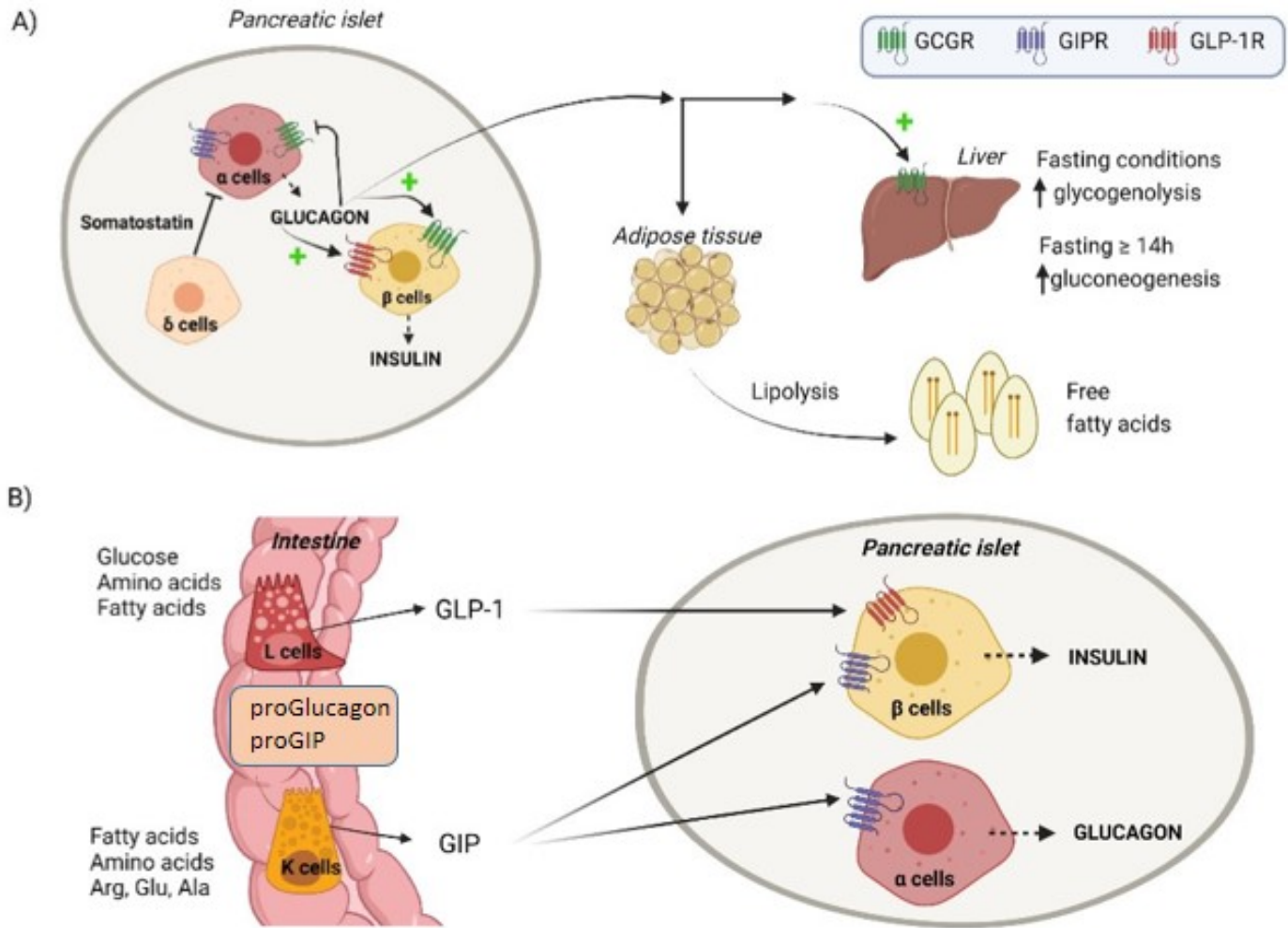
Genetische Defekte der Betazell-Funktion oder Insulinwirkung

Diabetes durch Endokrinopathien (z.B. M.Cushing, Hyperthyreose, Akromegalie)

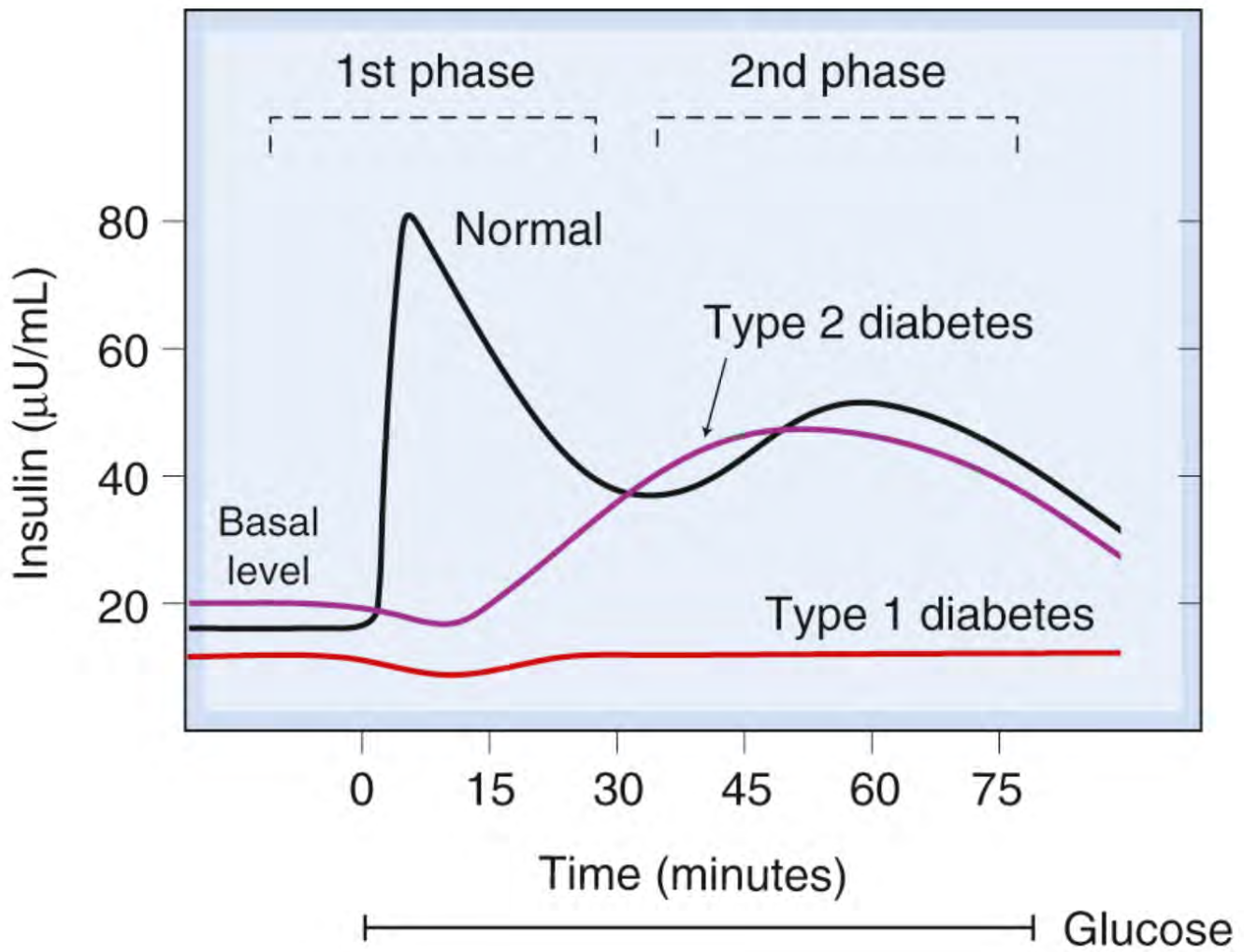
Medikamenten-, Chemikalien-induziert

Gestationsdiabetes: Erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierte Glucosetoleranzstörung, Schwangerschaftsdiabetes (Inzidenz: 1-3 %)

Regulation der Insulinsekretion durch GIP, GLP1 und Glucagon

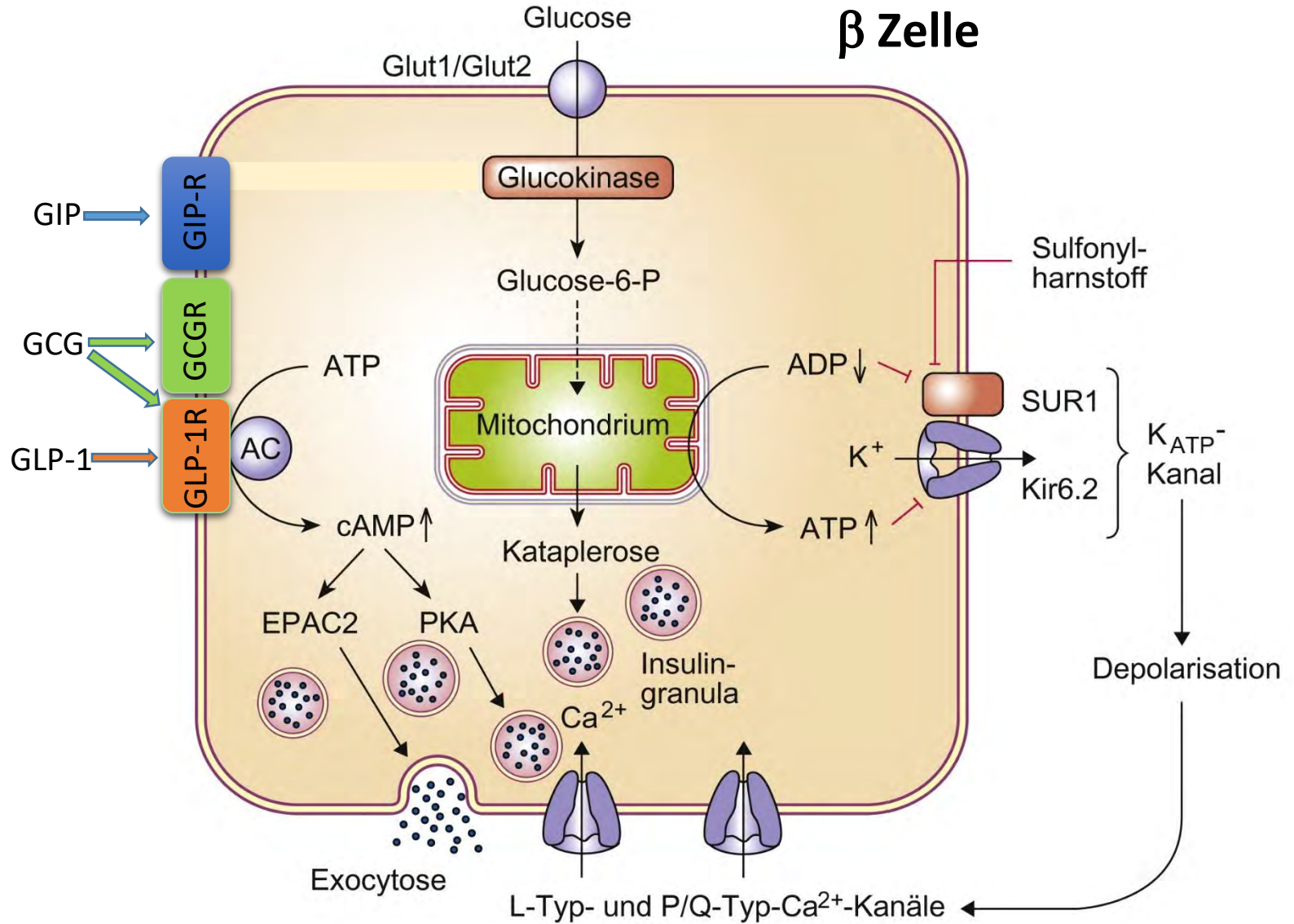


Insulinsekretionsdynamik

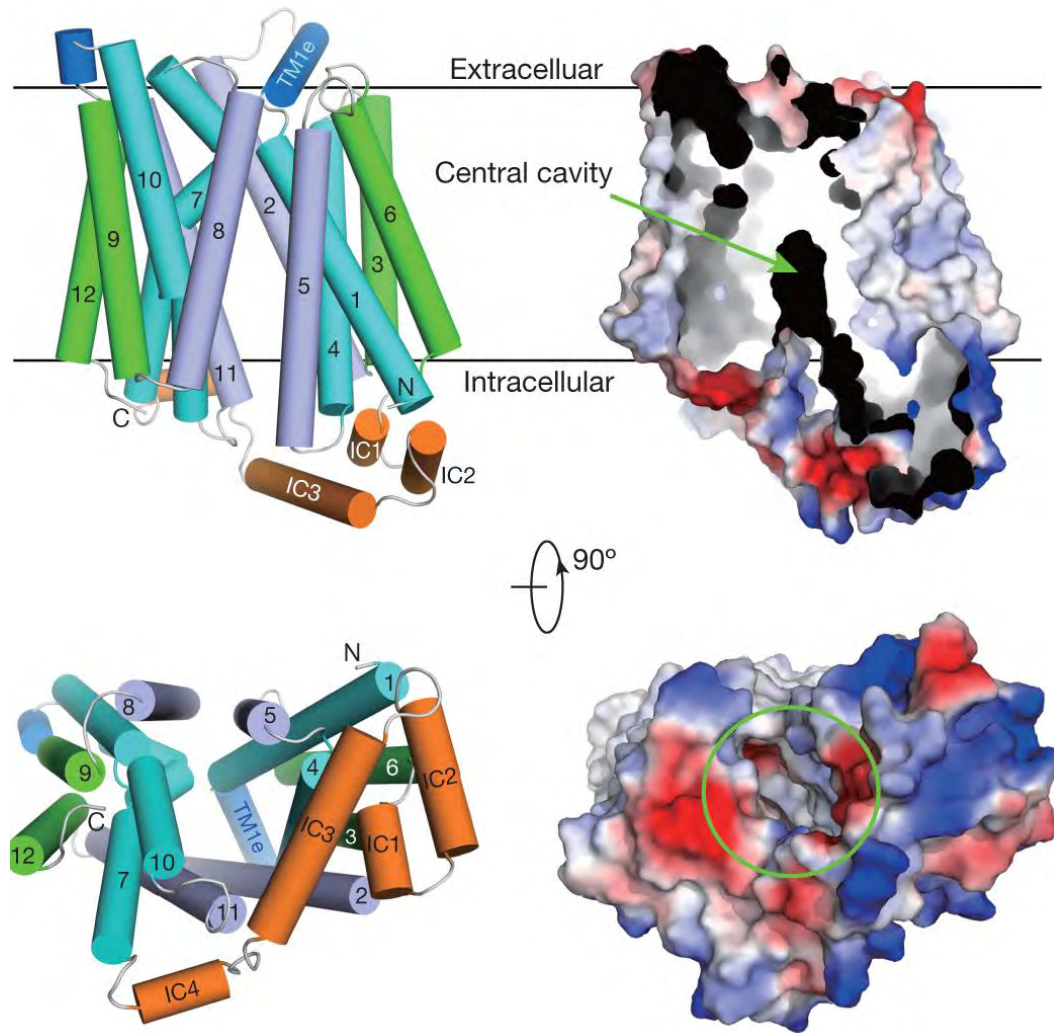


aus Rang Dale's 9th edition

Zelluläre Mechanismen der Insulinfreisetzung



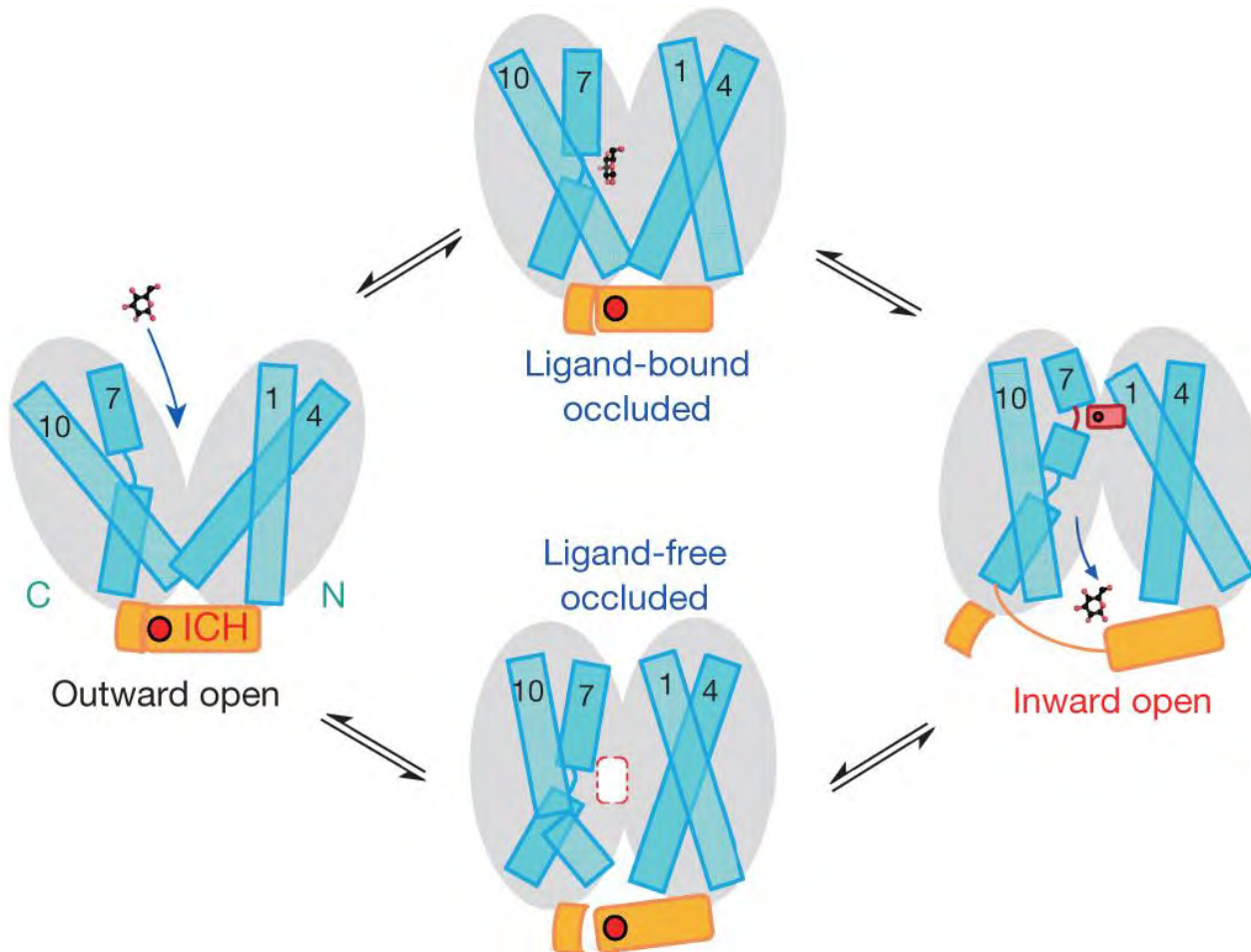
Overall structure of the human glucose transporter GLUT1.



D Deng *et al. Nature* **000**, 1-5 (2014) doi:10.1038/nature13306

nature

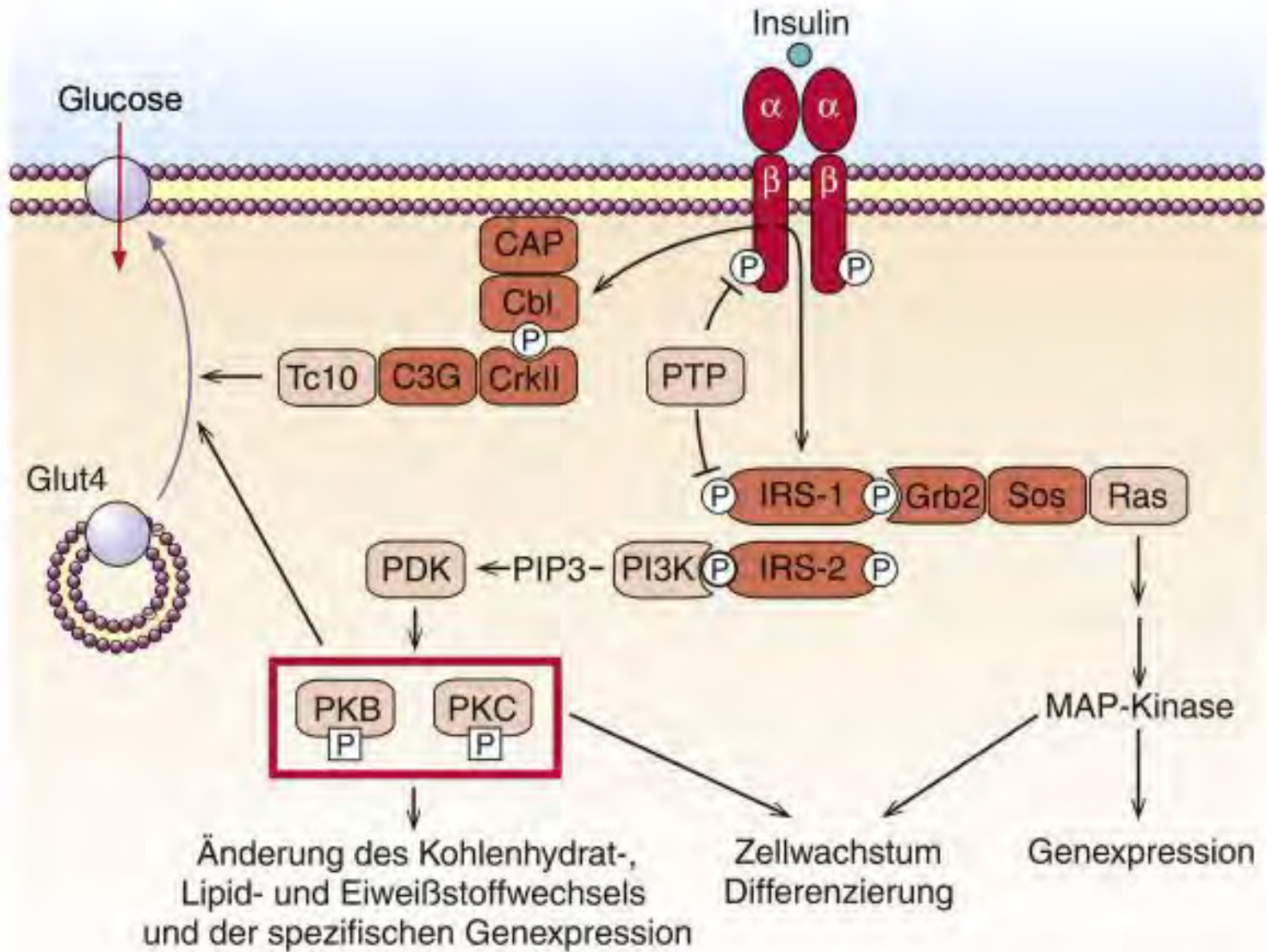
A working model for GLUT1.



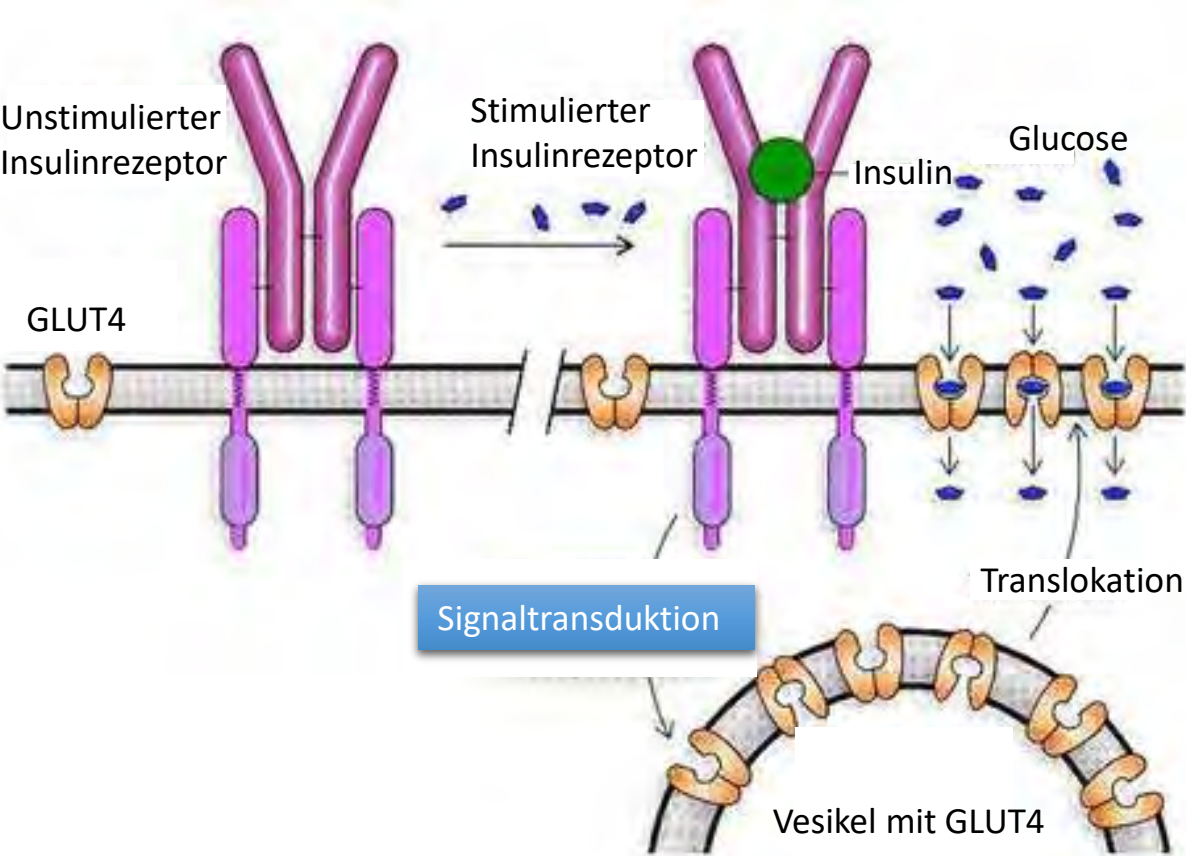
D Deng *et al. Nature* **000**, 1-5 (2014) doi:10.1038/nature13306

nature

Wirkmechanismus von Insulin



Insulin aktiviert die GLUT4-abhängige Glucose Aufnahme im Skelettmuskel und Fettgewebe



Insulin

Senkung der Blutglucosekonzentration und weitere metabolische Effekte

Skelettmuskulatur

- Glucoseaufnahme ↑
- Glycogensynthese ↑
- Glykolyse ↑
- Glycogenolyse ↓
- K⁺ und Aminosäureaufnahme ↑

Leber

- Glycogensynthese ↑
- Glykolyse ↑
- Glycogenolyse ↓
- Gluconeogenese ↓

Niere

- Gluconeogenese ↓

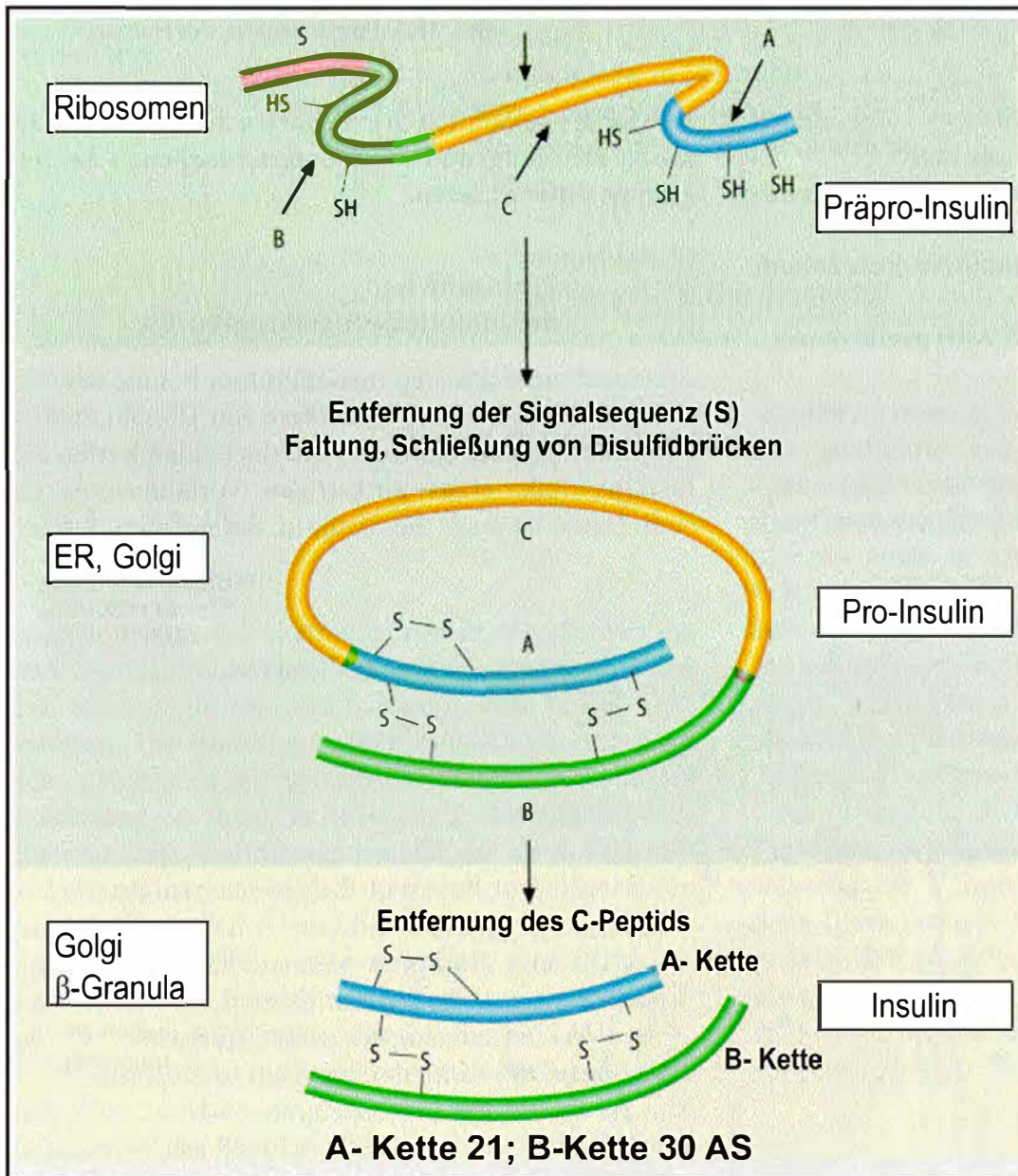
Adipozyten

- Lipolyse ↓
- Aufnahme von Fettsäuren, Synthese von Triglyceriden ↑

Hypothalamus

- Hemmung der Expression von NPY → Appetit ↓

Biosynthese von Insulin und Insulinanaloga



Native Insuline

Human: A8=Thr, A10=Ile, B30=Thr

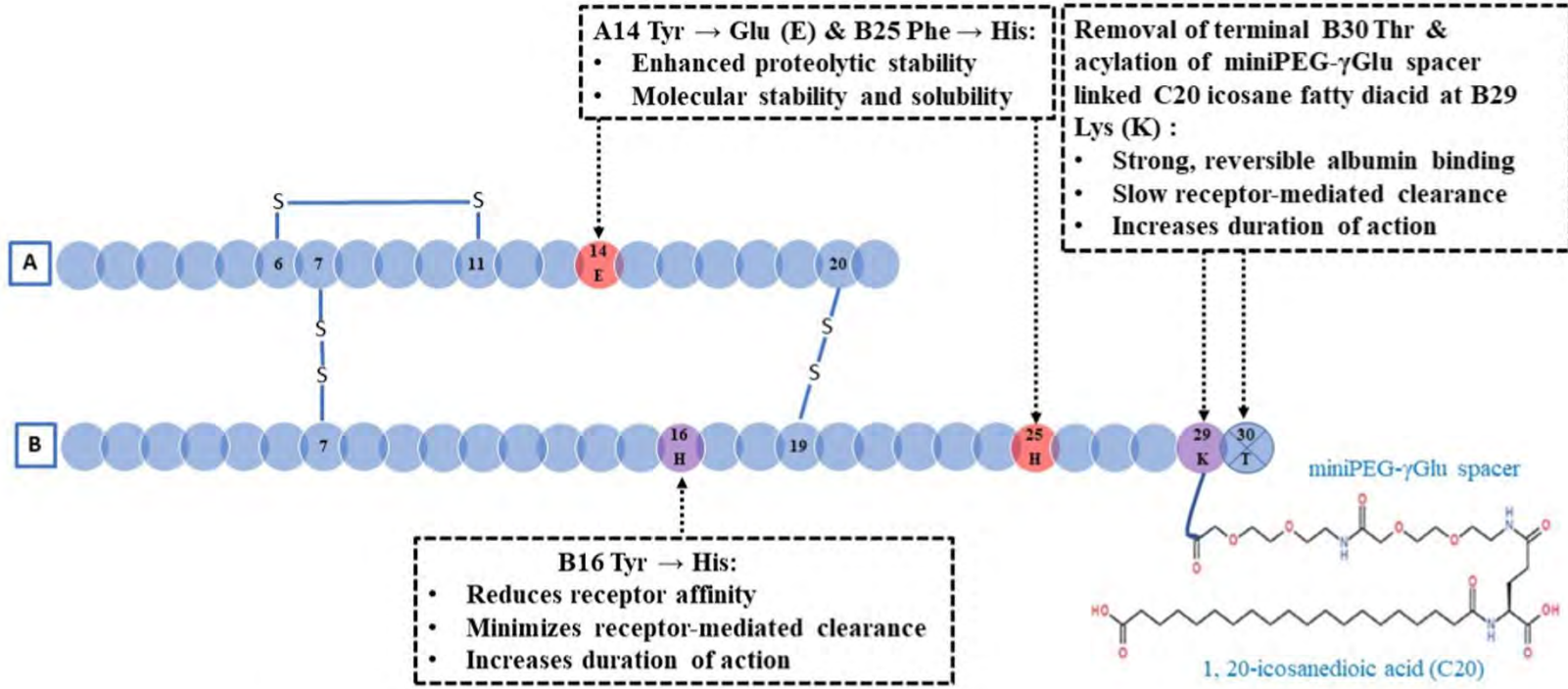
Schwein: A8=Thr, A10=Ile, B30=**Ala**

Rind: A8=**Ala**, A10=**Val**, B30=**Ala**

Humaninsulinanaloga:

1. Insulin lispro: Pro28K29 zu K28Pro29 (B-Kette)
2. Insulin aspart: Pro28 zu Asp28 (B-Kette)
3. Insulin glargin: C-Terminus der A-Kette: +Gly
C-Terminus der B-Kette: +Arg-Arg

Insulin icodec (2023): HWZ 200 h, Gabe 1xw s.c.



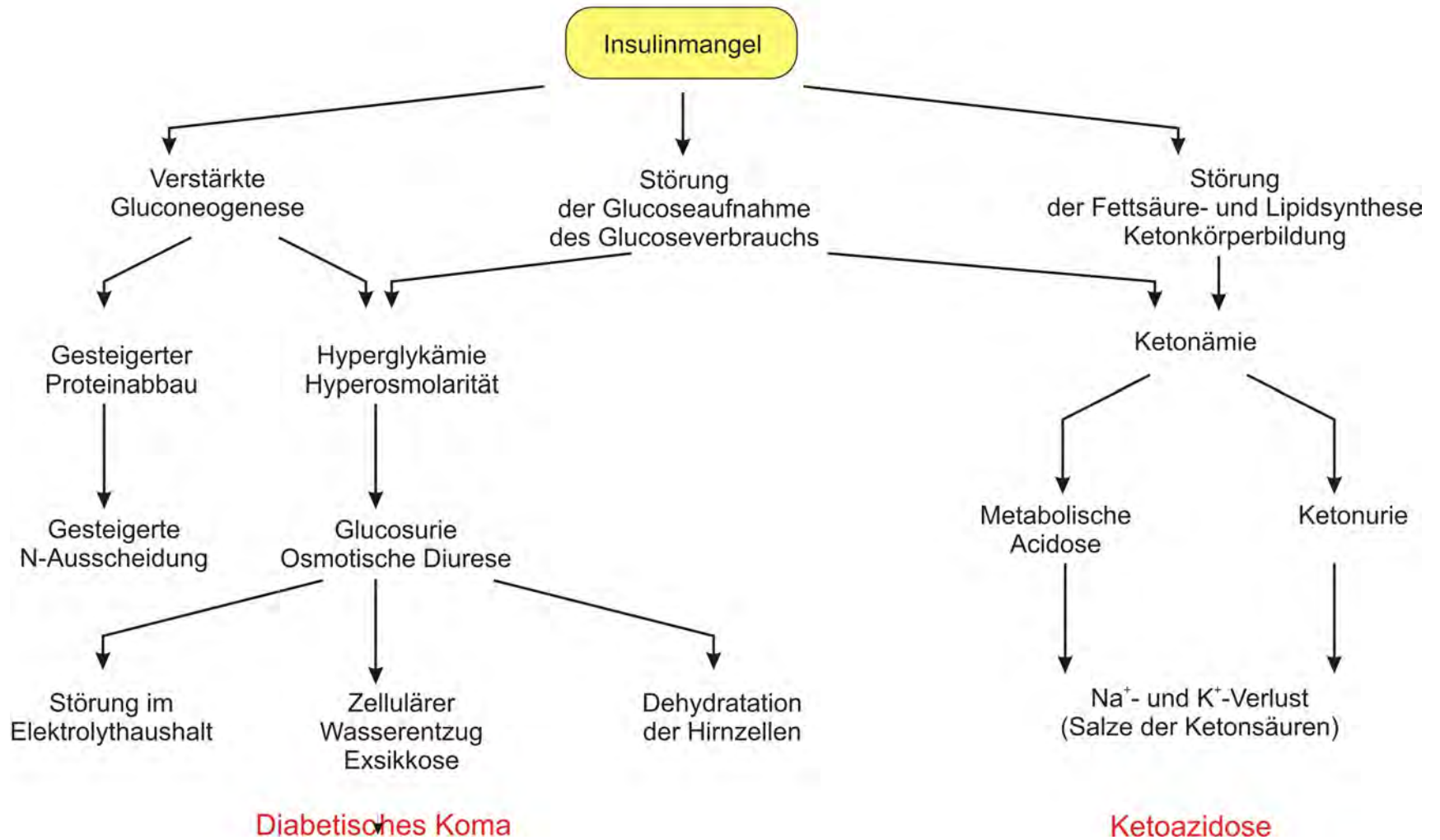
Four amino acid substitutions bestow ultralong biological action of insulin icodec:

- Two red-shaded amino acids are derived from oral basal insulin OI338
- Two purple-shaded amino acids are unique to insulin icodec



Conus tulipa mit "Fangnetz"

Folgen des akuten Insulinmangels



Koma diabeticum

1. Ketoazidotisches Koma (vor allem Typ-1-Diabetes)

- Blutglucose: 400 – 600 mg/dl
- Bildung von **Ketonkörpern** (Aceton-Geruch !), Azidose, Verlust an Na⁺ und K⁺, Dehydratation und Minderdurchblutung des Gehirns mit Hypoxie

2. Hyperosmolares Koma (Typ-2-Diabetes)

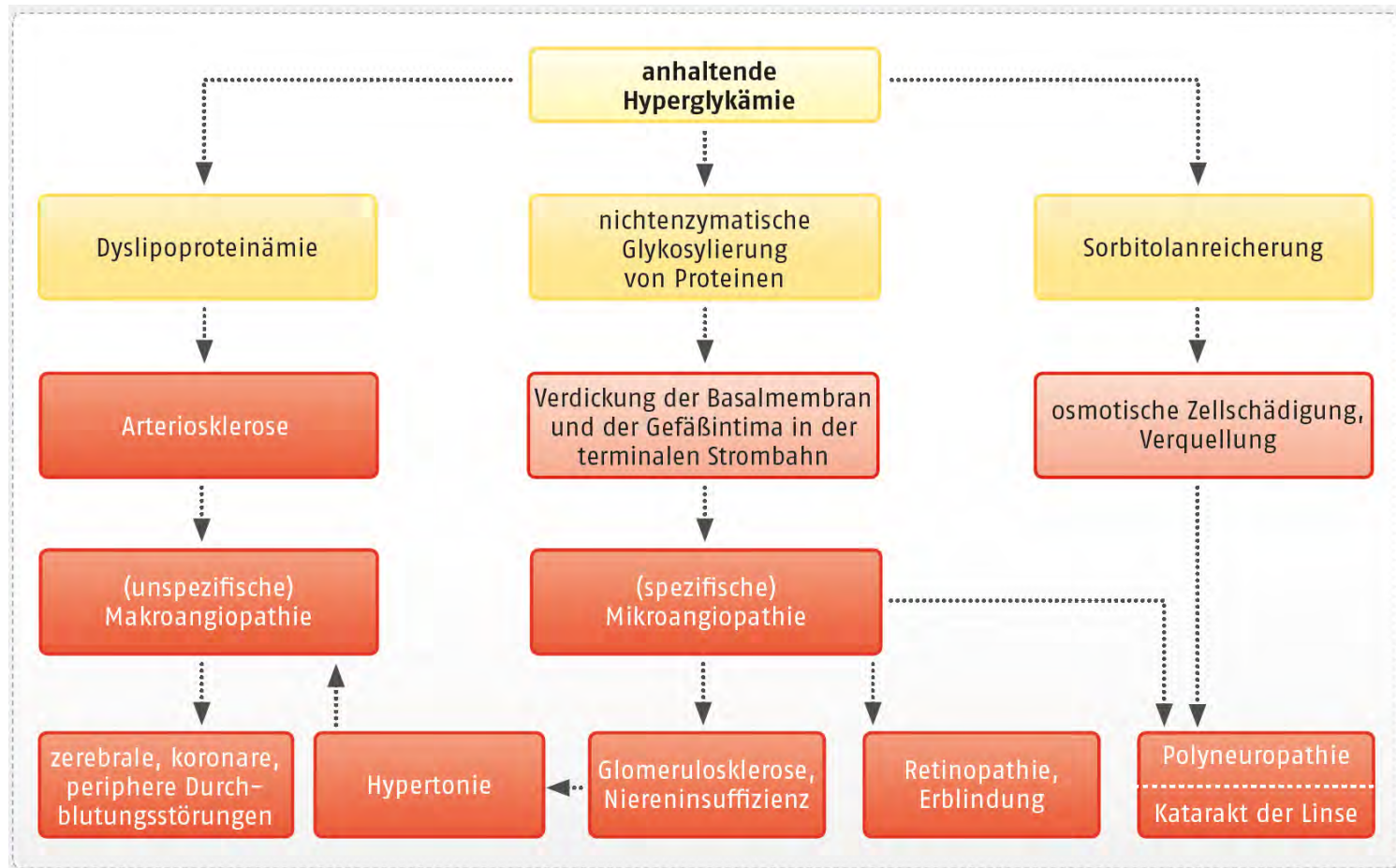
- Im Ggs zu 1.) keine Ketoazidose, da noch vorhandenes Insulin ausreicht hepatische Ketonkörperbildung zu verhindern
- Extreme Hyperglykämie (600 – 800 mg/dl)

Therapie: Insulin, Flüssigkeitssubstitution (Infusion physiologische NaCl-Lösung), bei Bedarf: Azidoseausgleich mit NaHCO₃, K⁺-Substitution

Hypoglykämisches Koma

- Blutglucose < 50 mg/dl durch Überdosierung von Insulin / SH, weitere Ursachen: Weglassen von Nahrung, hohe körperliche Belastung
- Nächtliche Hypoglykämie: „Dead in Bed“-Syndrom
- Therapie: Zufuhr von Glucose, Glucagon

Pathogenese der diabetischen Spätschäden



Mutschler 11. Auflage

Nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen (u.a. Hämoglobin)

- HbA1c als Biomarker. Soll: < 6.5 %

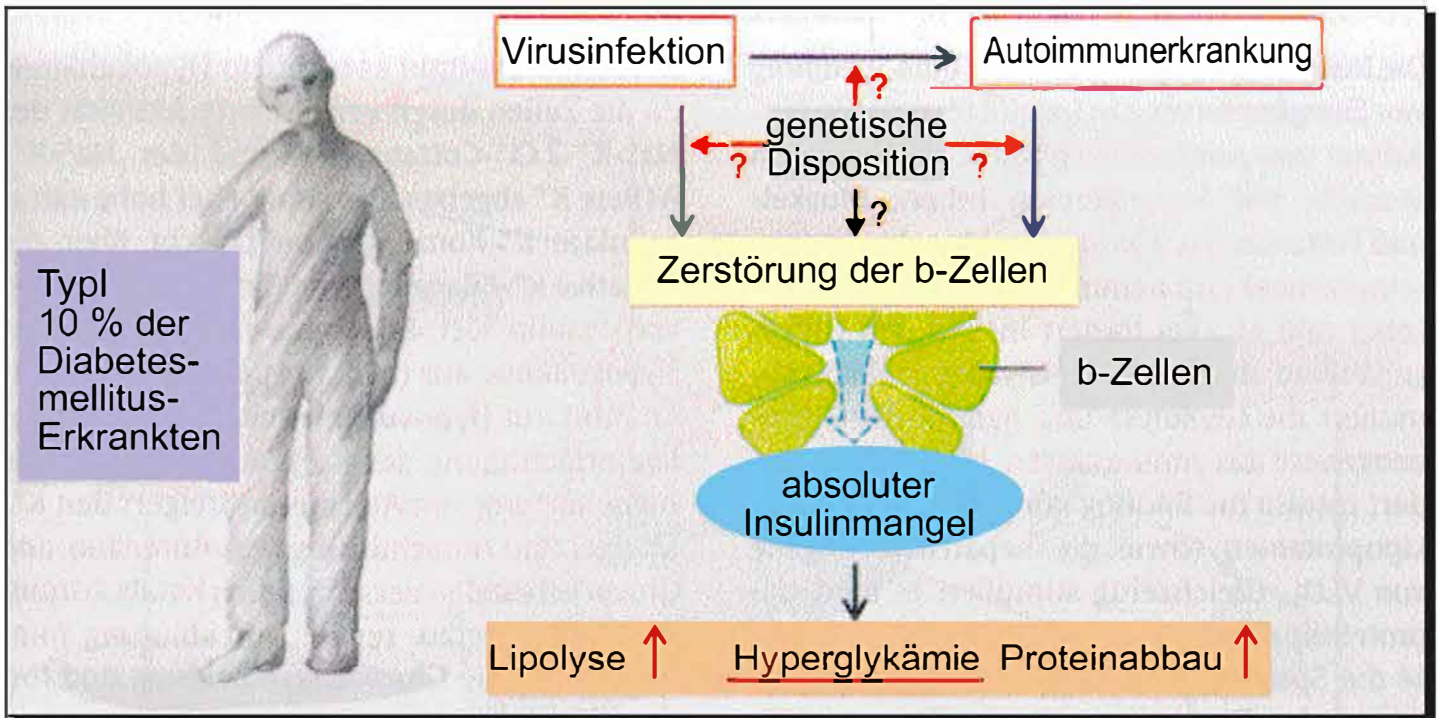
Metabolische Veränderungen (u.a. Lipoproteine, Sorbitol)

Schädigung von Gefäßen, Neuronen

Eingeschränkte Phagozytenfunktion: Sekundäre Immundefizienz



Diabetes Mellitus Typ I



Autoimmunreaktion

virale Infektion führt zur Antikörperbildung gegen virales Protein, welches Strukturähnlichkeit mit β -Zellprotein besitzt.

Diabetes wird erst manifest, wenn bereits 80 -90 % der Zellen zerstört sind.

Symptome

Polyurie, Polydipsie, Müdigkeit, Gewichtsabnahme

Endpunkt: Ketoazidotisches Koma

Insulintherapie

Typ I Diabetes, Typ II Diabetes, der nicht mehr mit Diät oder oralen Antidiabetika behandelbar ist (sog. **Sekundärversagen**), Diabetes Typ I/II in **Schwangerschaft**

Physiologische HWZ des Insulin: ca. 5 – 10 min

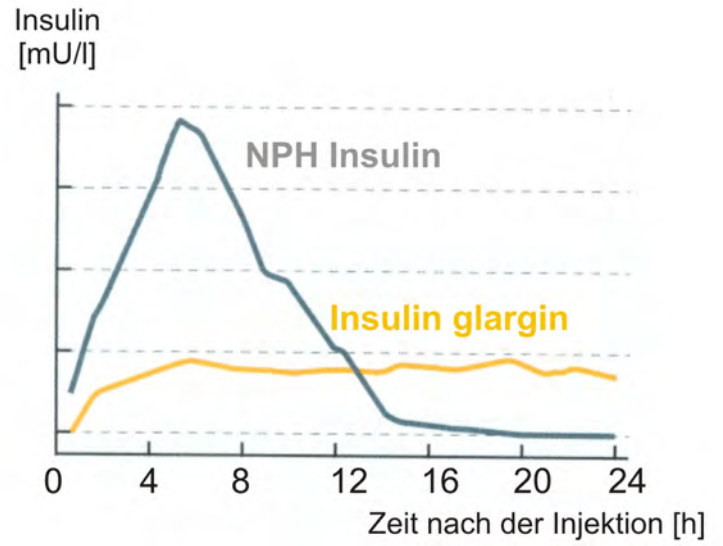
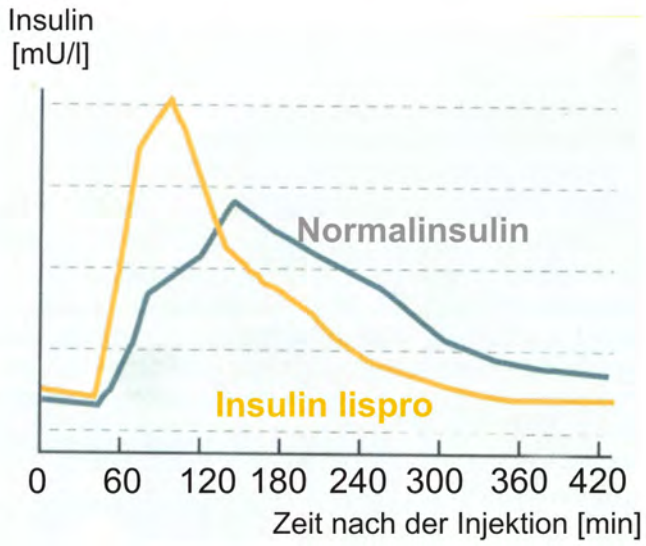
Applikation: s.c.; (i.v.); Insulinpumpe; (inhal., nasal, p.o.)

Dosierung: Internationale Einheit I.E. (I.U.): 1 I.E. \approx 35 μ g Humaninsulin
40 I.E./ml Insuline; 100 I.E./ml Insuline

Einteilung der Insulinpräparate nach Stärke der Initialwirkung, der Zeit bis zum Wirkungsmaximum und der Wirkdauer in

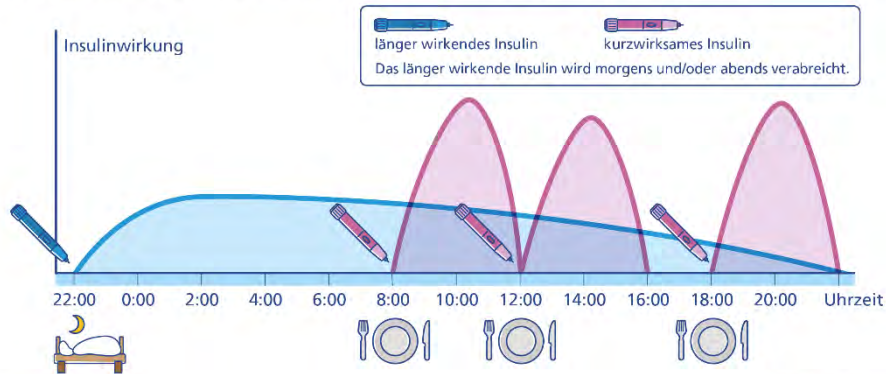
- **Besonders rasch und kurz wirkende Insulinanaloga:** Insulin-**lispro**,
-aspart, -glulisin. Bildung von Hexameren nach s.c. Injektion signifikant herabgesetzt → erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit → sehr schneller Wirkungseintritt, Spritz-Ess-Abstand (0-15 min).
- **Kurzwirksame Insuline:** Normal-(syn. Alt-, Bolus-)-Insuline: gelöstes Insulin ohne resorptionsverzögernde Zusätze. Wirkungseintritt nach 10 – 20 min, Max. nach 1 – 3 h, Wirkdauer 5 - 8 h; Spritz-Ess-Abstand ca. 15 min
- **Intermediärinsuline:** verringerte Resorptionsgeschwindigkeit durch galenische Maßnahmen
Insulin NPH (neutrales-Protamin-Hagedorn) =Insulin-Isophan
Wirkeintritt nach 90 ‘, Max. 4-12 h, Wirkdauer bis 24h
- **Langzeitinsuline:** Insulin-glargin, Insulin-detemir, Insulin degludec,
Wirkdauer 20h - > 42h
- **Kombinationsinsuline:** Gemisch aus rasch wirkendem und Verzögerungsinsulin (e.g. NPH Insulin + Humaninsulin, Insulin aspart + Insulin aspart protamin)

Plasmainsulinkurven nach s.c. Injektion



Intensivierte Insulintherapie

Ziel: Grundbedarf an Insulin decken und den Blutzucker nach den Mahlzeiten kontrollieren



Quelle: Kulzer et al. (2019)

© Stiftung Gesundheitswissen 2021

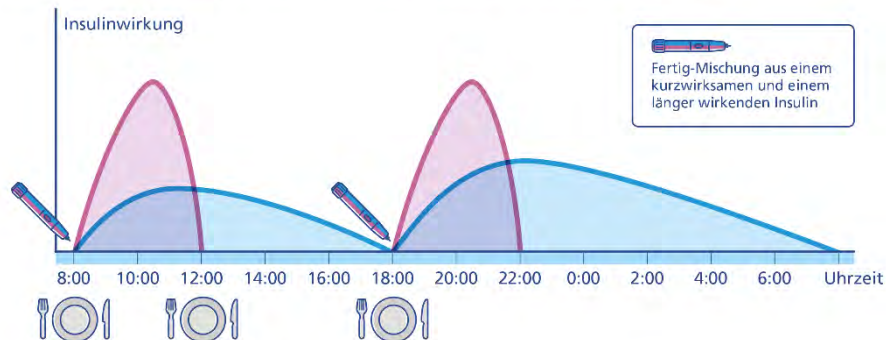


ICT (Basis-Bolus-Konzept)

- Möglichst nahe an Physiologie
- 3-5 Insulingaben pro Tag
- Erfordert Mitarbeit d. Patienten
- Höhere Lebensqualität + Flexibilität
- Reduktion von diabetischen Folgeerkrankungen

Konventionelle Insulintherapie

Ziel: fehlendes Insulin für den Grundbedarf des Körpers und für die Mahlzeiten ersetzen



Quelle: Kulzer et al. (2015)

© Stiftung Gesundheitswissen 2021

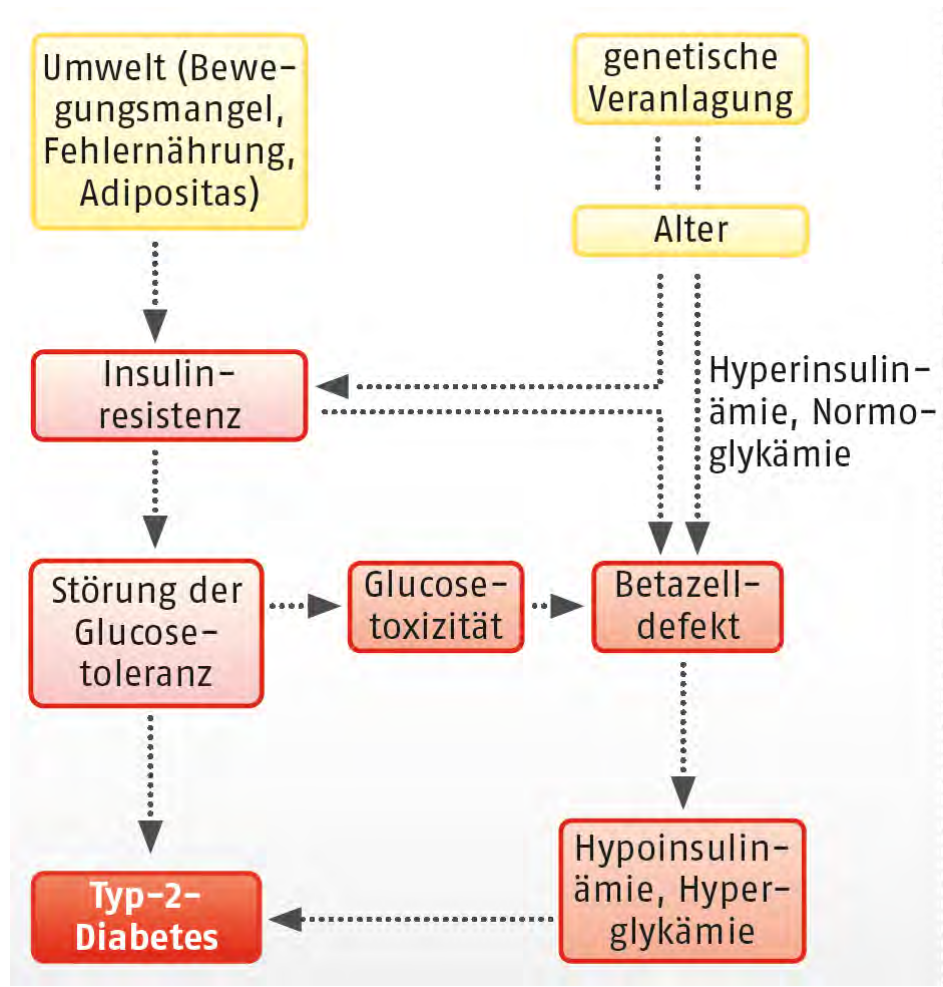


Konventionelle Therapie

- Fixe Kombi von 2 Insulinen
- Starrer Ernährungsplan
- Einfach
- Höhere Inzidenz von Spätschäden

Gesamtinsulinbedarf [U] pro Tag ca. $0.5 \times$ Körpergewicht [in kg]

Pathogenese des Typ-2-Diabetes



Typ-2-Diabetes

- 80 % der Patienten sind adipös
- Genetische Disposition (komplex, polygenetisch)
- Realisationsfaktoren: Überernährung, körperliche Inaktivität

Vorstufe: **Metabolisches Syndrom** (Prä-Typ-2-Diabetes, Syndrom X)

Adipositas, Hyperglykämie, Insulinresistenz, Hypertonie, Dyslipidämie, erhöhtes Thromboserisiko

Kennzeichen des Typ-2-Diabetes

Insulinsekretionsstörung

- verzögerte postprandiale Insulinsekretion

Insulinresistenz

- vermindertes Ansprechen der insulinsensitiven Gewebe (Leber, Muskel, Fettgewebe)
- Leber: Gluconeogenese trotz Hyperglykämie
- Mangelnde Glucoseaufnahme in den Muskel

Behandlung des Typ II Diabetes

Diät, Körperliche Betätigung: Reduktion des Körperfettes, Steigerung der Insulinempfindlichkeit, Reduktion der benötigten Insulinmenge.

Orale Antidiabetika

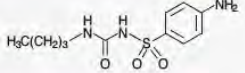
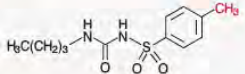
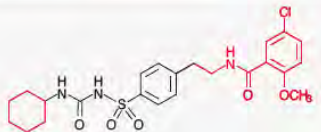
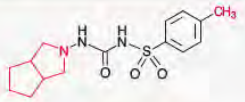
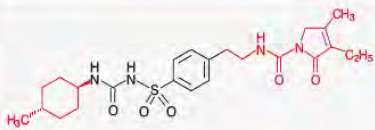
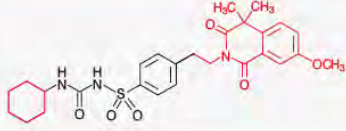
Insulinotrope Antidiabetika

- Sulfonylharnstoffe
- Glinide
- GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)
- DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)

Insulinunabhängige Antidiabetika

- Metformin
- Glitazone
- α -Glucosidase Inhibitoren
- SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)

Insulin

Strukturformel	Handelspräparat
	außer Handel 500–1500 mg
Carbutamid	–
	außer Handel 500–1500 mg
Tolbutamid	5 h
	z. B. Glibenclamid AbZ Tabletten 1,75–10,5 mg
Glibenclamid	2–10 h
	Diamicron Uno® 30–120 mg
Gliclazid	12–20 h
	z. B. Amaryl® 1–6 mg
Glimepirid	5–8 h
	Glurenorm® 15–120 mg
Gliquidon	ca. 3 h

Sulfonylharnstoffe

Steigerung der Insulinsekretion durch Hemmung des K_{ATP} Kanals der B-Zellen

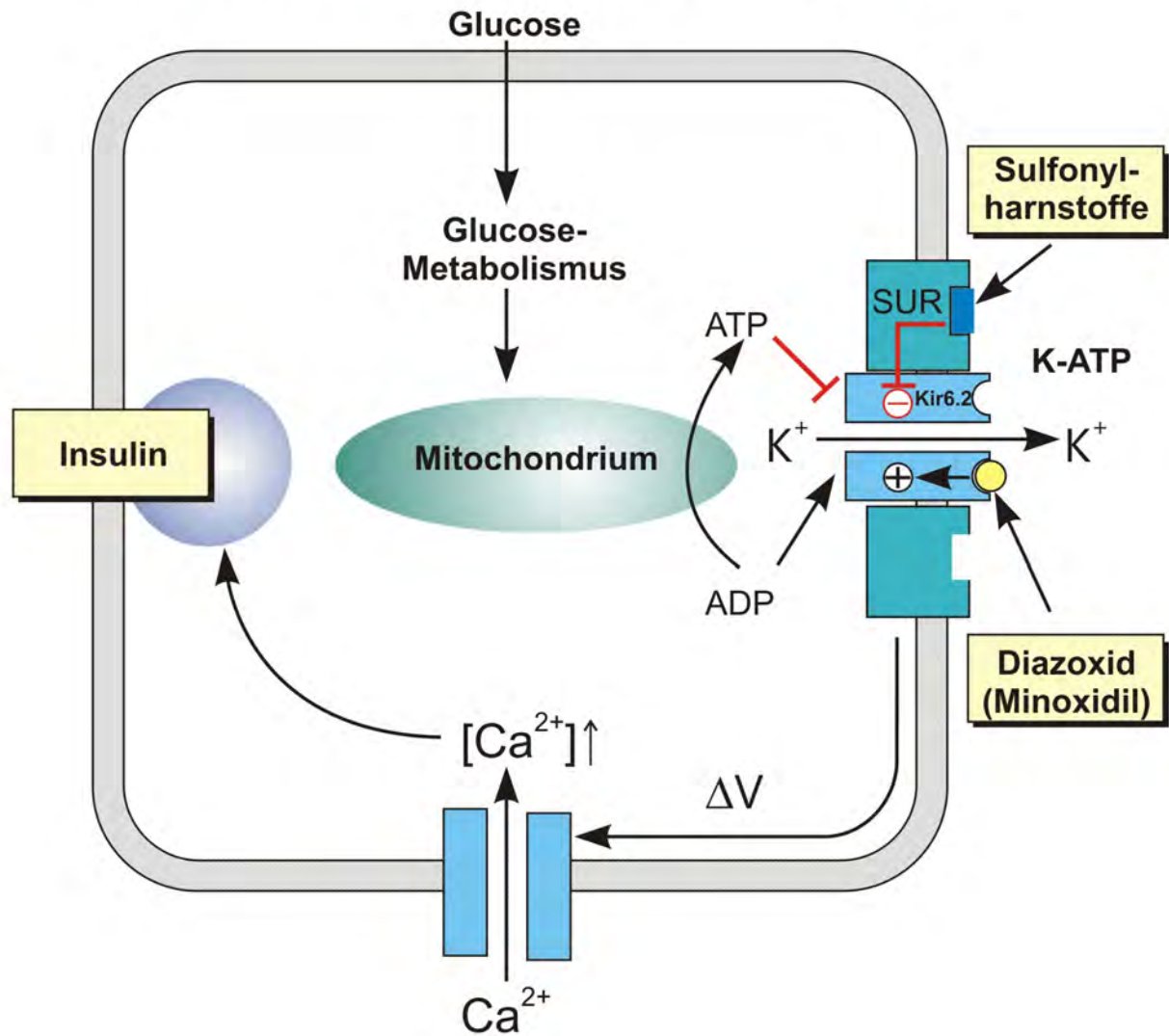
NW

- **Hypoglykämien** (v.a. bei lang wirkenden Stoffen, bei älteren Patienten und bei Alkoholabusus)
- Gewichtszunahme
- Häufig Nachlassen der Wirkung im Laufe der Therapie

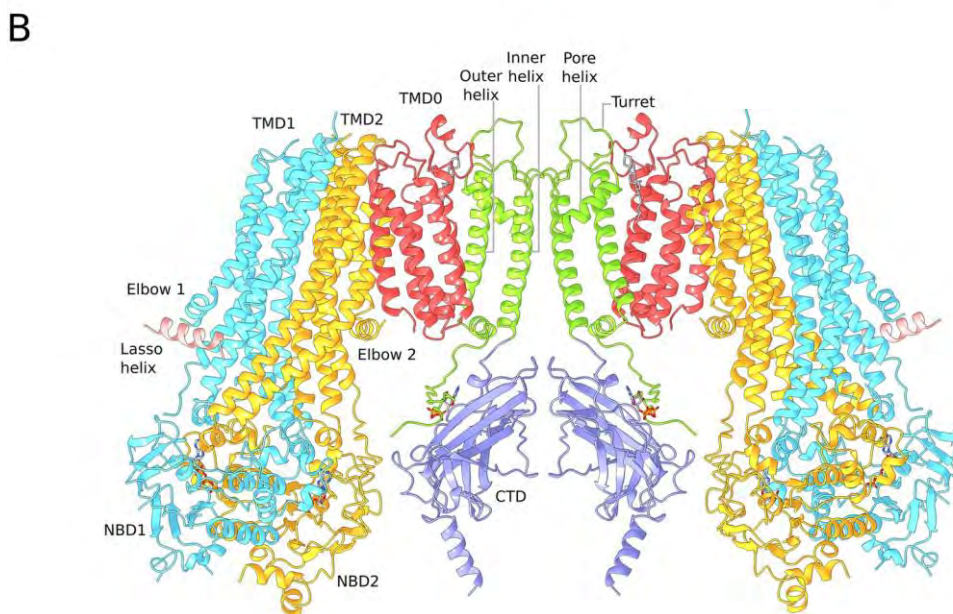
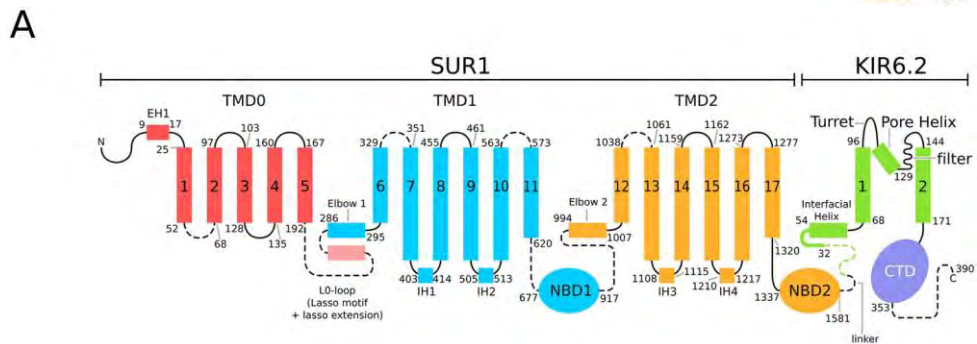
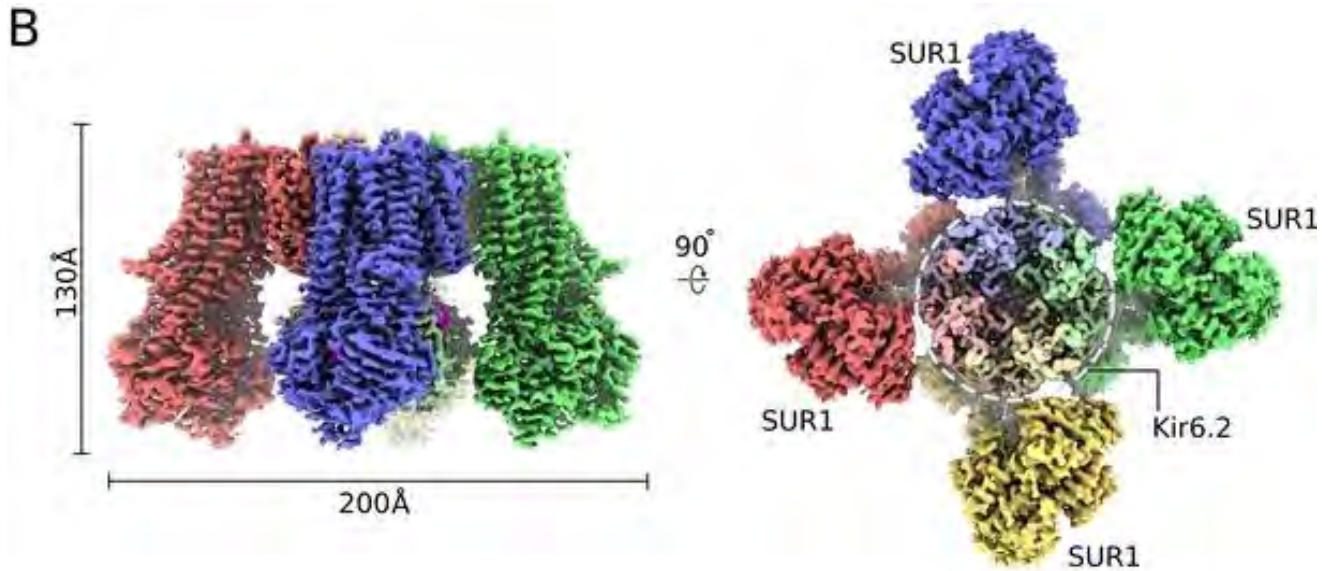
KI

- Schwer eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
- Schwangerschaft und Stillperiode (Umstellen auf Insulin !)

Metabolische und pharmakogene Regulation der Insulinsekretion in der β -Zelle



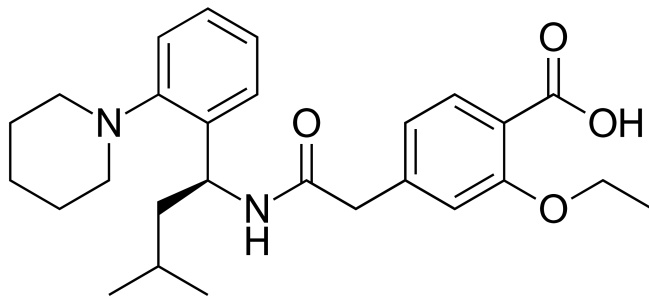
Molecular structure of human K_{ATP} /SUR



Glinide

Repaglinid

- pharmakologisches Profil analog zu Sulfonylharnstoffen
- Inhibitoren des K-ATP Kanals
- Steigerung der Insulinsekretion
- schnellerer Wirkeintritt (t_{\max} 30 min) und kürzere Wirkdauer (HWZ: 1 - 1.5 h) als bei SH
- Einnahme vor der Mahlzeit zur Senkung postprandialer Glucosespitzen
- 2.Wahl



Repaglinid

Heloderma suspectum (Gila Lizard)



Die Echse hat sich hervorragend an **eine unregelmäßige Nahrungsaufnahme** angepasst. Sie nimmt nur viermal im Jahr Nahrung auf und schaltet das Pankreas den Rest der Zeit aus. Steht eine Mahlzeit an, wird Exendin-4 sezerniert. Dieses Hormon stimuliert bei der Echse ähnlich wie das humane Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) beim Menschen glucoseabhängig unter anderem die Insulinsekretion des Pankreas. Das synthetische Peptid Exenatide, dessen Aminosäuresequenz teilweise mit der von humanem GLP-1 übereinstimmt, wirkt in gleicher Weise wie Exendin-4.

Das Gift aus Unterkieferdrüsen kann ohne ärztliche Behandlungen lebensgefährlich sein.

GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)

- **GLP-1** (Glucagon-like-peptide 1; Gruppe der Inkretine) stimuliert zs. mit **GIP** (glucose-dependent insulintropic peptide) die postprandiale Insulinfreisetzung in den B-Zellen (GLP-1 + GIP bewirken etwa 60 % der postprandialen Insulinantwort).
- Ursache für sog. „**Inkretineffekt**“ : oral verabreichte Glucose steigert Insulinsekretion stärker als gleiche Menge Glucose i.v.
- nur geringes Hypoglykämierisiko, da Wirkung glucoseabhängig ist
- Gewichtsreduktion

Exenatid: Synthetische Form des Peptidhormons **Exendin-4**

HWZ: 2 – 3 h

S.c Gabe: nicht retardiert (2x d) oder retardiert (1x W)

Lixisenatid: Exendin-Derivat (1xd)

Liraglutid, Semaglutid, Dulaglutid: GLP-1 Analoga mit langer HWZ (langsame Resorption, Bindung an Albumin, höhere Stabilität gegenüber DPP-4).

Gabe s.c. (Liraglutid, Lixisenatid: 1x d; Semaglutid, Dulaglutid: 1x w).

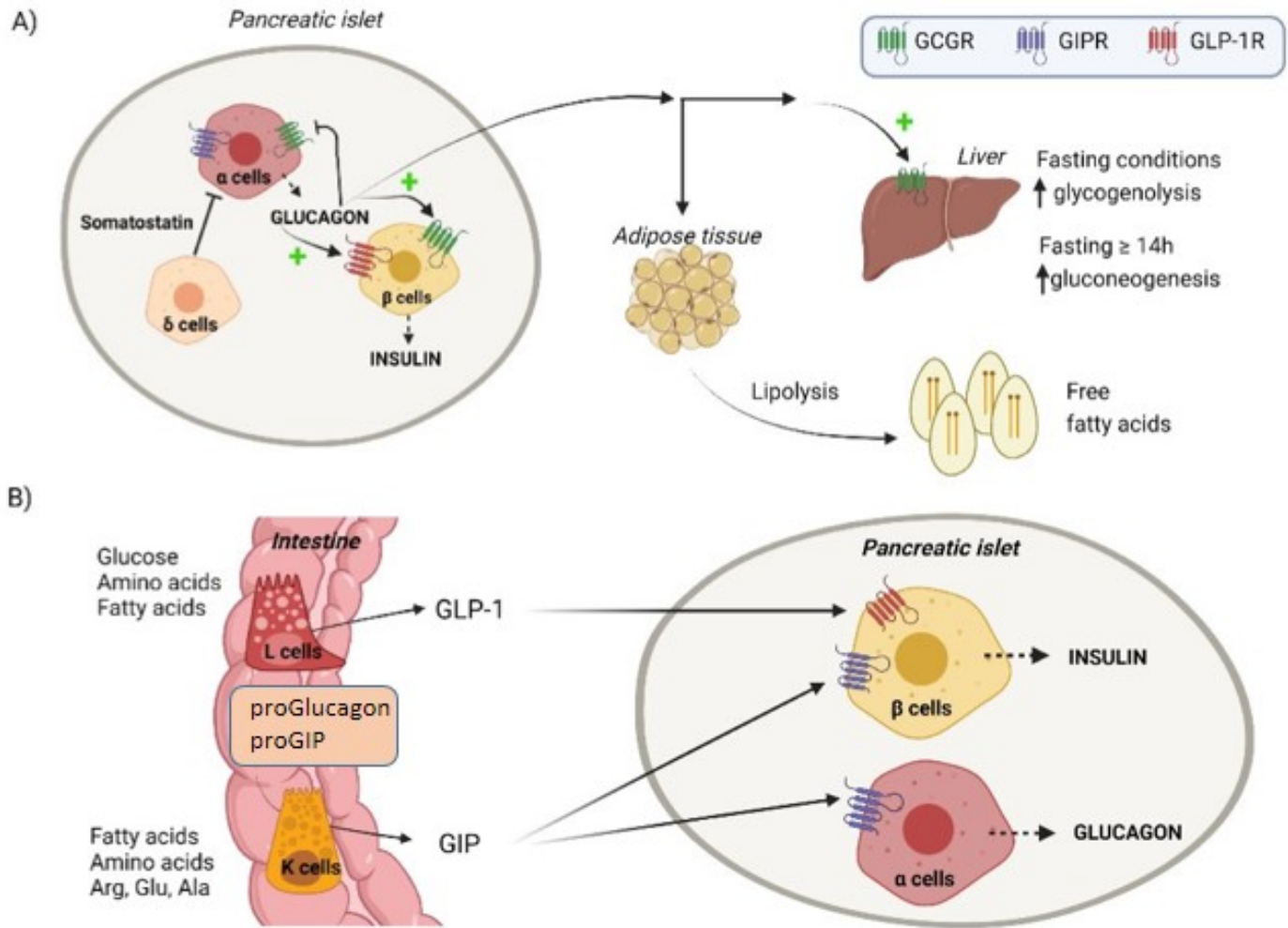
- Monotherapie oder in Komb. mit anderen Antidiabetika incl. Insulin
- Signifikante Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse bei NIDDM

Semaglutid, Liraglutid zugelassen zur Gewichtsreduktion bei BMI > 30

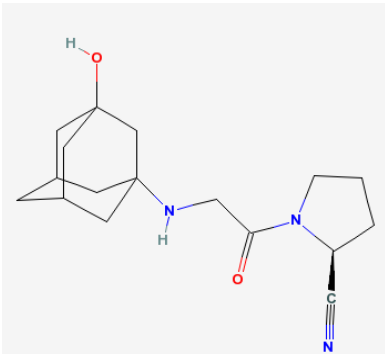
NW:

- Erbrechen, Übelkeit und Diarrhö
- Verzögerte Magenentleerung (eventl. verringerte Resorption koadplizierter Arzneistoffe).

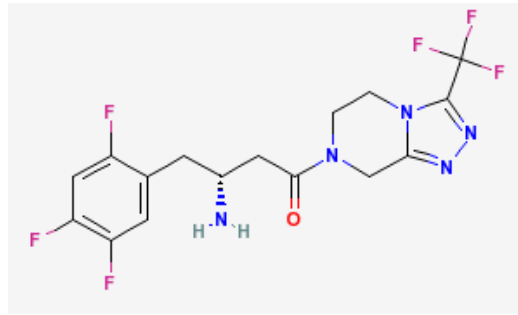
Regulation der Insulinsekretion durch GIP, GLP1 und Glucagon



Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4) Inhibitoren (Gliptine)



Vildagliptin



Sitagliptin

Weitere: **Linagliptin**, **Saxagliptin**,

- Verlangsamter Abbau von GLP-1
- Indikation wie Inkretinmimetika: kombinierbar mit anderen Antidiabetika

Duale GLP-1-R/GIP-R Agonisten

Tirzepatid

- 39 aa Peptid. Gabe s.c. 1xW
- Steigerung der glucoseabhängigen Insulinsekretion
- Gewichtsreduktion bei adipösen Menschen bis zu 20 %
- Behandlung von Typ-2-Diabetes und Adipositas

Duale GLP-1/GCG-Rezeptor Agonisten

Survodutid in klinischer Testung

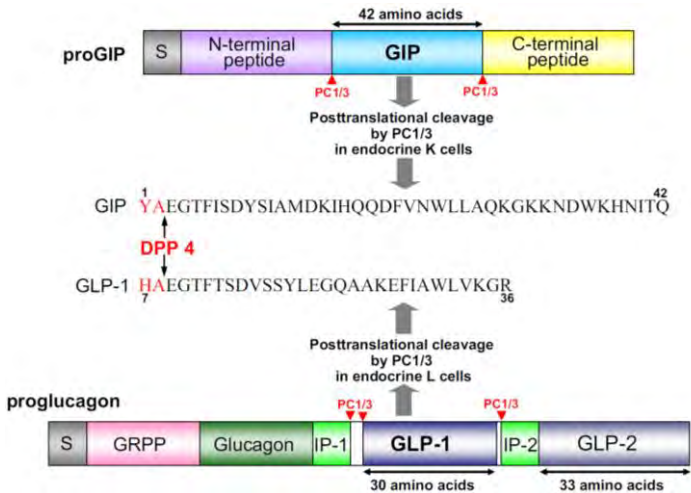
GLP-1/GIP/GCG-Rezeptor Triagonisten

SAR441255, **Retatrutid**, und andere

Orale GLP-1-Rezeptoragonisten

Orales Semaglutid (Rybelsus), sehr geringe Bioverfügbarkeit (0,4 % bis 1,0 %)

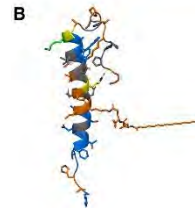
Orforglipron: nichtpeptidischer GLP-1-R Agonist, gute orale Bioverfügbarkeit



Pharmacol Rev 60:470–512, 2008

A

Name	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	C-terminus		
GLP-1(7-36)NH ₂	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	A	K	E	F	I	A	W	L	V	K	G	R													NH ₂		
Exendin-4	H	G	E	Q	T	F	T	S	D	L	S	K	Q	M	E	E	A	V	R	L	F	I	E	W	L	K	N	G	G	P	G	S	G	A	P	P	T	S					NH ₂		
Glucagon	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	D	F	V	Q	W	L	M	N	T														OH		
GIP(1-42)	Y	A	E	G	T	F	I	S	D	Y	S	I	A	M	D	K	I	H	Q	Q	D	F	V	N	W	L	L	A	Q	K	G	K	K	N	D	W	K	H	N	I	T	Q	OH		
SAR441255	H	A	b	H	G	T	F	T	S	D	L	S	K	L	K	(T ₁₂ Glu-Glu ₁₃ Palmit)	E	E	Q	R	Q	A	b	E	F	I	E	W	L	K	A	a	b	G	R	P	S	A	b	K	P	P	K		NH ₂

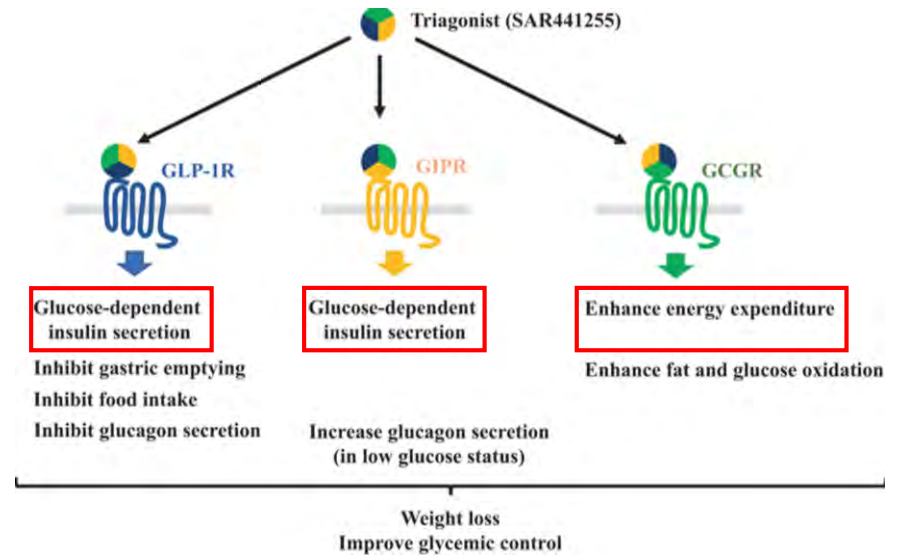


C

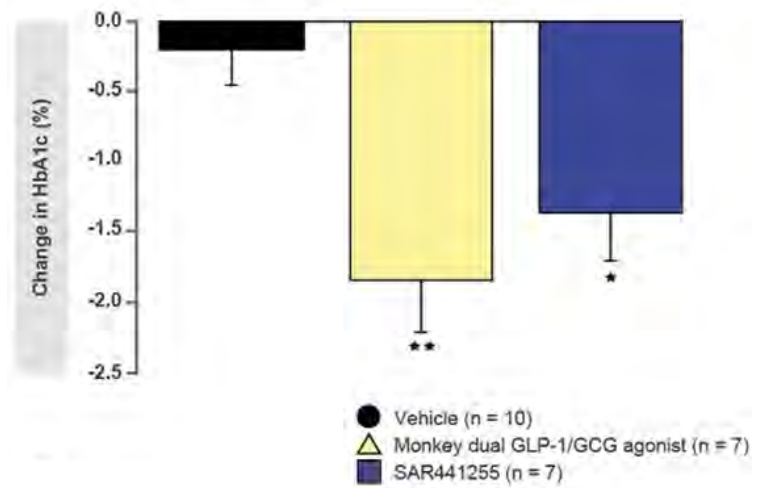
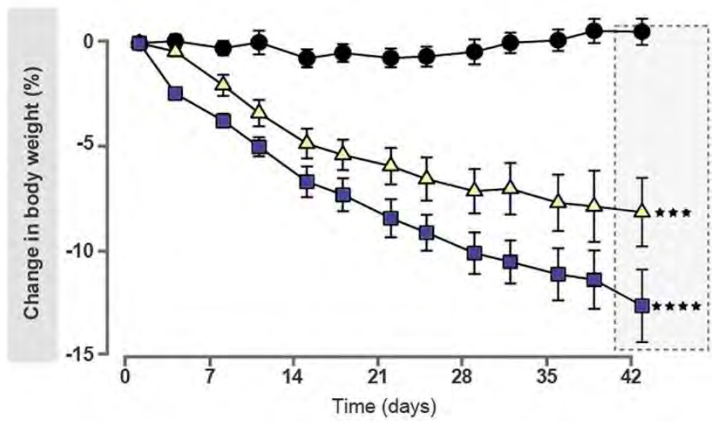
Recombinant receptor	Compound	Geometric mean EC ₅₀ (pM)	n
GLP-1	SAR441255	1.03	4
	GLP-1(7-36)NH ₂	1.02	4
GCG	SAR441255	1.01	4
	Glucagon	0.47	4
GIP	SAR441255	0.73	4
	GIP(1-42)	0.33	4

D

Species	Cell line (receptor)	Compound	Geometric mean EC ₅₀ (pM)	n
Human	11B4 (GLP-1)	SAR441255	27	4
		GLP-1(7-36)NH ₂	29	4
Human	Primary hepatocytes (GCG)	SAR441255	2100	4
		Glucagon	3000	4
Human	Adipocytes (GIP)	SAR441255	42	3
		GIP(1-42)	102	6

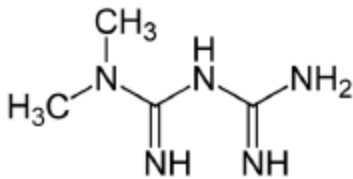


DOI:10.1111/jdi.13896



<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.005>

Metformin



Wirkung

- Senkung des Blutzuckerspiegels beim Diabetiker durch Hemmung der hepatischen Gluconeogenese und Glykogenolyse
- Kein Effekt auf Insulinfreisetzung
- Verminderte intestinale Glucoseresorption und verbesserte Glucoseverwertung
- HbA_{1c} Abnahme um 1-2 % möglich
- Keine Gewichtszunahme, anorexigene Wirkung
- VLDL/LDL Senkung und antithrombotische Wirkung (Hemmung von Plasminogenaktivator-Inhibitor-1)
- **Reduktion von mikro- und makrovaskulären Spätschäden, Senkung der damit assoziierten Mortalität**

Mittel der 1. Wahl wenn bei diätetische Maßnahmen nicht zur Normalisierung von Gewicht und Blutzuckerspiegel führen

Kombinierbar mit anderen Antidiabetika

Off-Label in Ausnahmefällen zusätzlich zu Insulin bei Typ-1-Diabetes

Nebenwirkungen

- Häufig: GI Störungen
- Selten: Störungen der Hämatopoese (reduzierte Resorption von Vit. B12 / Folsäure)
- Sehr selten (im Gegensatz zu anderen Biguaniden wie Phenformin): **Lactatazidose** (potentiell lebensbedrohlich: Dyspnoe, Bauchschmerzen, Muskelkrämpfe, Hypothermie, Koma). Relevant bei erhöhtem Azidose/Hypoxie-Risiko (z.B. Herzinsuffizienz, resp. Insuffizienz, schwere Infekte, Alkohol)

Kontraindikation

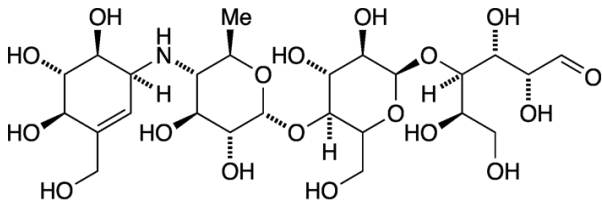
- Bei metabolischer Azidose, Zuständen die zu Nierenfunktionseinschränkung und Gewebshypoxie führen
- In Schwangerschaft nicht empfohlen (hier Insulin)

Molekularer Mechanismus von Metformin

Ma et al. Nature 23.02.2022

1. Aufnahme als Kation über Kationentransporter OCT1 in Leberzelle
2. **Hochaffine Bindung an PEN2 (Untereinheit der γ -Secretase)**
3. Metformin-PEN2 bindet ATP6AP1 (Untereinheit der v-ATPase der Lysosomen)
4. Dies bewirkt Hemmung der v-ATPase
5. **Es kommt zur Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK)**
6. Die Aktivierung der AMPK bewirkt u.a.:
 - Hemmung der Fettsäuresynthese
 - Steigerung der zellulären Glucoseaufnahme
 - **Hemmung der Gluconeogenese**

α -Glucosidase-Inhibitoren: Acarbose

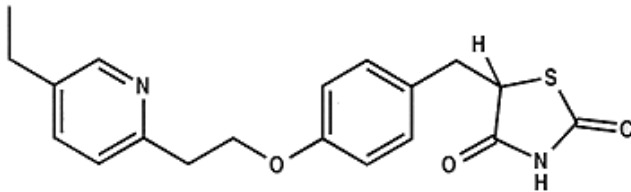


Hemmung der enzymatischen Spaltung von Oligo- und Disacchariden im Dünndarm \Rightarrow verzögerte Kohlehydratresorption im Darm.

Indikation: Verringerung postprandialer Blutzuckerspitzen

UAW: Blähungen durch mikrobielle Kohlehydratvergärung im Kolon

Thiazolidindione (Glitazone): nur noch **Pioglitazon** im Handel



Wirkmechanismus: Aktivierung des γ Subtyps des *Peroxisomal Proliferator Activated Receptors* (**PPAR γ**). (**PPAR γ**) bildet an der DNA Dimer mit RXR (Retinsäurerezeptor).

Steigerung der Transkription von Genen, die an der Insulinwirkung beteiligt sind.

Glukose-, Fettsäureaufnahme \uparrow , Glukoneogenese \downarrow , TNF α Produktion \downarrow

\Rightarrow Verringerung der Insulinresistenz (**Insulinsensitizer**)

Einige Glitazone zeigten schwere hepatische und kardiovaskuläre NW. Auch Pioglitazon kontraindiziert bei Lebererkrankung und Herzinsuffizienz.

SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)

Hemmung der renalen Na^+ -abhängigen Rückresorption von Glucose (90 % SGLT2-vermittelt). Cave: SGLT-1 im Darm (siehe Therapie der Diarrhoe)

- Cana,- Dapa,-Empa,-Ertugliflozin

Wirken unabhängig von Insulinsekretion

Butglucosesenkung, Gewichtsverlust, Reduktion d. Blutdrucks

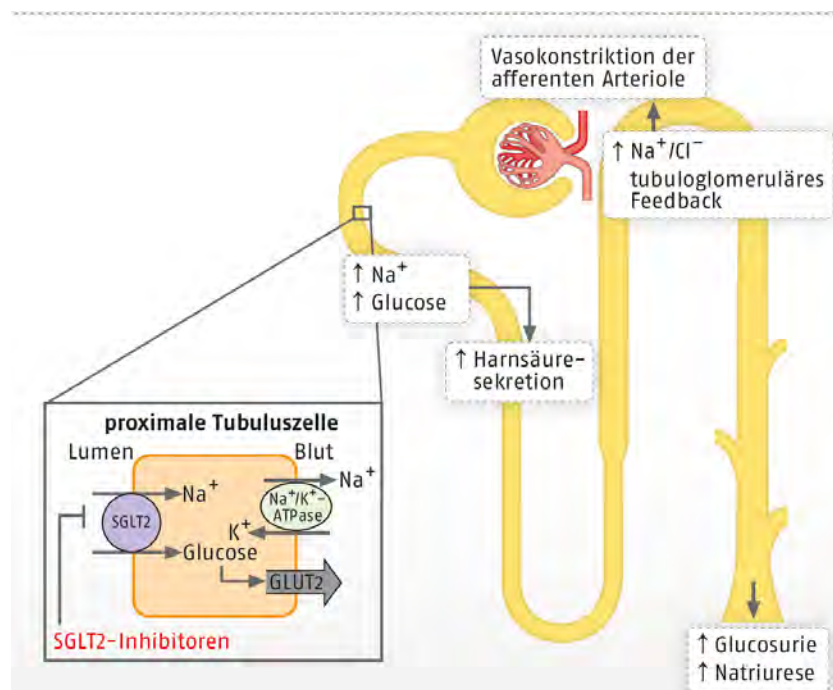
Kardio-, und nephroprotektive Wirkung

Indikation:

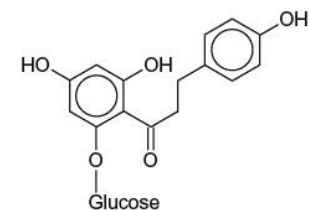
- Typ-2-Diabetes
- Add-on-Therapie bei Typ-1-Diabetes
- **Therapie der Herzinsuffizienz**

Nebenwirkungen

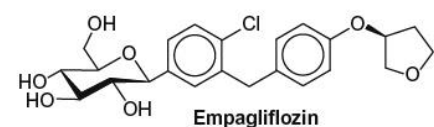
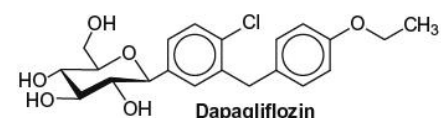
- Harnwegs- und Genitalinfekte (wg. chronischer Glucosurie)
- Selten atypische diabetische Ketoazidose in Situationen mit vermehrtem Insulinbedarf (Stress).



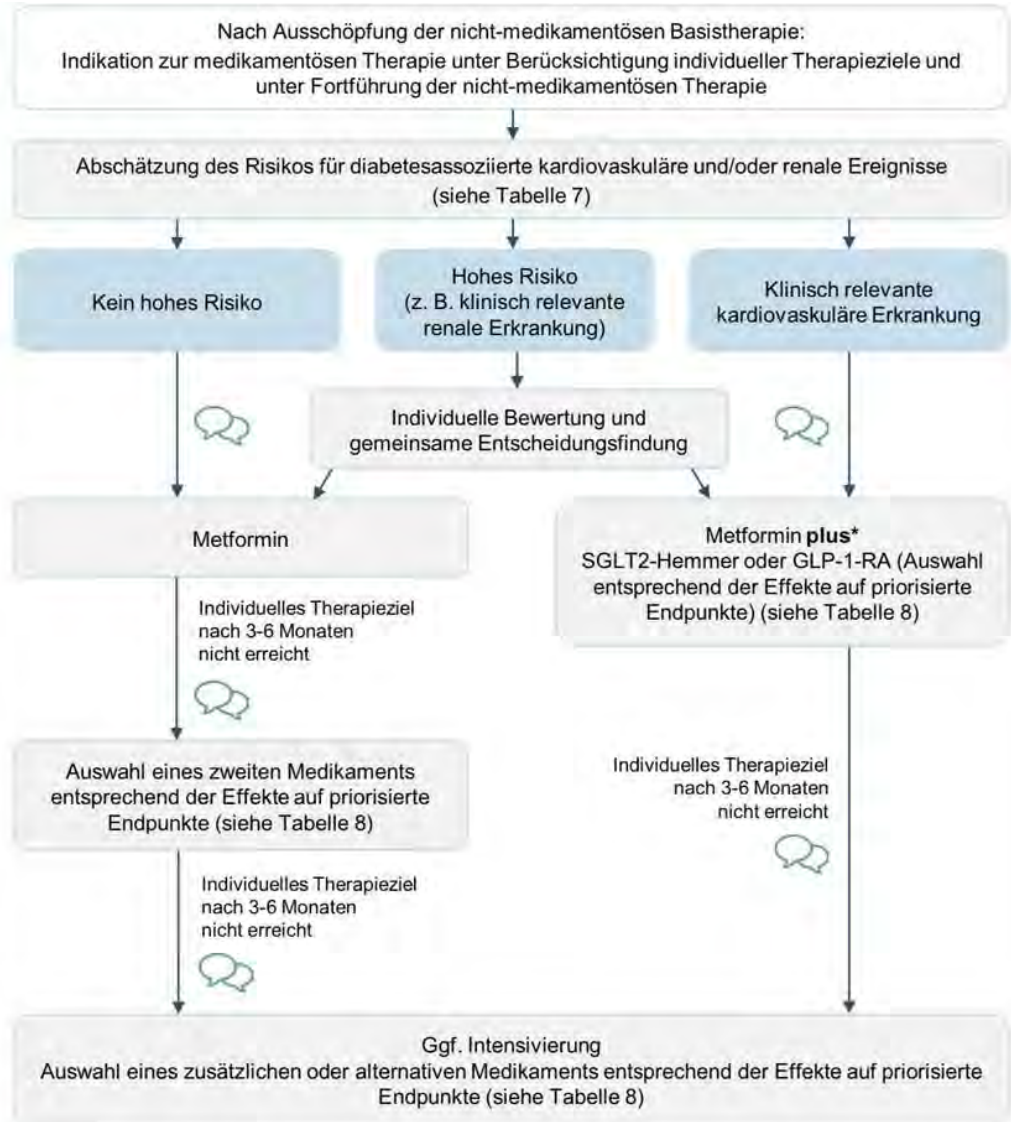
Mutschler 11. Auflage



Phlorizin



Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) der Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften



= Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung

*Bei einem HbA_{1c} von ≤ 7% liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

Zielkorridor

- HbA_{1c}: 6.5 – 7.5 %
- Blutdruck: 130/80 mmHg
- LDL: <100 mg/dl

Standard: Metformin

Bei Kardiovaskulären Erkrankungen

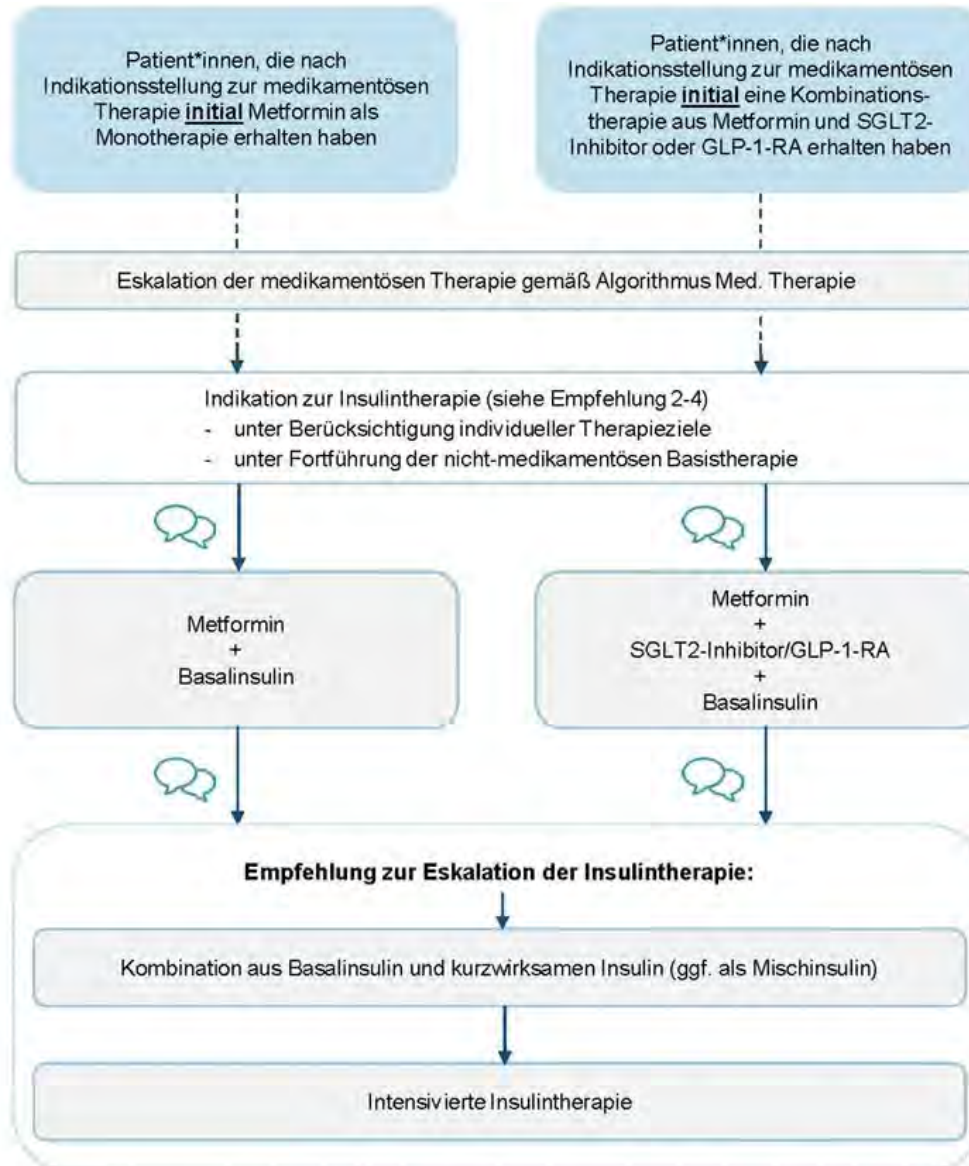
- SGLT2-Hemmer /GLP-1RA


Bei Herz/Niereninsuffizienz

- SGLT2-Hemmer

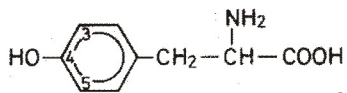
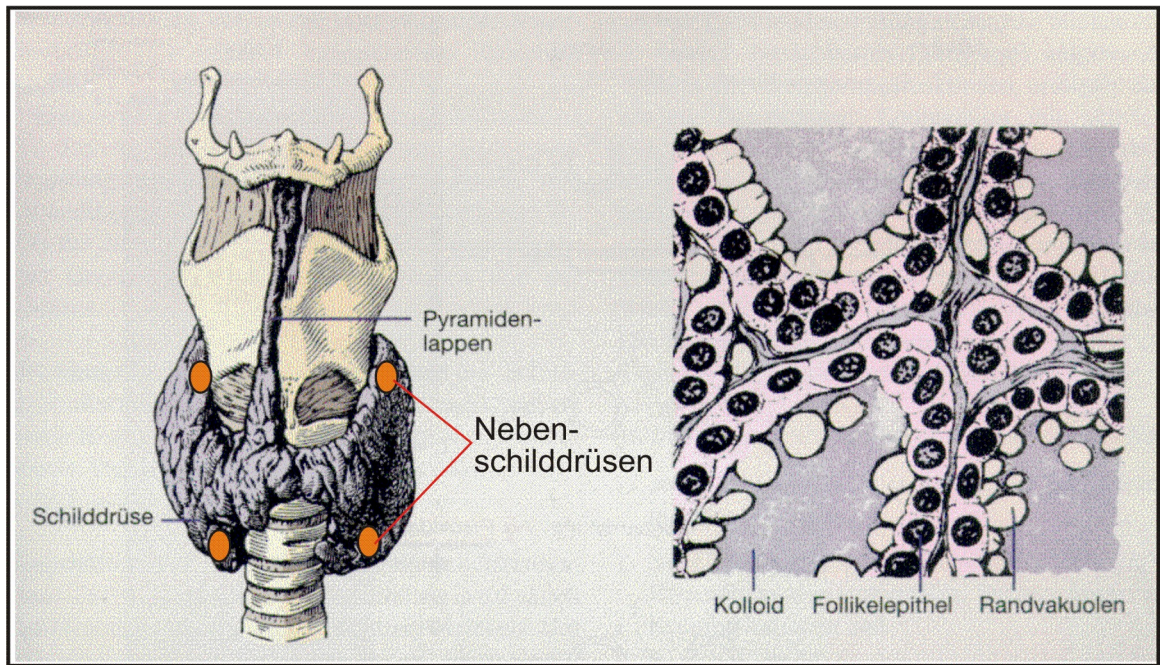
Fokus auf Gewichtsreduktion

- GLP-1-RA

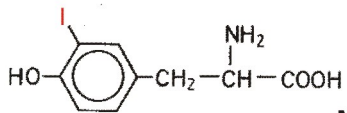


 = Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung
Die Kontraindikationen der eingesetzten Wirkstoffe sind zu beachten (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion).

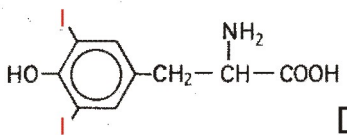
Physiologie der Schilddrüse



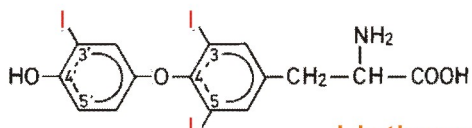
L-Tyrosin



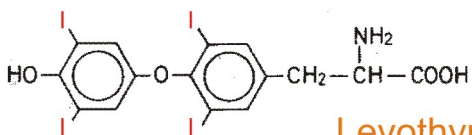
Monoiodtyrosin (MIT)



Diiodtyrosin (DIT)

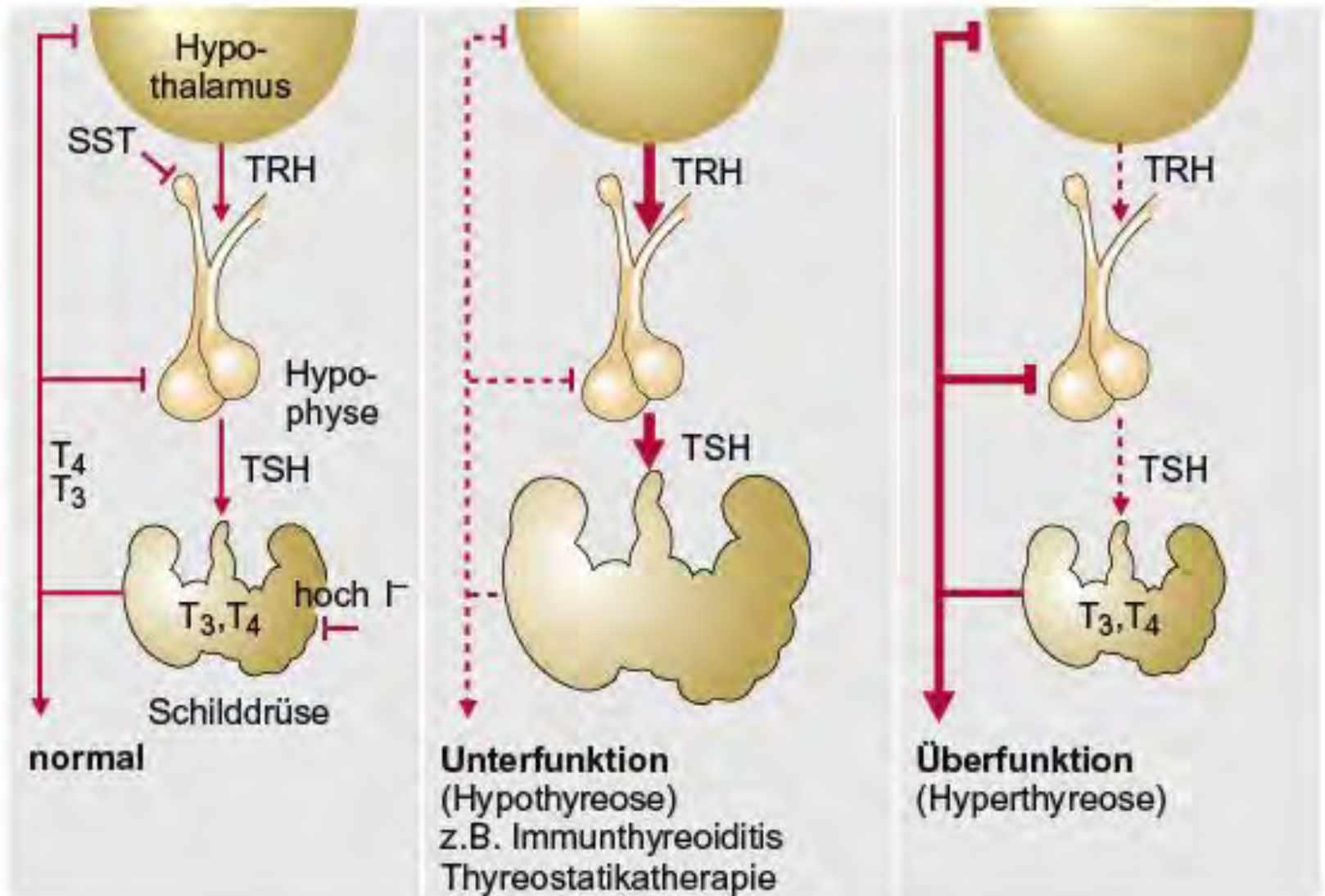


Liothyronin (T₃)



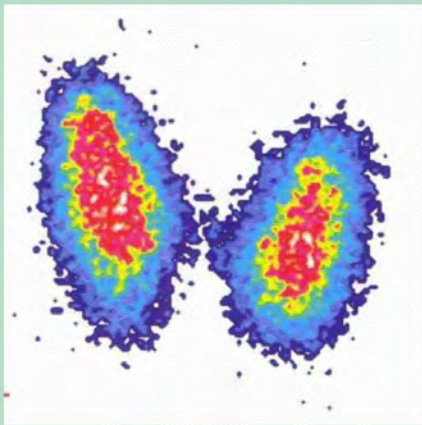
Levothyroxin (T₄)

aktive
Hormone

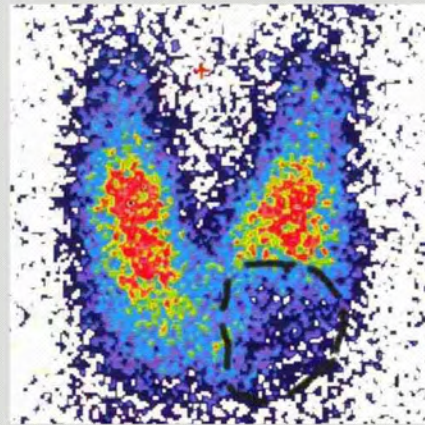




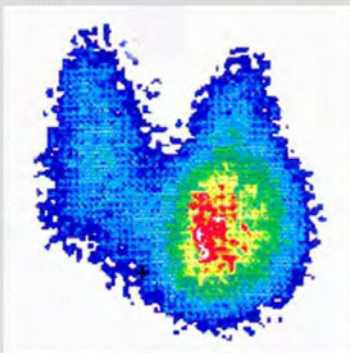
Szintigramme nach injektion von Tc-99m



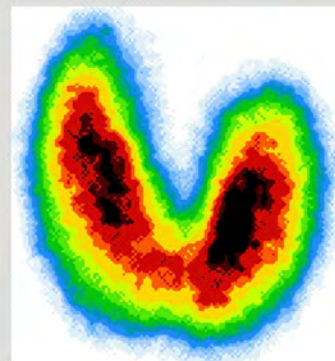
Normal



“kalter” Knoten



“heisser” Knoten



Akuter M. Basedow

Wirkungen der Schilddrüsenhormone

- Blutkonzentration von T_4 ist 60-70 mal höher als T_3 (Wirkform)
- T_3 entsteht in der Zelle aus T_4 durch Deiodierung
- T_3 bindet und aktiviert nukleären TR/RXR
- Aktivierung von Zielgenen (z.B. β_1 -AR, SERCA, ATPase, UCP1)

1. Stoffwechsel

Steigerung des oxidativen Stoffwechsels (kalorigene Wirkung)

Erhöhung der Sauerstoffaufnahme

Steigerung des Proteinumsatzes

Blutzuckeranstieg

Senkung des Blutcholesterinspiegels

Steigerung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels

Steigerung des Wachstums, der körperlichen Reife

2. Nervensystem

Unruhe

Verkürzung der Reflexzeiten

Synergismus zur Wirkung der Katecholamine

3. Herz/Kreislauf

positiv inotrop und chronotrop

Verminderung des Gefäßwiderstands

Therapeutische Verwendung von Schilddrüsenhormonen

- T₄ (L(evo)-Thyroxin) oder T₃ (Liothyronin) und Kombi T₄/T₃ verfügbar
- T₄ hat längere HWZ (7d) als T₃ (14-48h), Mittel der Wahl, um stabile Hormonspiegel zu erhalten
- T₃ in Schilddrüsendiagnostik, bei Patienten mit Deiodasenmangel
- Meist p.o. (75-100 % Resorption; 25 – 200 µg/d individuelle Dosisfindung)
- *Cave:* Resorption durch Nahrung, Di/Trivalente Kationen, Anionenaustaucher u.a. beeinträchtigt → Einnahme nüchtern (30 min vor Frühstück)
- Interaktion mit Arzneistoffinduktoren u.a.

Schilddrüsenerkrankungen

1. **S.-vergrößerung (Struma)**
2. **Hypothyreose (S.-Unterfunktion)**
3. **Hyperthyreose(S.-Überfunktion)**

1. **Struma:** lat. Drüsenschwellung am Hals, Geschwulst, Kropf

- Vergrößerung der gesamten Schilddrüse durch Vermehrung der Follikelzahl (S.-Hyperplasie)
- Diffuse oder knotige Strumen
- Eu-, Hypo-, Hyperthyreote Strumen

Euthyreote Struma häufigste S.-Erkrankung (ca. 90 %)

Ursache: Iodmangel → **Hyperplasie** (u.a. EGF, IGF-1 vermittelt). TSH aktiviert Thyreozyten (**Hypertrophie** + verstärkte Funktion)

- Übergang in Hypothyreose möglich



- Entwicklung halter und heißer Knoten (Mikroheterogenität), mögliche maligne Entartung

Therapie

- **Iodprophylaxe:** 150 – 200 µg/d, Schwangerschaft: 230 – 260 µg/d
Volumenreduktion der Struma durch Iodid oder Iodid/T₄-Kombi bei diffusen Strumen v.a. bei jungen Patienten.
- **Kontraindikation:** Schilddrüsenautonomie (heiße Knoten), große knotige Strumen
- **Resektion**

Hypothyreose

Ungenügende Bildung / Freisetzung oder Wirkung von S.-hormonen

Neugeborenen(=konnatale)hypothyreose: Folge einer intrauterinen Entwicklungsstörung, eines genetischen Defekts, oder eines ausgeprägten Iodmangels **der Mutter** während Schwangerschaft.

- Sofortige postnatale Gabe von T₄ sichert normale Entwicklung, wenn der Defekt auf Seiten des Fetus liegt und Fetus während der Schwangerschaft von der Mutter mit Thyroxin versorgt wurde.
Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen auf körperliche und geistige Anzeichen einer vorhandenen / sich entwickelnden Hypothyreose. (u.a. Adynamie, dysproportionierter Minderwuchs, verzögerte geistige Entwicklung)
- Vorliegen eines T₃ Mangels während der Schwangerschaft (meist wg. Iodmangel) führt zu mangelnder fetaler Entwicklung des Gehirns und geistiger Retardierung. Irreversibel, auch wenn Thyroxin nach Geburt substituiert wird (früher als Kretinismus bezeichnet).

Postnatal erworbene Hypothyreosen

- Anhaltender Iodmangel
- Entzündliche Prozesse (z.B. Hashimoto-Thyreoiditis)
- Tumore
- Folge einer Schilddrüsenresektion, Mangelnde Compliance

Symptome

- Niedriger Grundumsatz: Hypothermie, Kälteempfindlichkeit, Müdigkeit, verminderter Antrieb
- Bradykardie
- Obstipation
- Adipositas
- Trockene Haut, Heiserkeit
- Vollbild der Erwachsenen Hypothyreose = **Myxödem** (wg. typischer Verdickung und Schwellung der Haut durch eingelagerte Glykosaminoglykane)

Therapie: Substitution von T₄

Hyperthyreosen

Nicht-Immunogen

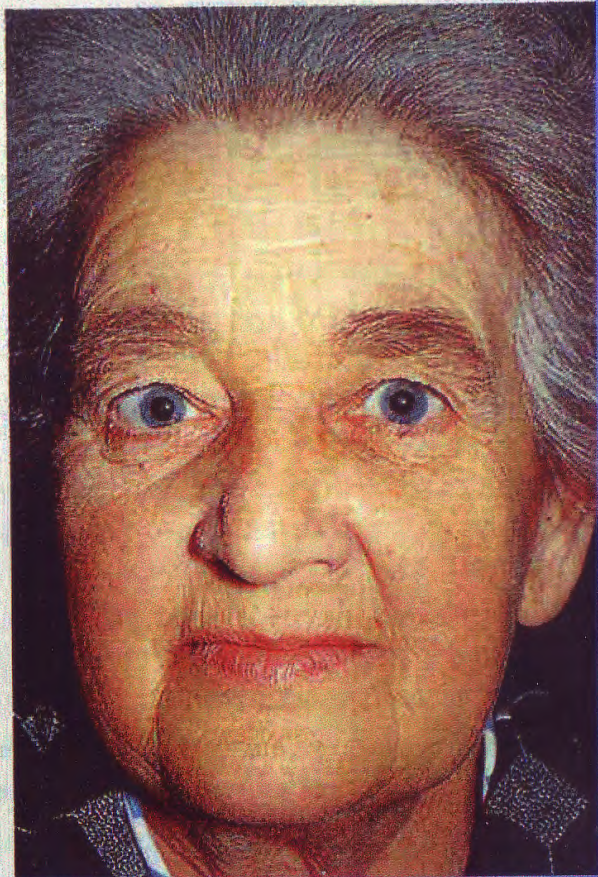
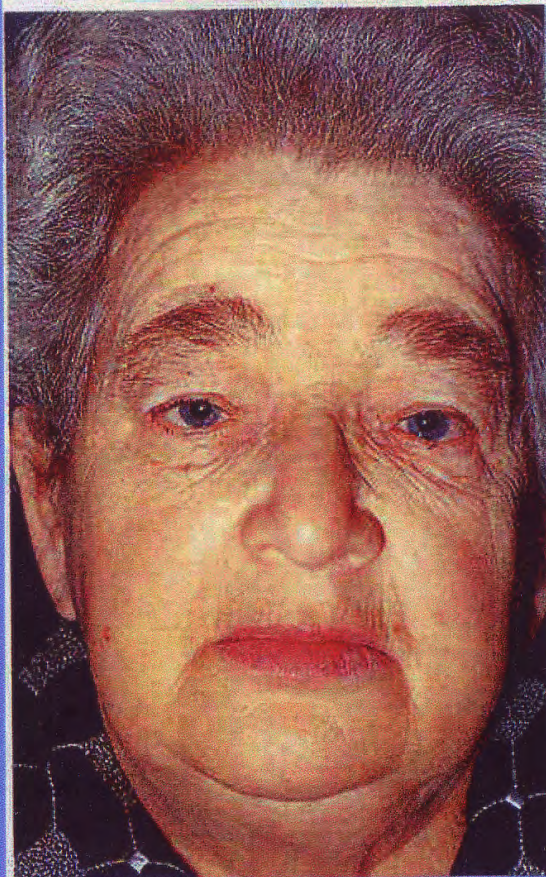
- Funktionelle Autonomie (autonomes Adenom, „heiße“ Knoten): lokalisiertes, tumorartiges Wachstum von Teilen des Schilddrüsengewebes, Verlust der TSH Sensitivität.

Immunogen

- Diffuse Vergrößerung der S.
- **Morbus Basedow:** Bildung agonistischer TSH-R-Antikörper („TRAK“). In 70 % der Basedow Patienten: endokrine Orbitopathie



899



Endokrine Orbitopathie - M. Basedow



Symptome der Hyperthyreose

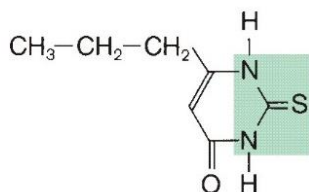
- Hoher Grundumsatz: Anstieg d. Körpertemp,-Herzfrequenz,-Herzzeitvolumen
- Gesteigerte Erregbarkeit
- Gewichtsabnahme trotz gutem Appetits
- Tremor, Schlaflosigkeit
- Durchfälle, Schwitzen
- Akut: Thyreotoxische Krise

Behandlung von Hyperthyreosen

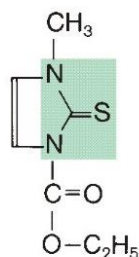
Chirurgische Entfernung von hypersekretorischem S.-gewebe bei nicht-immunogenen Formen und M. Basedow-Rezidiven

Thyreostatika (v.a. M. Basedow, da hier häufig spontane Remission innerhalb 1 Jahres)

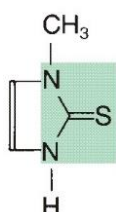
Thioharnstoffderivate: **Propylthiouracil, Carbimazol/Thiamazol**



Propylthiouracil



Carbimazol



Thiamazol

- Hemmung der TPO
- Wirkung nach 1-2 W wegen gespeichertem T3-, T4-TG
- NW: Knochenmarkschädigung (Agranulozytose): Klinische Warnzeichen: Pharyngitis, Tonsillitis, Fieber,
- Vorhofflimmern

Na-Perchlorat

- Hemmung der Aufnahme von Iodid
- Blockade der Radionuklidaufnahme in Schilddrüse bei Szintigraphie anderer Organe mit Tc oder Radioiod bzw. der Gabe von Radioiod-markierten Antikörpern
- bei Unverträglichkeit von Thioharnstoffderivaten
- NW: Blutbildschädigungen

Hochdosiertes Iodid / Iod

- Gabe von **> 5 mg/d** Iodid bewirkt zeitlich begrenzten (paradoxen) thyreostatischen Effekt bei Vorliegen einer Hyperthyreose (Hemmung der T₄ Freisetzung, morphologische Veränderung der Schilddrüse). Max. Wirkung nach 10 - 15 d, danach Rückkehr der Hyperthyreose.
- „Plummerung“: 10-14 d vor Schilddrüsen OP „Lugolsche Lösung“ (5% Iod / 10 % KI, 3-5 Gtt /d) zur Senkung des Risikos einer intraoperativen thyreotoxischen Krise und zur Verminderung der Durchblutung der Schilddrüse

CAVE: Hochdosierte Iod-Tabletten (jeweils 65 Milligramm Kaliumiodid) zur Sättigung der Schilddrüse und damit Verhinderung der Einlagerung von ¹³¹I nach Reaktorunfall

Radioiod

(¹³¹I) HWZ=8 d, kombinierter β - (Hauptanteil) + γ Strahler

- Lokale Wirkung wegen spezifischer Aufnahme in Schilddrüse und kurzer Reichweite der β Strahlung
- Voller Therapieerfolg nach 2-4 Monaten

Indikation

- Hyperthyreosen (M. Basedow, funktionelle Autonomie u.a.)
- Gute Wirksamkeit (ca. 90 %) bei niedriger Strahlendosis (CAVE: sehr viel weniger als bei Therapie von Schilddrüsenkarzinomen), geringe Rezidivrate
- Insgesamt sichere Therapie, geringe Gefahr der Entstehung von Schilddrüsenkarzinomen oder der Keimdrüschädigung
- Daher auch Einsatz bei jüngeren Patienten (ab 25 J) möglich. Nicht in Schwangerschaft und bei Kindern

NW

- Späthypothyreose nach vielen Jahren