

## **Skript zur VL – Pharmakologie Teil I – SS 2024**

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.“

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"

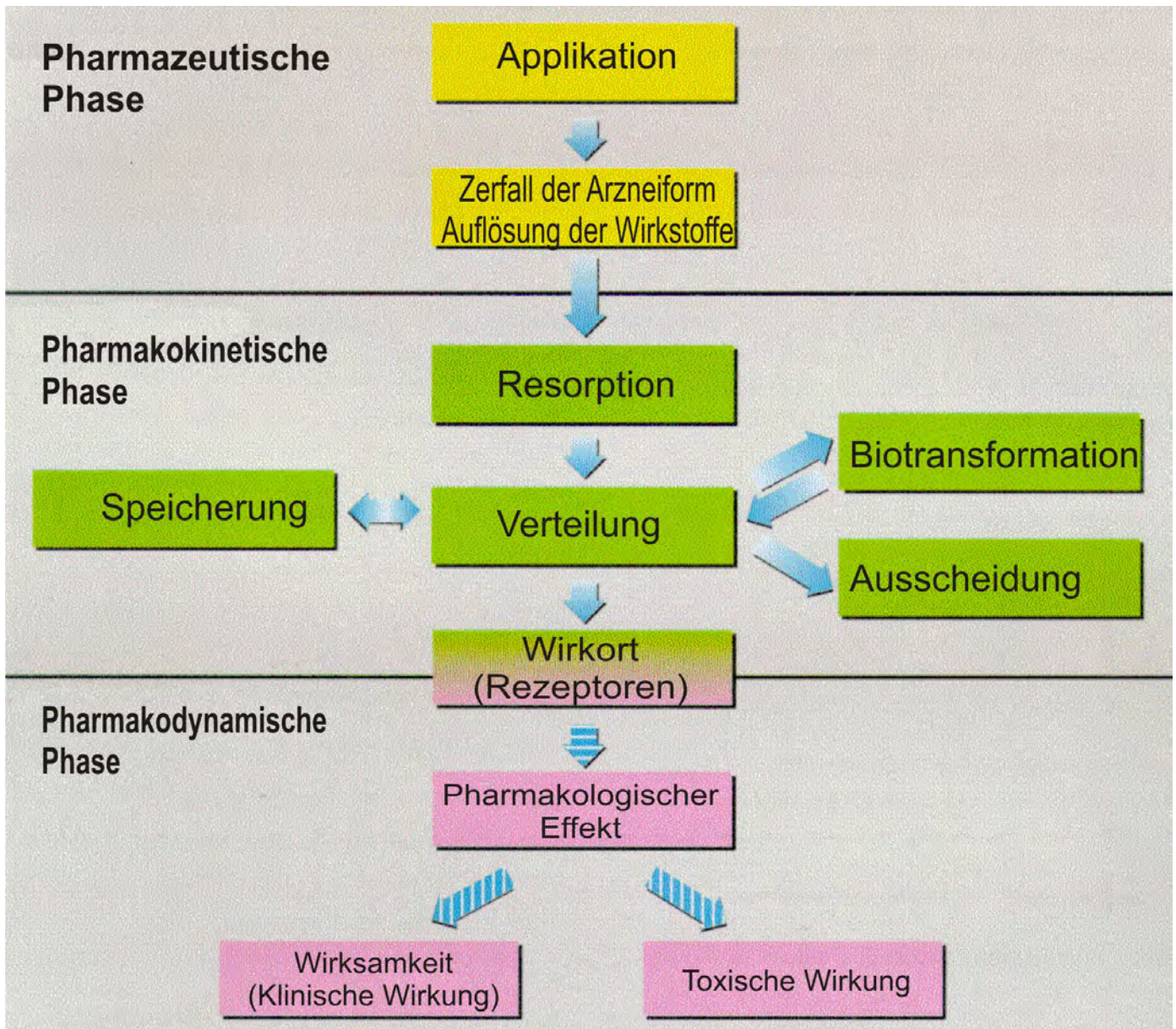


Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift. Allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist. Paracelsus



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:

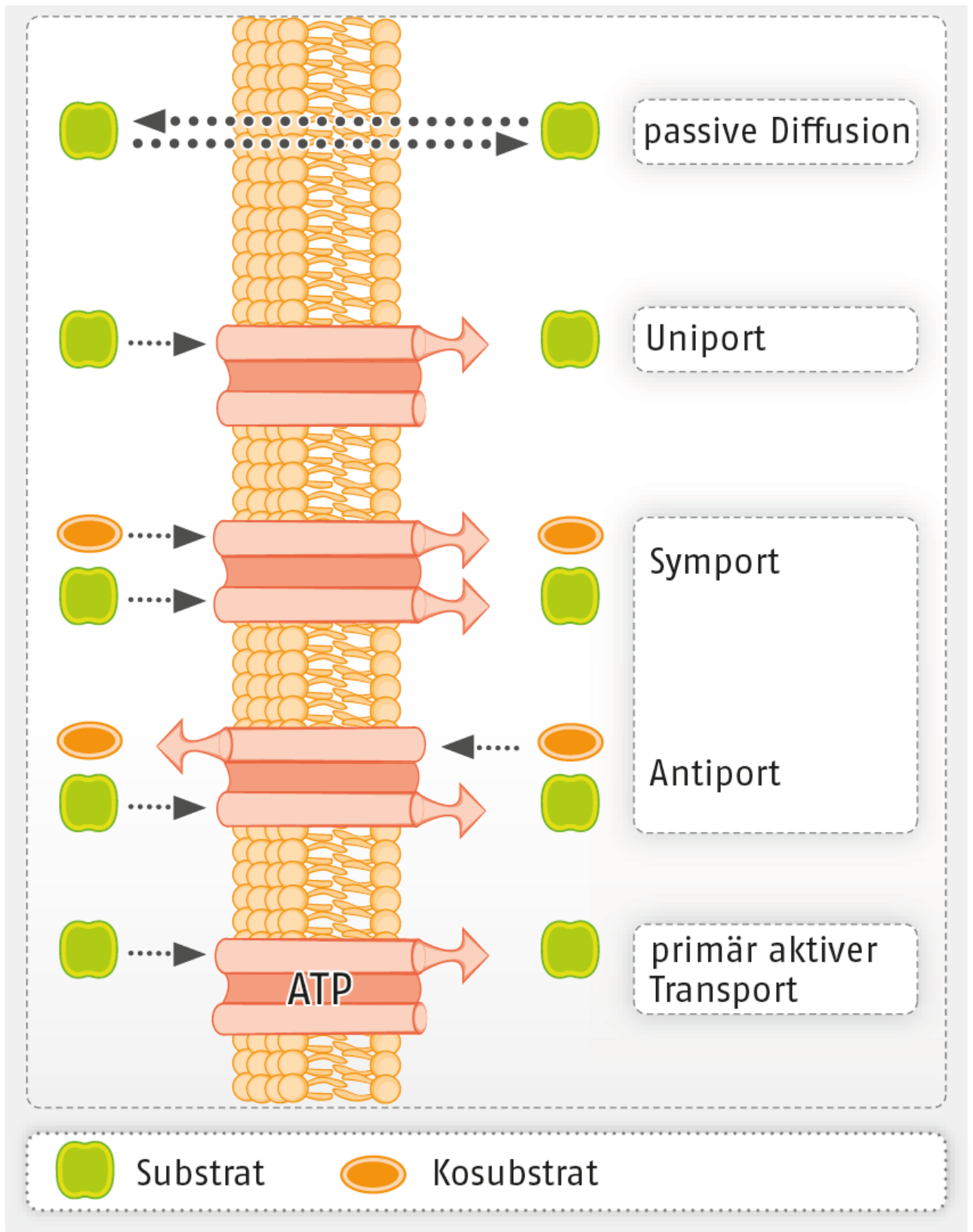
- Mundhöhle: 0.02 m<sup>2</sup>
- Magen 0.1-0.2 m<sup>2</sup>
- **Dünndarm: 100 – 200 m<sup>2</sup>**
- Dickdarm 0.5-1 m<sup>2</sup>
- Rektum 0.04- 0.07 m<sup>2</sup>
- [Vgl. Lunge: 90 m<sup>2</sup>, Haut: 1-2 m<sup>2</sup>]

## Faktoren, welche die enterale Resorption beeinflussen

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

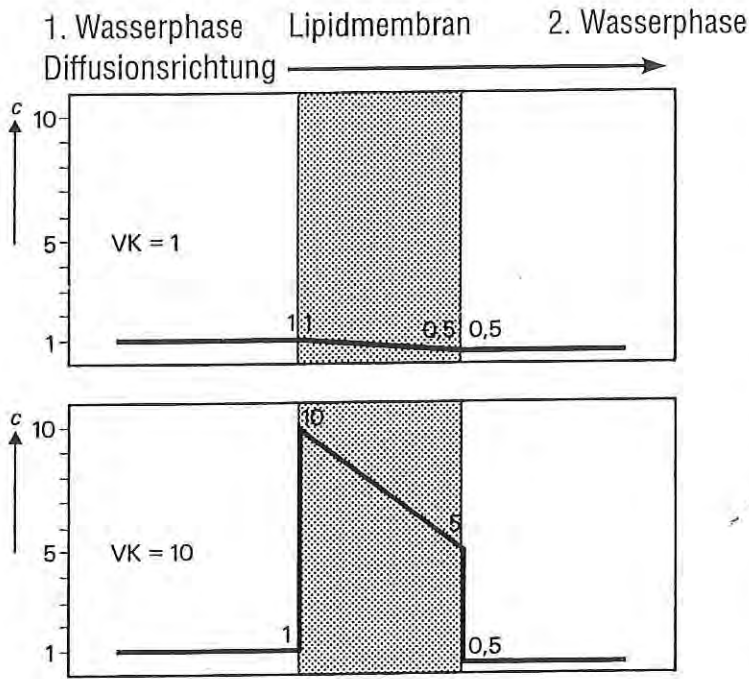


# Substanzdurchtritt durch Membranen



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

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



VK (Oktanol/Wasser)

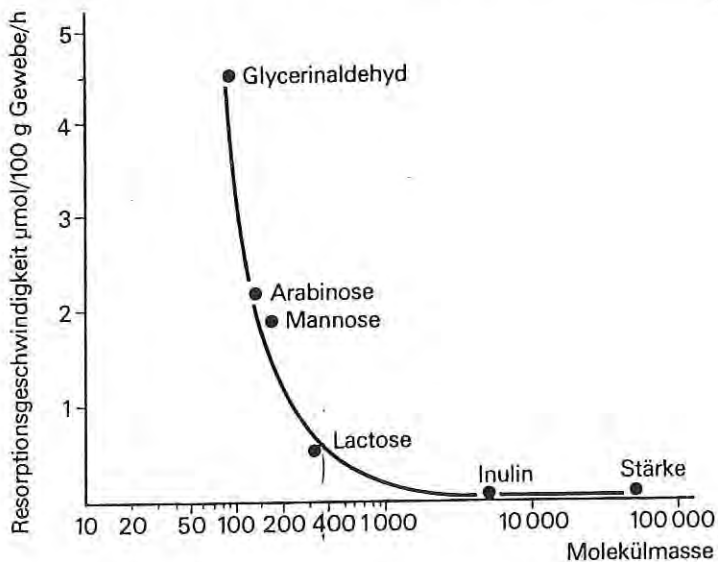
Decamethonium*	< 0,002
Tetraethylammonium*	< 0,002
Tubocurarin*	0,008
Strophantin	0,01
Morphin	5
Acetylsalicylsäure	17
Digoxin	18
Phenobarbital	30
Clonidin	60
Atropin	63
Digitoxin	70
Penicillin V	110
Halothan	200
Oxacillin	220
Propicillin	450
Estradiol	490
Thiopental	1200
Promazin	ca. 30000
Chlorpromazin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

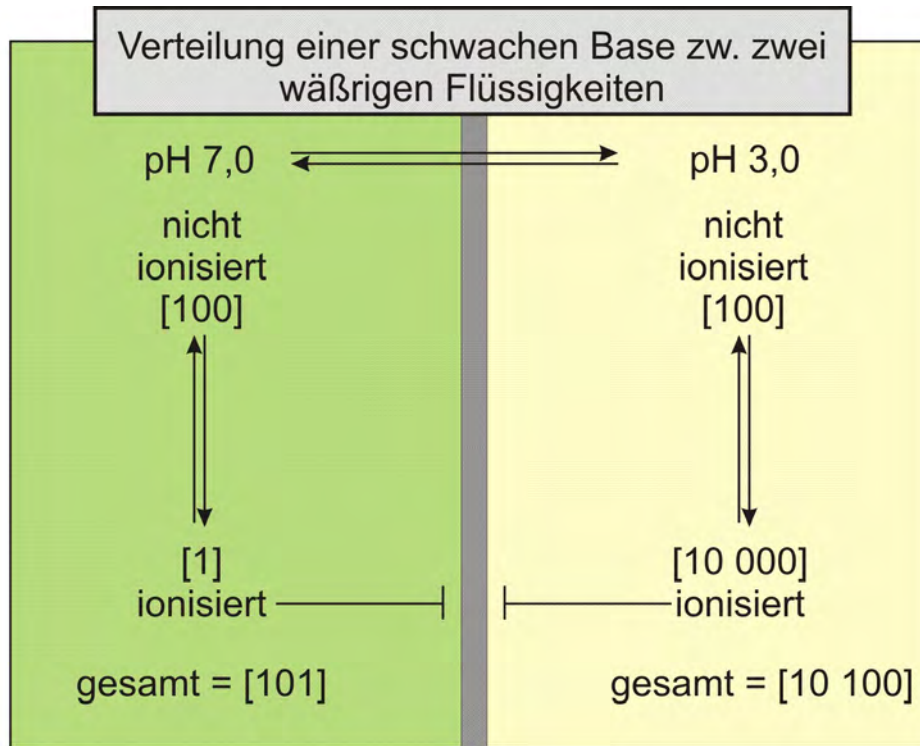
\*: quartäre Verbindung

### Ionisierter Anteil von Säuren in Abh. vom pH-Wert

	Magen	Blut	Duodenum	Blut
pH	1,0	7,4	5,3	7,4
Phenobarbital (pK <sub>a</sub> 7,3)		55,7 %	1,0 %	55,7 %
Salicylsäure (pK <sub>a</sub> 3,0)	1 %	99,9 %	99,5 %	99,9 %

### Resorptionsgeschwindigkeit hydrophiler Substanzen im Darm

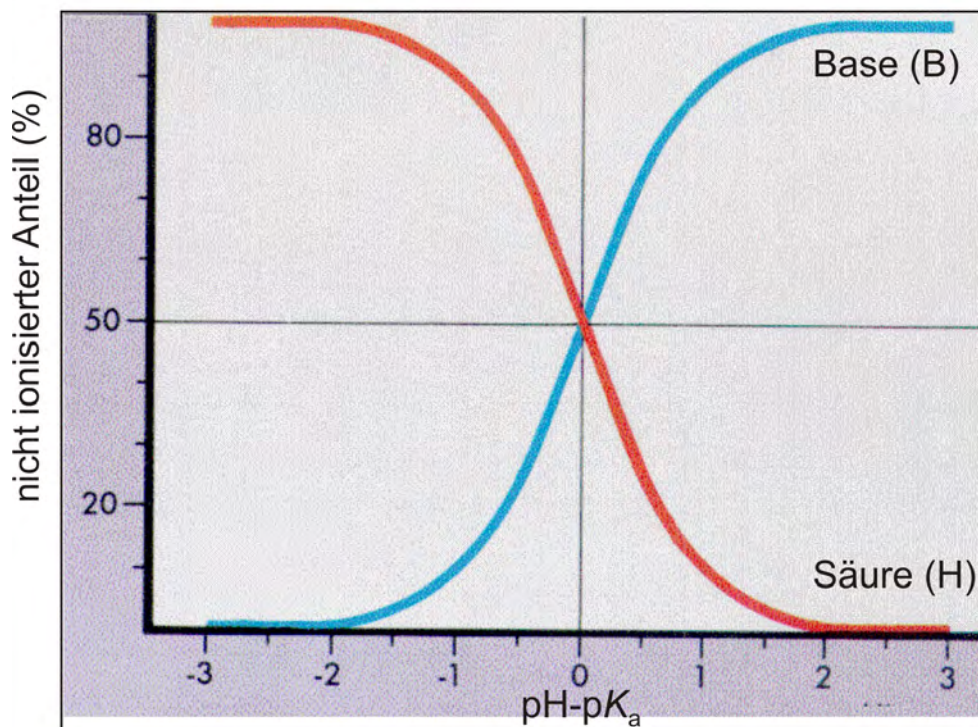




Aus Henderson-Hasselbalch Gleichung folgt

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

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



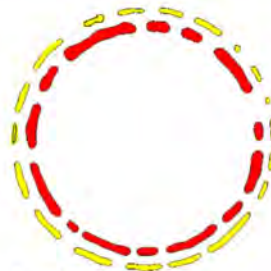


Aufbau

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

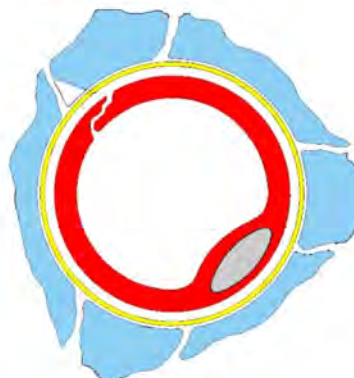


**kontinuierlich**  
Endothel und  
Basalmembran lückenlos

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**

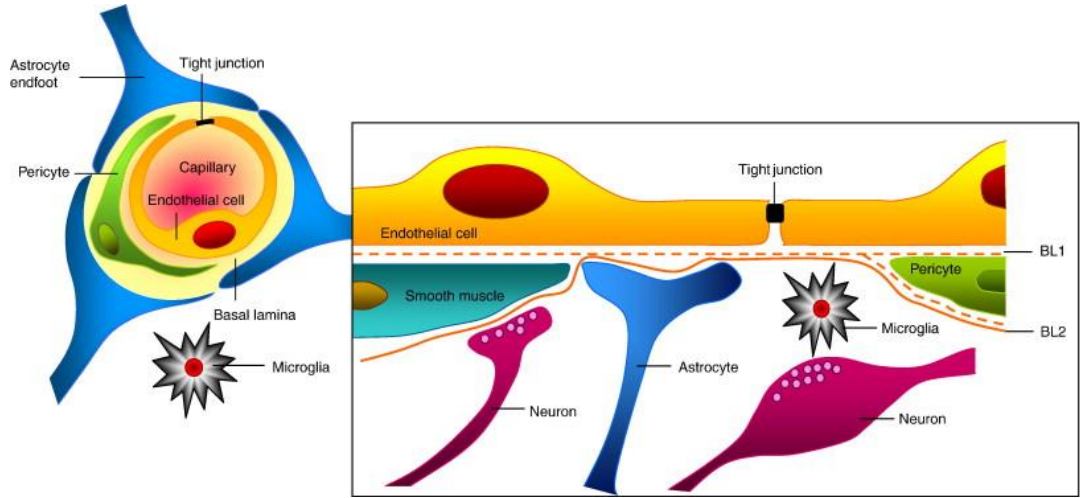
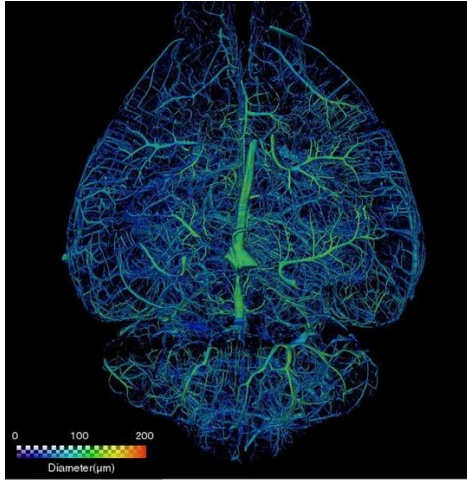
## **Bluthirnschranke**

- Kapillaren im ZNS. Hauptbarriere: Endothel mit Tight Junctions

## **Plazentaschranke**

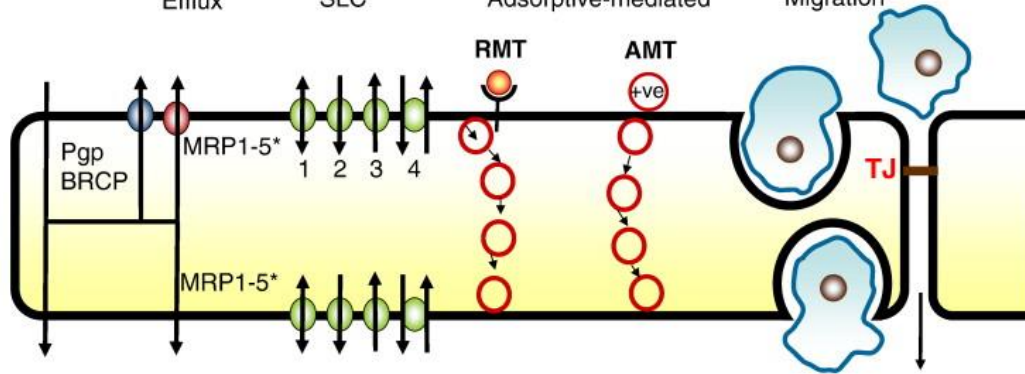
- Reguliert Stoffaustausch zw. Mutter und Fetus
- Eingeschränkte Barrierefunktion
- Permeabel für viele lipophile Substanzen und hydrophile Substanzen < 1000 D (u.a. Alkohol, Nicotin). Insulin permeiert nicht
- Manchen Bakterien, Viren werden zurückgehalten, andere nicht (z.B. Rötelviren)

# 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  $\beta$   
Glycosylated proteins  
IgG  
Insulin  
Leptin  
TNF $\alpha$   
EGF

Cationised albumin  
Histone  
Avidin  
TAT  
SynB<sub>1</sub>  
(Cell penetrating peptides)



# Verteilung von Pharmaka

## Faktoren

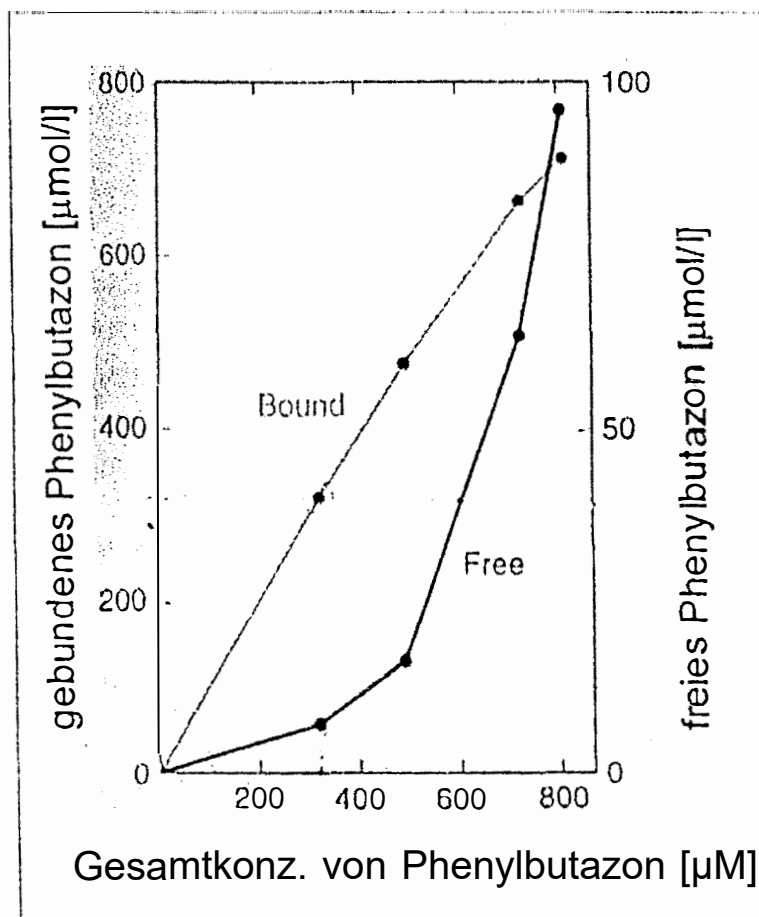
### 1. Verteilungsräume

### 2. Organdurchblutung

### 3. Reversible Plasmaeiweißbindung

- **Albumin:** v.a. saure Pharmaka
- **$\alpha$  1 Glykoprotein,  $\beta$ -Globulin:** v.a. lipophile basische Pharmaka

### Bindung von Phenylbutazon an Plasmaalbumin



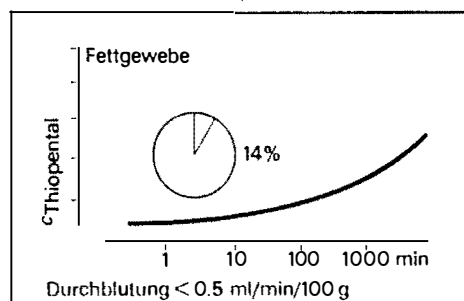
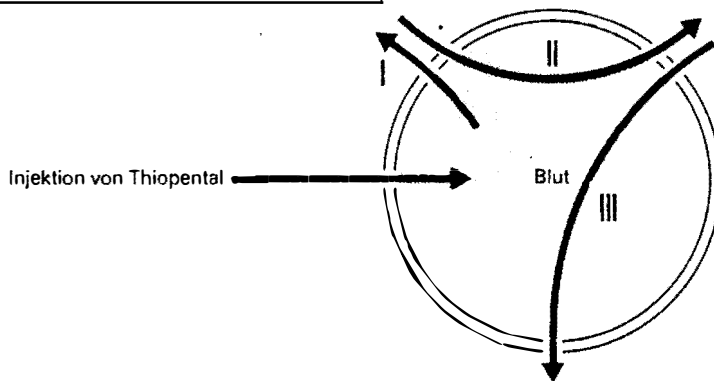
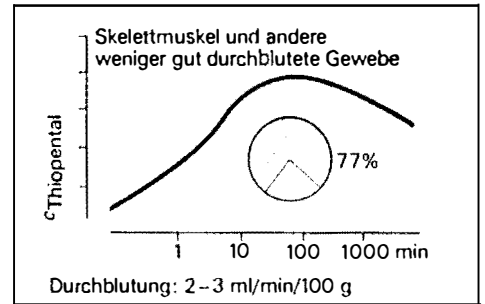
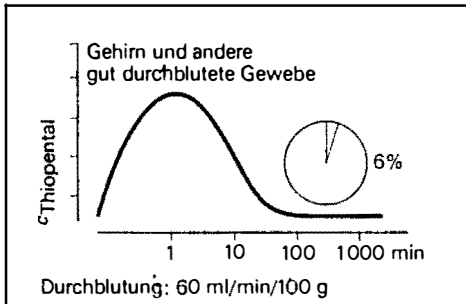
### 4. Bindung und Speicherung im Gewebe

# Verteilung von Pharmaka

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

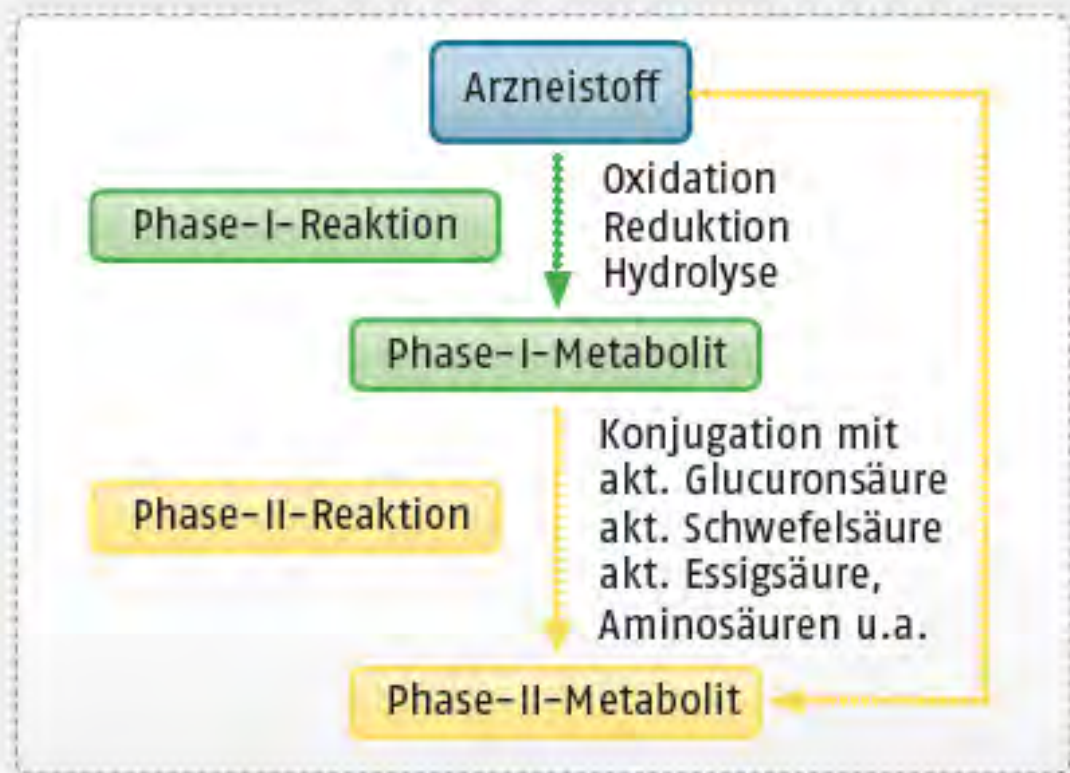
Organ	Durchblutungsgröße (ml/min pro 100g)
<b>Gut durchblutet</b>	
Niere	500
Leber	100
Gehirn	50
<b>Wenig gut durchblutet</b>	
Haut	5
Skelettmuskulatur	2-6
<b>Schlecht durchblutet</b>	
Fettgewebe	0.5

## Umverteilung von Thiopental nach i.v.-Injektion



# Elimination

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



## Beispiele für Phase I Reaktionen

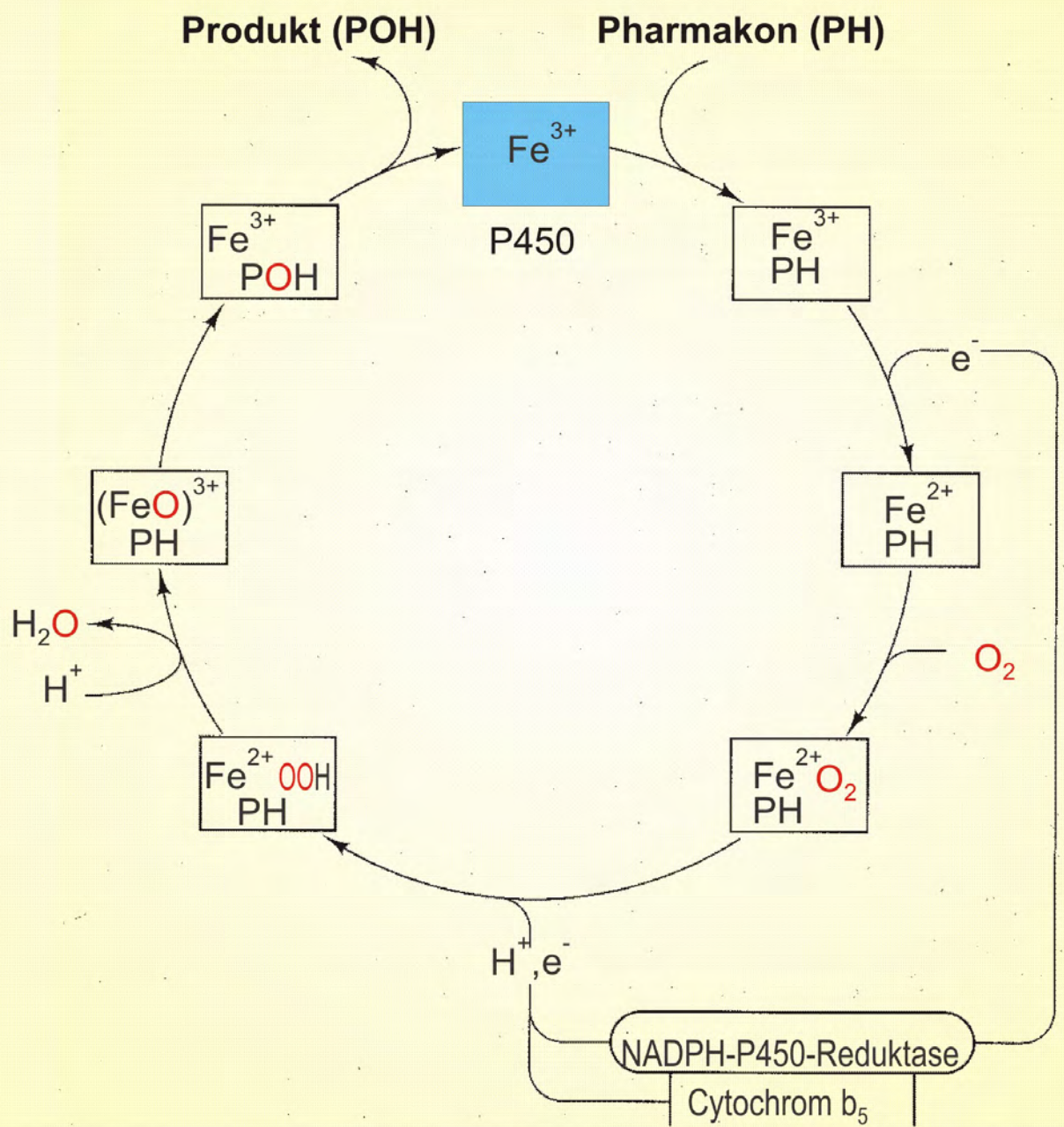
**Ox:** Oxidasen, **Monooxygenasen**, Dioxygenasen, Alkohol-Dehydrogenase, Aldehydoxidase  
MAO-A/B

**Red:** Alkohol-Dehydrogenase, Dehalogenierung

**H:** Esterasen, Amidasen, Glucuronidasen



# Reaktionszyklus von Cytochrom P-450



## 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

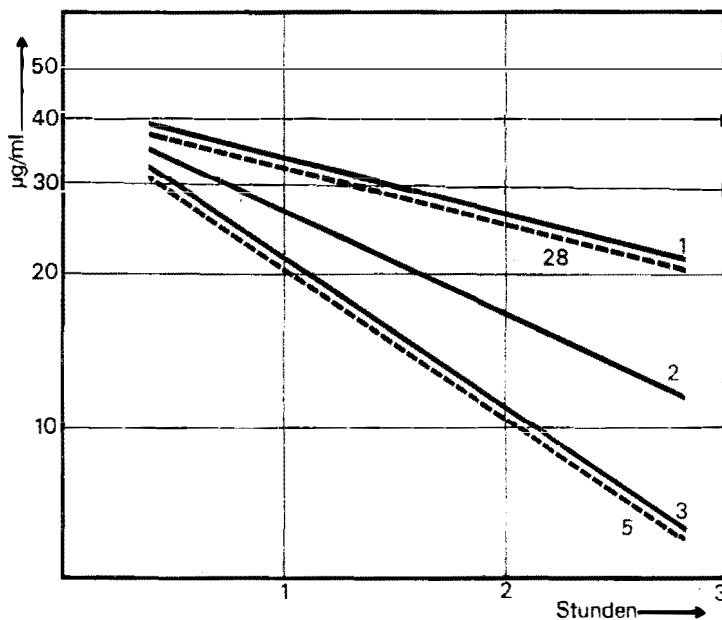
Beispiele

- 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 <sub>4</sub> , Nitrosamine, Chlorzoxazon	
CYP3A4	Glucocorticoide	Dihydropyridine, Cyclosporin, Triazolam	höchst-exprimiertes CYP in der Leber

MC = 3-Methylcholanthren, PB = Phenobarbital

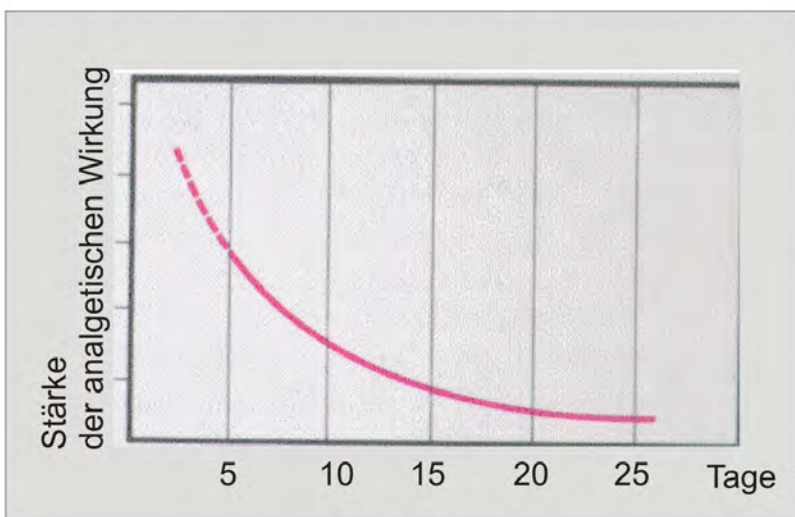


Barbital (30 mg/kg) wurde 5 Tage lang, täglich i.v. einem Hund injiziert und in den ersten drei Stunden danach im Blut gemessen. Die Elimination einer weiteren Dosis wurde nach 28 Tagen bestimmt.

# Toleranz

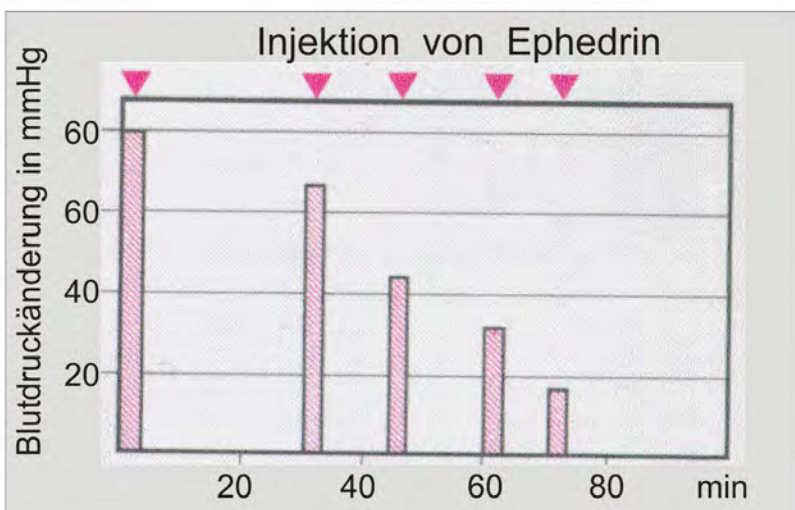
Von Toleranzentwicklung spricht man, wenn nach wiederholter Zufuhr eines Arzneimittels die Dosis erhöht werden muß, um die gleiche Wirkung zu erreichen.

- 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)

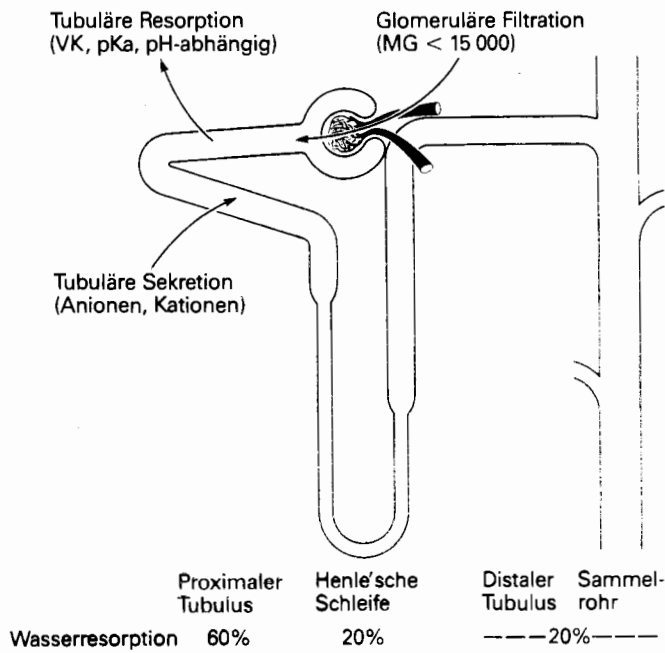


# Tachyphylaxie

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



# Renale Exkretion



## Renale Clearance

Die von dem Arzneimittel pro Minute gereinigte Plasmamenge.

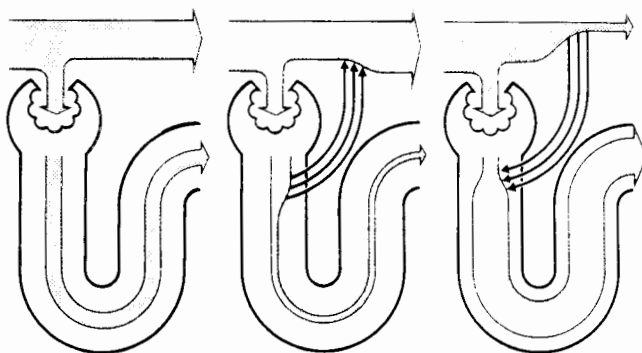
Für Substanzen, die nicht rückresorbiert werden (z.B. Inulin) gilt:

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

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

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

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

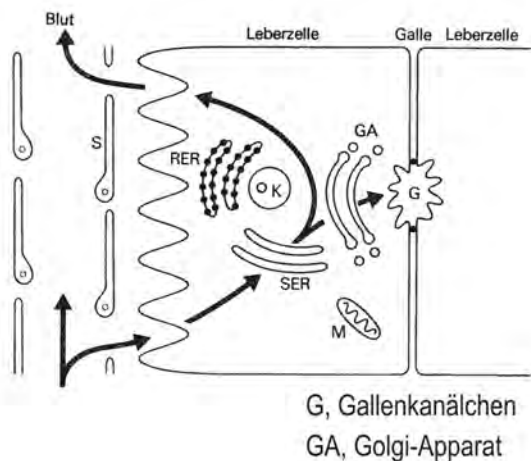
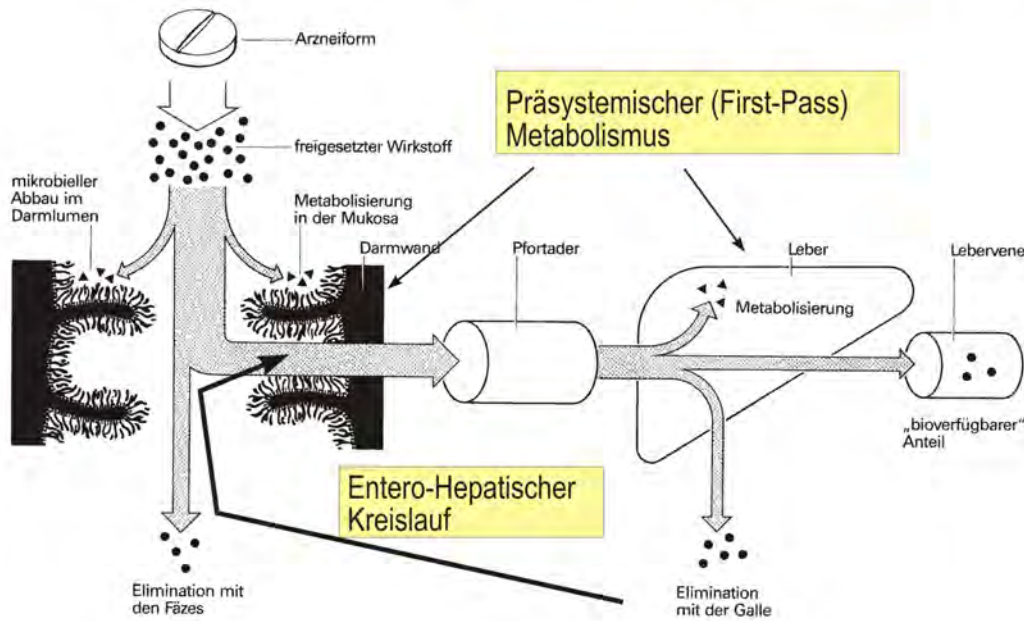
PAH (Paraaminohippursäure)

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

d.h. vollständige Sezernierung in 1. Passage



# Biliäre Exkretion und enterohepatischer Kreislauf



**Tabelle 1.29: Stoffe, die vornehmlich biliär ausgeschieden werden**

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

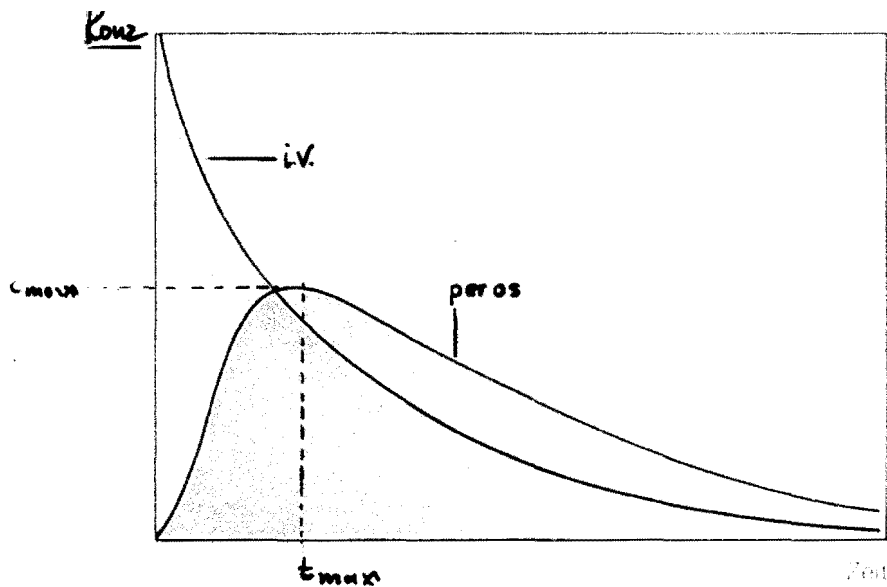
Renale Exkretion: < 300 D  
 Biliär Exkretion: > 500 D

# 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.

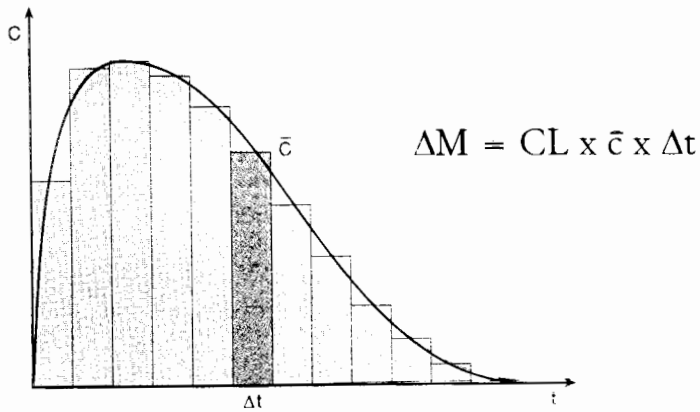
$$CL_{\text{total}} = CL_{\text{renal}} + CL_{\text{extrarenal}}$$

Es gilt:

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

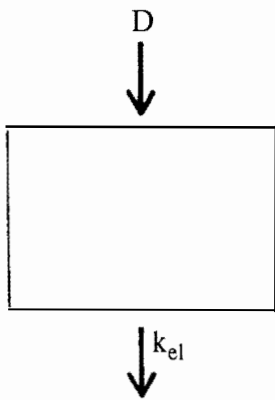
$$CL = M/(t \times c) = M/AUC$$

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

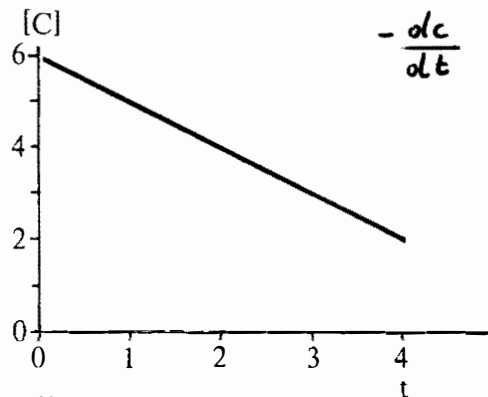


# Pharmakokinetische Parameter

## 4. Halbwertszeit



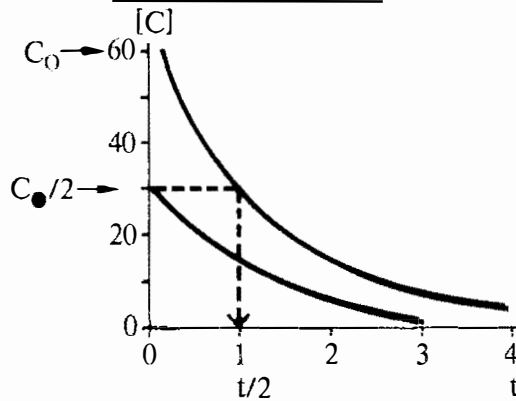
a) Sättigungskinetik (Kinetik 0. Ordnung)



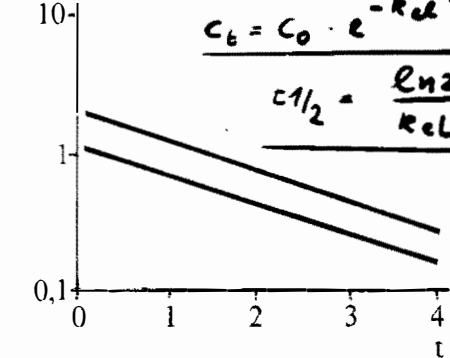
$$-\frac{dc}{dt} = k \cdot c^0 = k$$

z.B. Ethanol  
Phenytoin

b) Kinetik 1. Ordnung



$\log [C]$



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

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

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

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

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

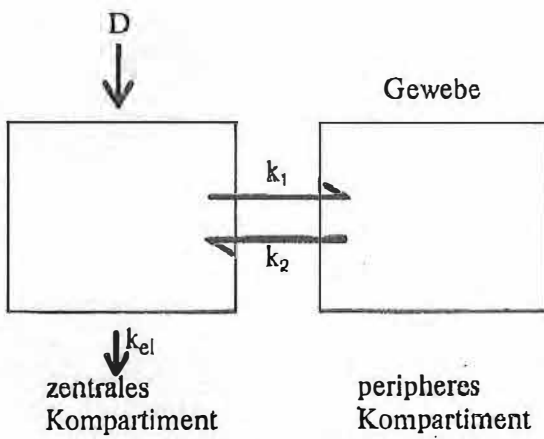
$$t_{1/2} = \ln 2 \times V / CL$$



# Pharmakokinetische Parameter

## Zwei-Kammer-Modell

### a) Anreicherung im Gewebe



### b) Orale Applikation oder i.m. Injektion

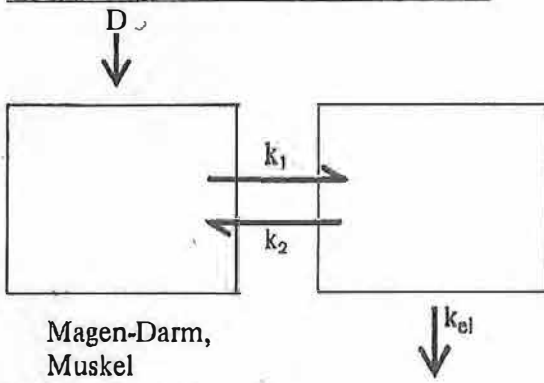
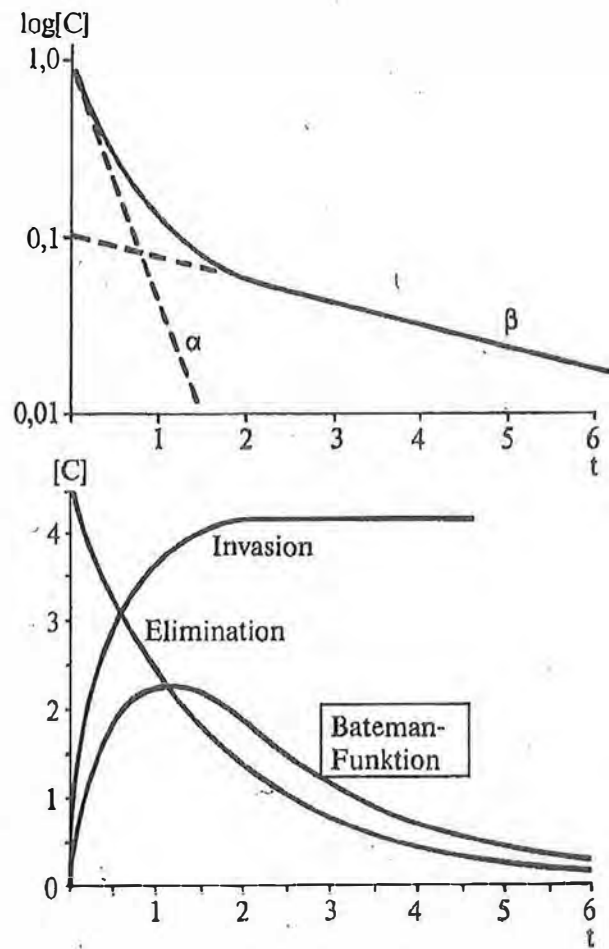
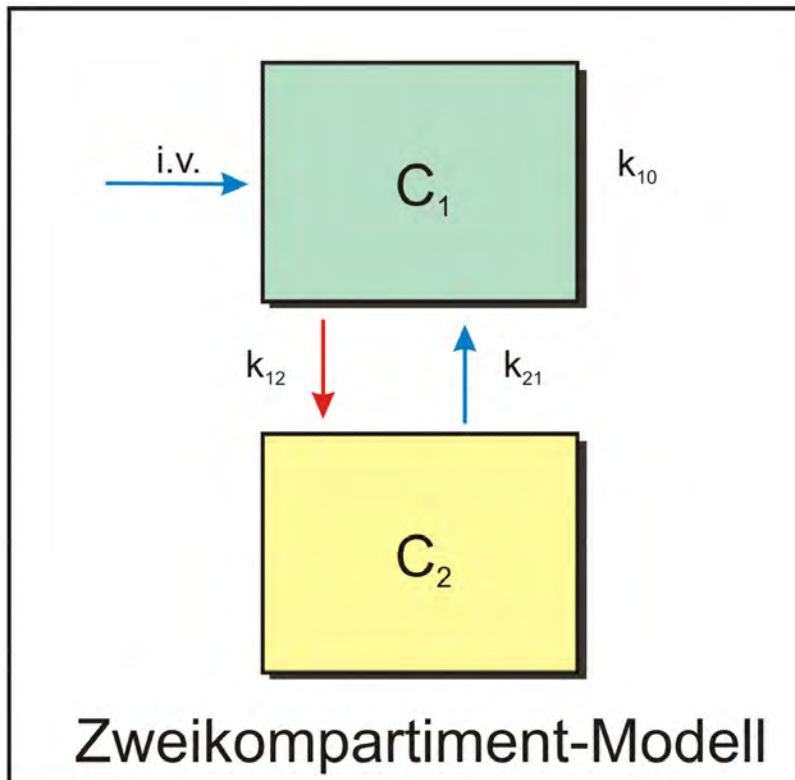
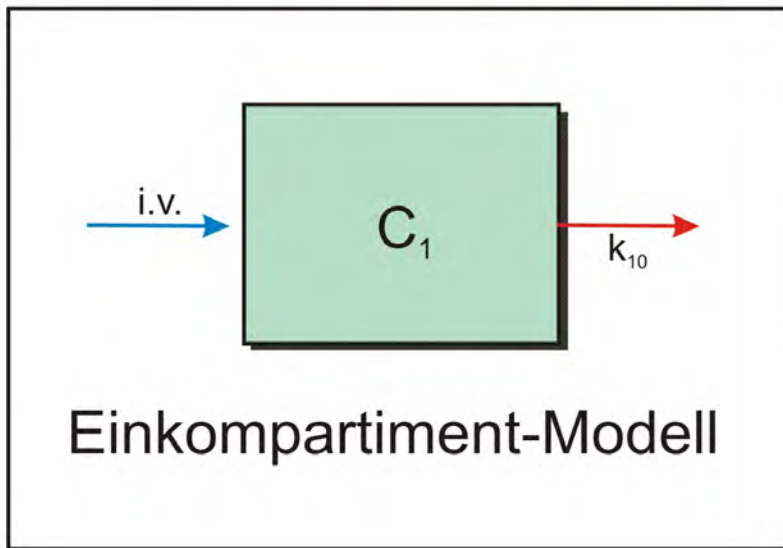


Abb. 1-19. Zwei-Kammer-Modell



# Pharmakokinetische Modelle



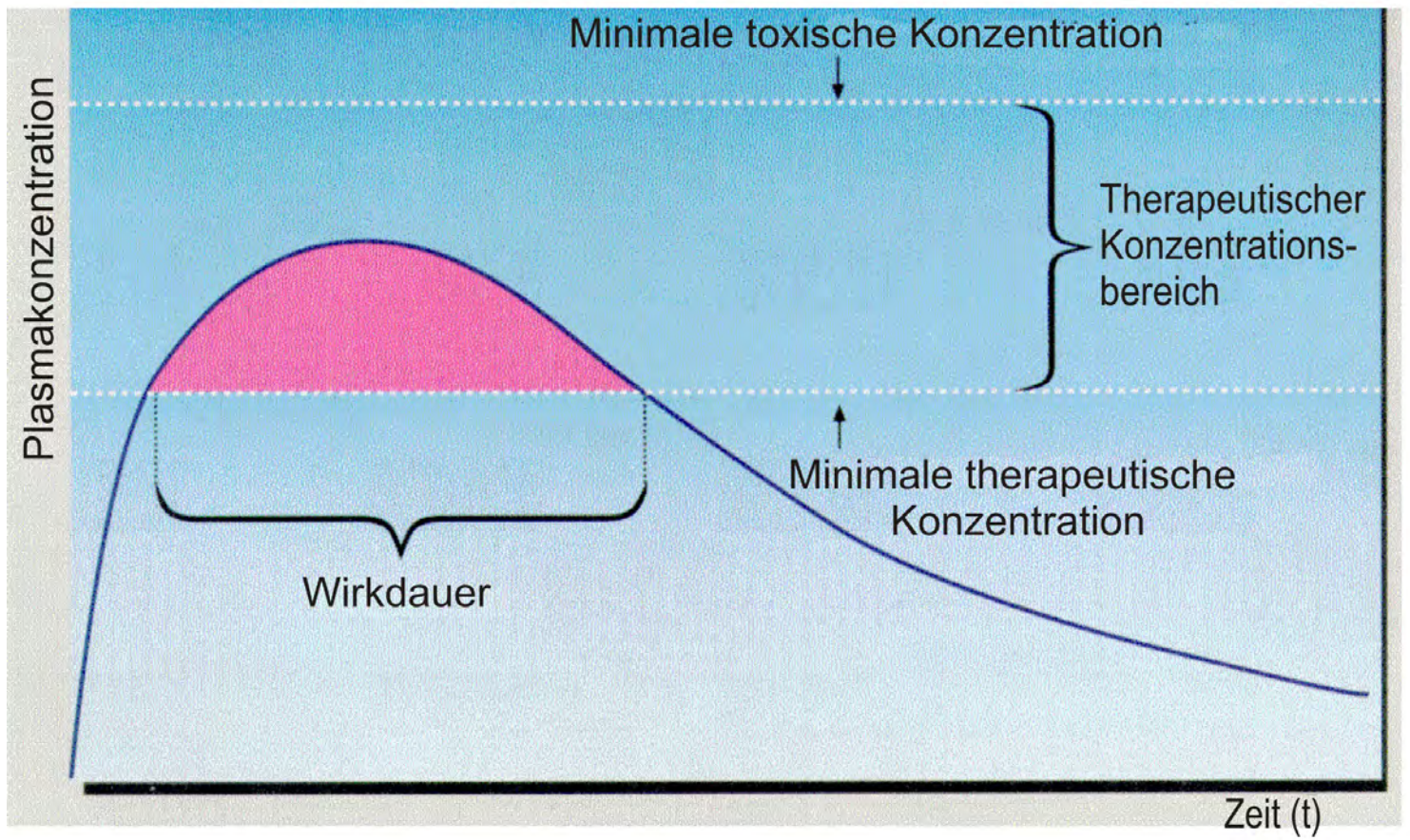
$C_1$  Zentrales Kompartiment

$C_2$  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

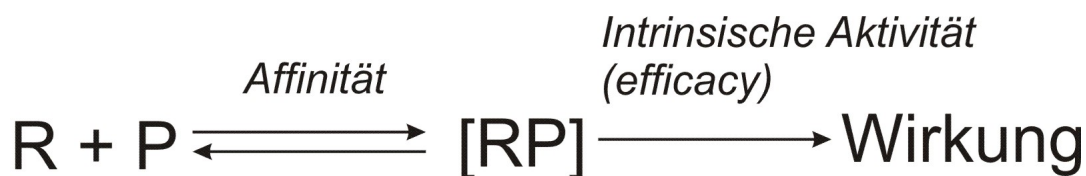
Beschäftigt sich mit:

- 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

Okkupationsmodel



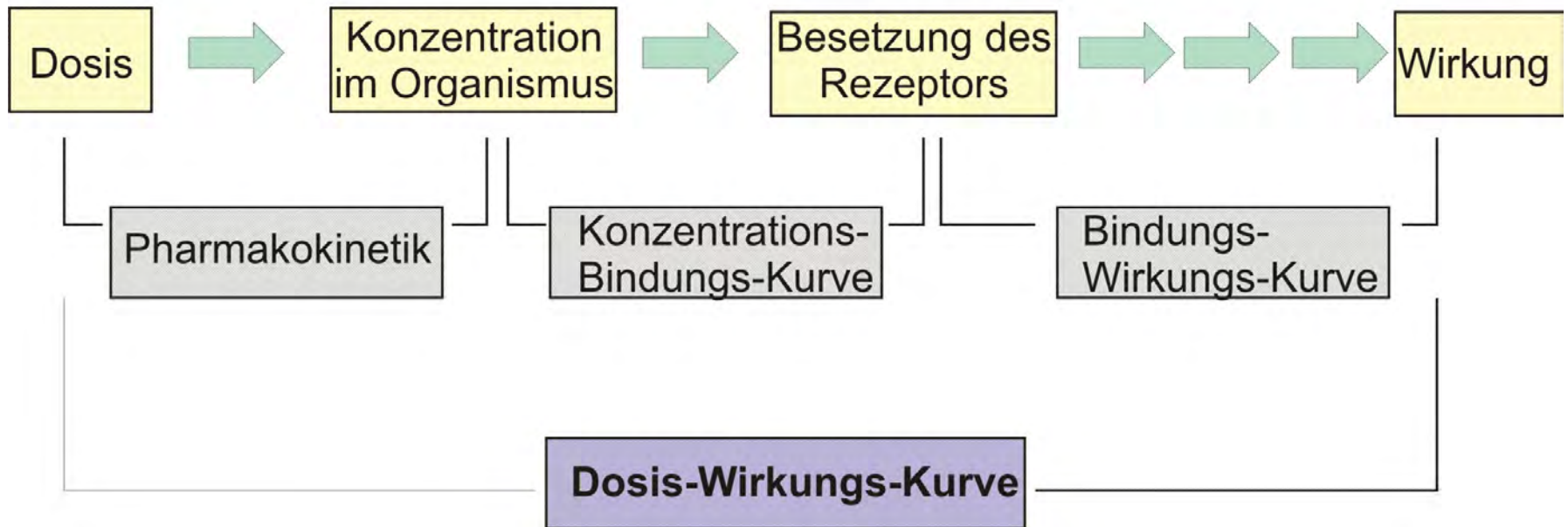
- Membranständige Rezeptoren (z.B. GPCRs)
- Ionenkanäle
- Nukleäre Rezeptoren
- Transporter
- Enzyme (z.B. Kinasen, Proteasen)
- -----

## Nicht rezeptorenvermittelte Pharmakonwirkung

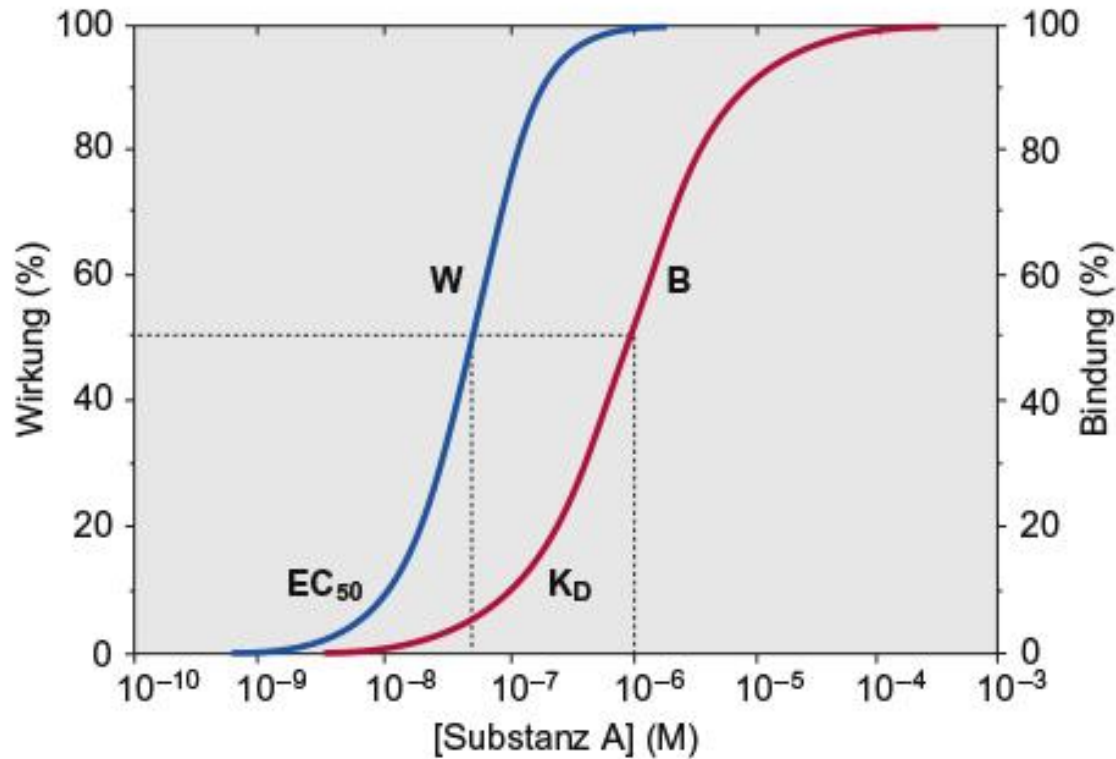
- Antazida: Säureneutralisation
- Resorptionshemmung: Colestyramin
- Osmose: Mannitol
- -----



# Komponenten einer Dosis-Wirkungs-Kurve



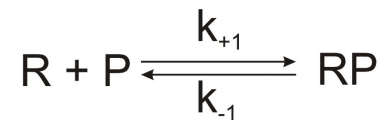
## Beziehung zwischen Bindung (B) und Wirkung (W) einer Substanz



**KD<sub>50</sub>** = Dissoziationskonstante,  
Konz. von P bei der 50 % der Rezeptoren besetzt sind

**EC<sub>50</sub>** = Effective Concentration,  
bei der 50 % der Wirkung erreicht werden

Δ=Rezeptorreserve

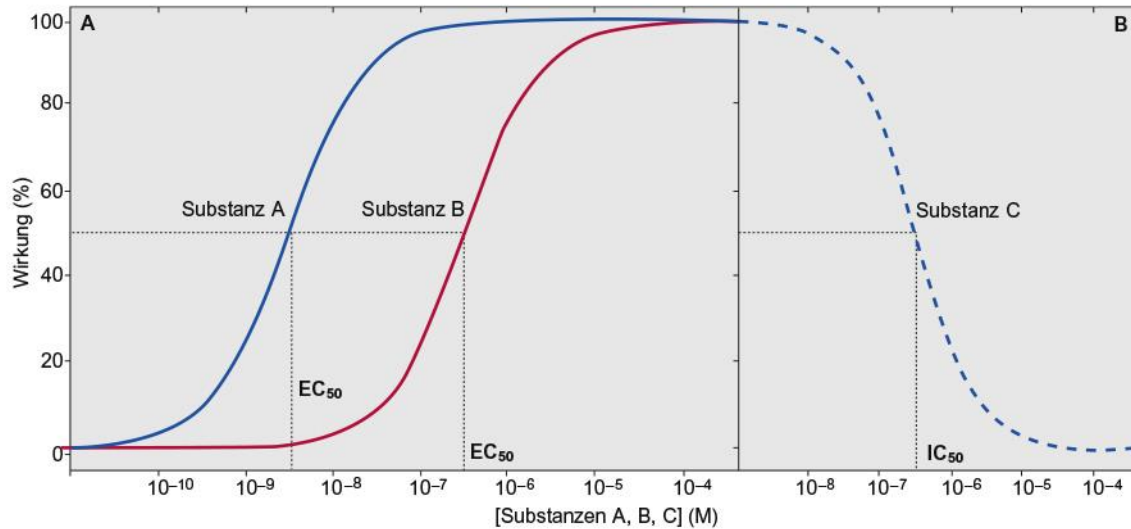


$$\frac{[R]_f \times [P]_f}{[RP]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} = K_D$$

MWG

Michaelis-Menten

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

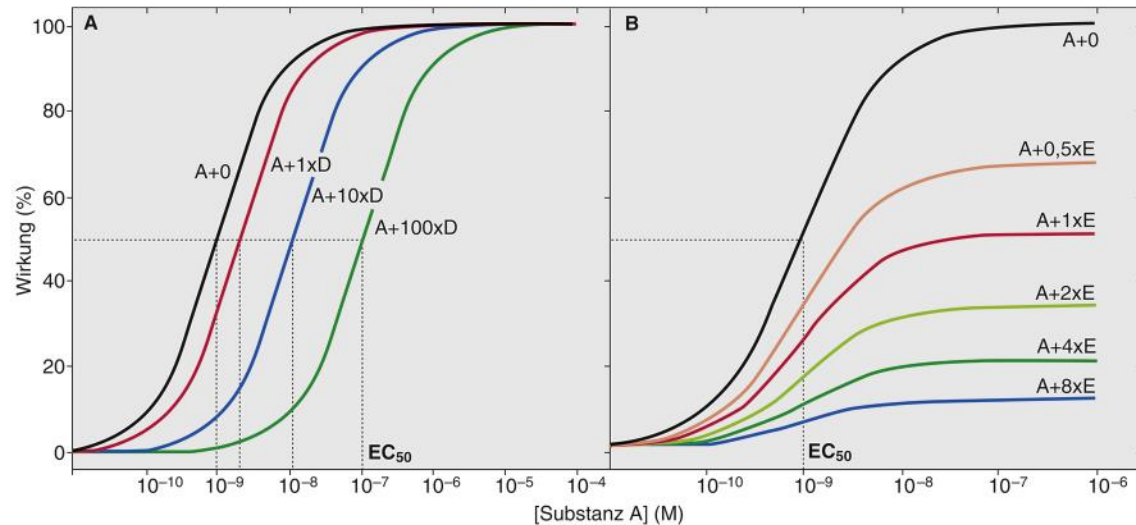


**IC<sub>50</sub>** = Inhibitory Concentration eines Antagonisten bei der 50 % Hemmung erzielt wird

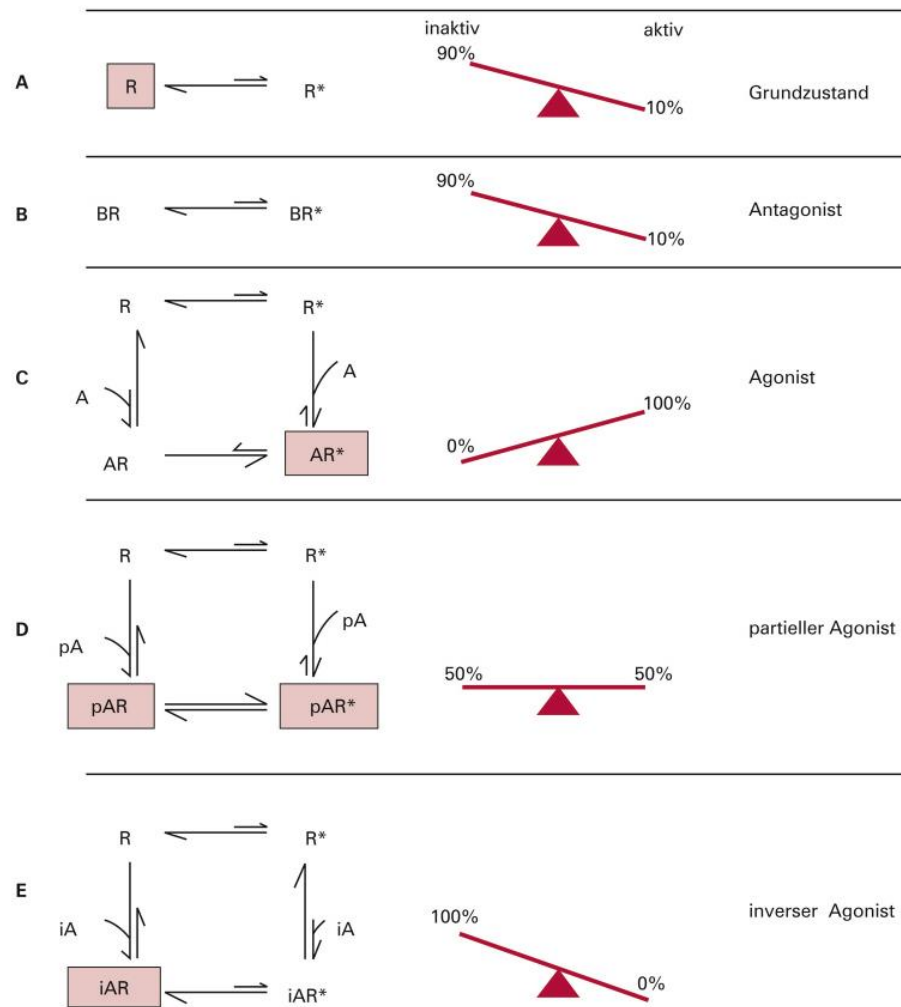
## Kompetitiver und nichtkompetitiver Antagonismus

Gleiche Bindungsstelle

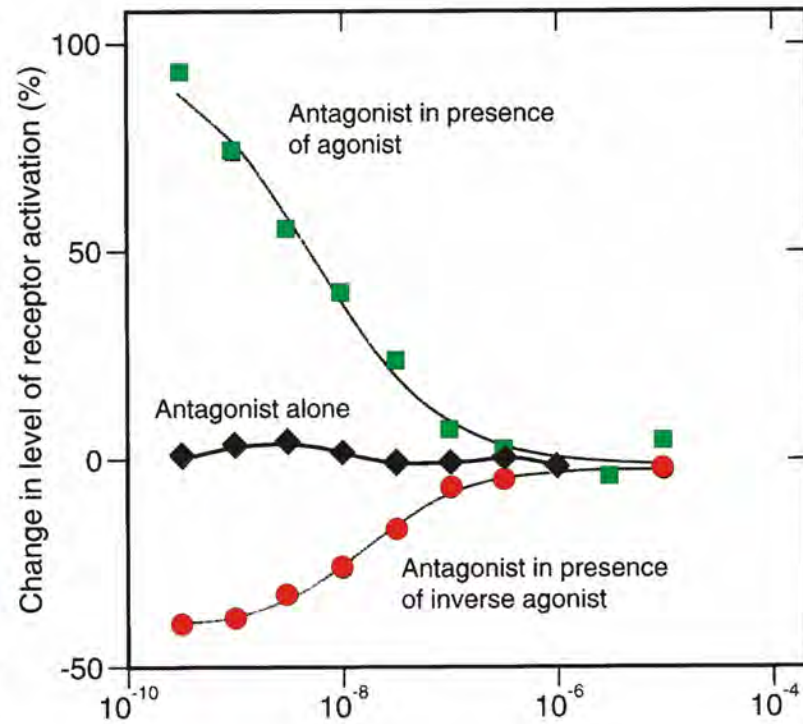
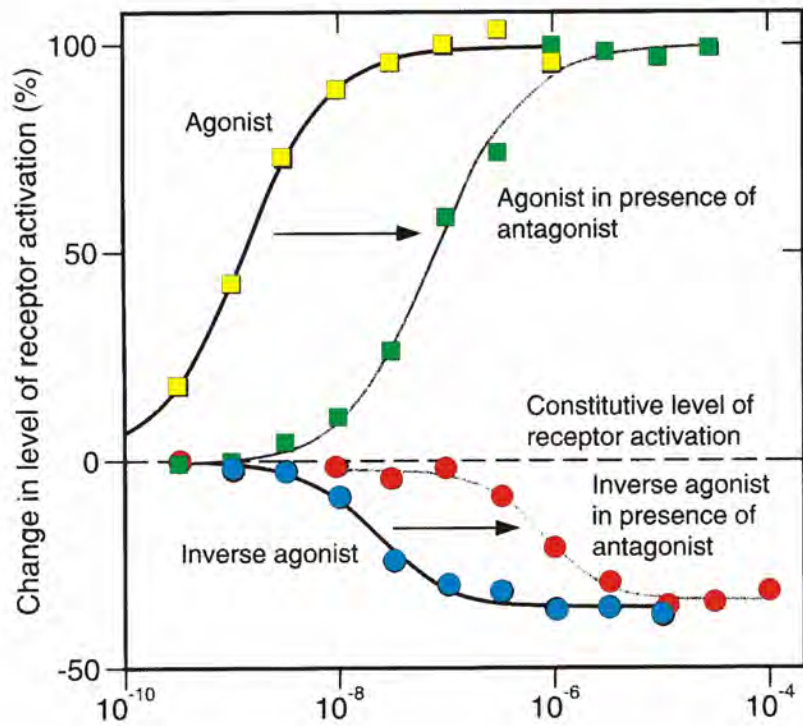
Unterschiedliche Bindungsstelle



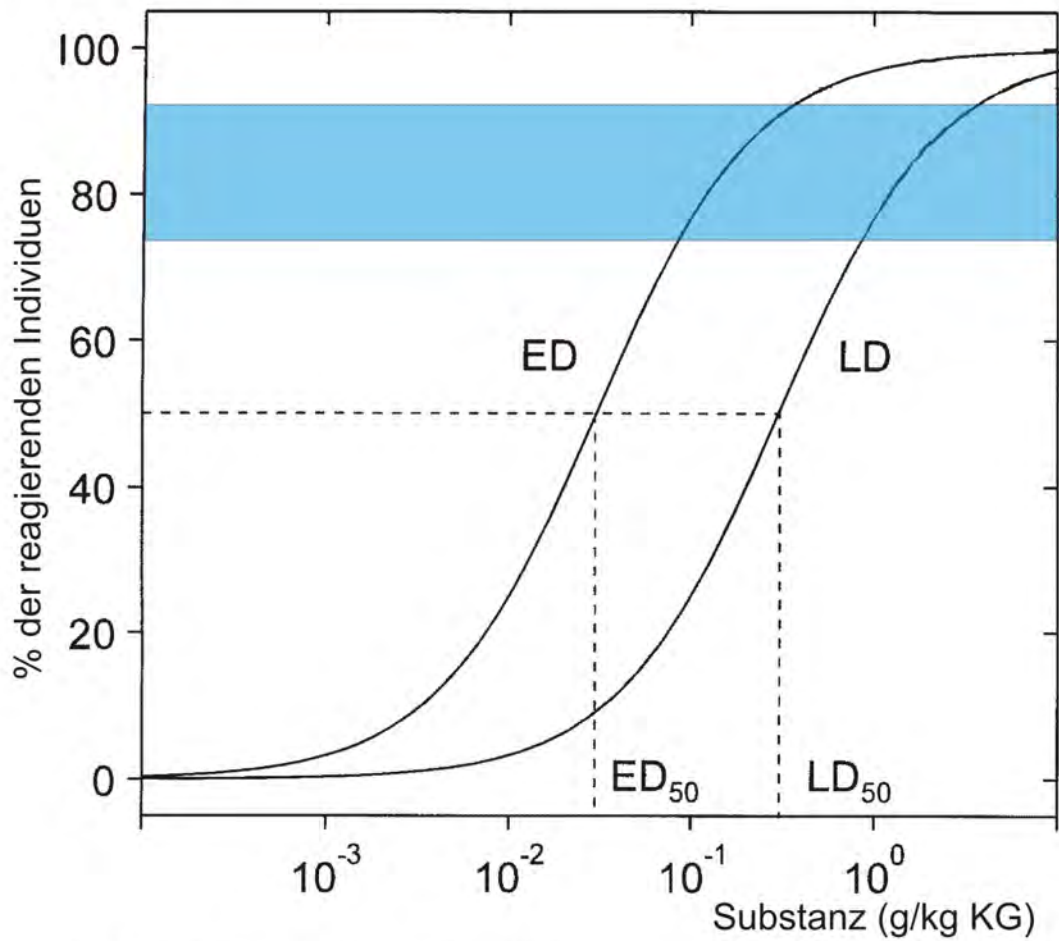
# Allosterisches Modell der Rezeptor-Pharmakon-Interaktion





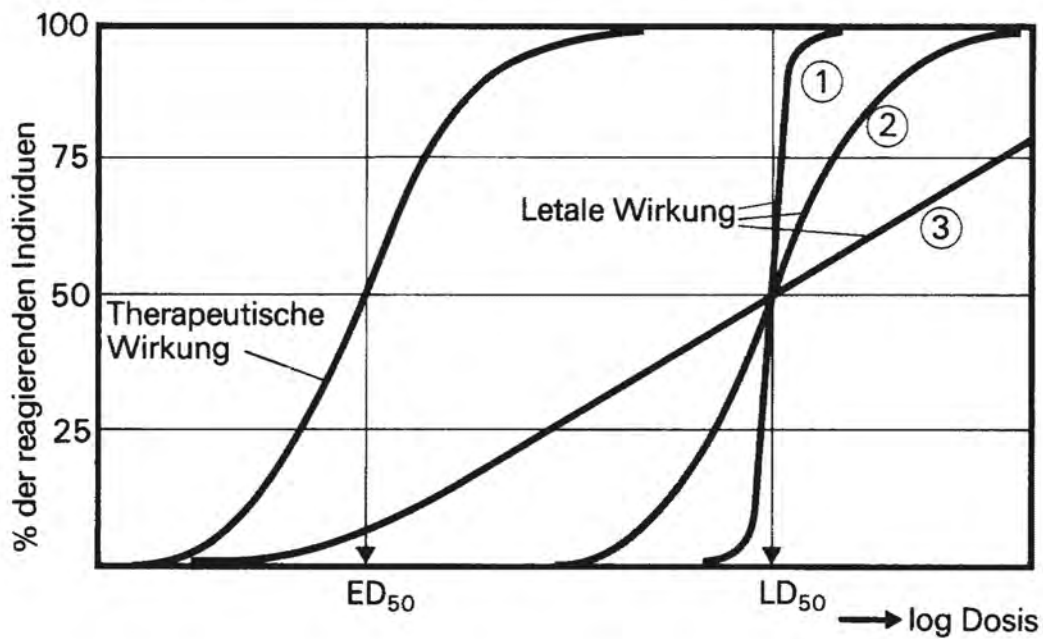


# Dosis-Wirkungsbeziehungen am Kollektiv



Maß für therapeutische Breite


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




# Rezeptoren und zelluläre Signalverarbeitung

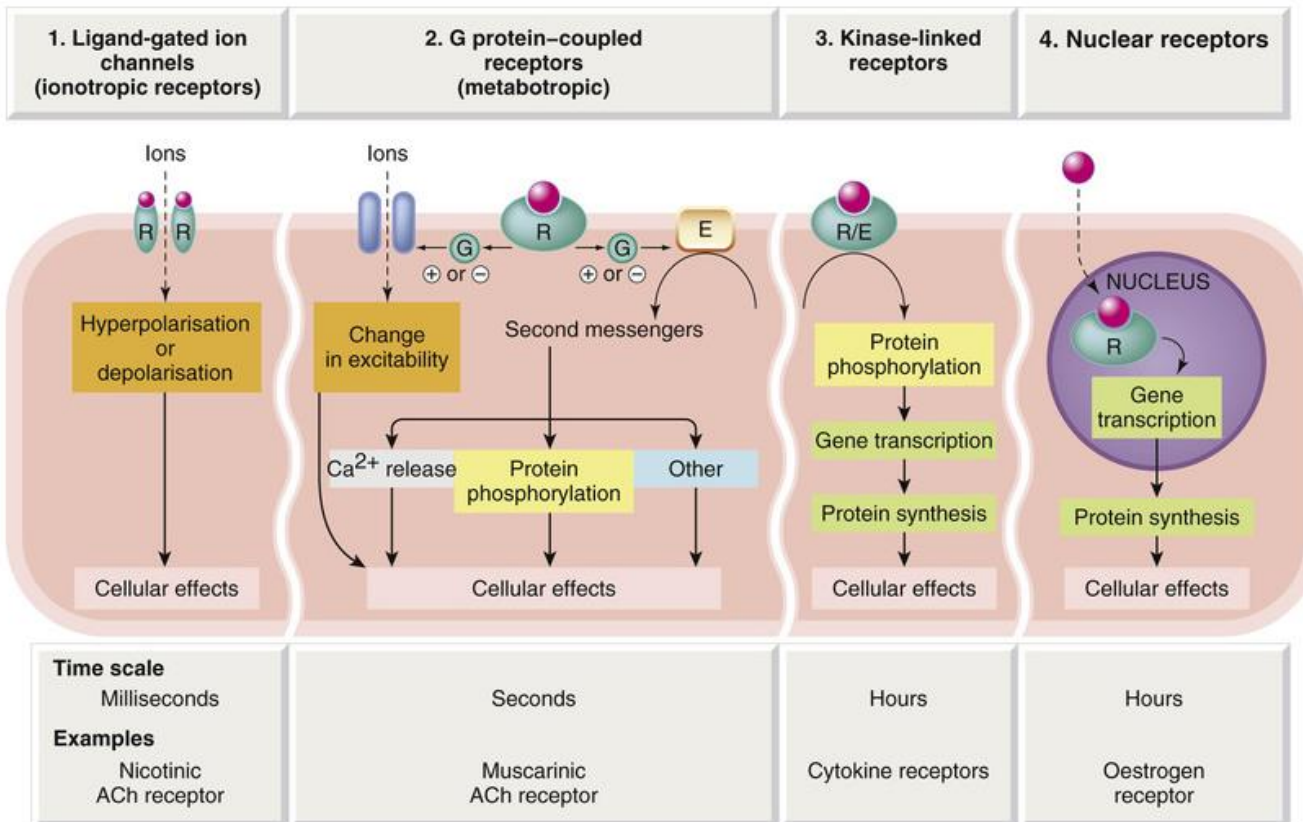
Physiolog. Stimulus

Rezeptor (inaktiv)  Rezeptor (aktiv)

 Signaltransduktion

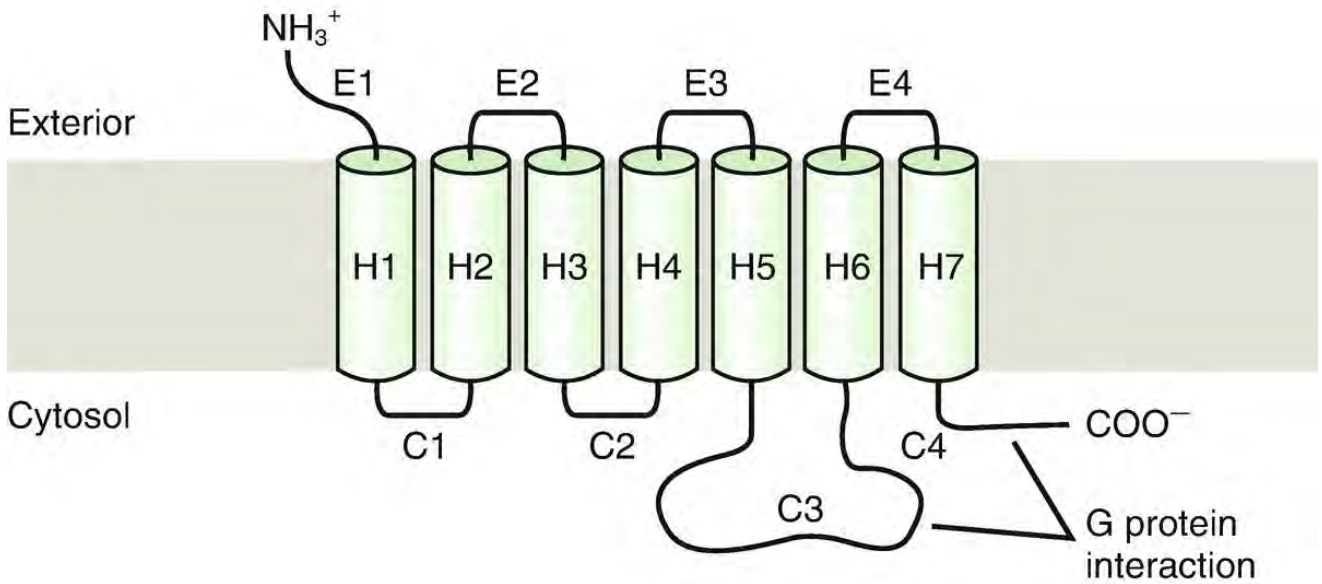
Effektoren

  
Output

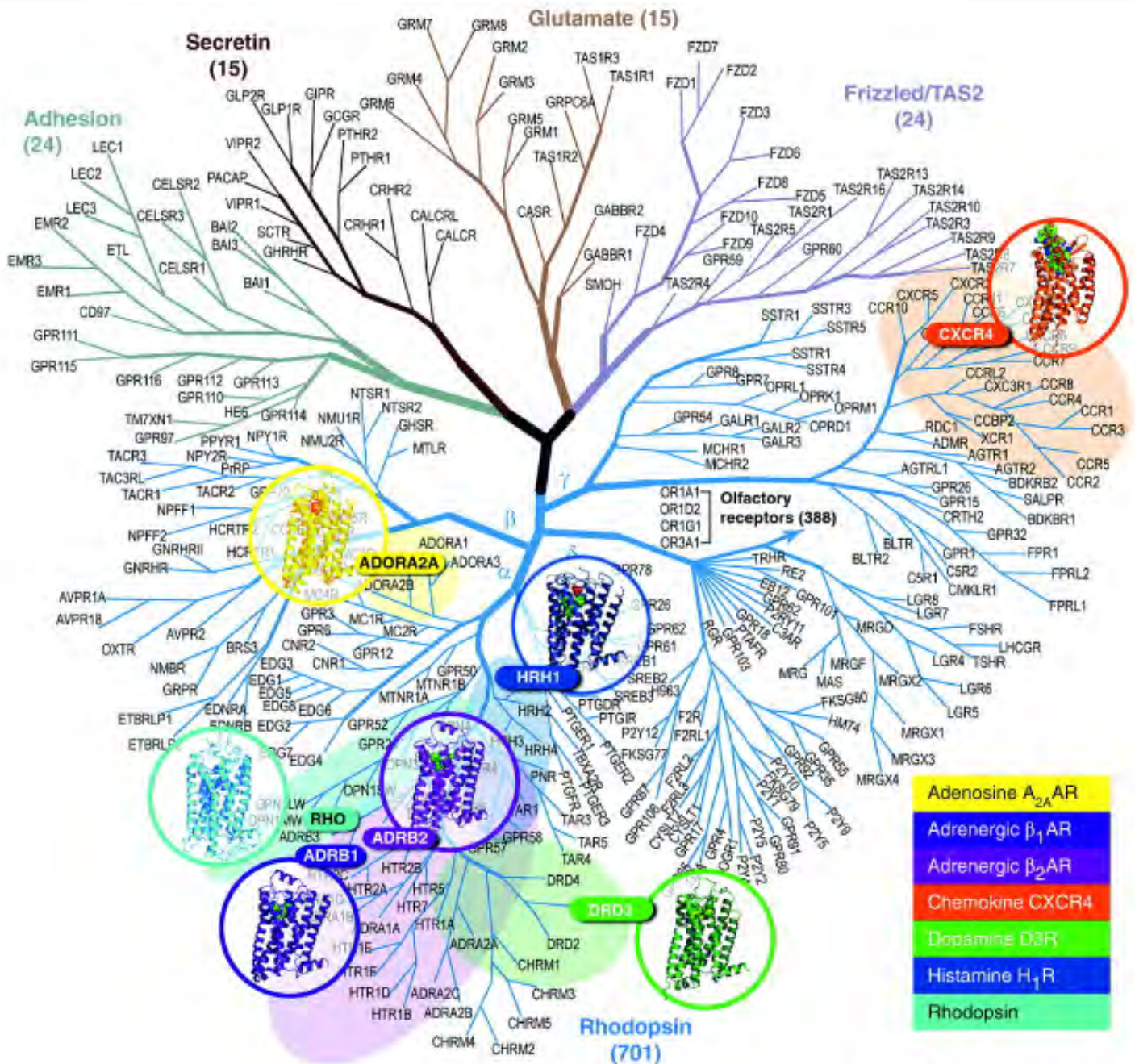




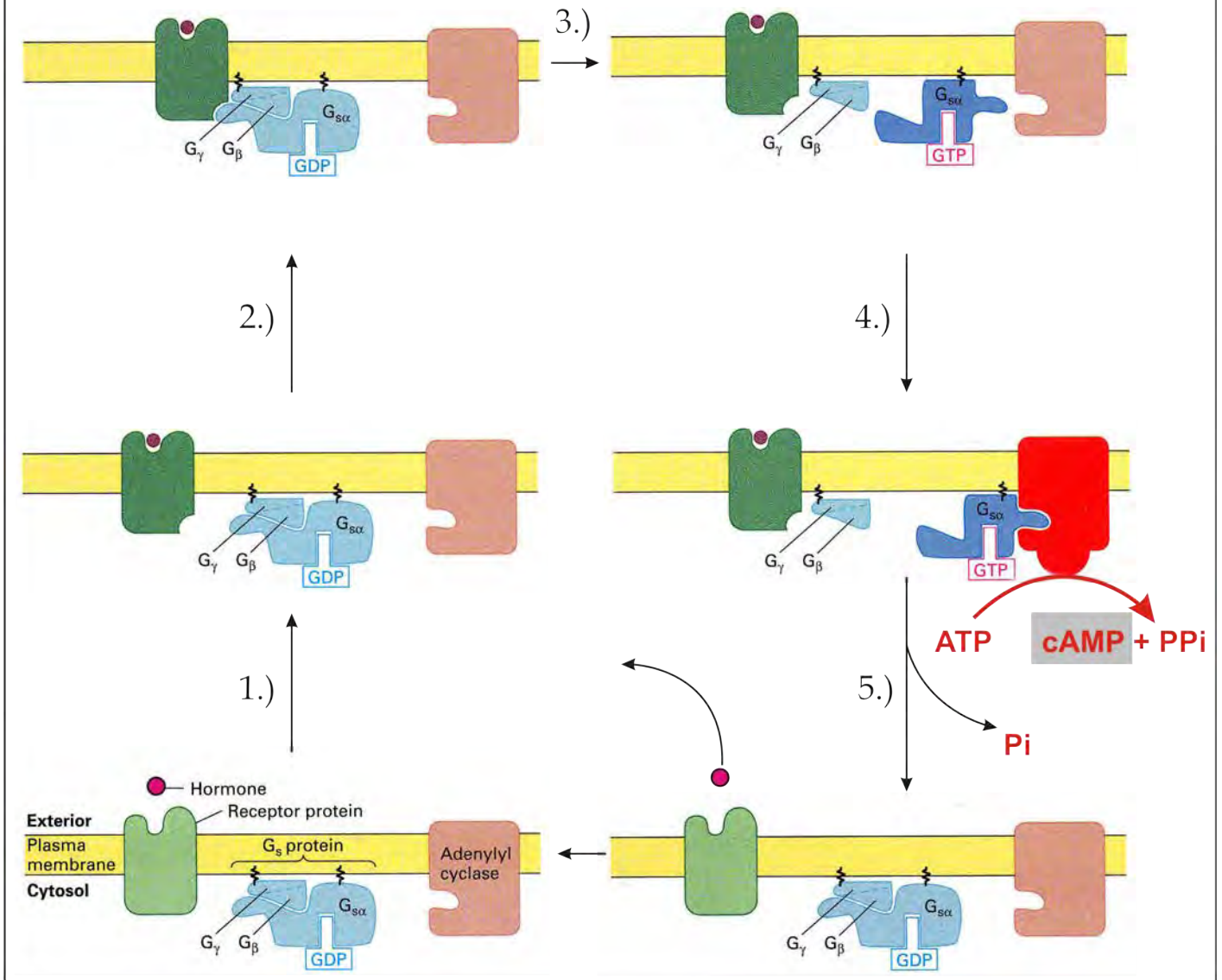
# G-Protein-Coupled Receptors (GPCR)



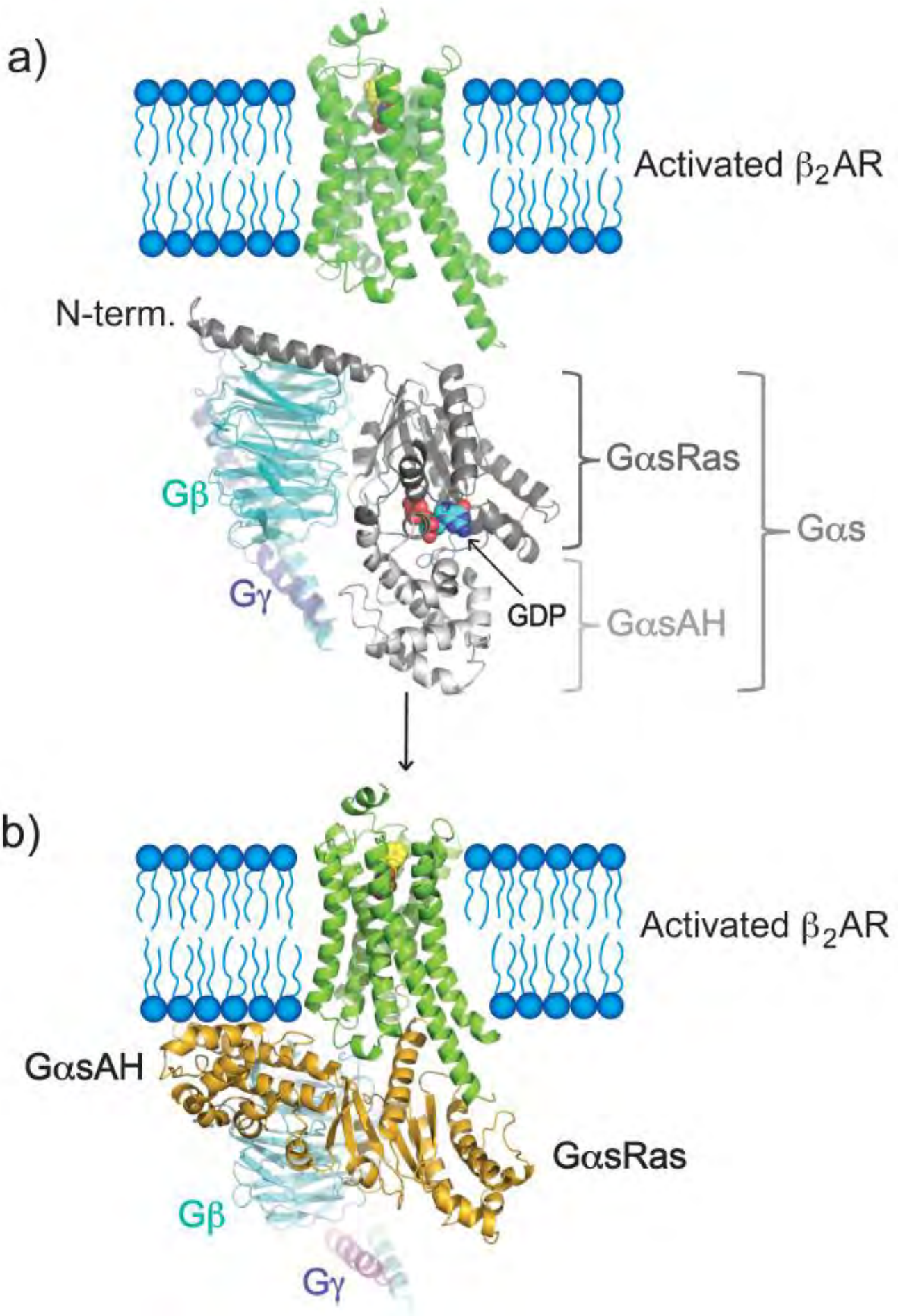
Die GPCR Familie umfasst im Menschen > 800 Mitglieder



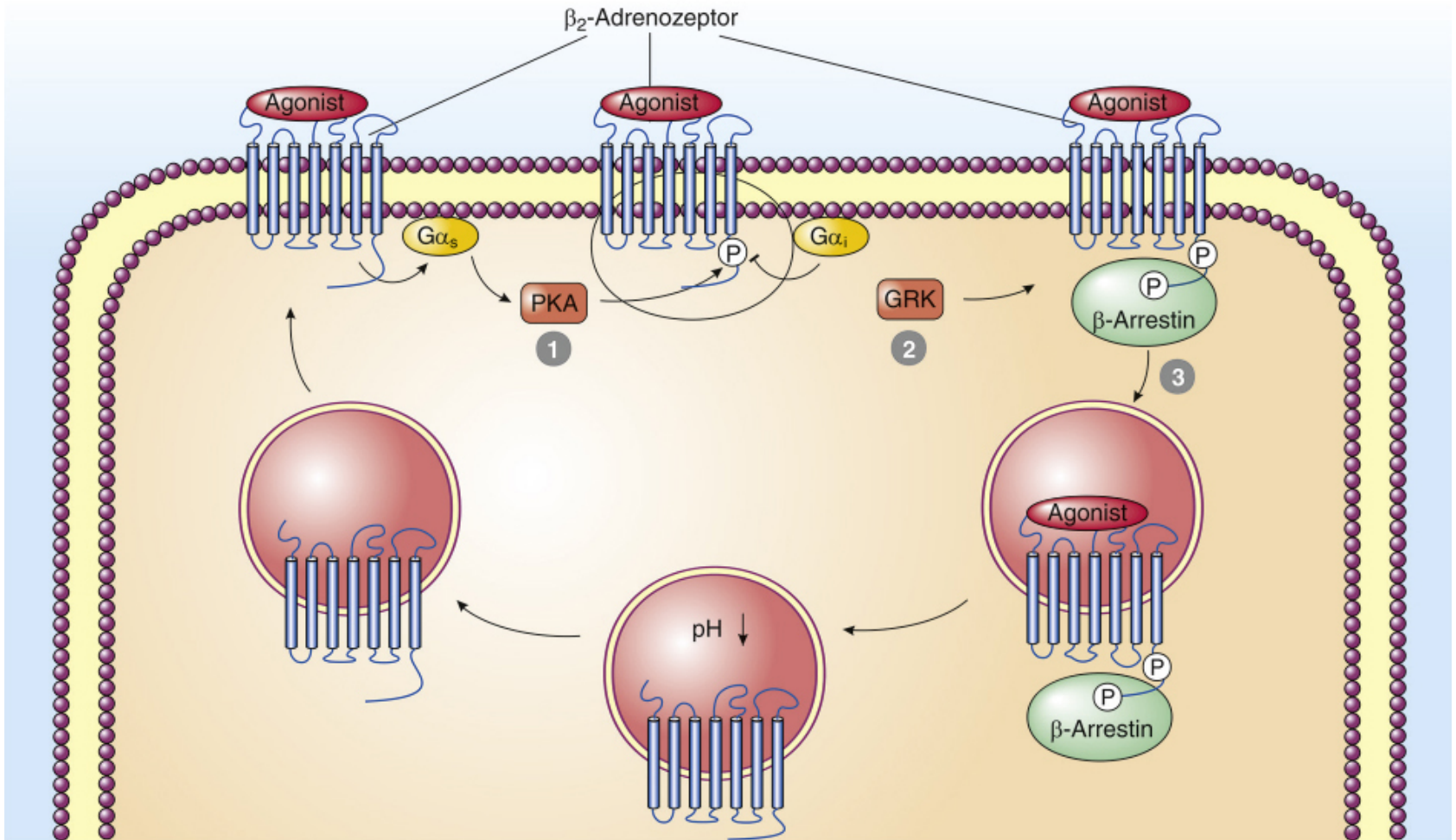
# Aktivierung der Adenylatzyklase nach Stimulation eines $G_s$ -gekoppelten Rezeptors



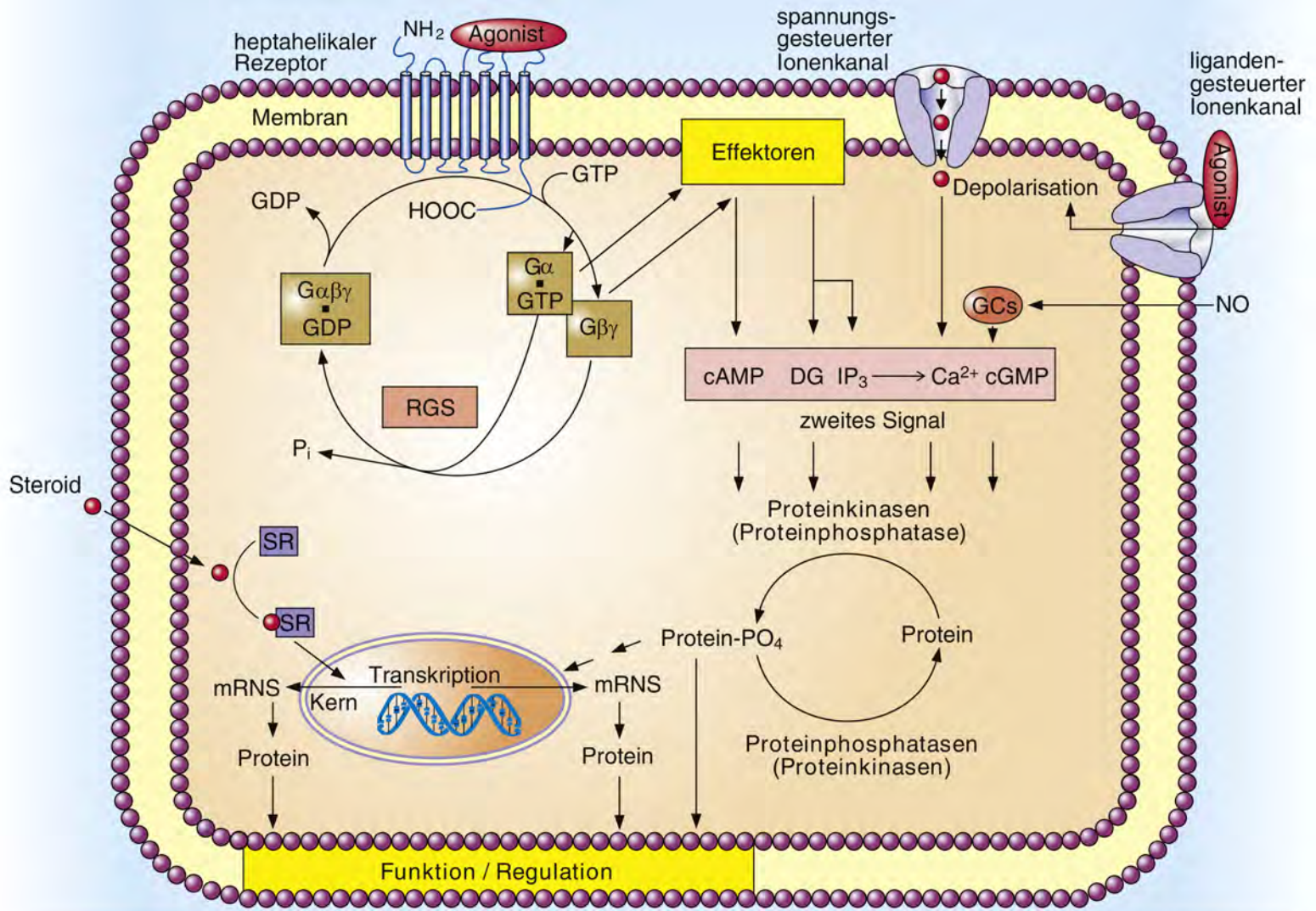




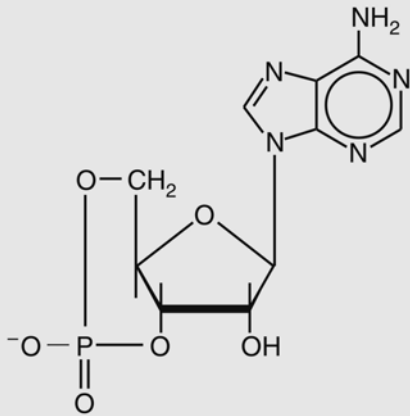
## Desensitisierung eines GPCR



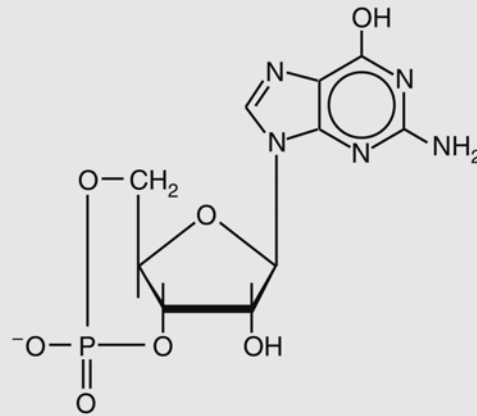




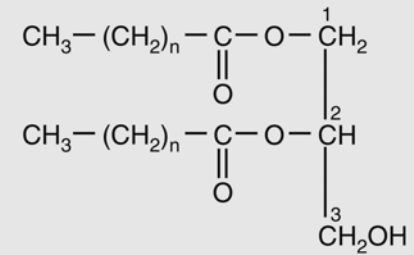
## Second Messenger (Intrazelluläre Signalmoleküle)



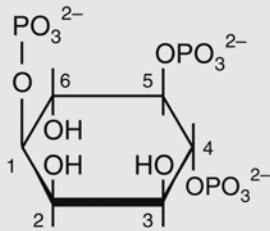
Adenosin-3',5'-monophosphat  
cAMP



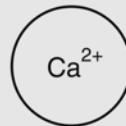
Guanosin-3',5'-monophosphat  
cGMP



1,2-Diacylglycerol  
DG

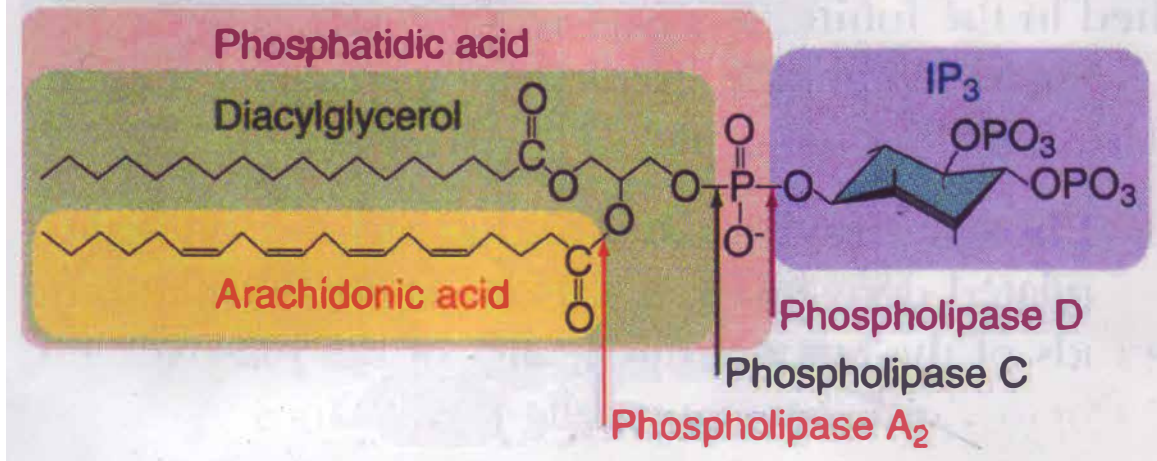


Inositol-1,4,5-  
trisphosphat  
IP<sub>3</sub>

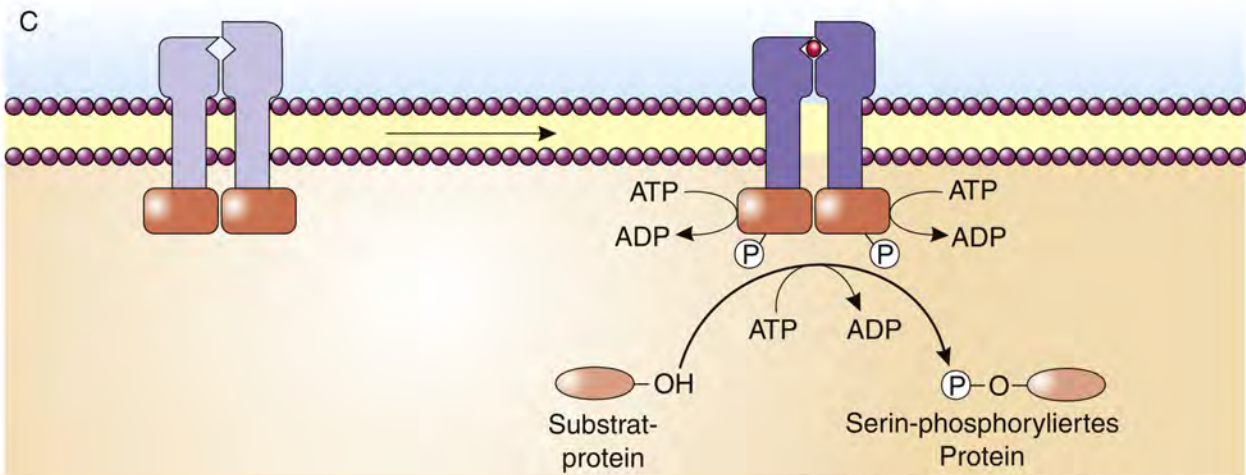
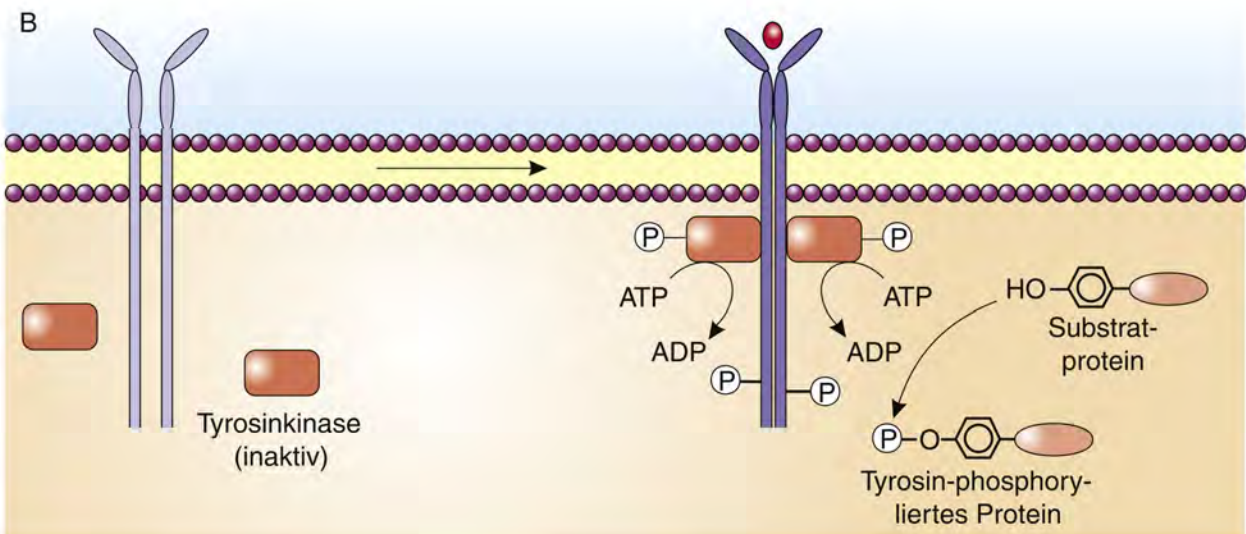
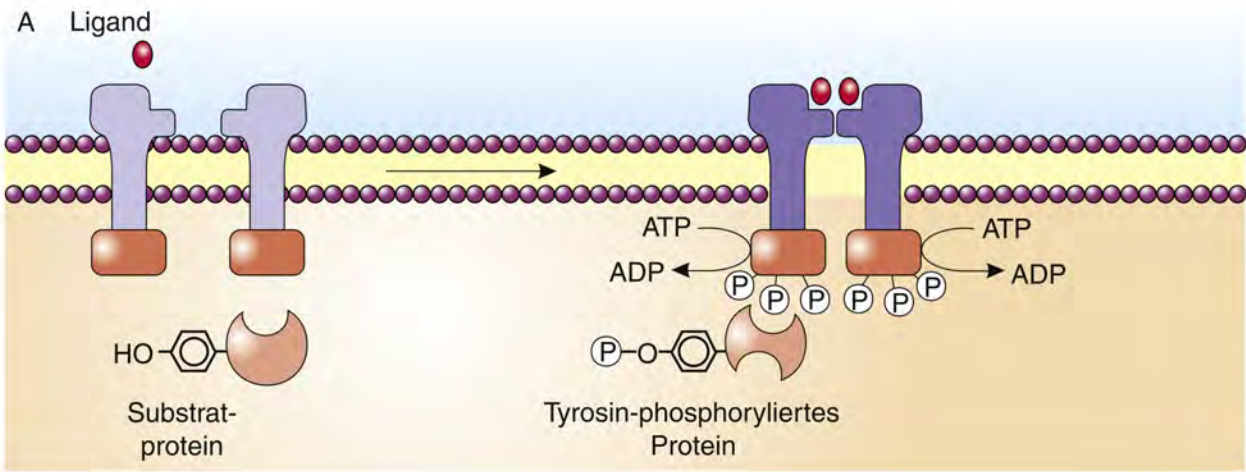


Calcium

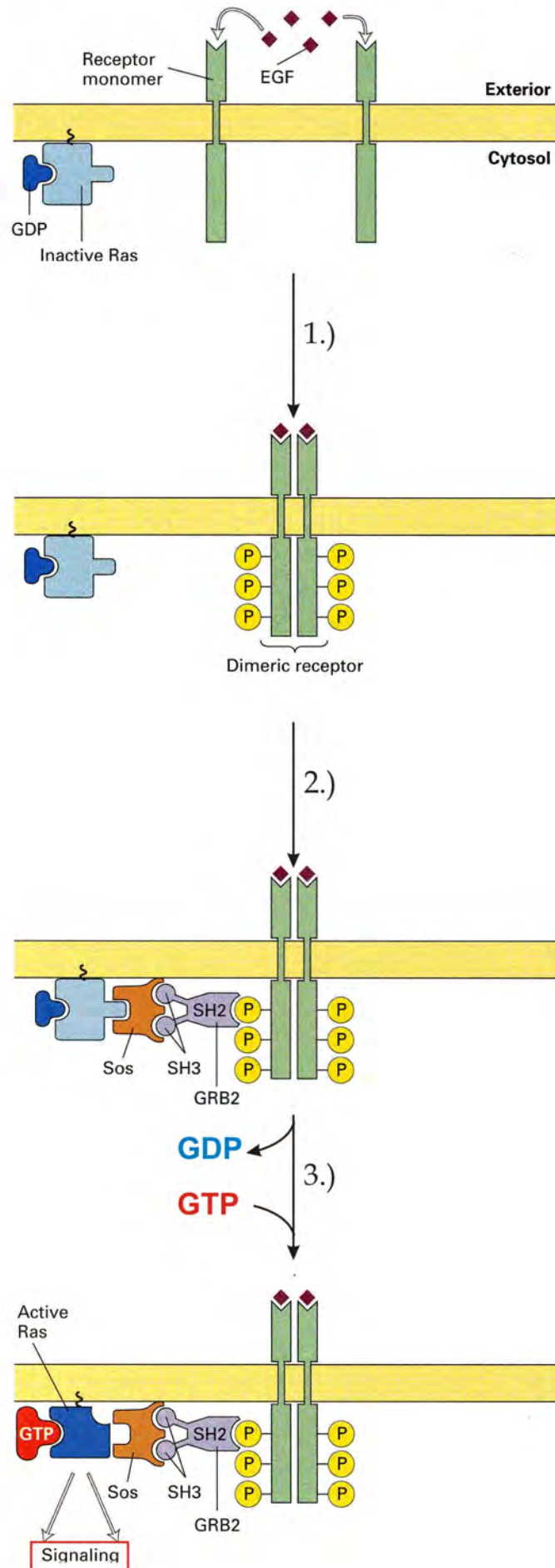
## A. PIP<sub>2</sub> (Phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate)

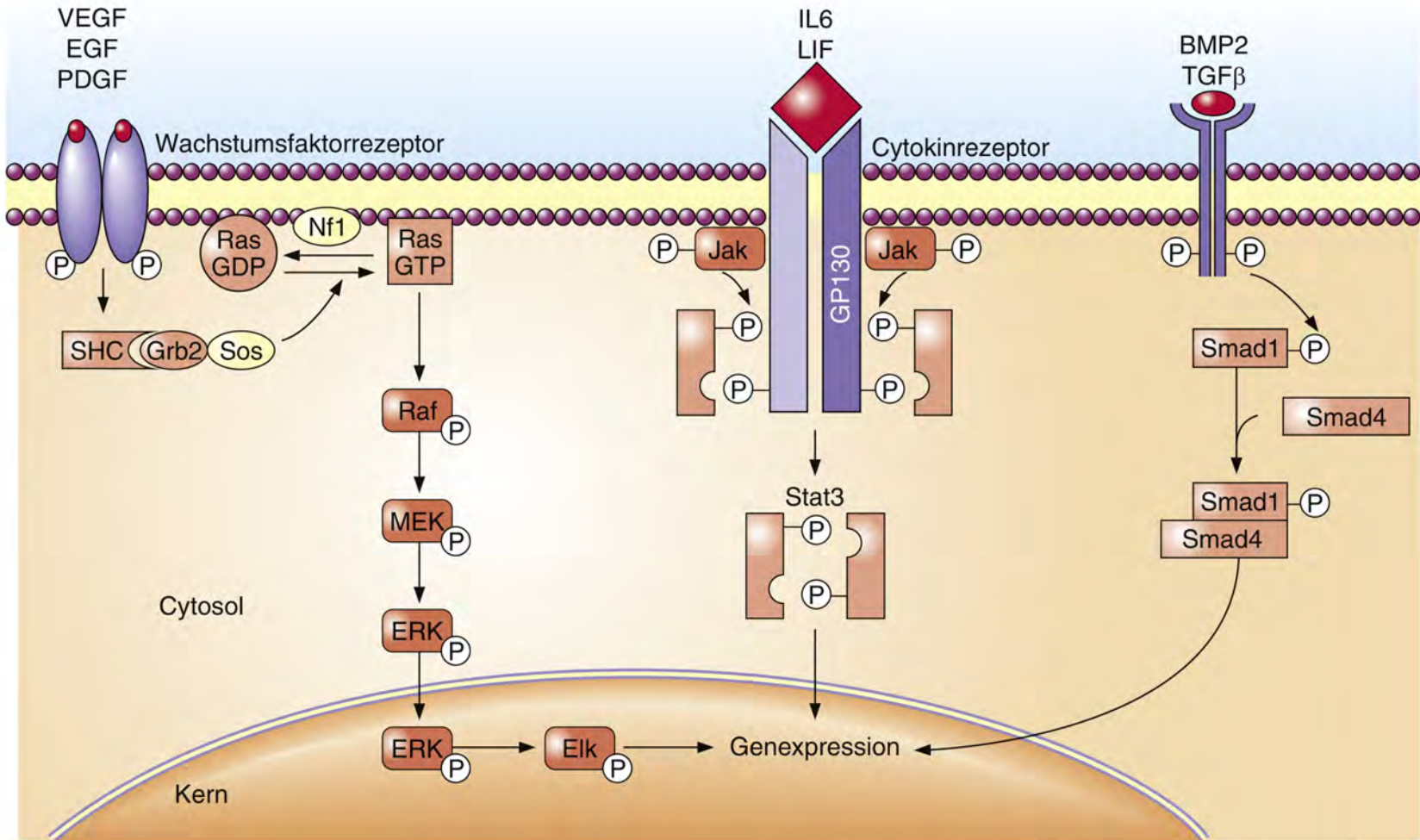




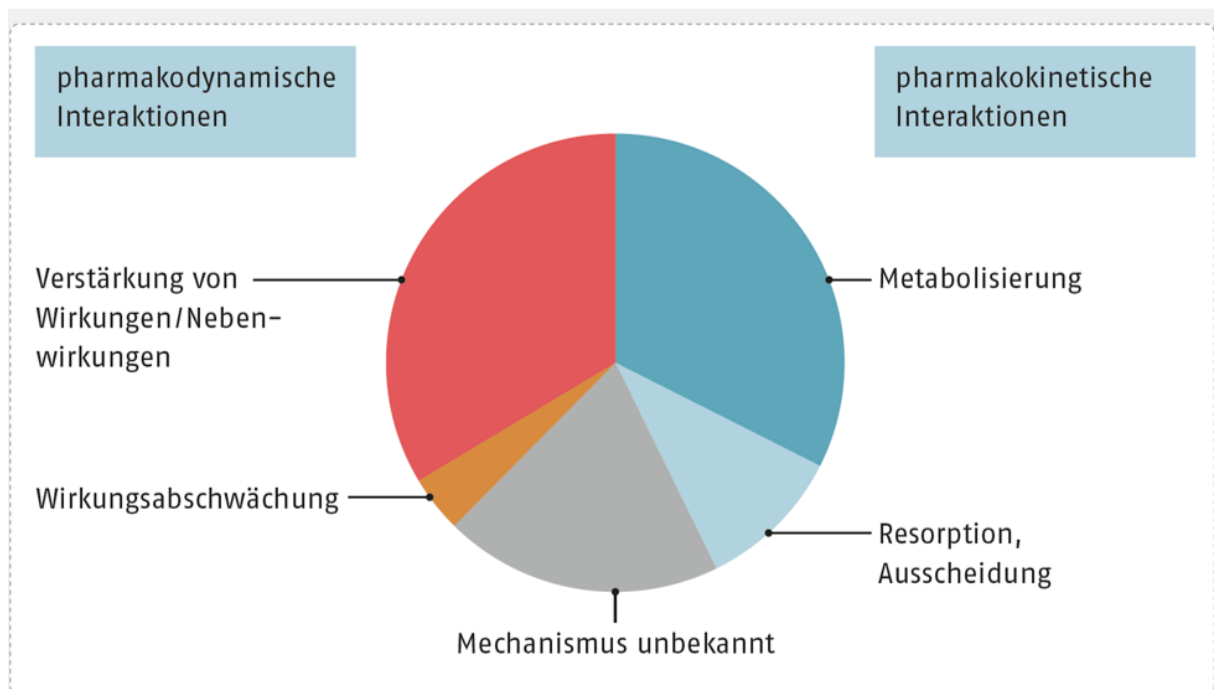


# Aktivierung von Ras durch Rezeptortyrosinkinasen (RTKs)





# 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)

.....



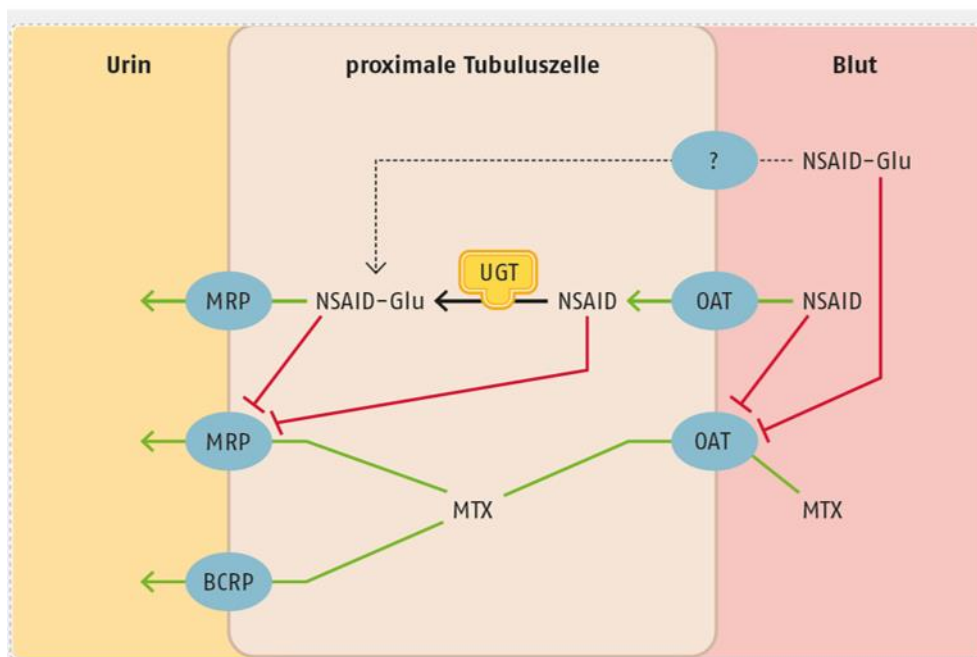
## Pharmakokinetische Interaktionen

### 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

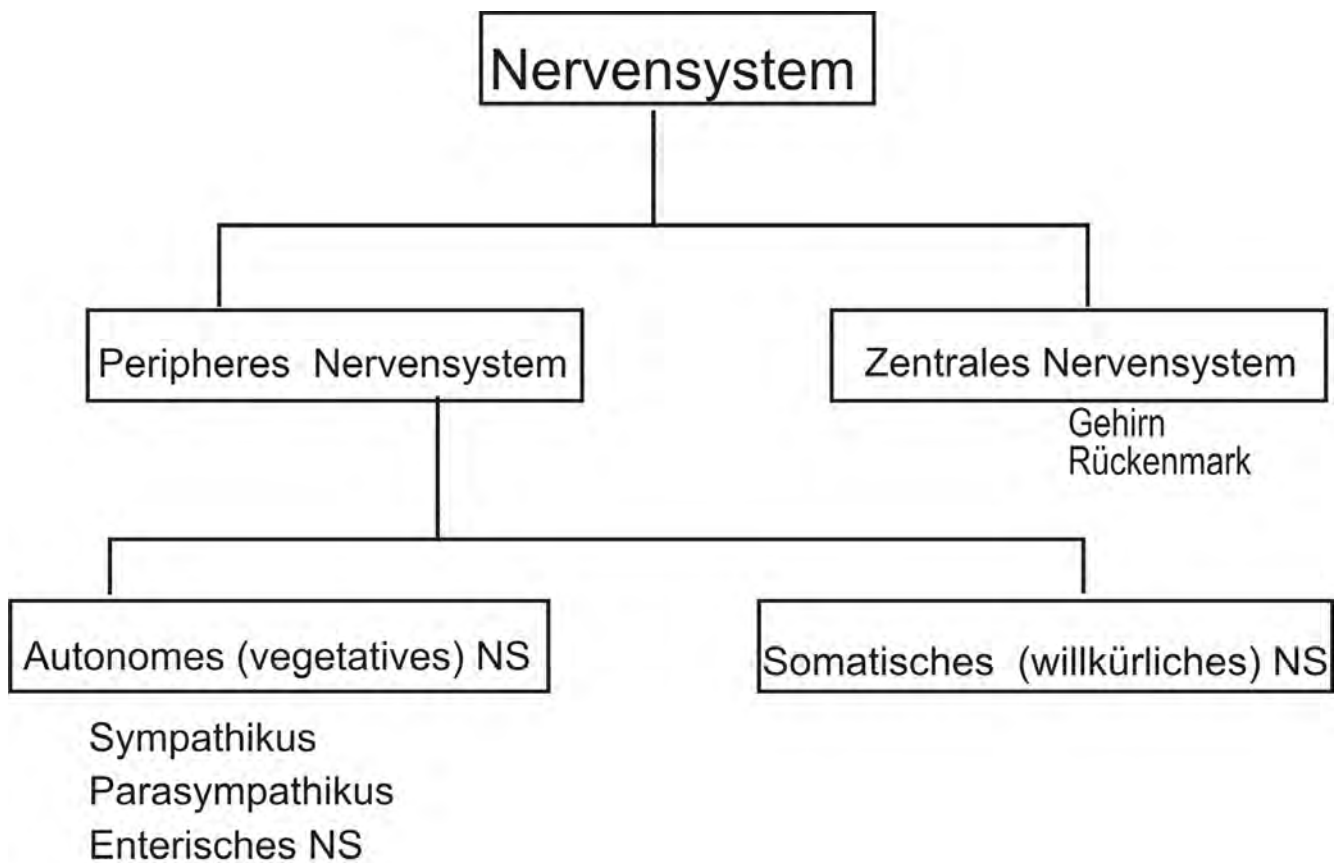


**BCRP**, breast cancer resistance protein, **MRP** multidrug resistance-associated protein, **OAT** organic anion transporter.  
*aus Mutschler Arzneimittelwirkungen 11. Auflage*

### Metabolisierung

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

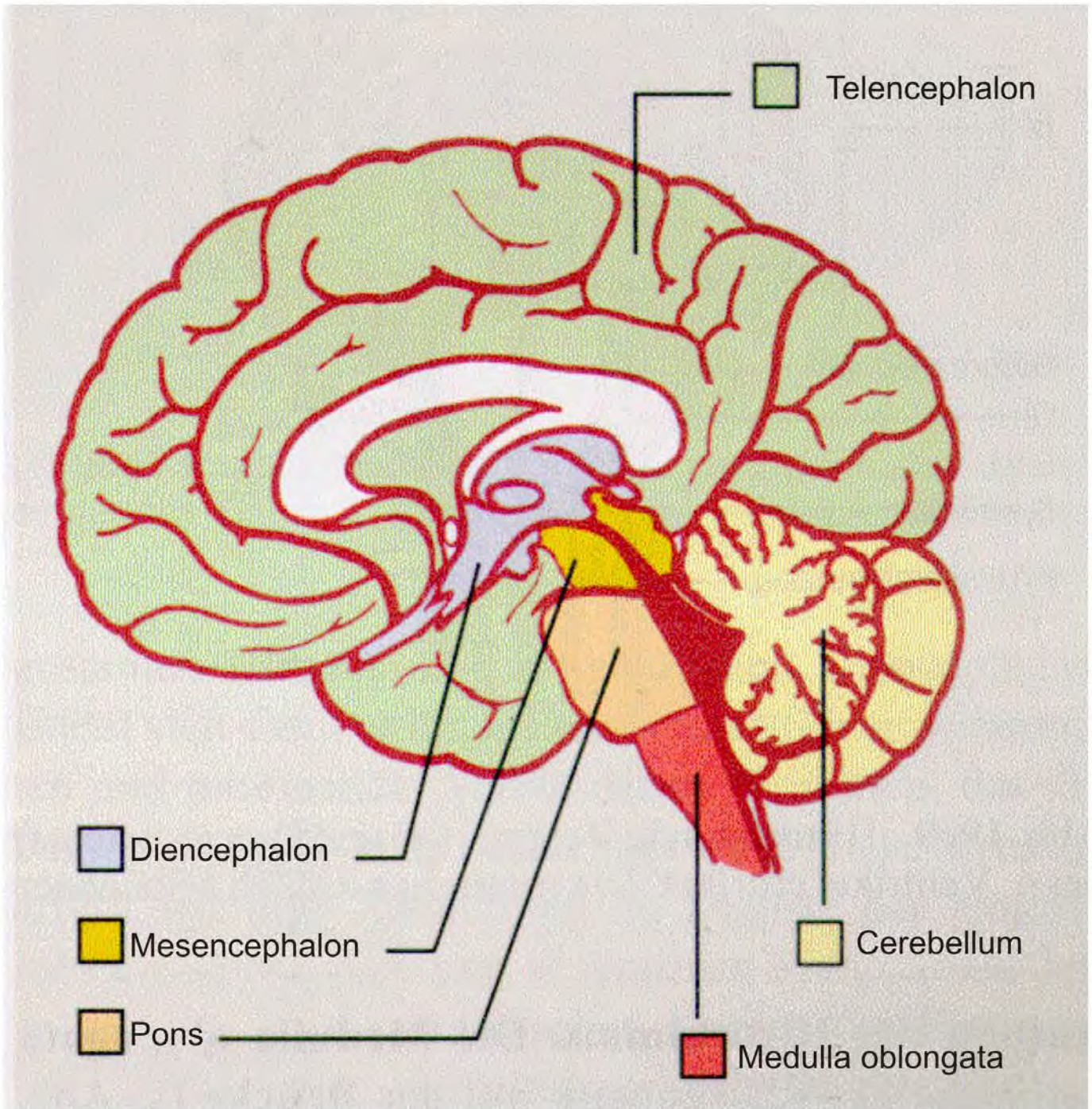




Im peripheren NS

- 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 (**funktionaler 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

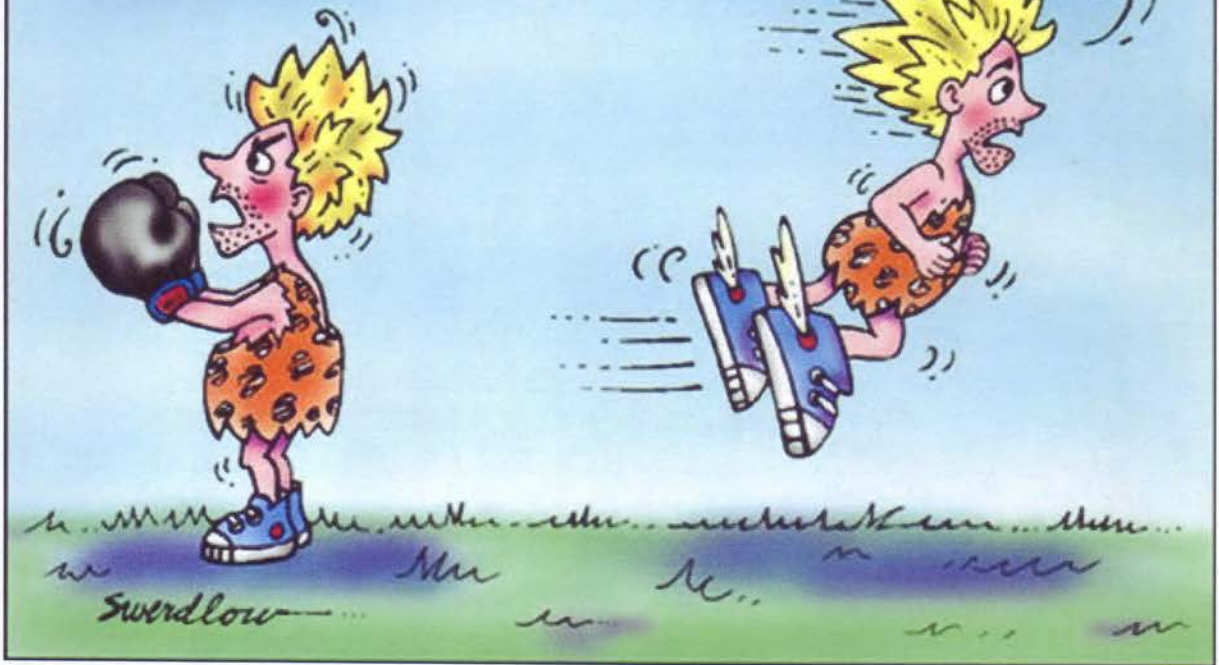
**Medulla oblongata:** Reflexzentren. Input (Ist-Werte) von Chemo-, Druck- und Dehnungsrezeptoren über afferente Bahnen. Abgleich mit Soll-Werten und Output an innere Organe über efferente Bahnen.

## 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.

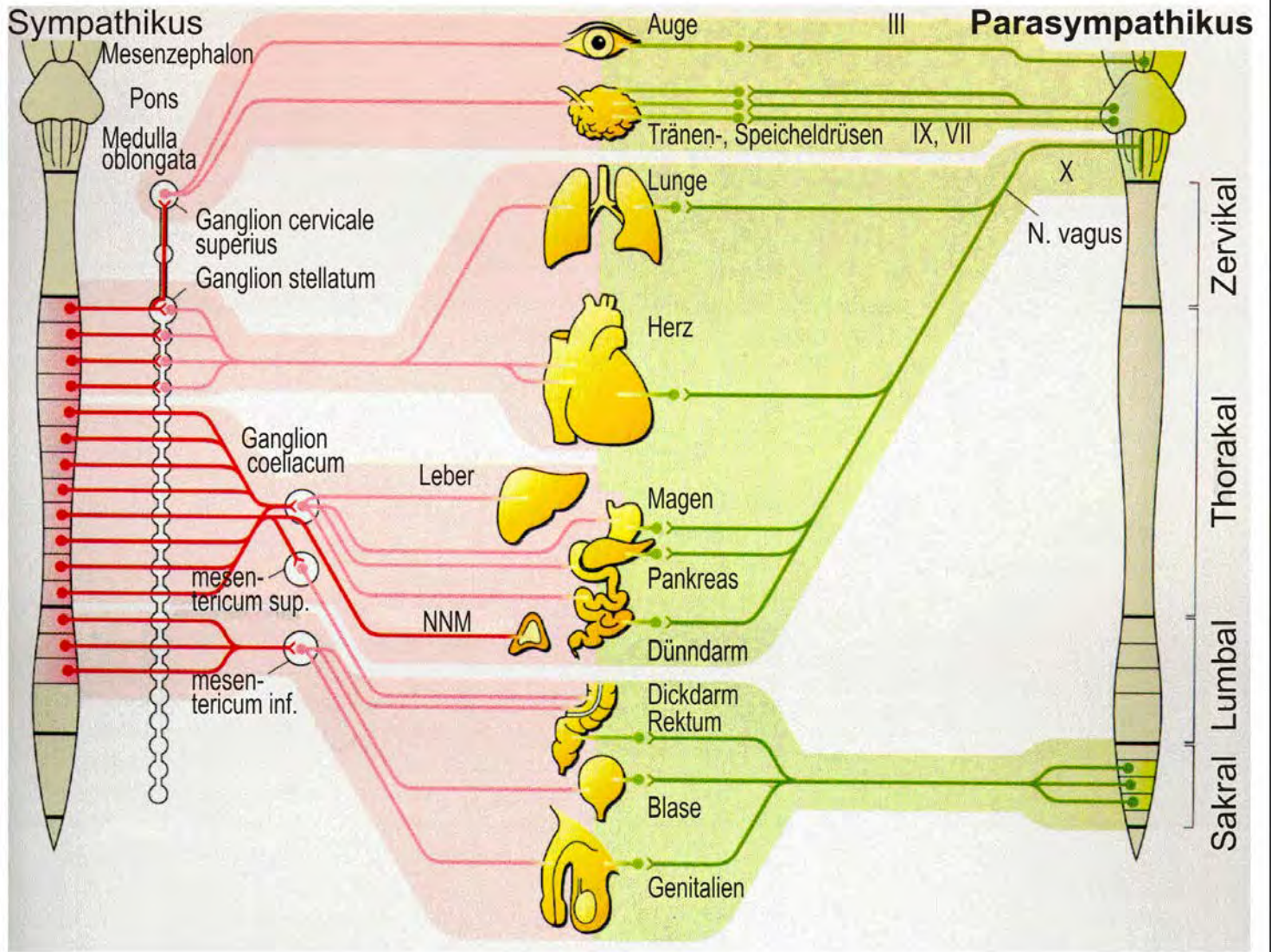


# FIGHT -or- FLIGHT

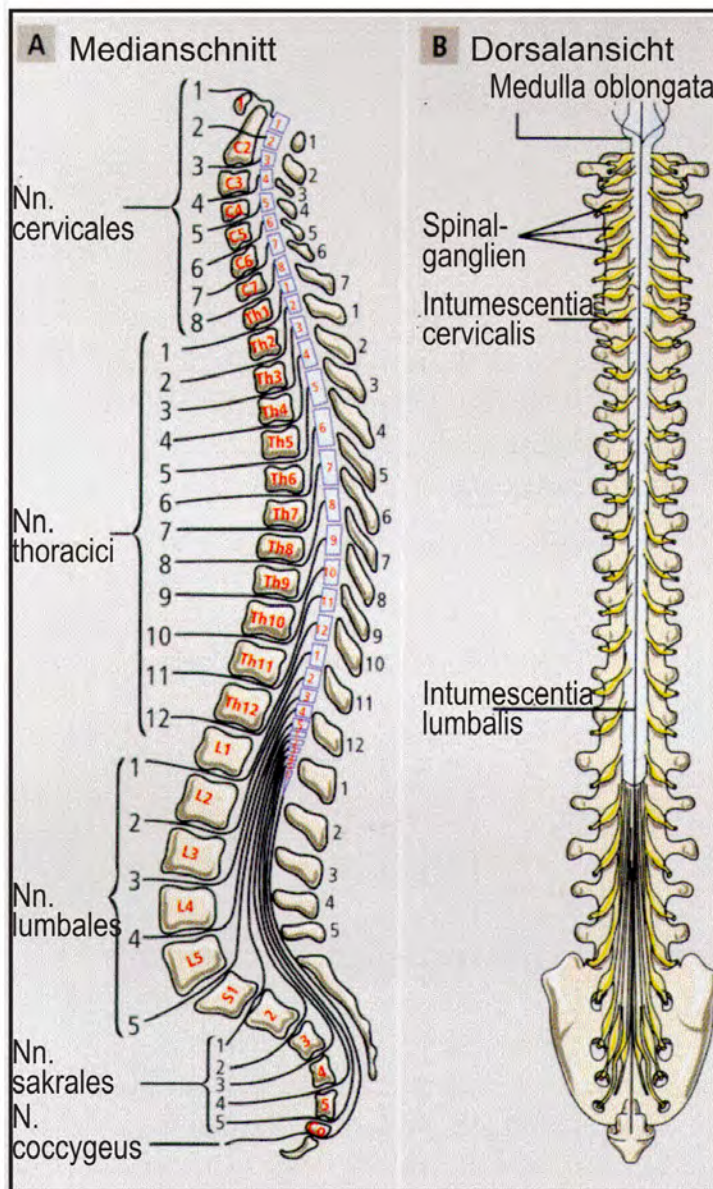




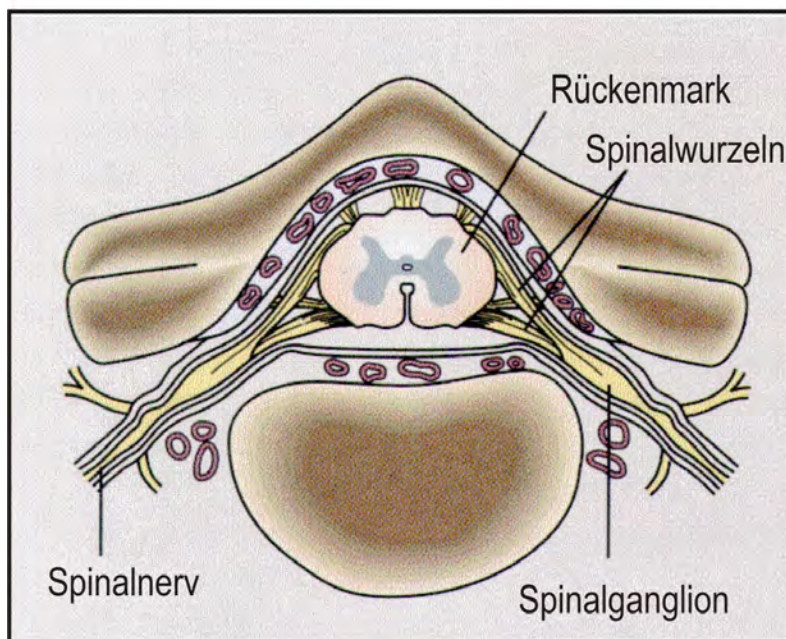
# Das Autonome Nervensystem







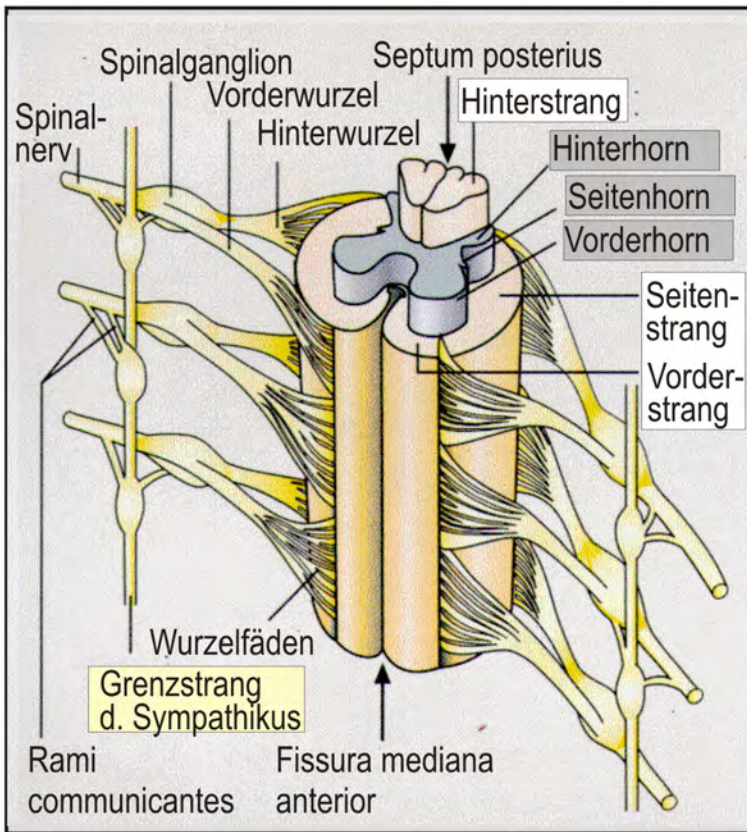
Rückenmark und Wirbelsäule



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



# Rückenmark und ganglionäre Verschaltung des Sympathikus

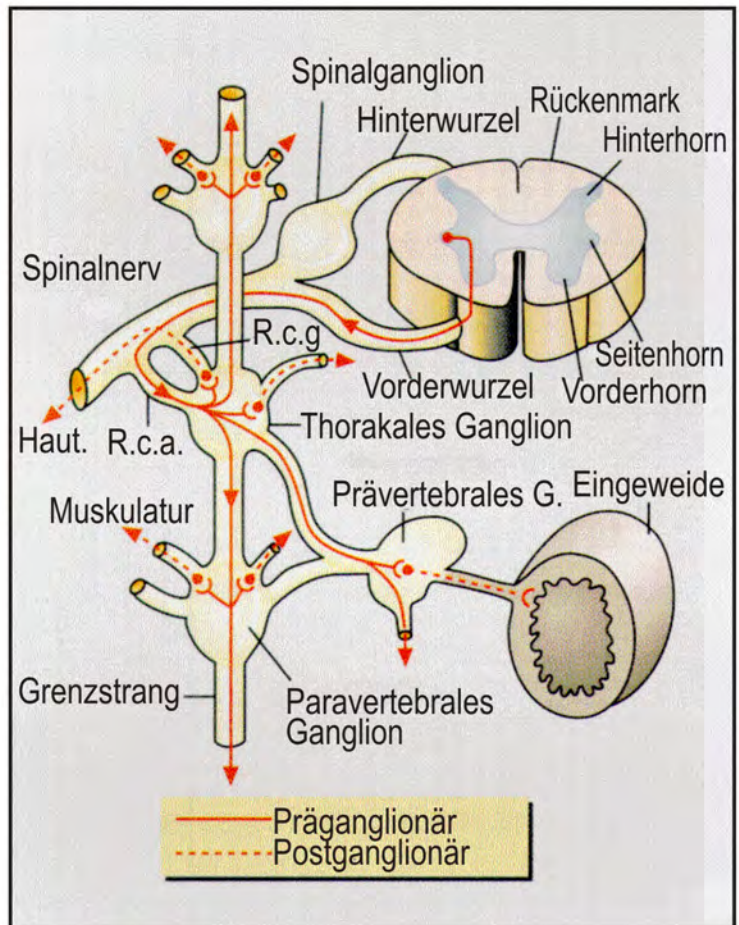
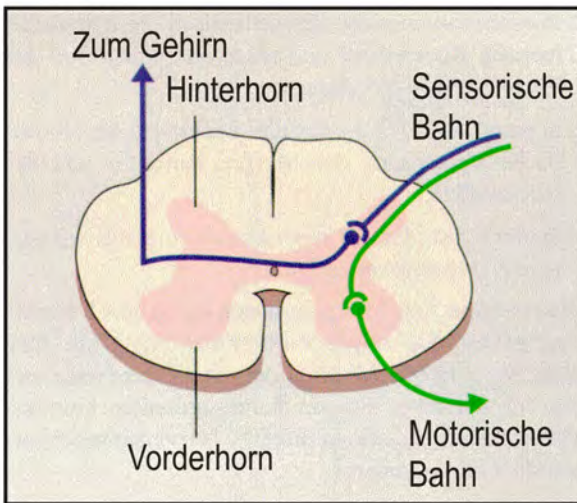


Substantia grisea, Zellkörper

Substantia alba, Axone

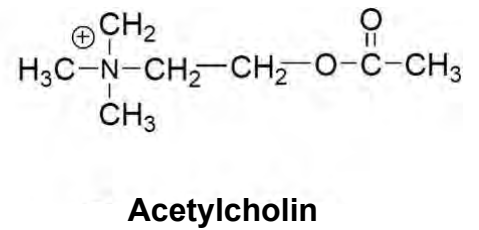
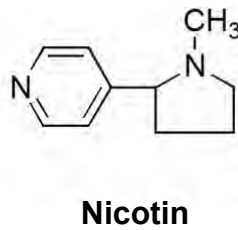
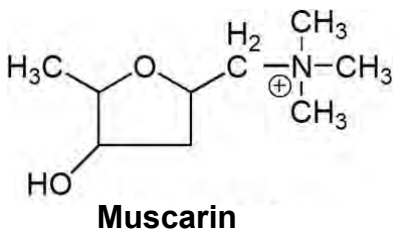
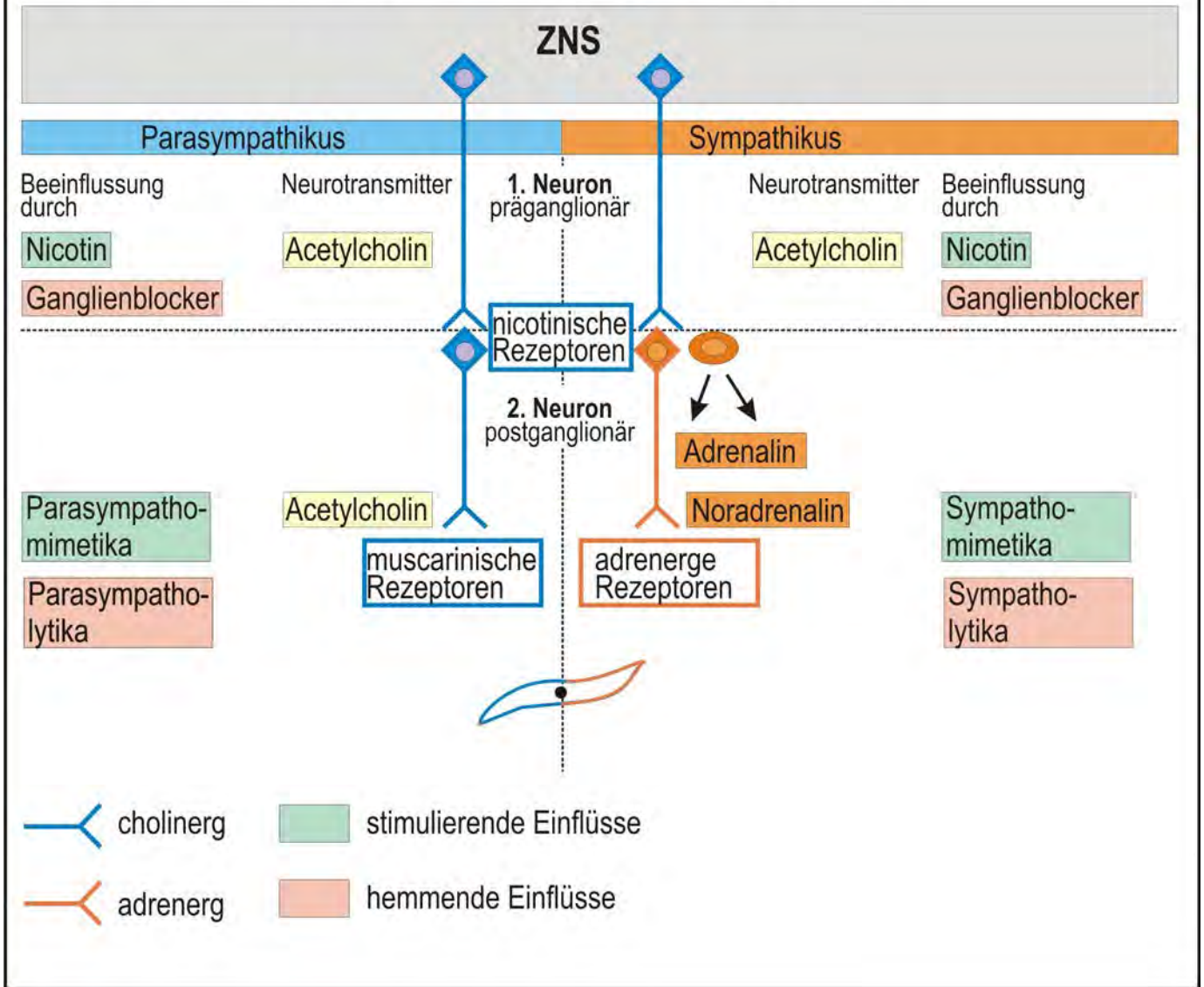
Spinalnerv teilt sich in

- 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





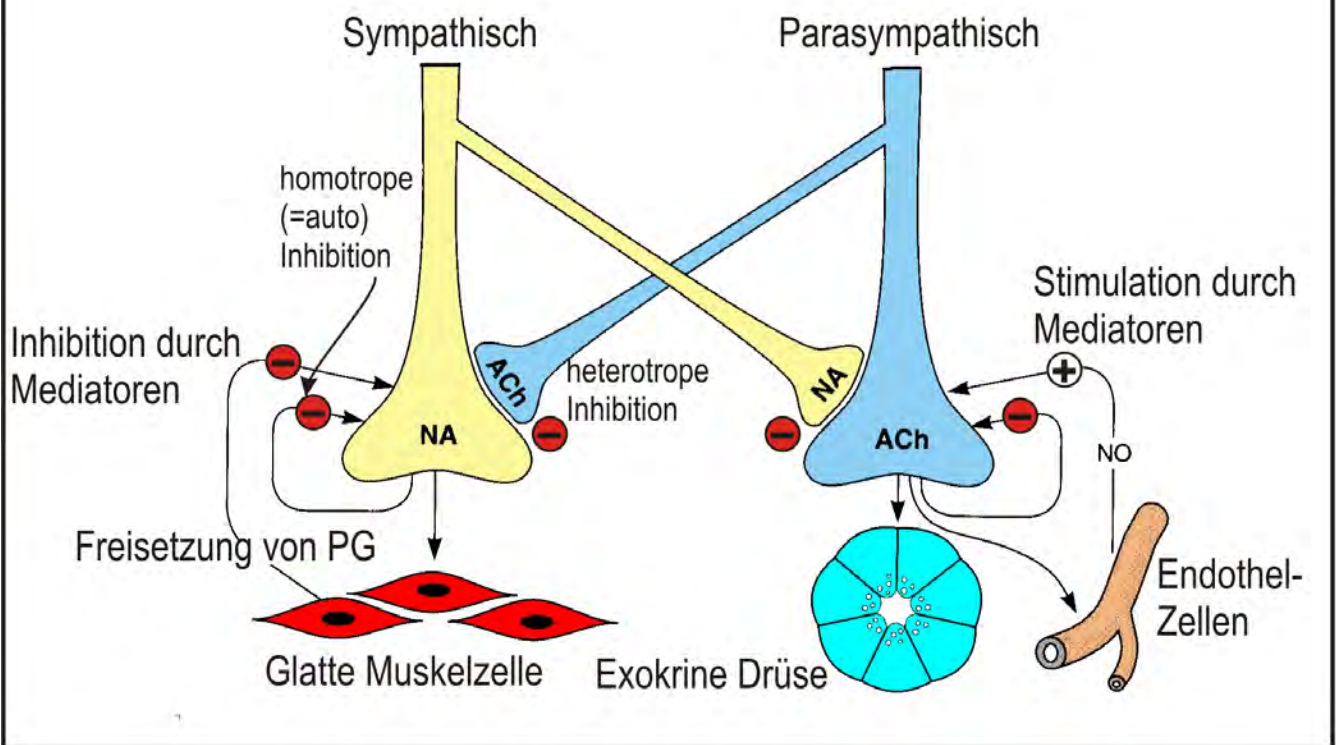
## Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus (Beispiele)

Organ	Sympathikus	Adrenerger Rezeptortyp	Parasympathikus	Cholinerges Rezeptortyp
<b>Herz</b> Sinusknoten Vorhof AV-Knoten Ventrikel	Herzfrequenz↑ Kontraktilität↑ Überleitung↑ Kontraktilität↑	$\beta_1$ $\beta_1$ $\beta_1$ $\beta_1$	Herzfrequenz↓ Kontraktilität↓ Überleitung↓ $\emptyset$	$M_2$ $M_2$ $M_2$ $M_2$
<b>Blutgefäße</b> Arterien Koronar Skelettmuskel Übrige Arterien Venen	Dilatation Dilatation Konstriktion Konstriktion	$\beta_2$ $\beta_2$ $\alpha_1$ $\alpha_1$	$\emptyset$ $\emptyset$ $\emptyset$ $\emptyset$	
<b>Lunge</b> Bronchialmuskulatur Bronchialdrüsen	Relaxation $\emptyset$	$\beta_2$	Kontraktion Sekretion↑	$M_3$ $M_3$
<b>Speicheldrüsen</b>	Wenig zäher Speichel	$\alpha_1$	viel dünnflüssiger Speichel	$M_3$
<b>Magen-Darm-Trakt</b> Glatter Muskel Sphinkteren Drüsen	Motilität↓ Kontraktion $\emptyset$	$\alpha_2, \beta_2$ $\alpha_1$	Motilität↑ Dilatation Sekretion↑ HCl-Sekretion↑	$M_3$ $M_3$ $M_3$ $M_1, M_3$
<b>Uterus</b> Schwanger Nicht-Schwanger	Kontraktion Relaxation Relaxation	$\alpha_1$ $\beta_2$ $\beta_2$	Variabel (Zyklus)	
<b>Auge</b> M. dilatator pup. M. spincter pup. Ziliarmuskel Tränendrüsen	Mydriasis $\emptyset$ $\emptyset$ $\emptyset$	$\alpha_1$	$\emptyset$ Miosis Nahakkommodation Sekretion↑	$M_3$ $M_3$ $M_3$
<b>Leber</b>	Glykogenolyse	$\alpha_1, \beta_{2(3)}$	$\emptyset$	
<b>Reninsekretion</b>	Steigerung	$\beta_1$	$\emptyset$	

### Anmerkungen

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

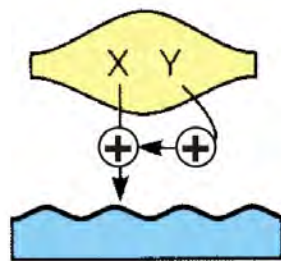
## Präsynaptische Regulation der Freisetzung von Neurotransmittern



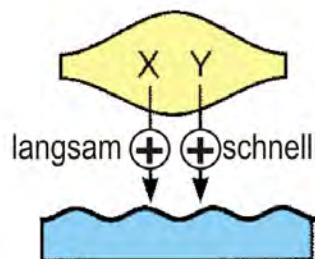
## Ko-Transmission - Postsynaptische Modulation

### Beispiele

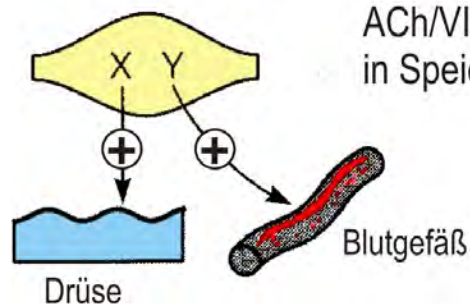
Noradrenalin/NPY  
in Blutgefäßen



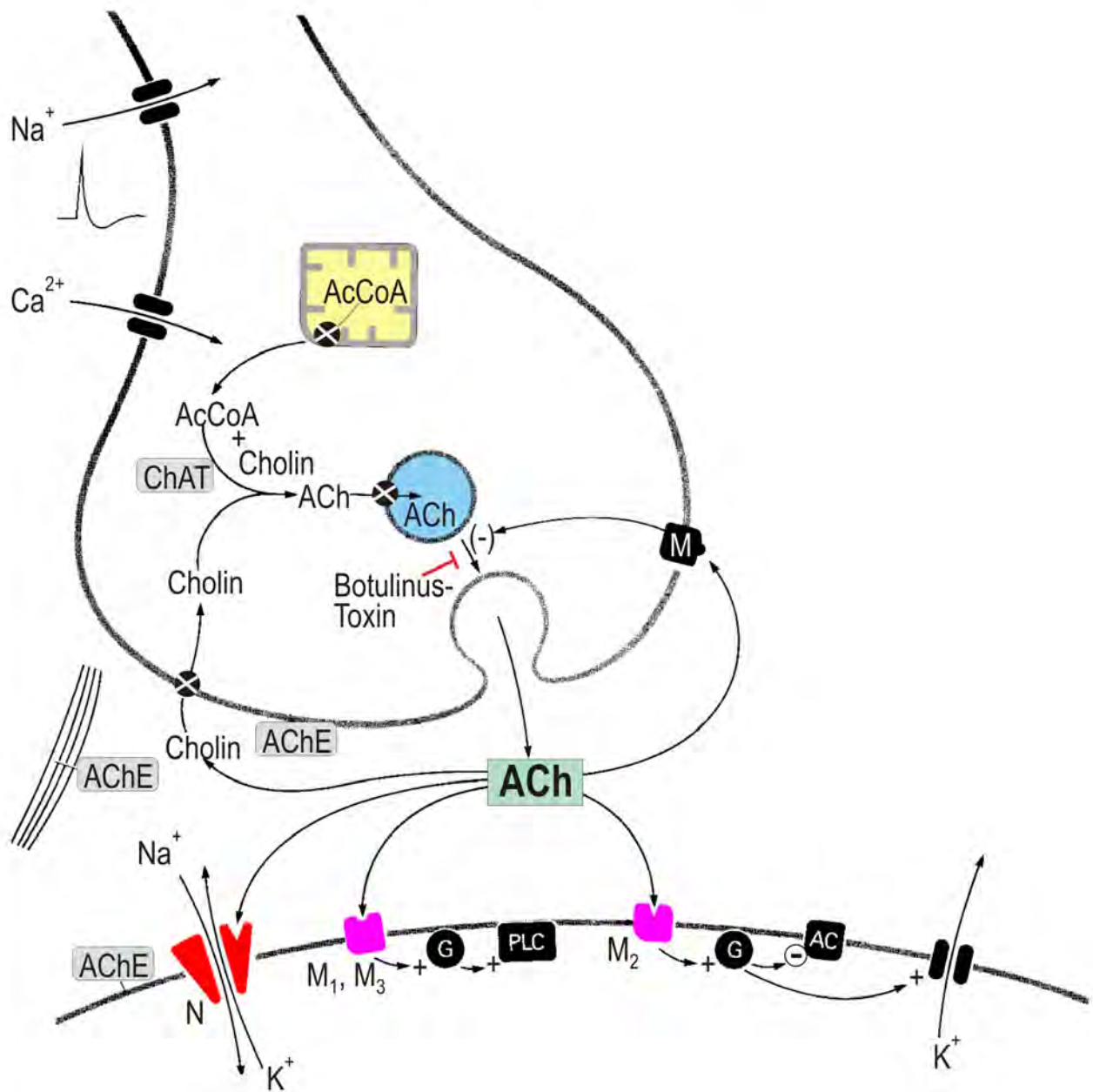
Noradrenalin/ATP  
in Blutgefäßen



ACh/VIP  
in Speicheldrüse



# Synaptische Übertragung durch Acetylcholin

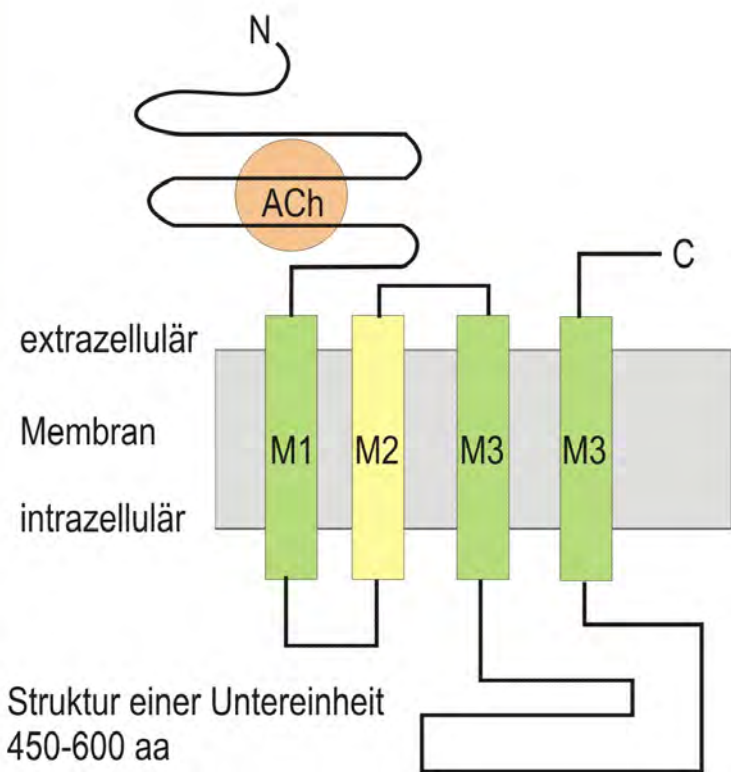
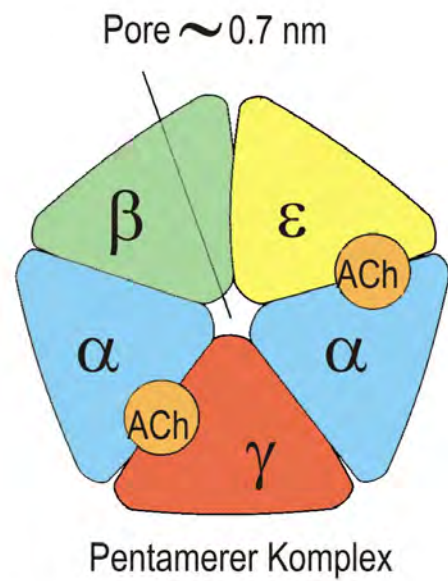
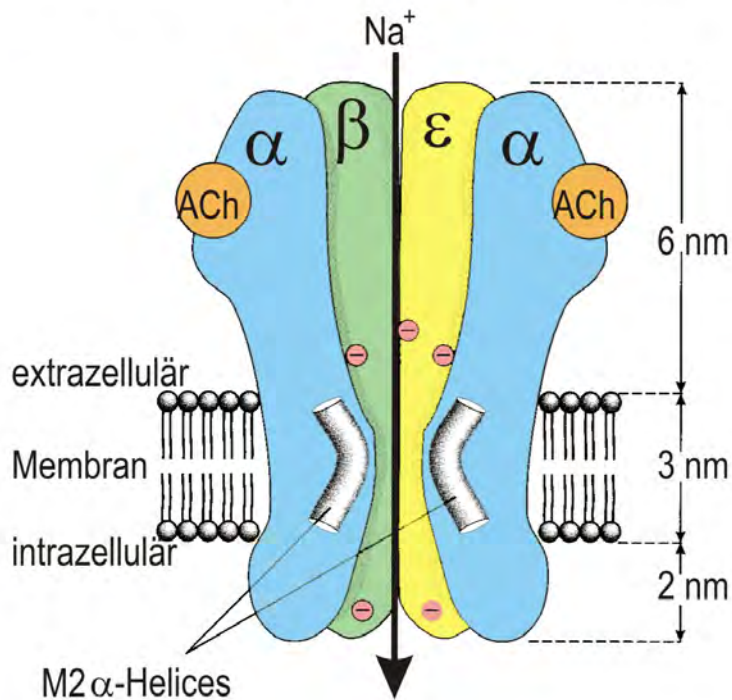


## REZEPTORENTYPEN

**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:**  $\alpha\alpha\beta\gamma\epsilon$   
 9 $\alpha$  **Neuronal:** sehr viele  
 4 $\beta$  Subtypen aus  $\alpha/\beta$   
 $\gamma, \delta, \epsilon$

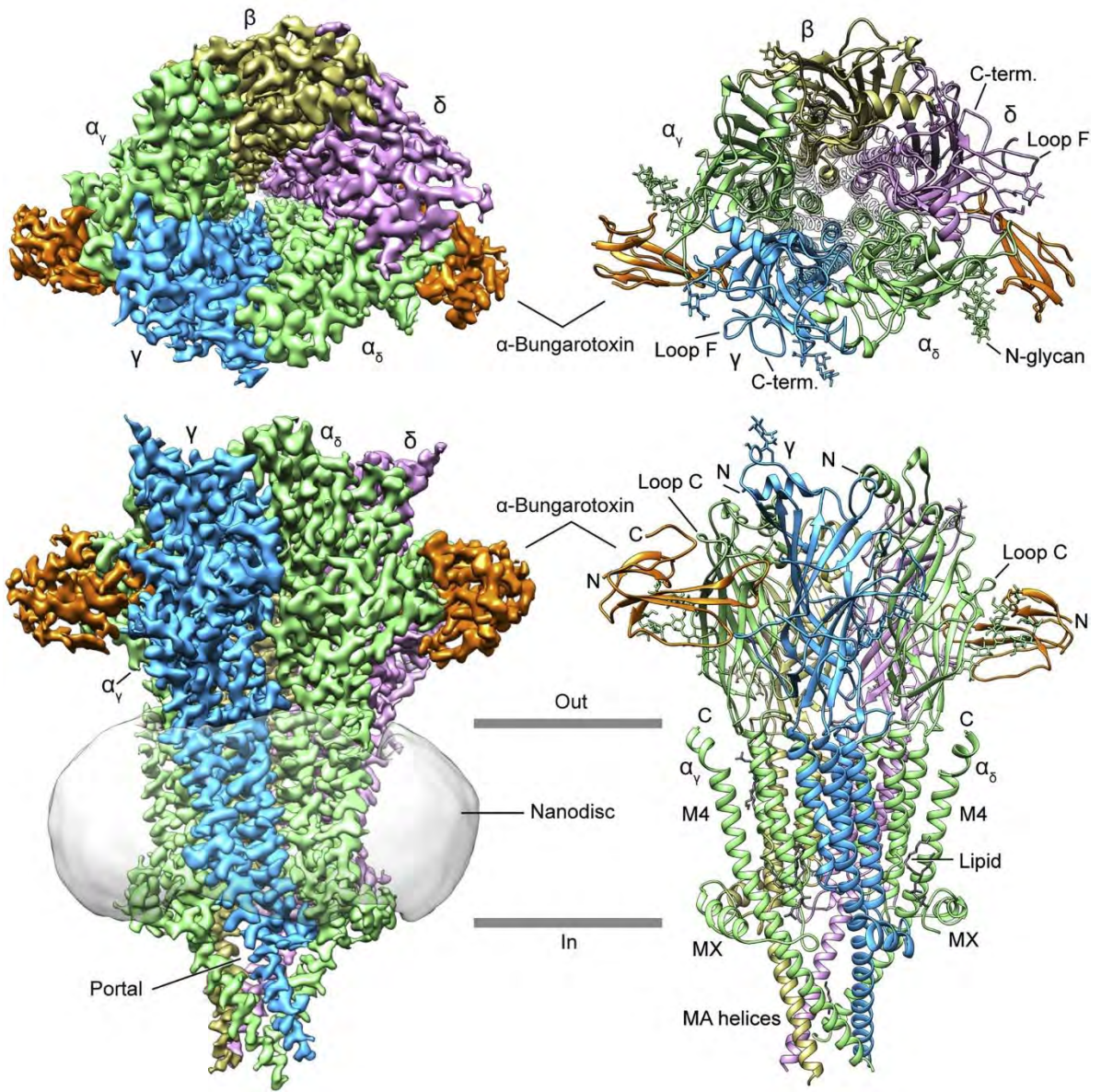
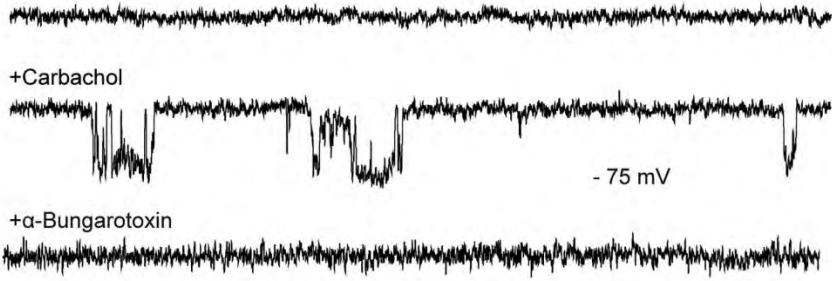
Zur gleichen Klasse zählen:

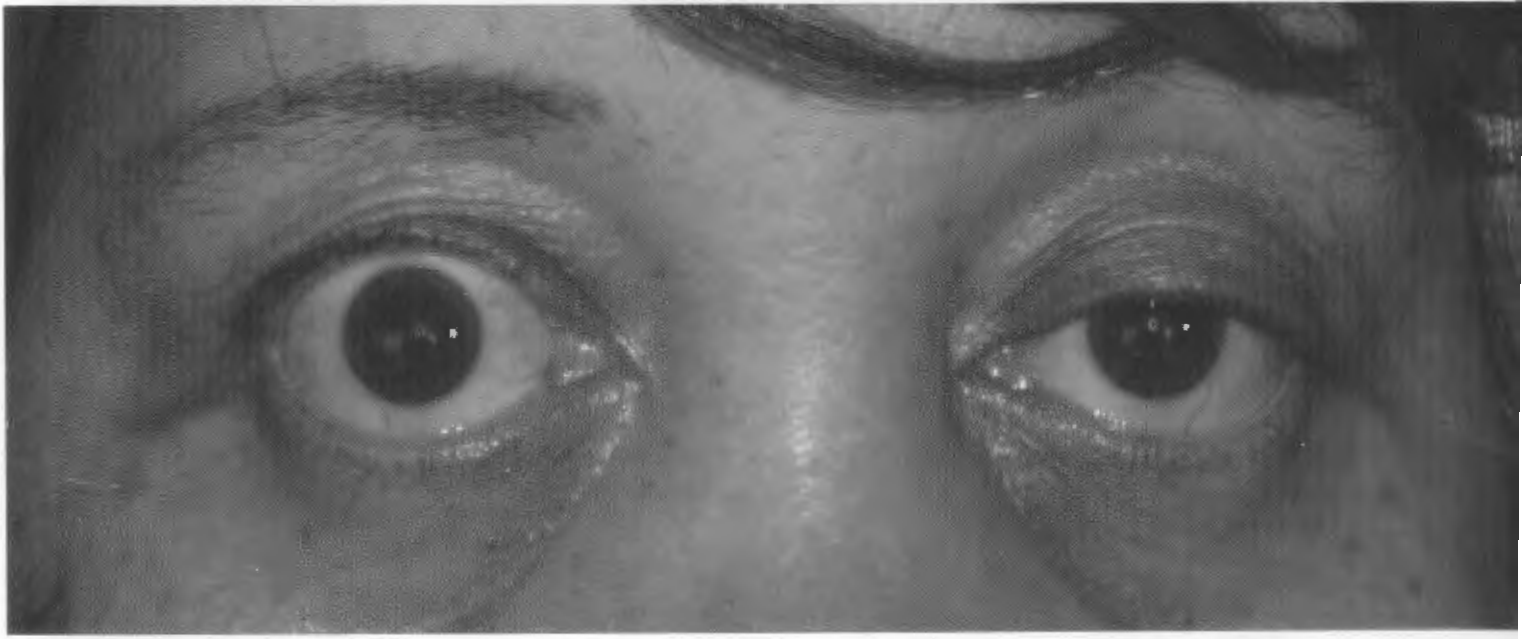
5HT<sub>3</sub>-Kanal  
 GABA<sub>A</sub>  
 GABA<sub>C</sub>  
 Glycin-Rezeptor





Bungarus multicinctus

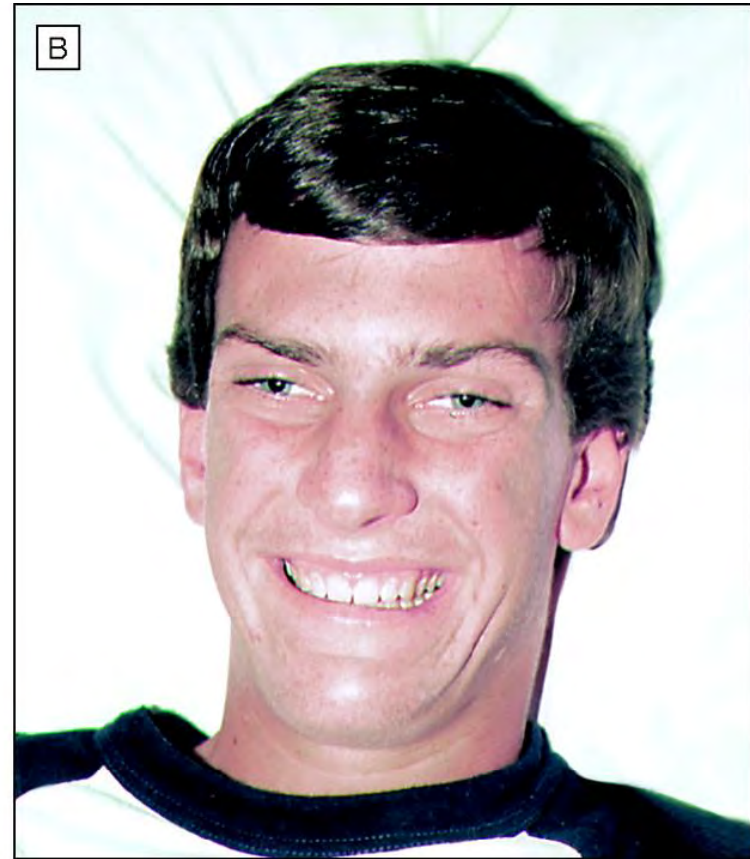
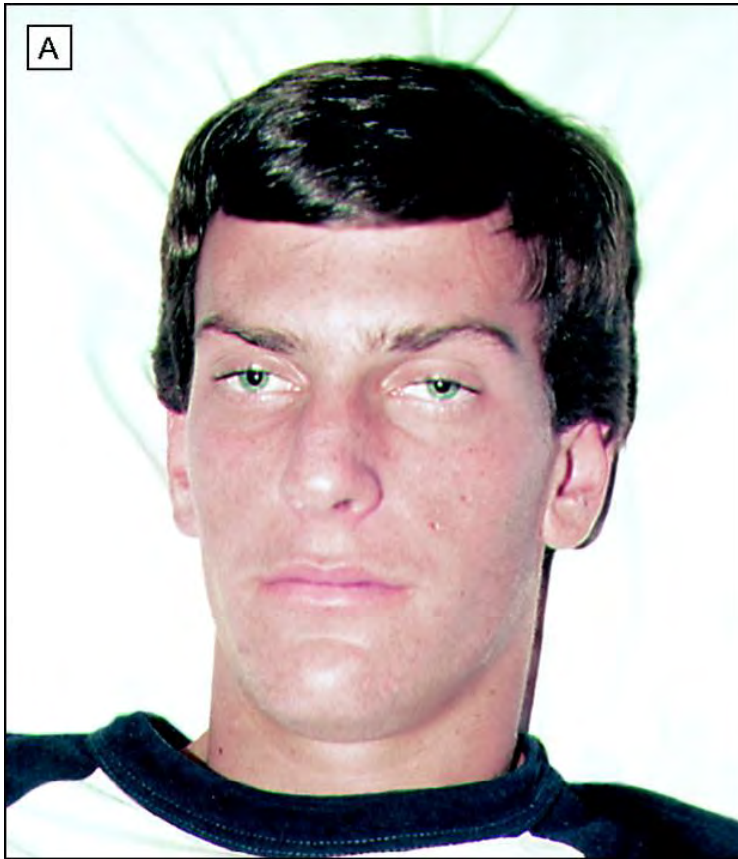




## **Myasthenia Gravis:**

Inhibitorische Autoantikörper gegen muskulären nAChR

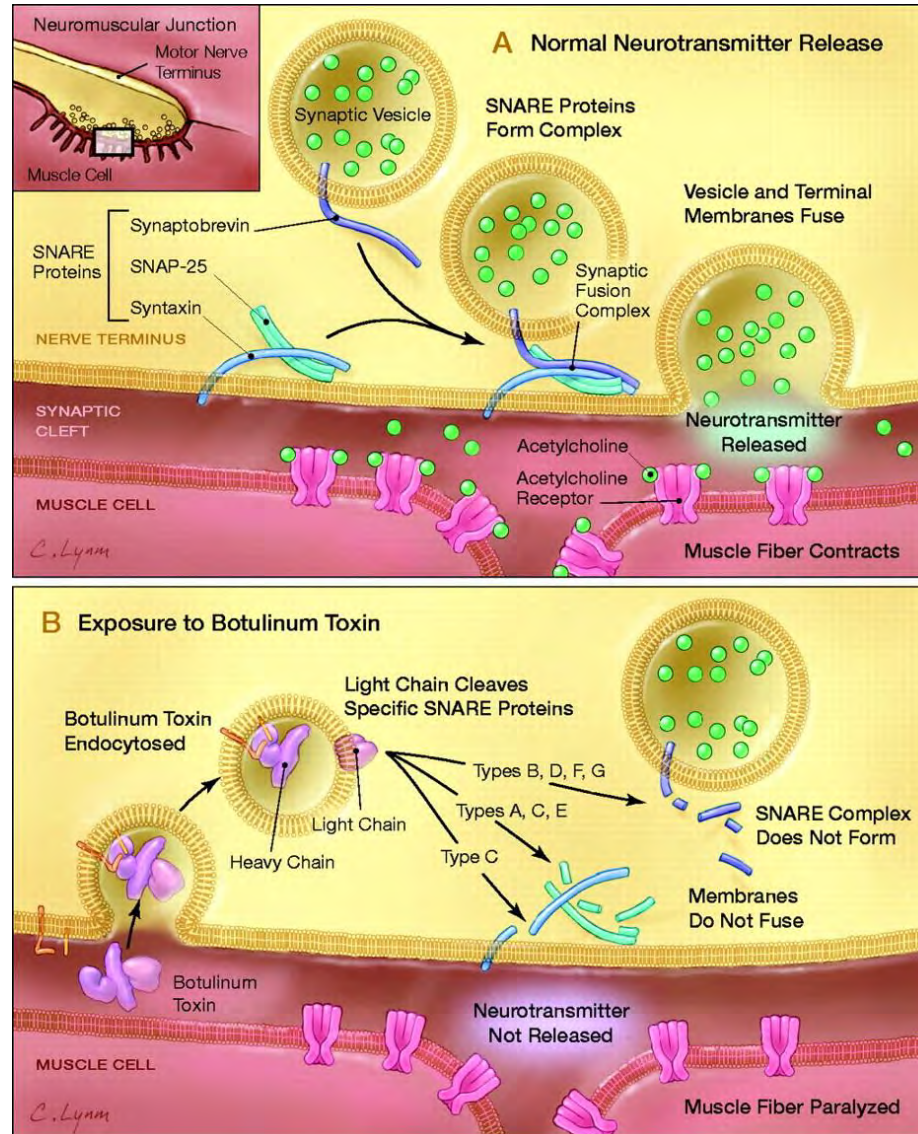
## Seventeen-Year-Old Patient With Mild Botulism



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



# Mechanism of Action of Botulinum Toxin



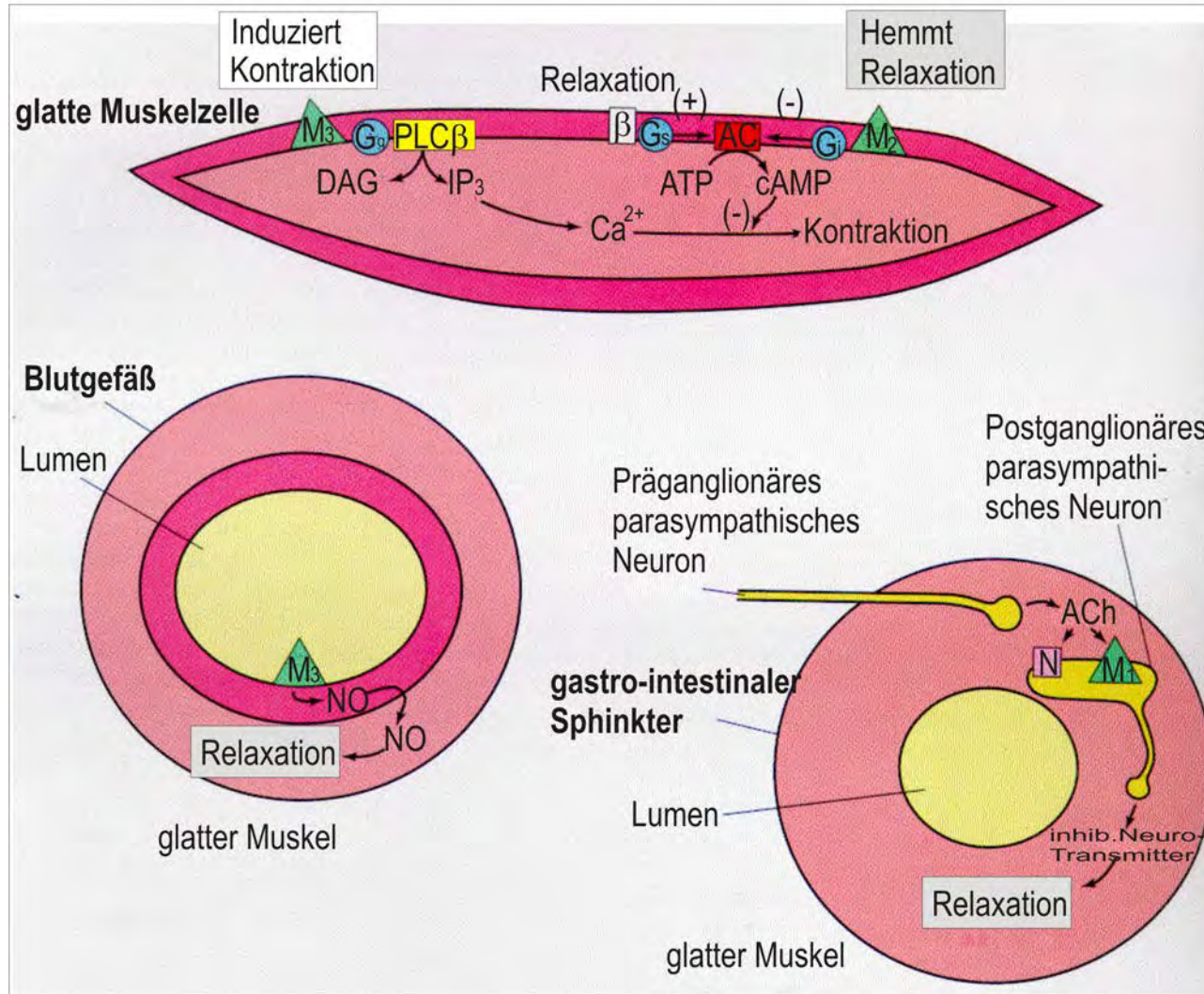
Arnon, S. S. et al. JAMA 2001;285:1059-1070.



## Indikationen für Botulinumtoxin A

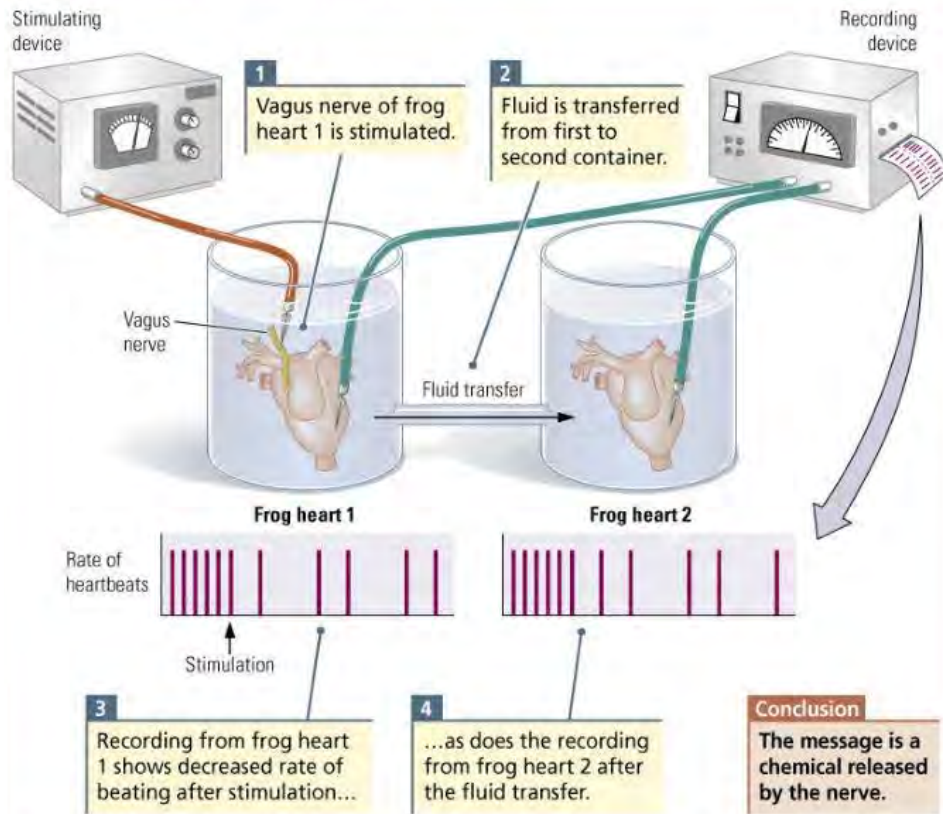
- Dystonien (z.B. zervikal, pharyngeal,...)
- Periphere Dyskinesie (z.B. Spasmus hemifacialis)
- Spastik (z.B. nach Schlaganfall)
- Chronische Migräne
- Tremor
- Vermehrte Tränensekretion, Hyperhidrose
- Kosmetische Anwendungen
- -----

# 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>



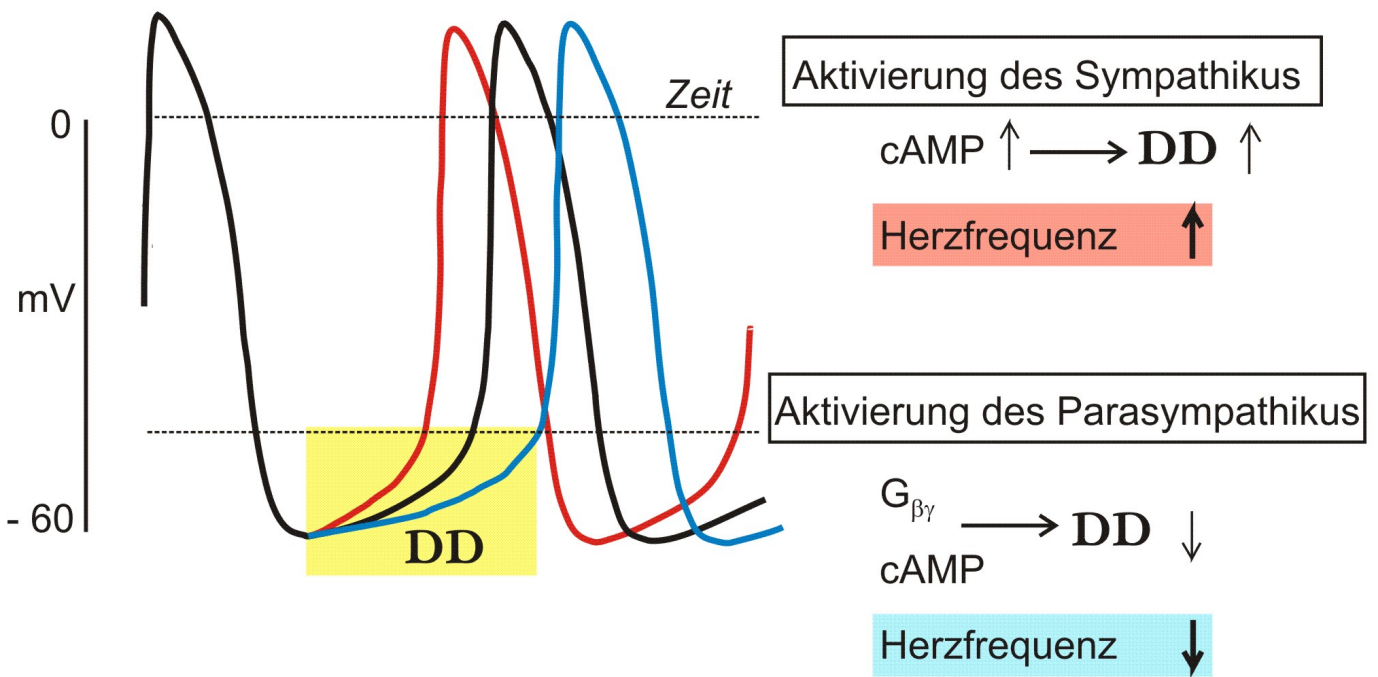
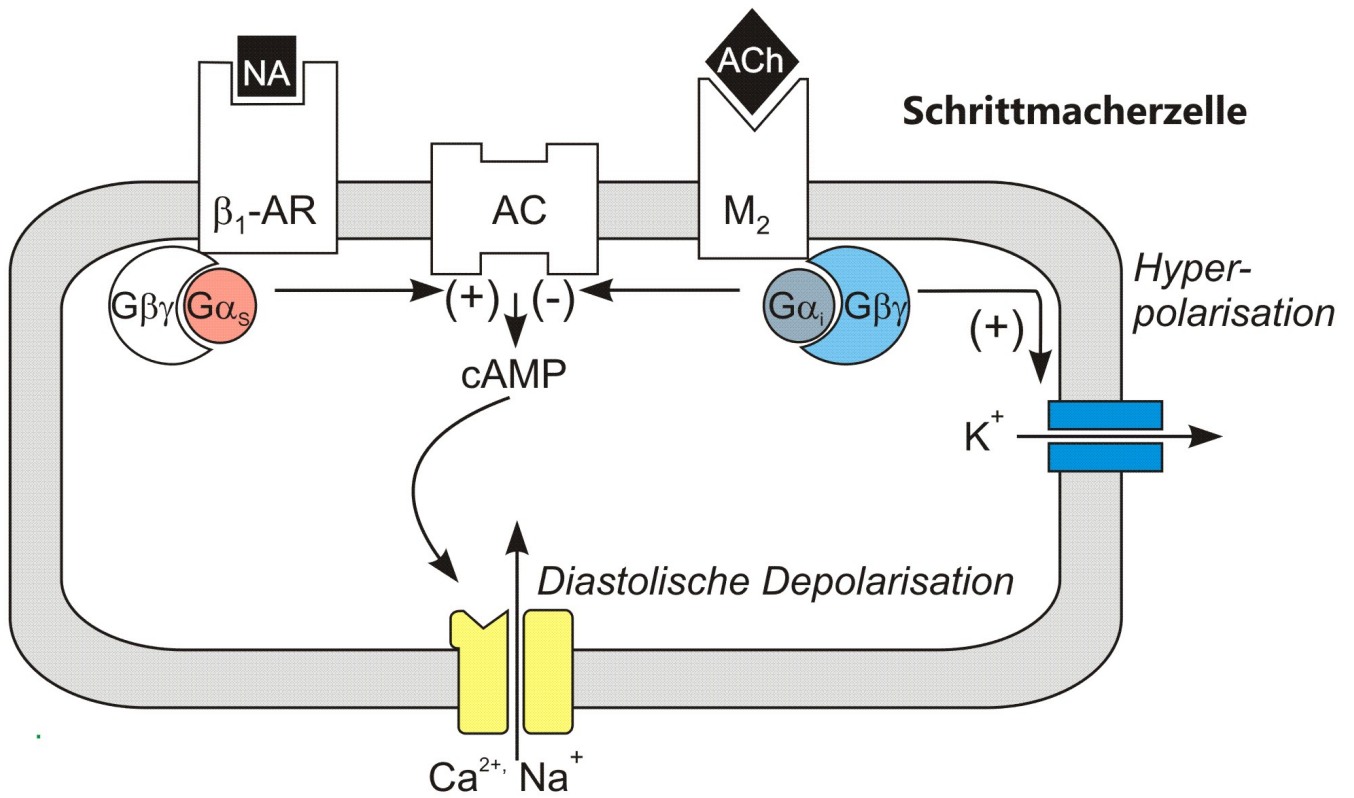
A drug is a substance which, if injected into a rabbit, produces a paper.

— *Otto Loewi* —

AZ QUOTES

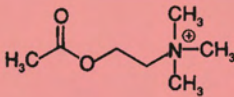
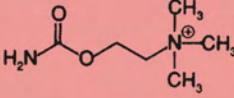
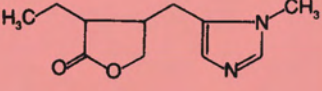


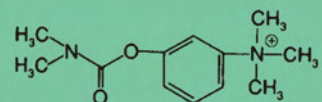
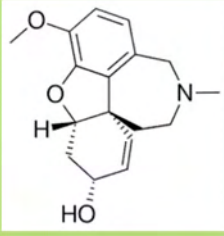
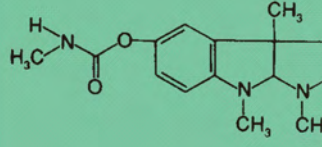
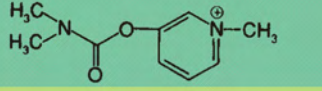
# Regulation der Herzfrequenz durch Sympathikus und Parasympathikus

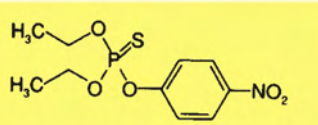
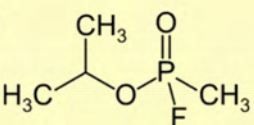
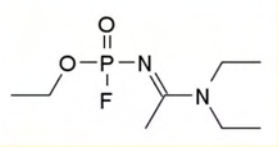


## **Am Parasympathikus angreifende Pharmaka**

- 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

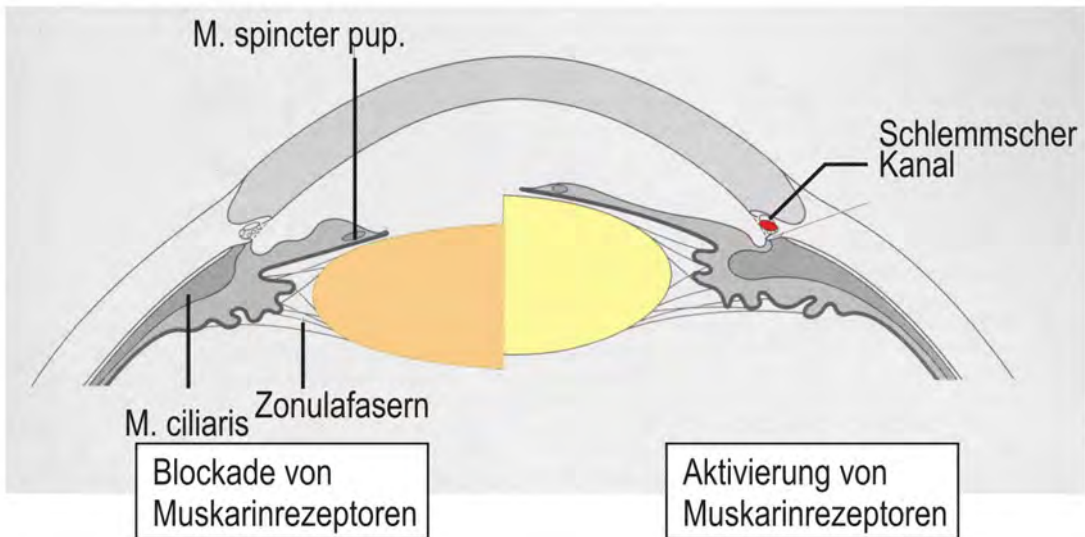
*Notfall:* rasche medikamentöse Senkung des intraokularen Druckes

- Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid)

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

- Pilocarpin als Augentropfen



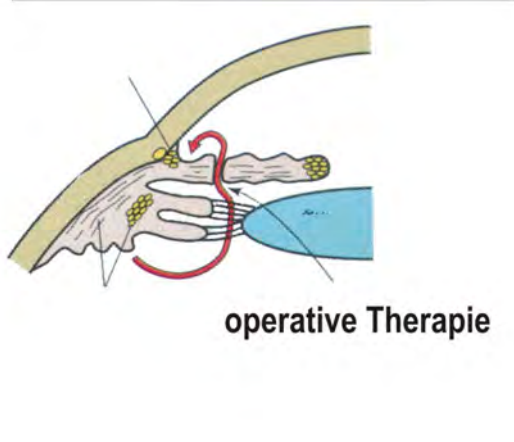
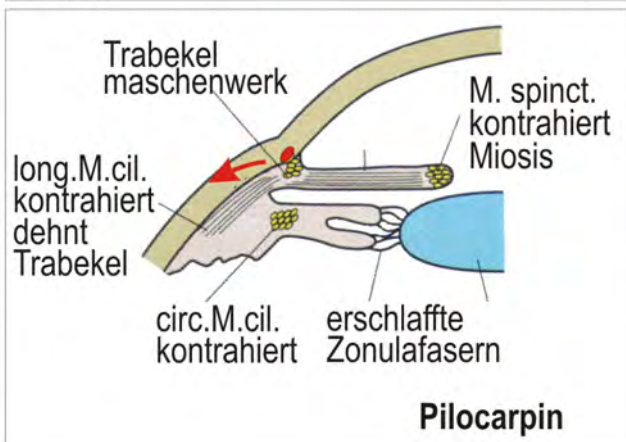
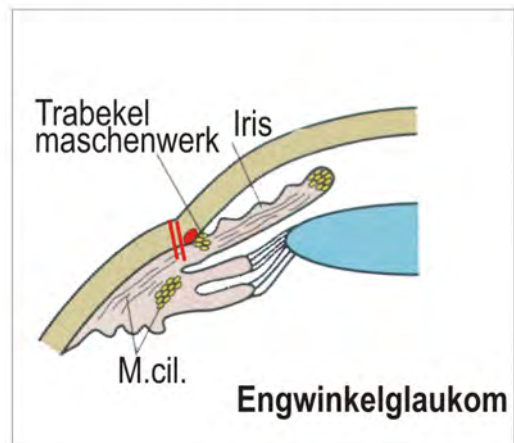
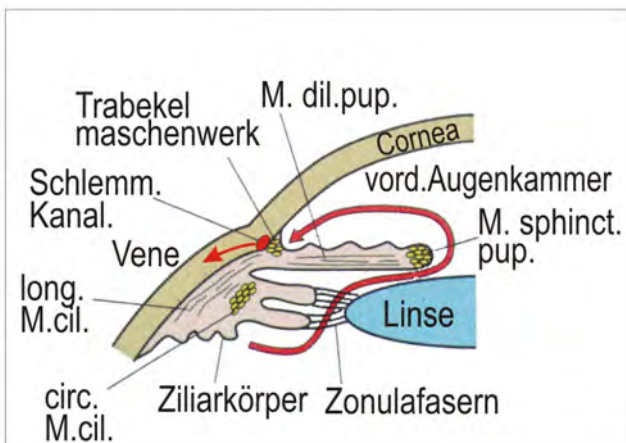


Erschlaffung d. M. spincter pup.  
Vergrößerung der Pupille (Mydriasis)

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

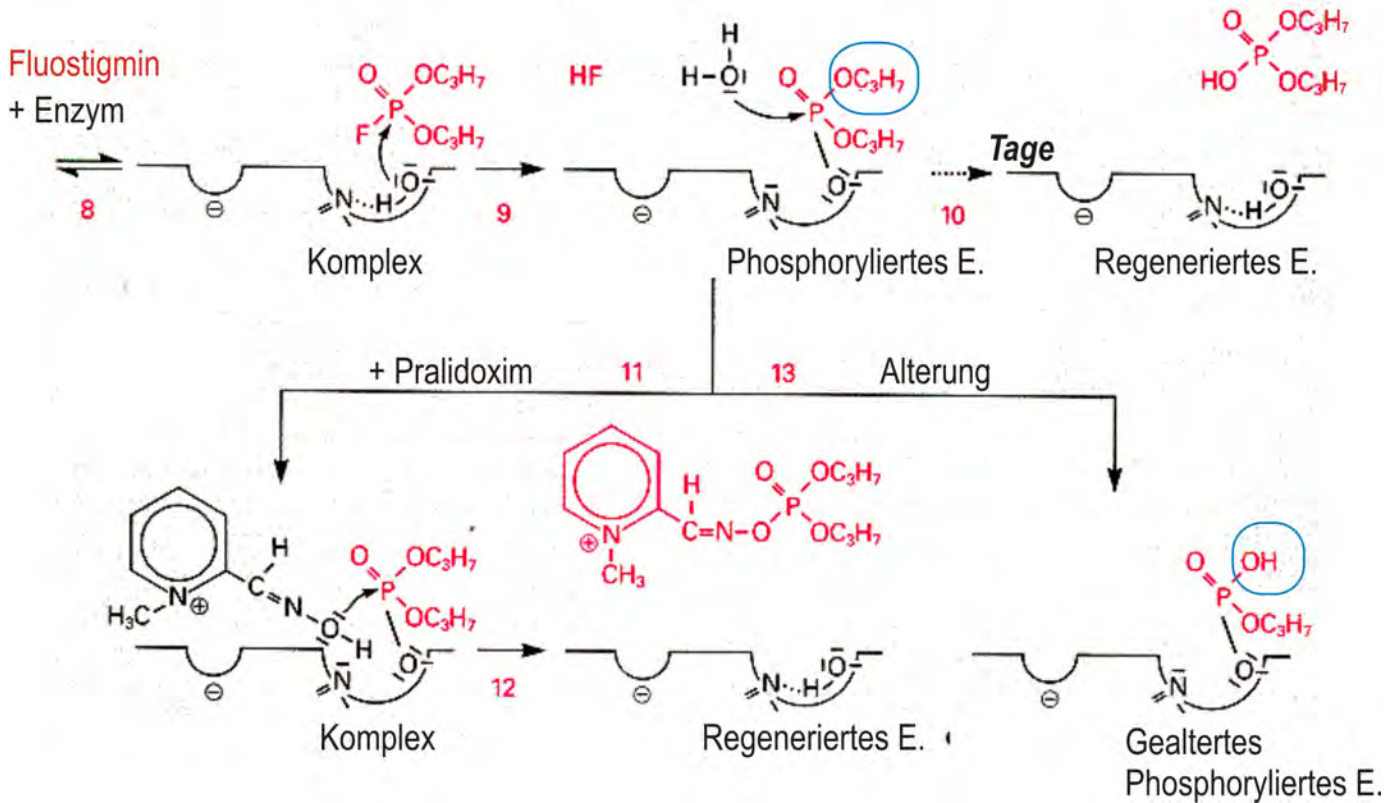
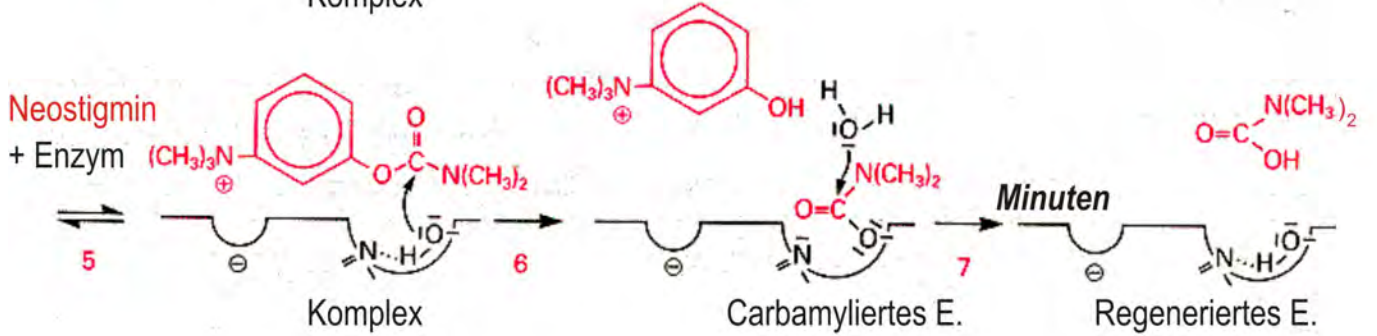
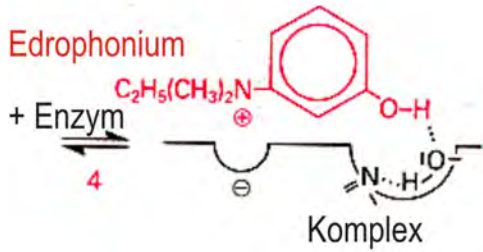
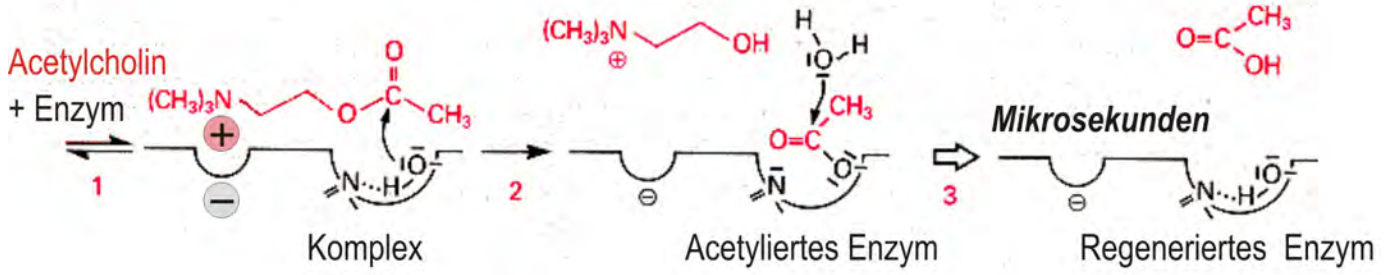
- erhöhte cholinerge Transmission (vor allem M-Rezeptoren)
- Verwirrtheit, psychische Veränderungen, Bewußtseinsstörungen
- Atemlähmung

### **Therapie bei Vergiftung mit Organophosphaten**

- ◆ Aktivkohle
- ◆ Atropin
- ◆ Oximtherapie

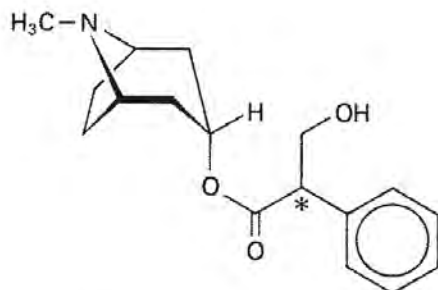
### **Therapeutische Verwendung von AChE-Hemmstoffen**

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

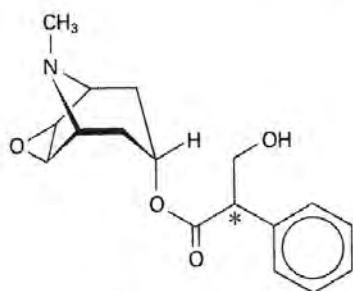




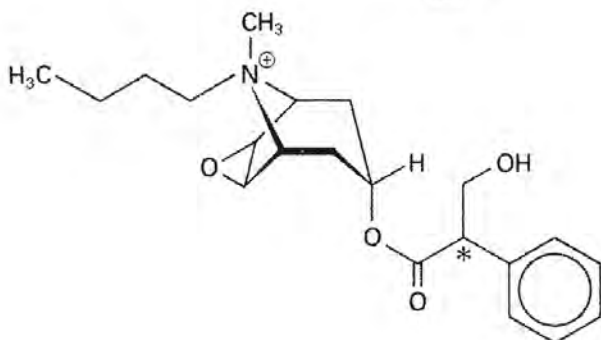
# mACh-Rezeptor-Antagonisten



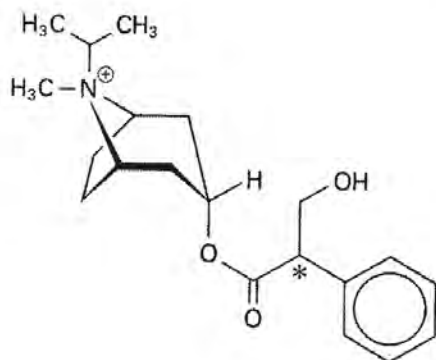
Atropin



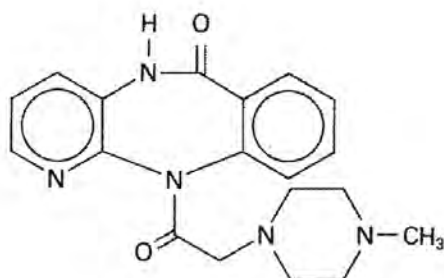
Scopolamin



Butylscopolamin



Ipratropium



Pirenzepin

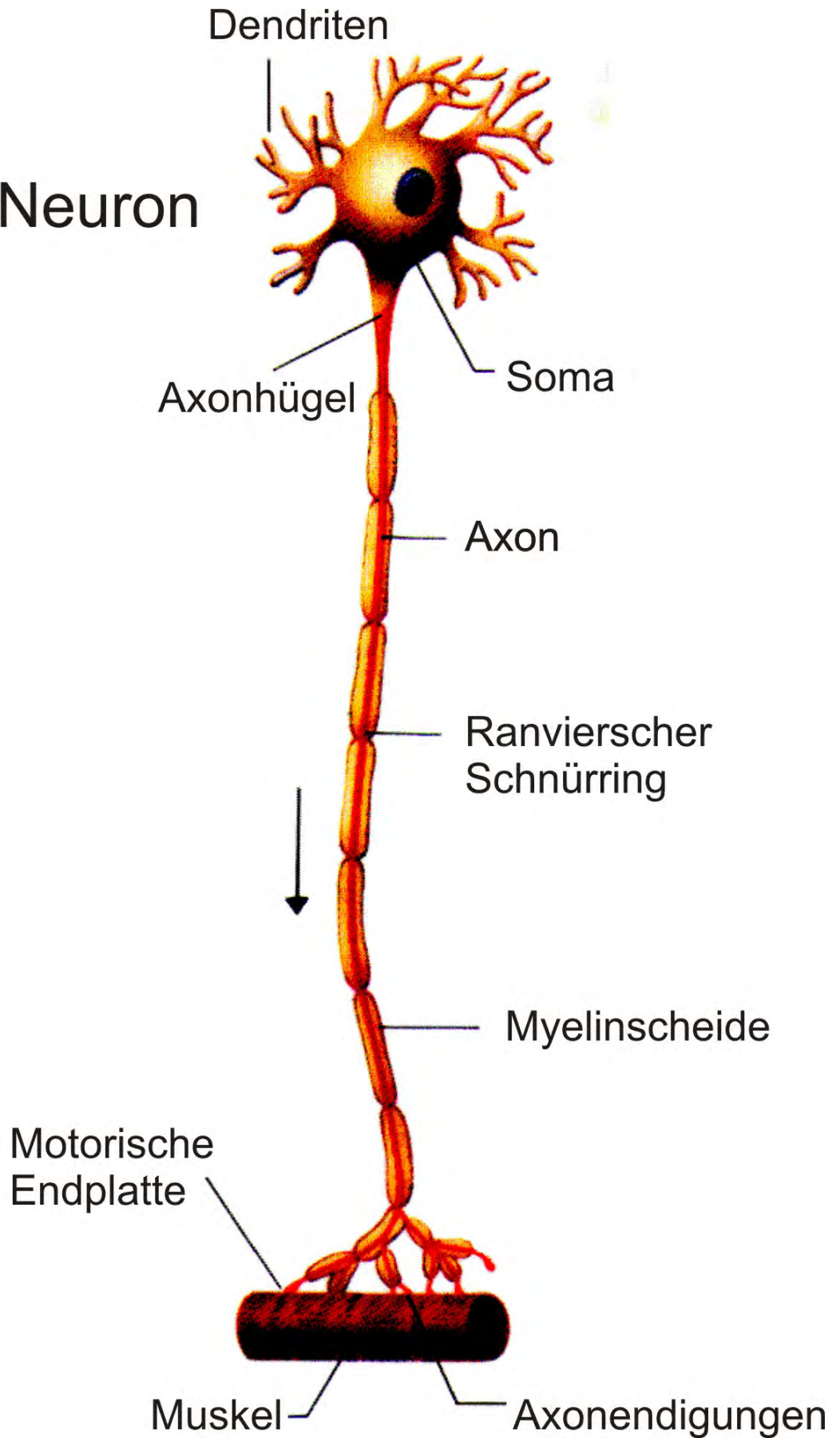
## Wirkungen von Atropin („anticholinerge Wirkungen“)

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

## Klinische Verwendung von mAChR-Antagonisten

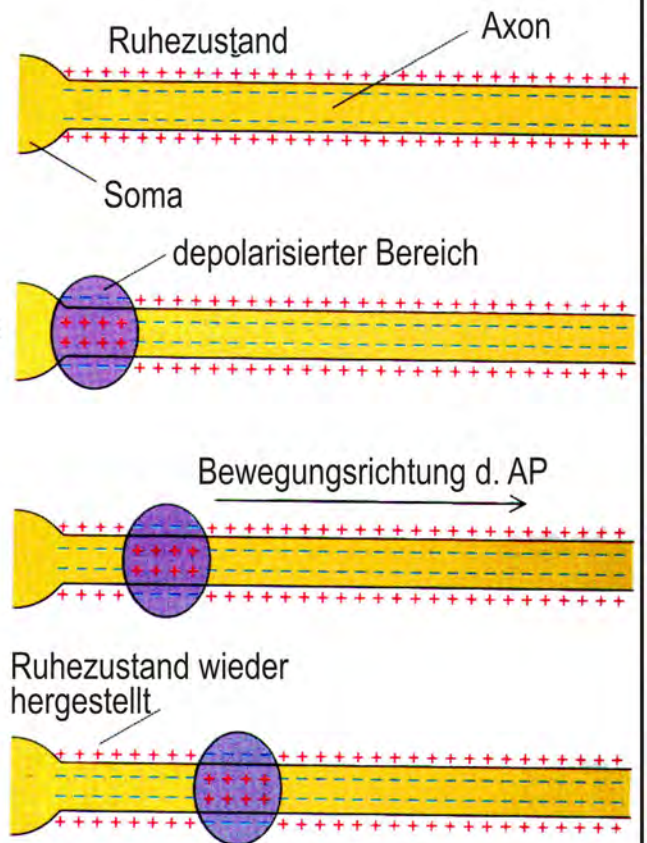
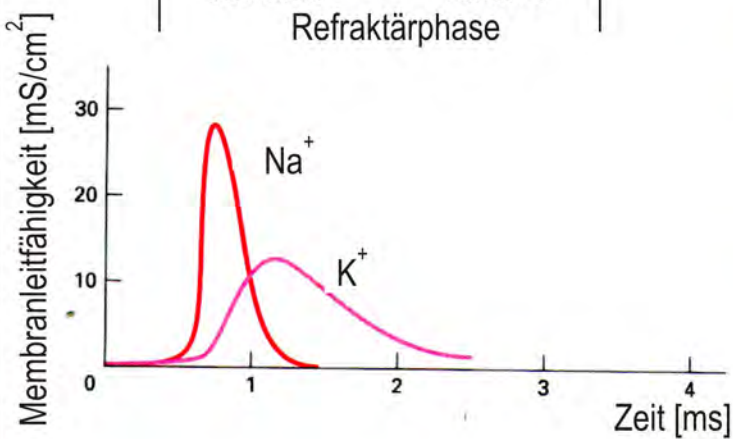
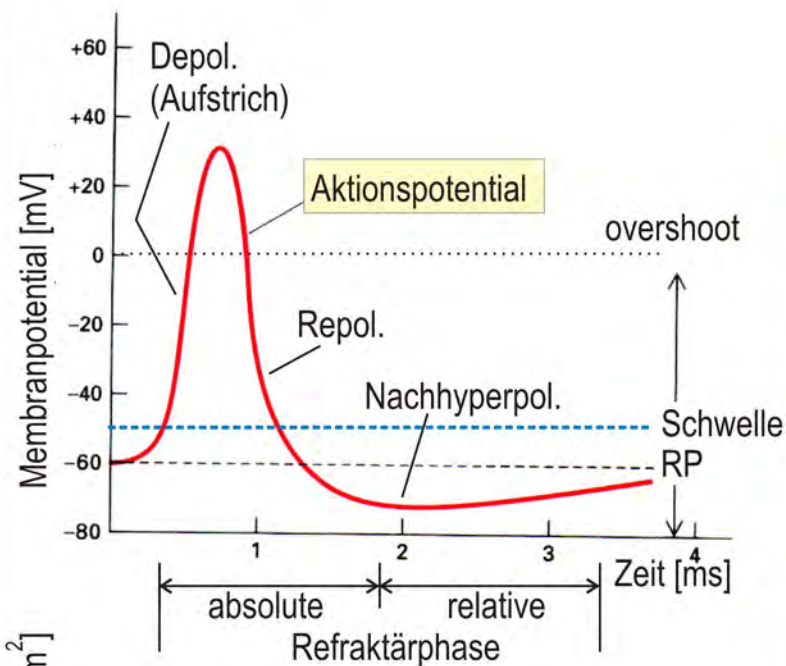
Organ/Bereich	Anwendung
<b>Herz/Kreislauf</b>	<i>Sinusbradykardie: Ipratropium i.v</i>
<b>Auge</b>	<i>Mydriatika zur diagnostischen Spiegelung des Augenhintergrunds: Atropin, Tropicamid</i>
<b>ZNS</b>	<i>Kinetose: Scopolamin M. Parkinson: Biperiden</i>
<b>Atemwege</b>	<i>Asthmathherapie: Ipratropium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

# Motor-Neuron





# Entstehung und Fortleitung des Aktionspotentials



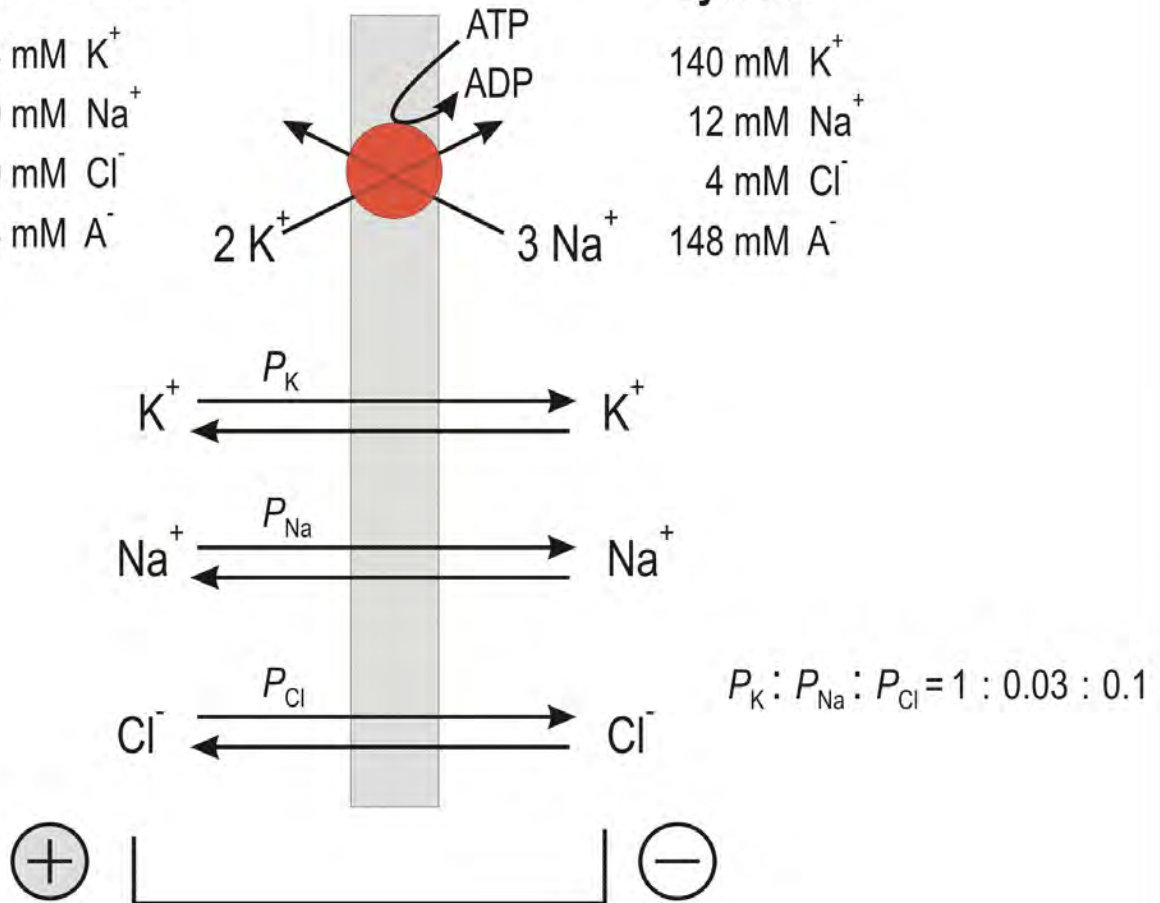
# Das Ruhepotential der Zelle

## 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  $A^-$



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

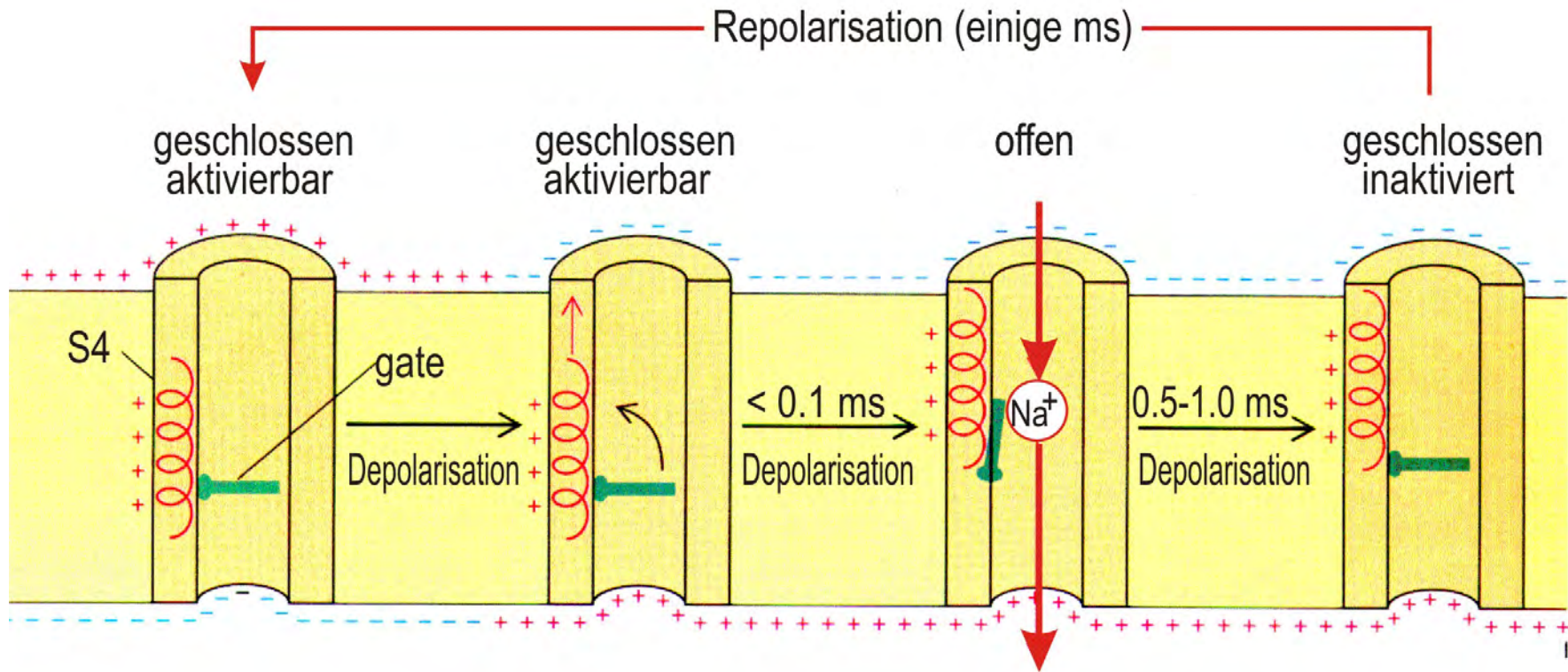
$$\text{für } K^+ \quad E = 61 \lg \frac{4}{140} = -94 \text{ mV}$$

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

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

Ruhepotential der Zelle: -60 mV bis -90 mV  
 Kaliumdiffusionspotential

# Vereinfachtes Schema der Zustände des Natriumkanals





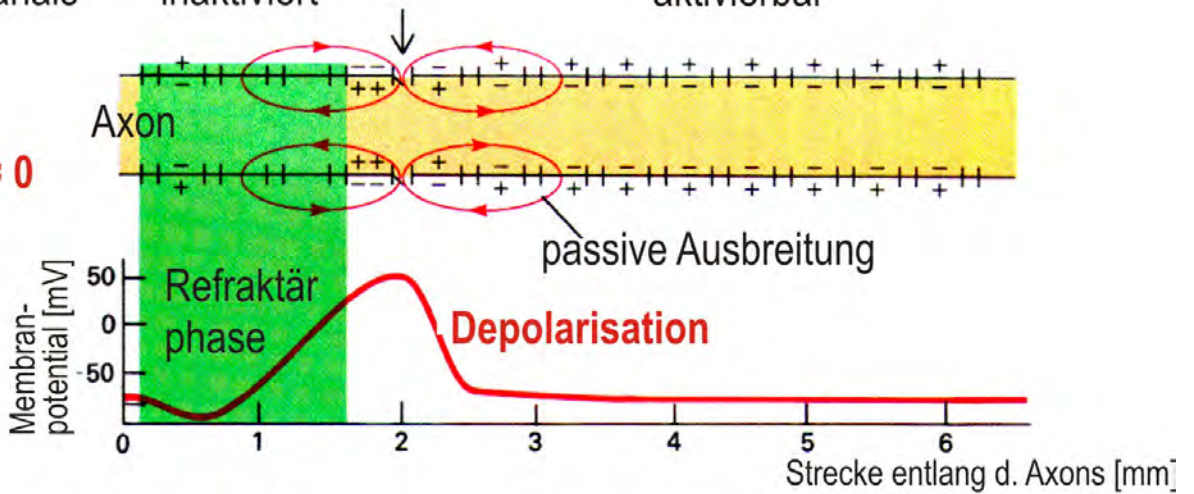
Zustand des Na<sup>+</sup>-Kanals

geschlossen inaktiviert

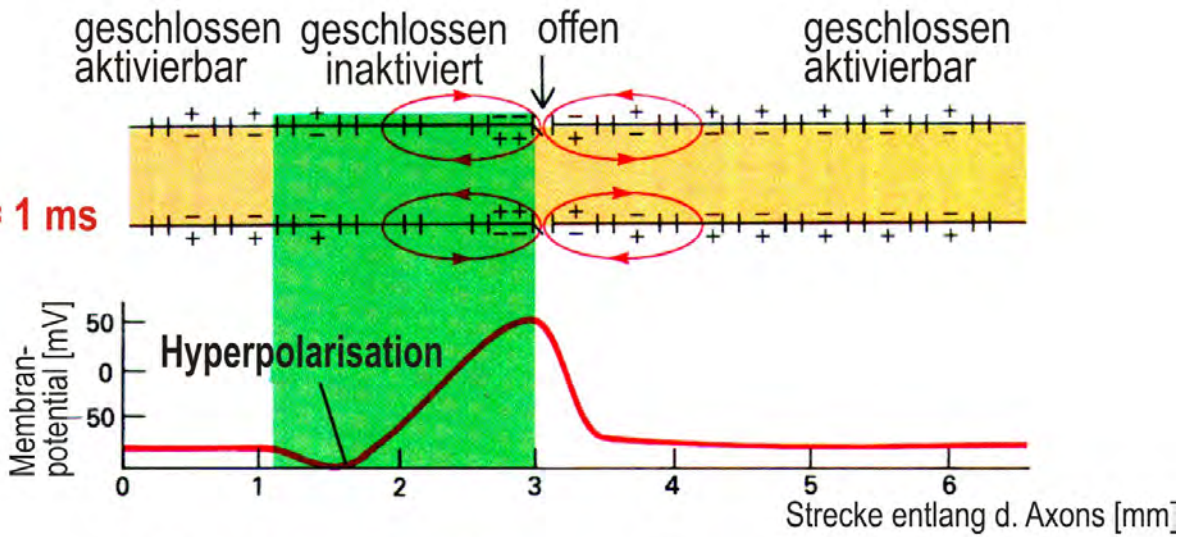
offen

geschlossen aktivierbar

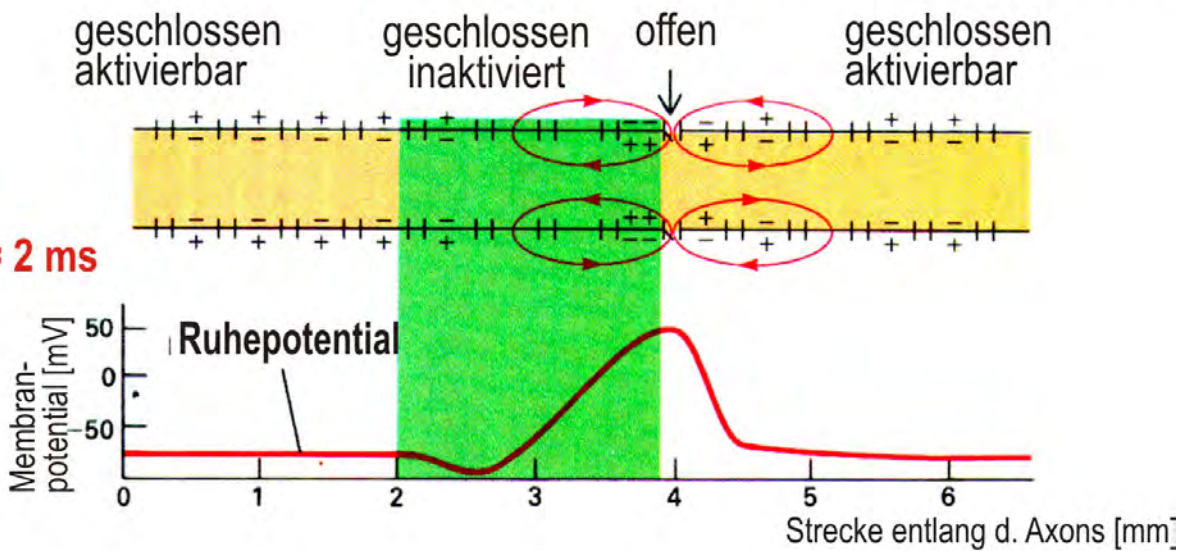
Zeit: = 0



Zeit: = 1 ms

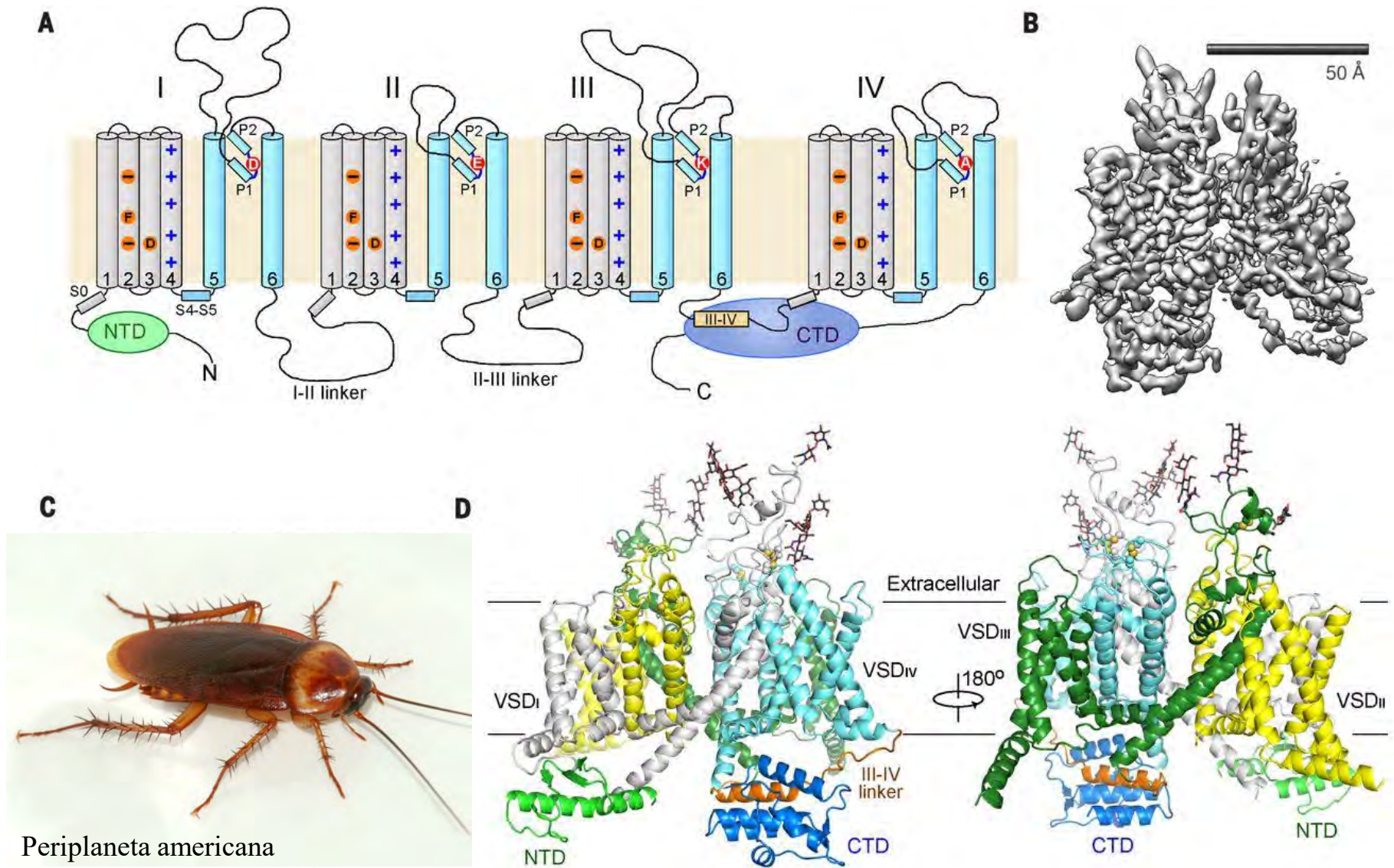


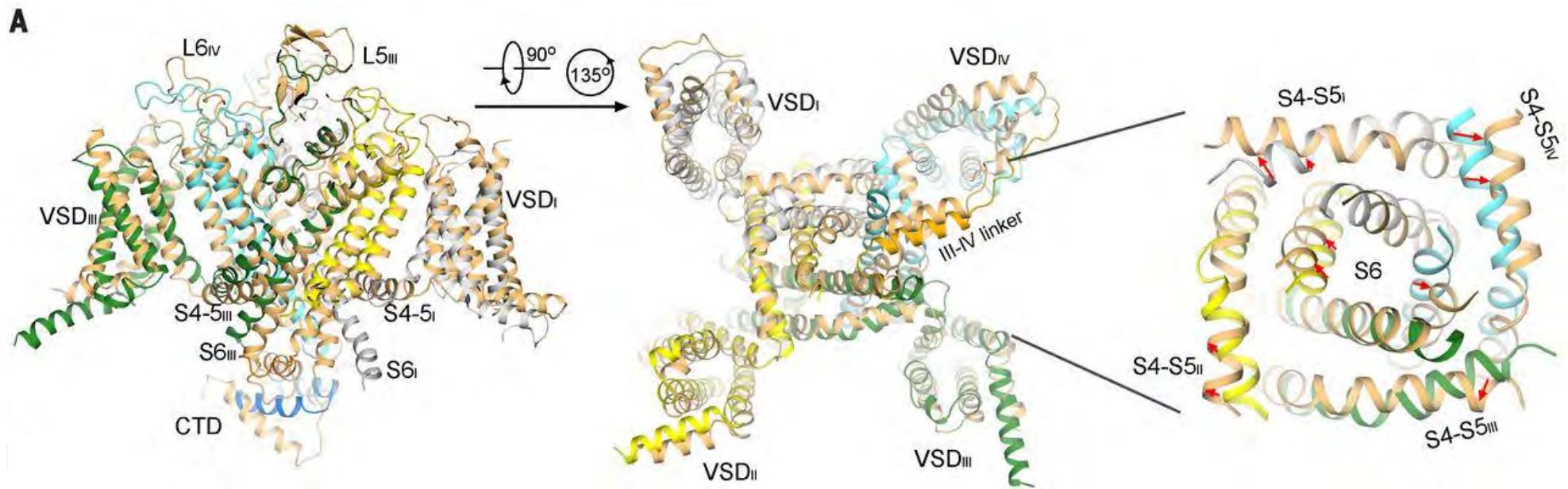
Zeit: = 2 ms



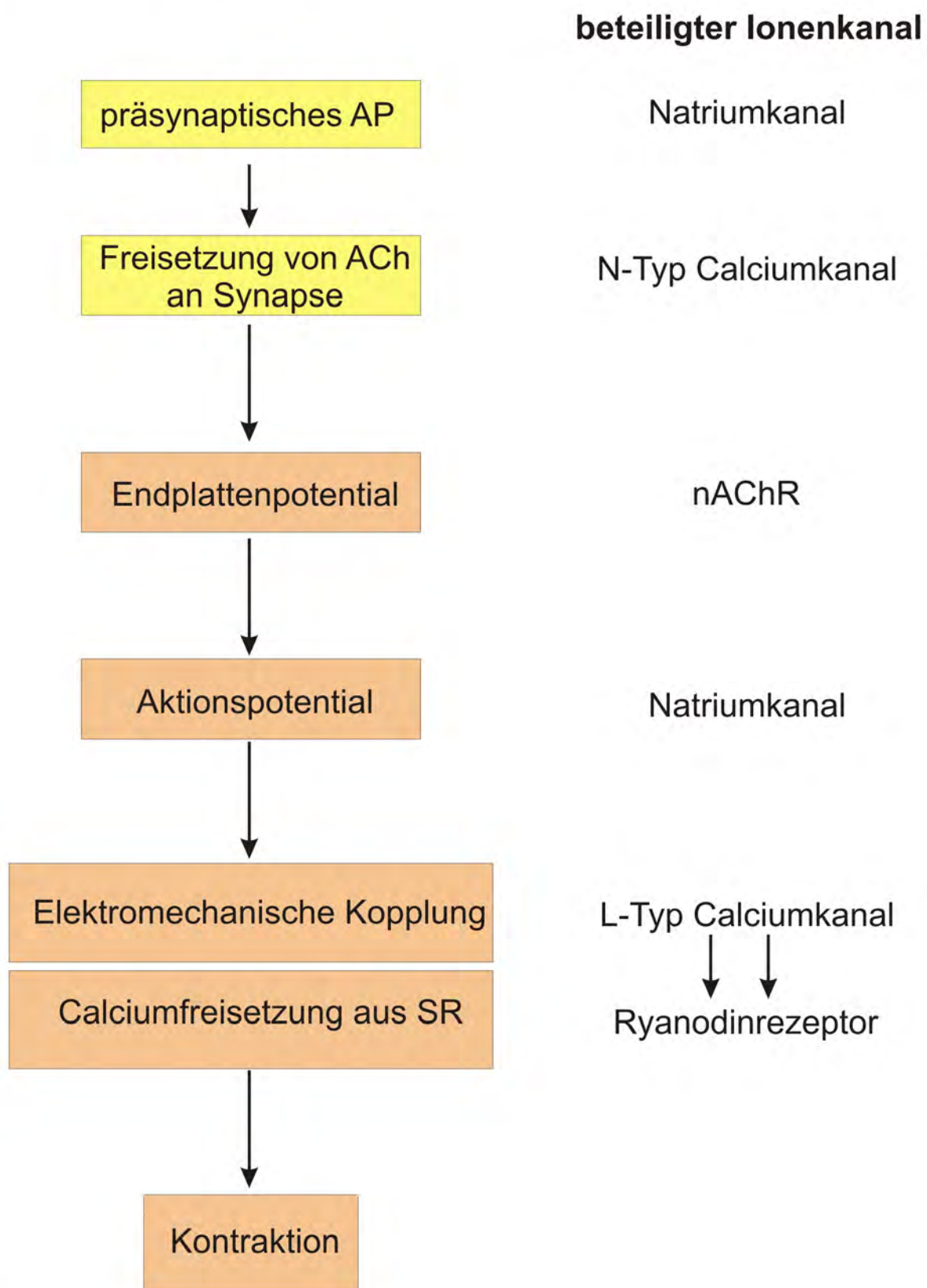


**Fig. 1 The structure of NavPaS determined using single-particle cryo-EM.**



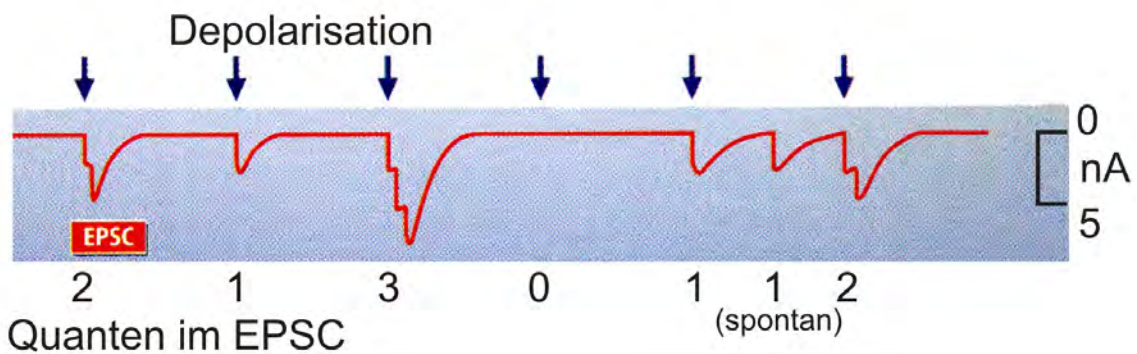
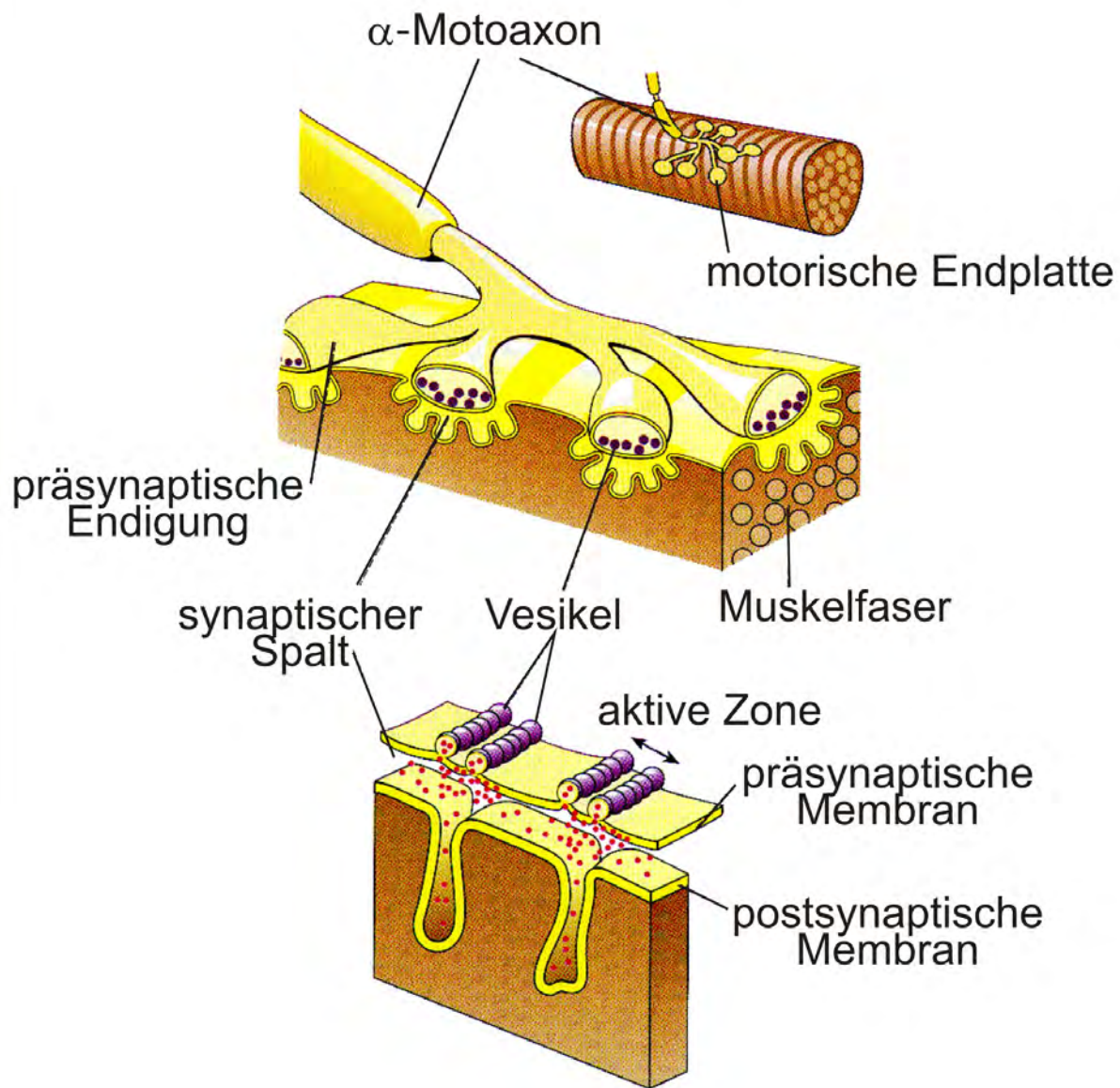


# Sequenz bei der Auslösung einer Muskelkontraktion



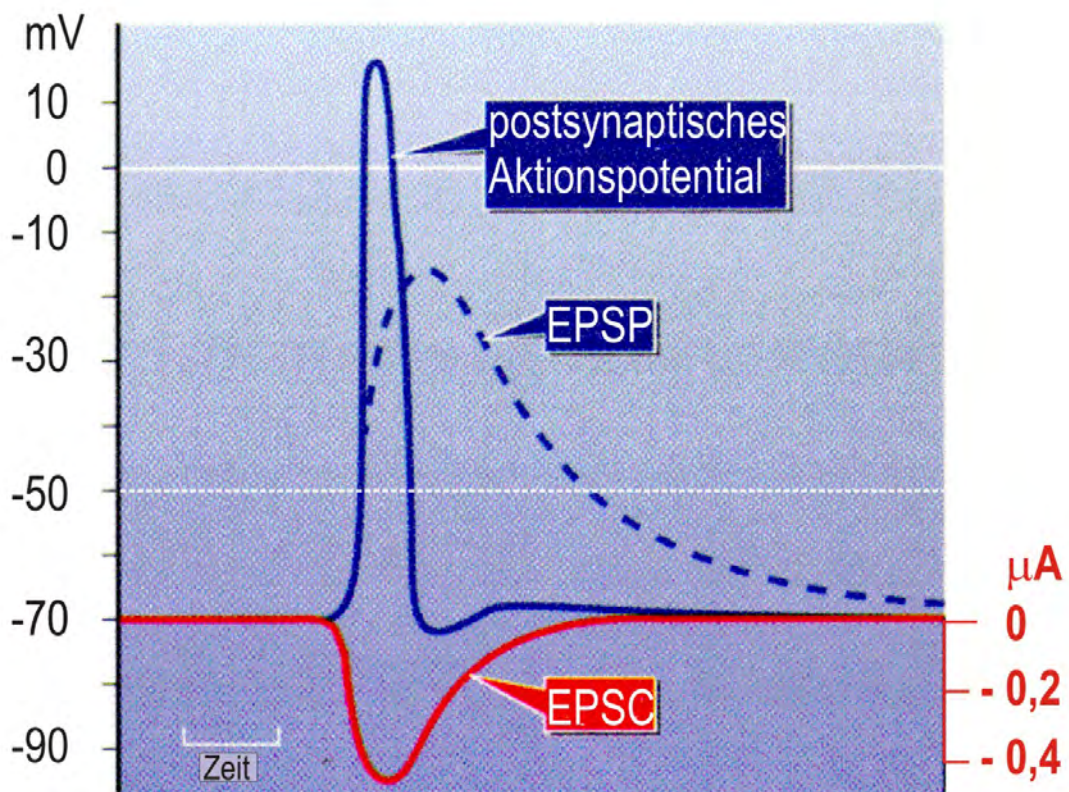
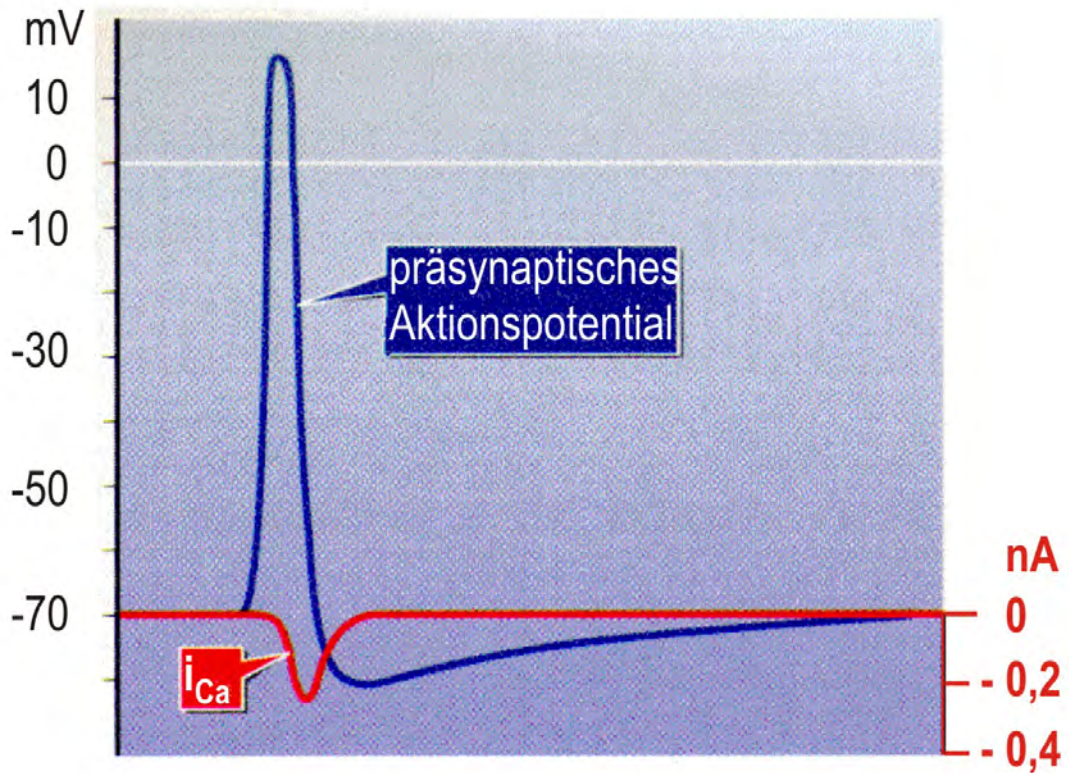


# Die Motorische Endplatte



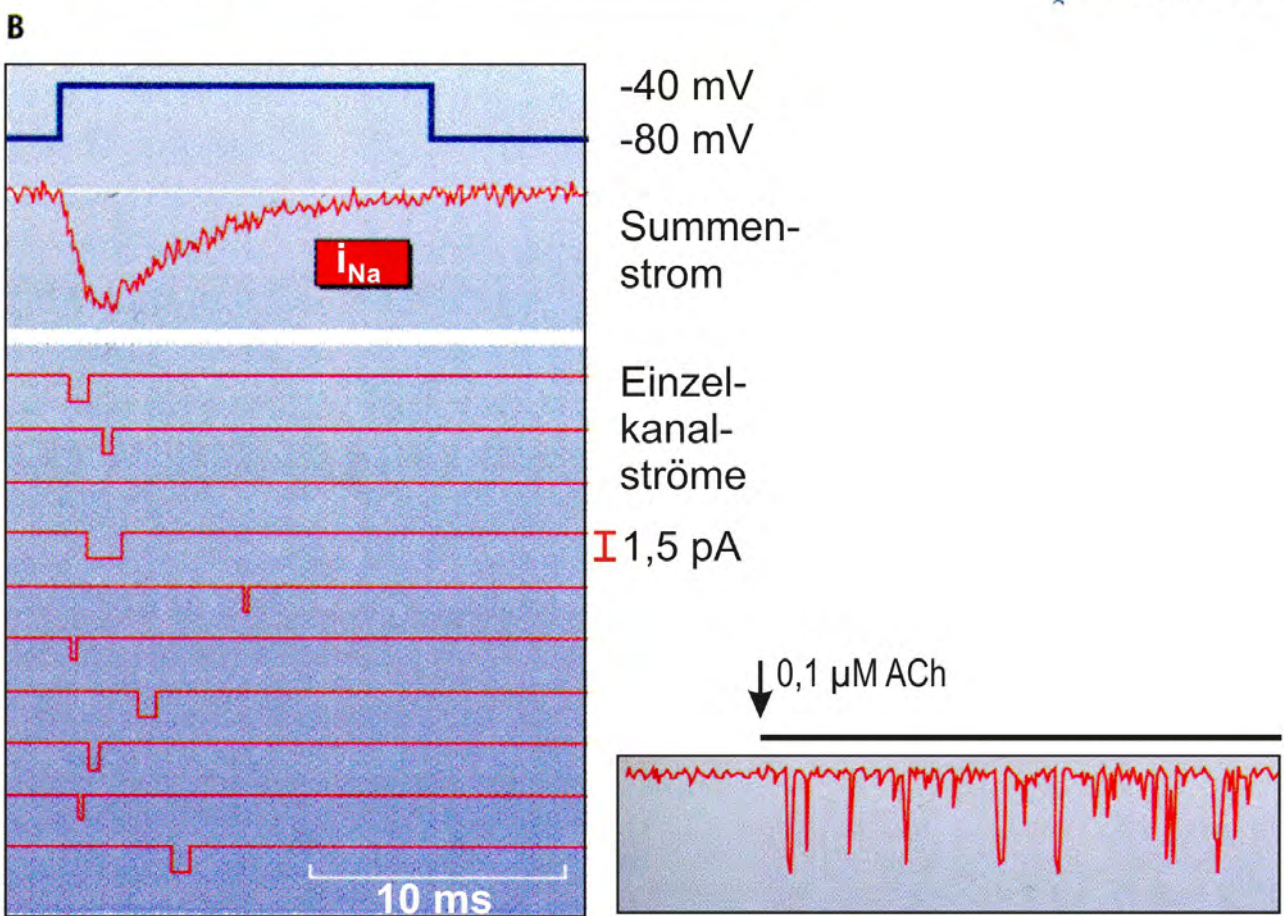
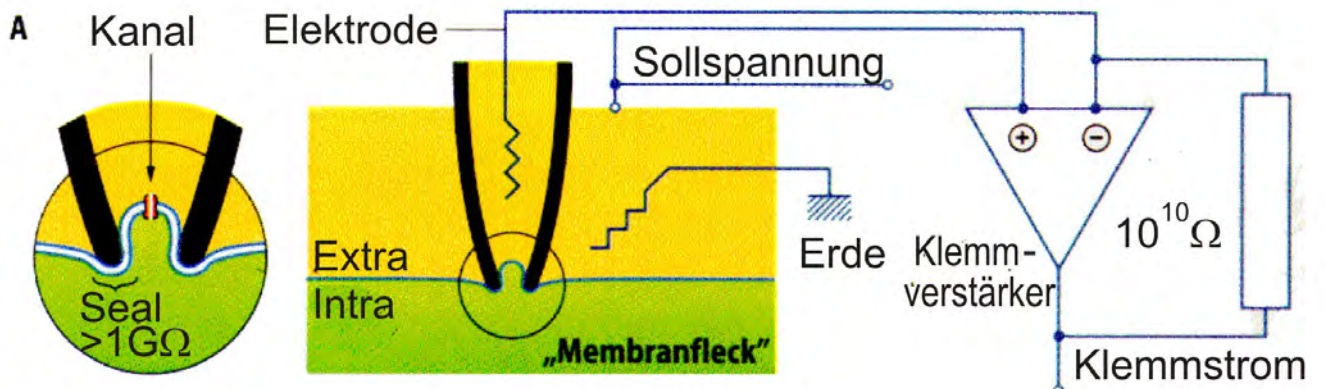


# Die Synaptische Erregungsübertragung





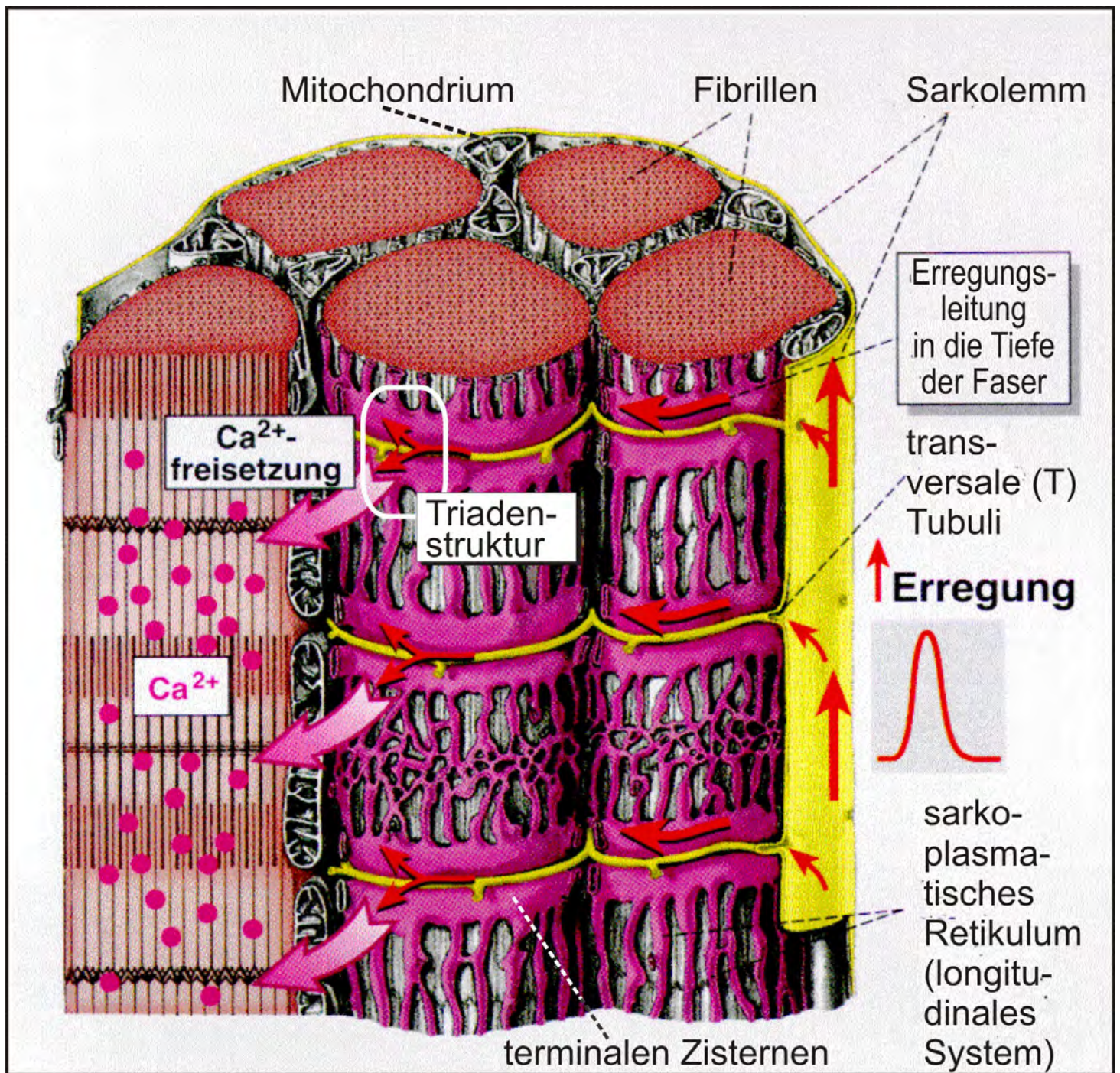
# Messung von Ionenströmen mit der Patch-Clamp Technik



spannungsabhängiger Natriumkanal

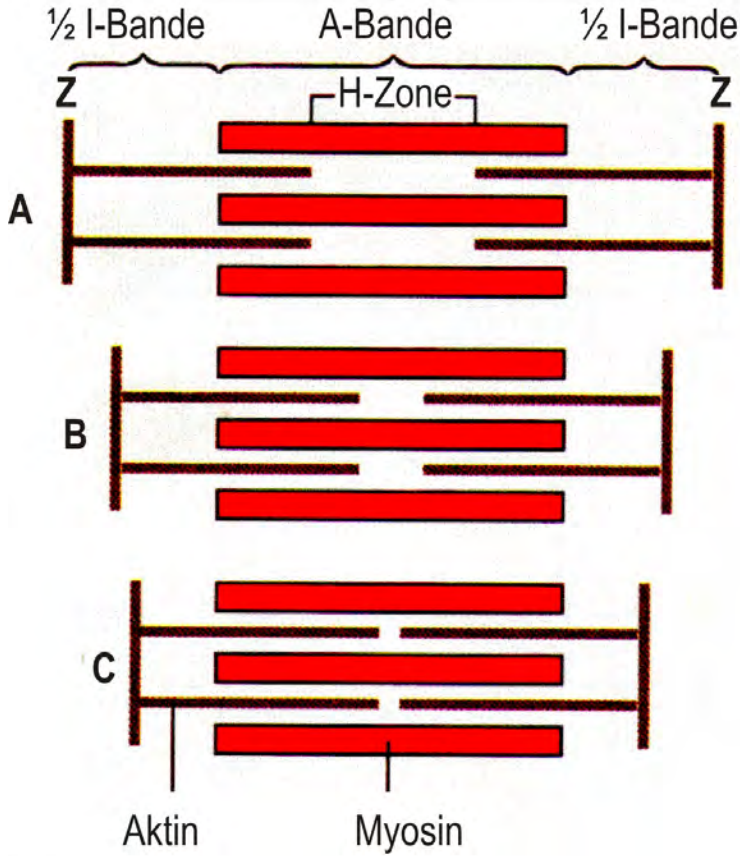
nAChR



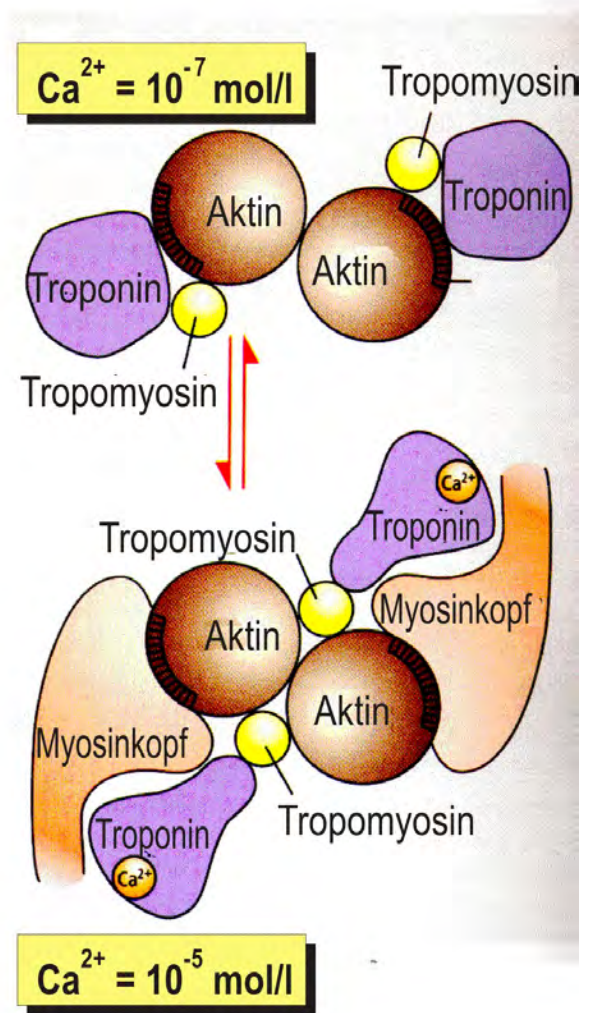




# Triggerfunktion von $\text{Ca}^{2+}$ bei der Muskelkontraktion



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





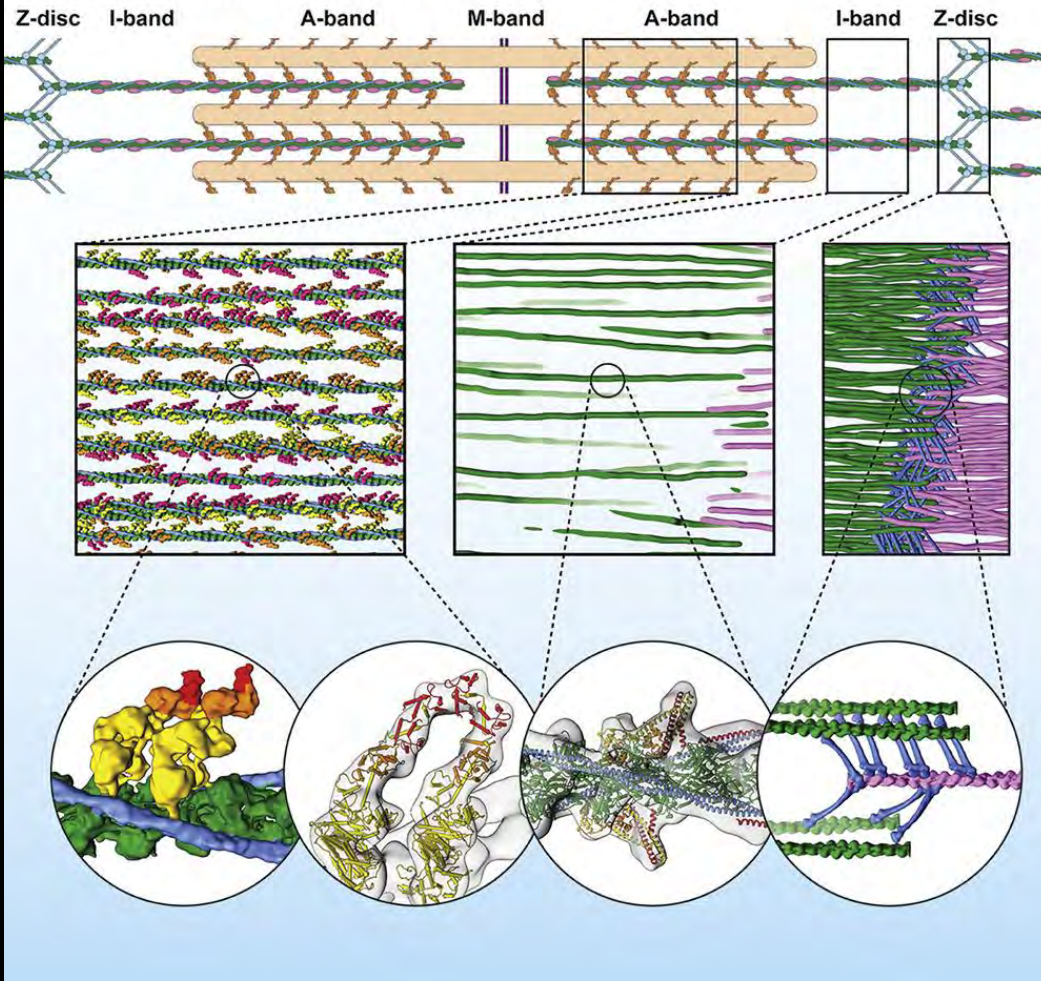
# *The molecular basis for sarcomere organization in vertebrate skeletal muscle*

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

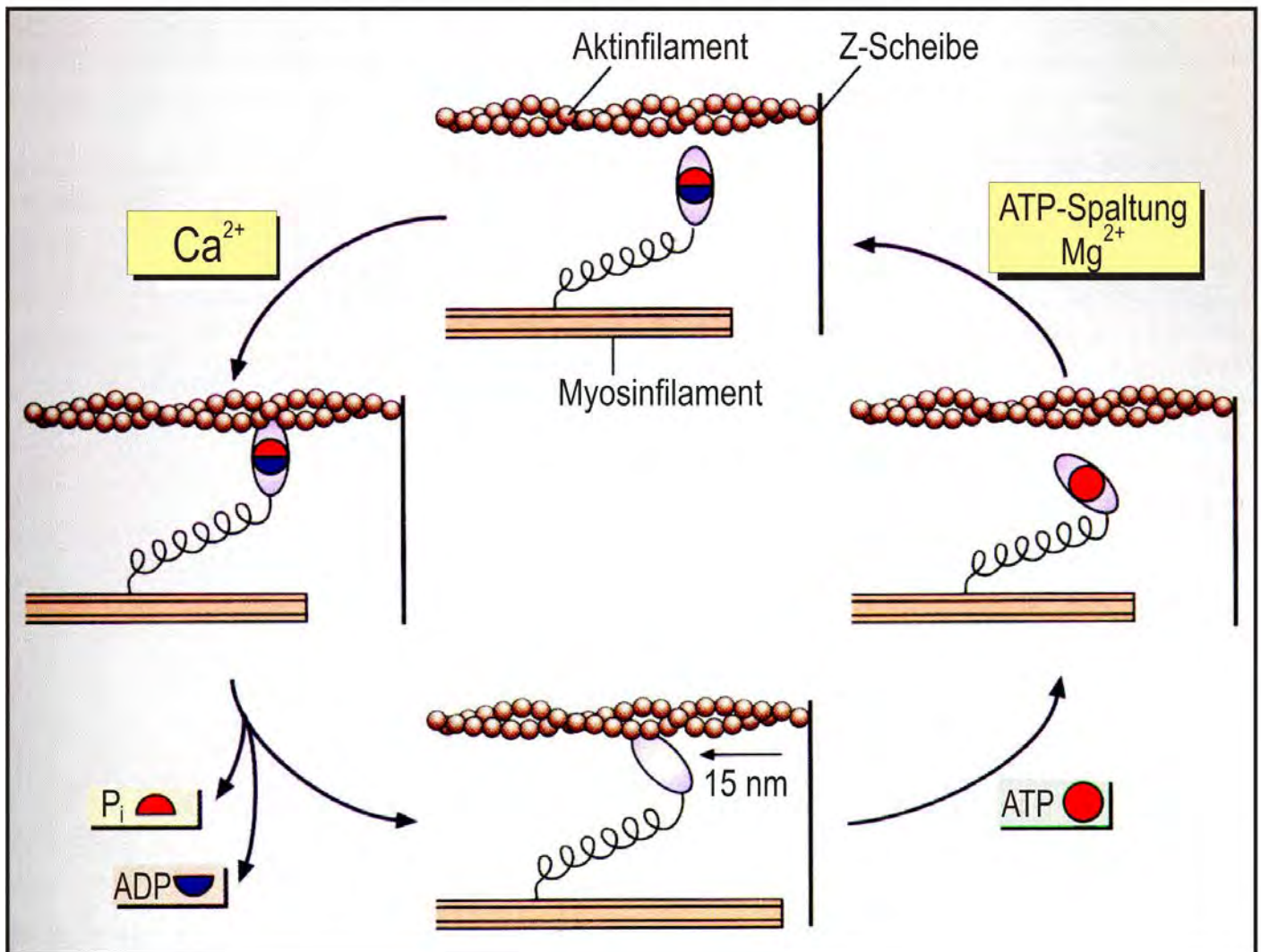
*Cell*

DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.047

# Vertebrate Skeletal Sarcomere



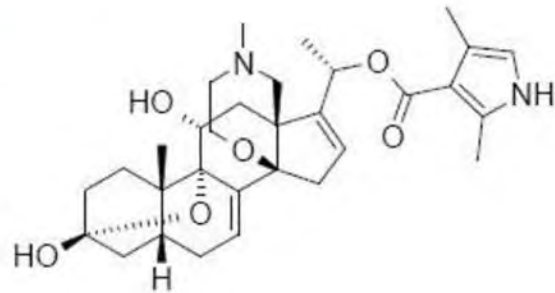
# Molekularer Mechanismus der Muskelkontraktion





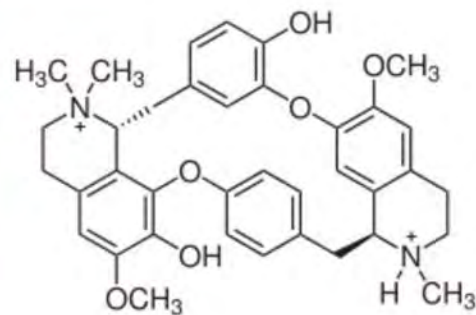
Phylllobates spec.  
**Batrachotoxin**

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

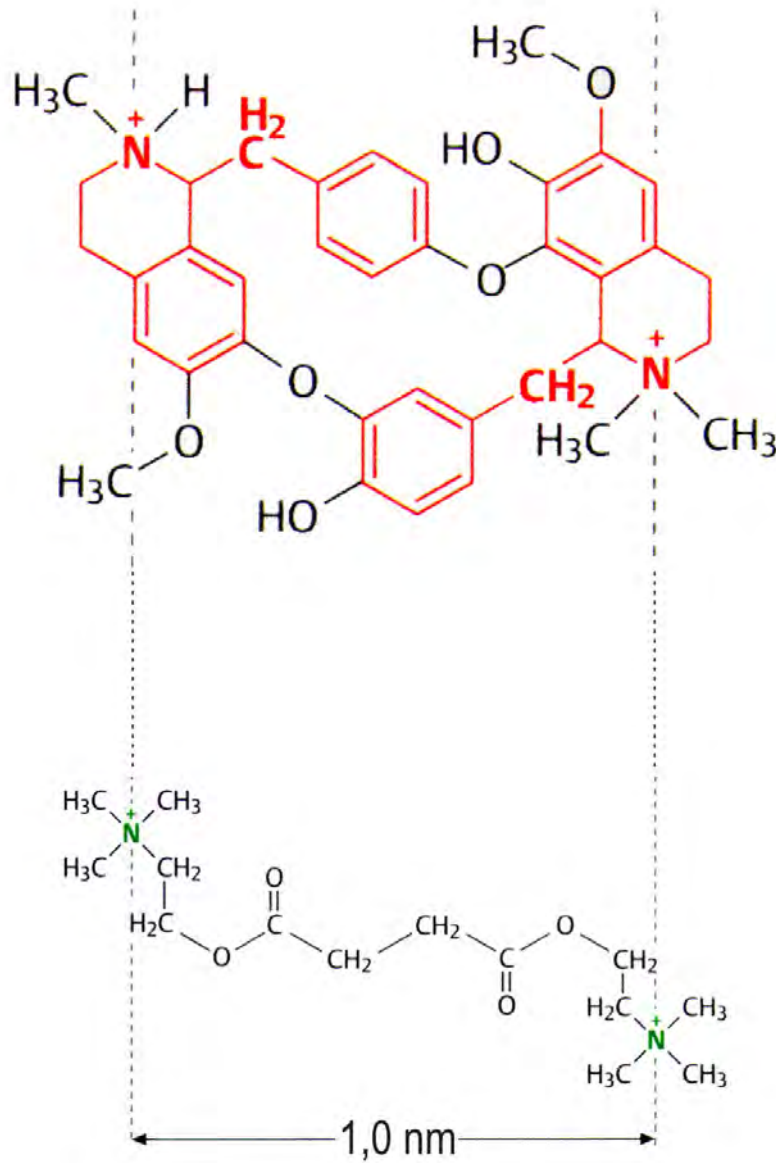
### Therapeutische Verwendung

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

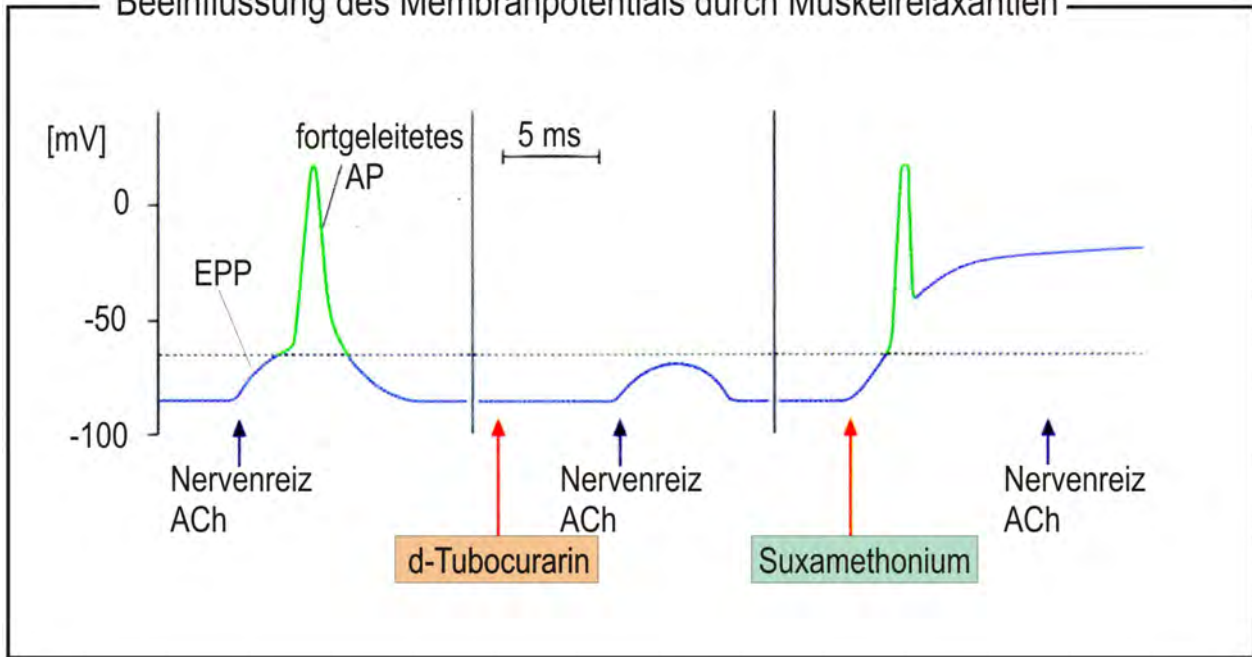
### Voraussetzungen für Anwendung

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

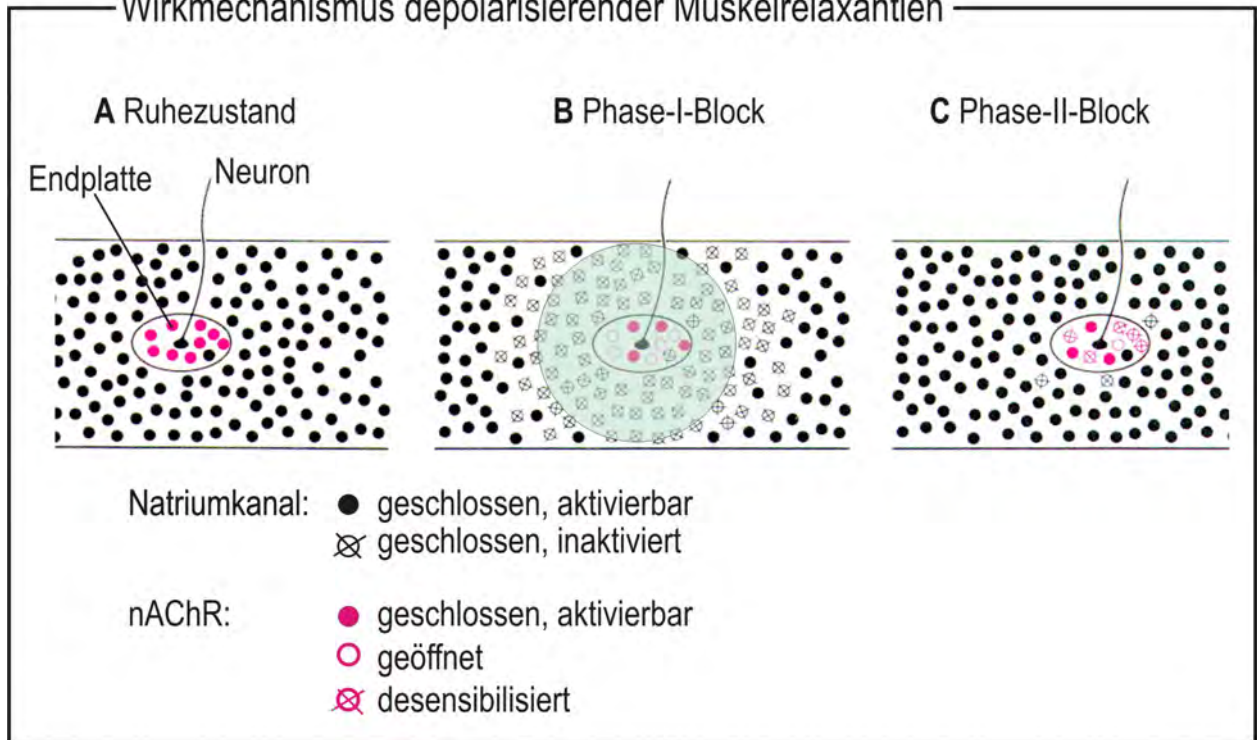
# Periphere Muskelrelaxantien



## 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

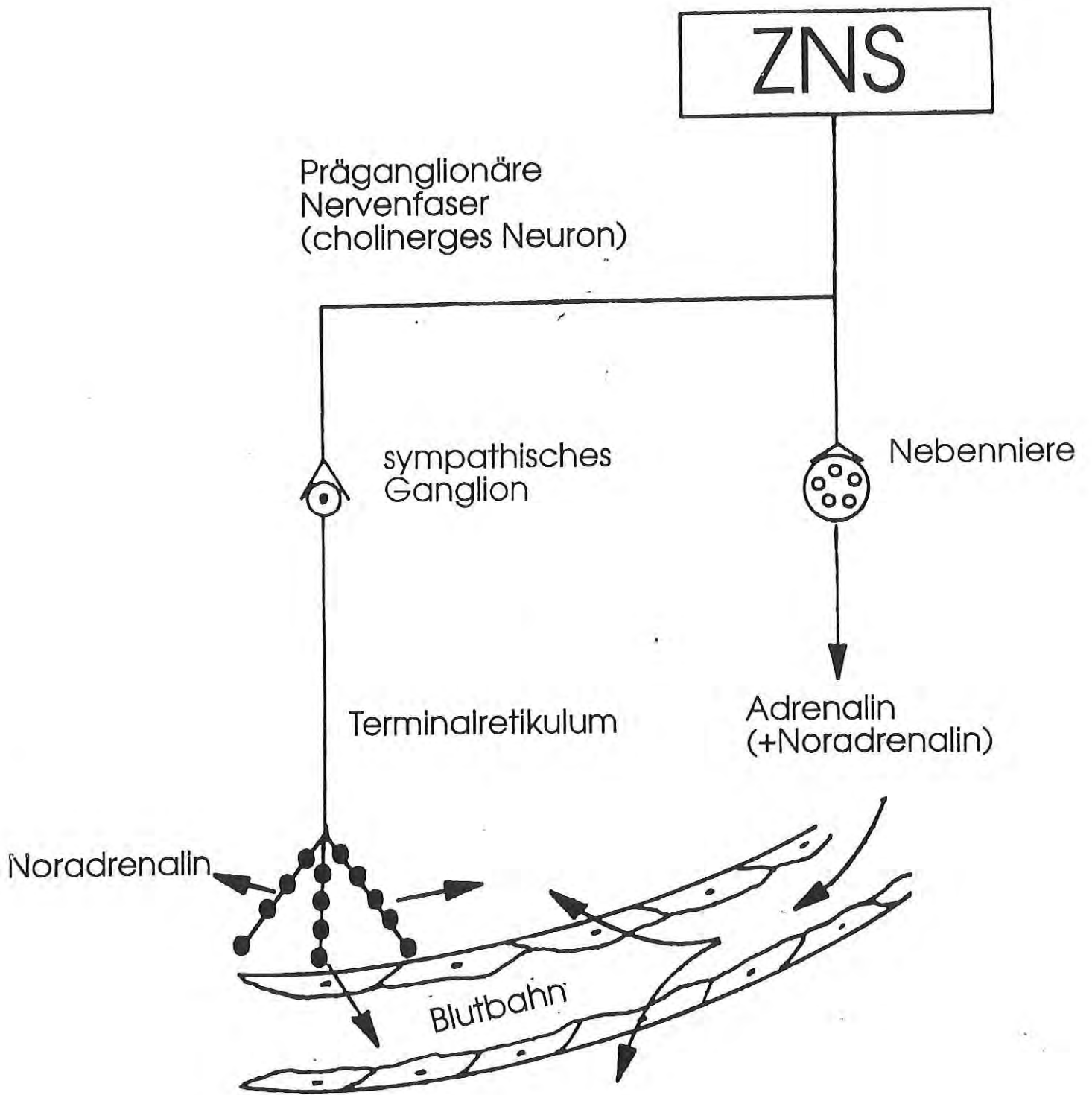
- ◆ wirkt sehr kurz (10 min), Abbau durch Butyrylcholinesterase

### Therapeutische Verwendung

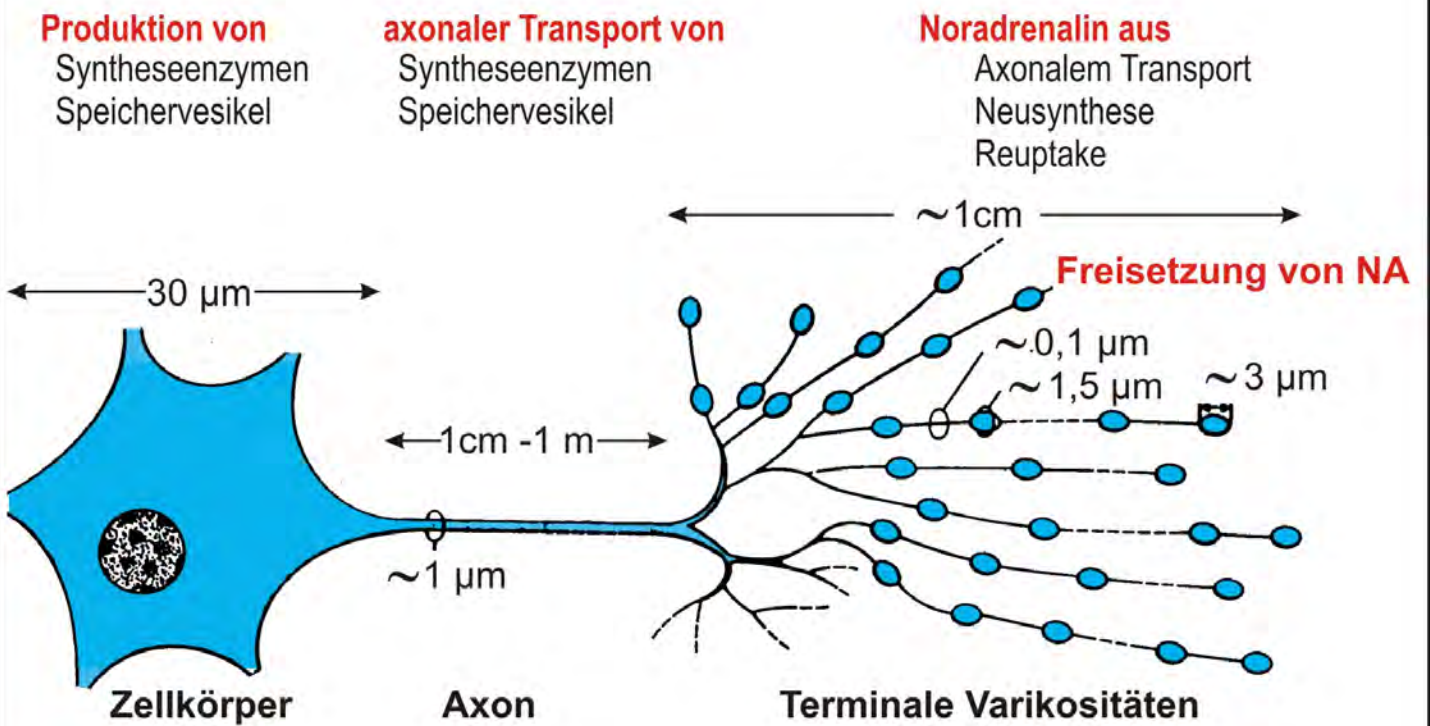
- ◆ einmalige Gabe (i.v.) bei kurzen Eingriffen, Intubation, Elektroschock

### 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



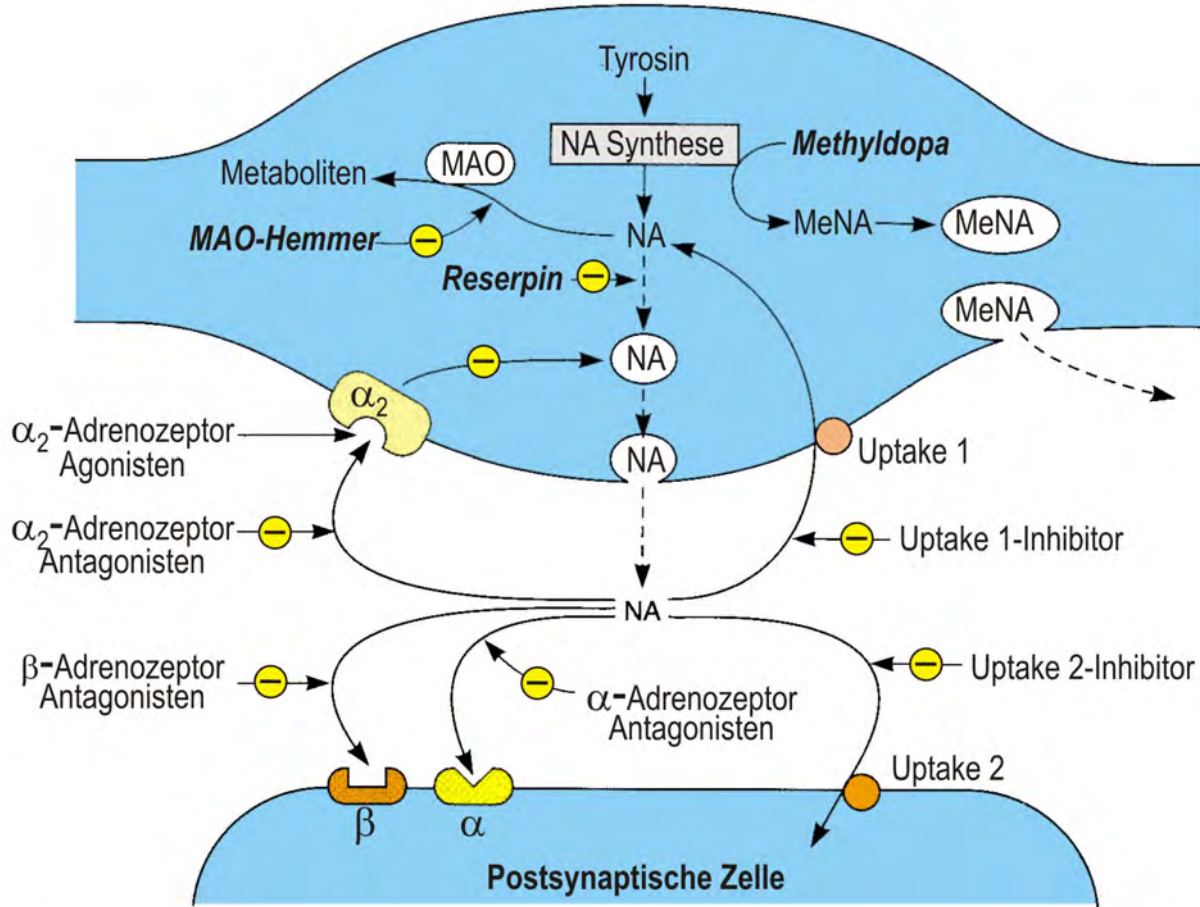
# Aufbau eines postganglionären sympathischen Neurons



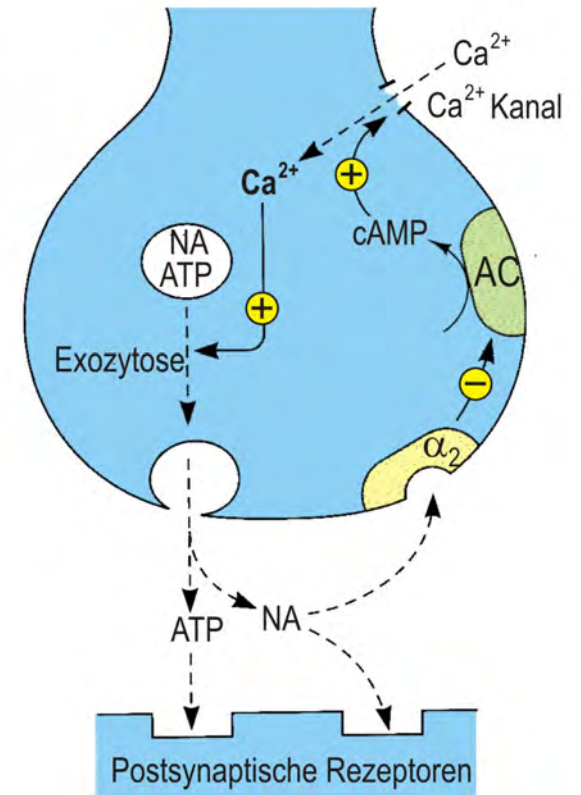




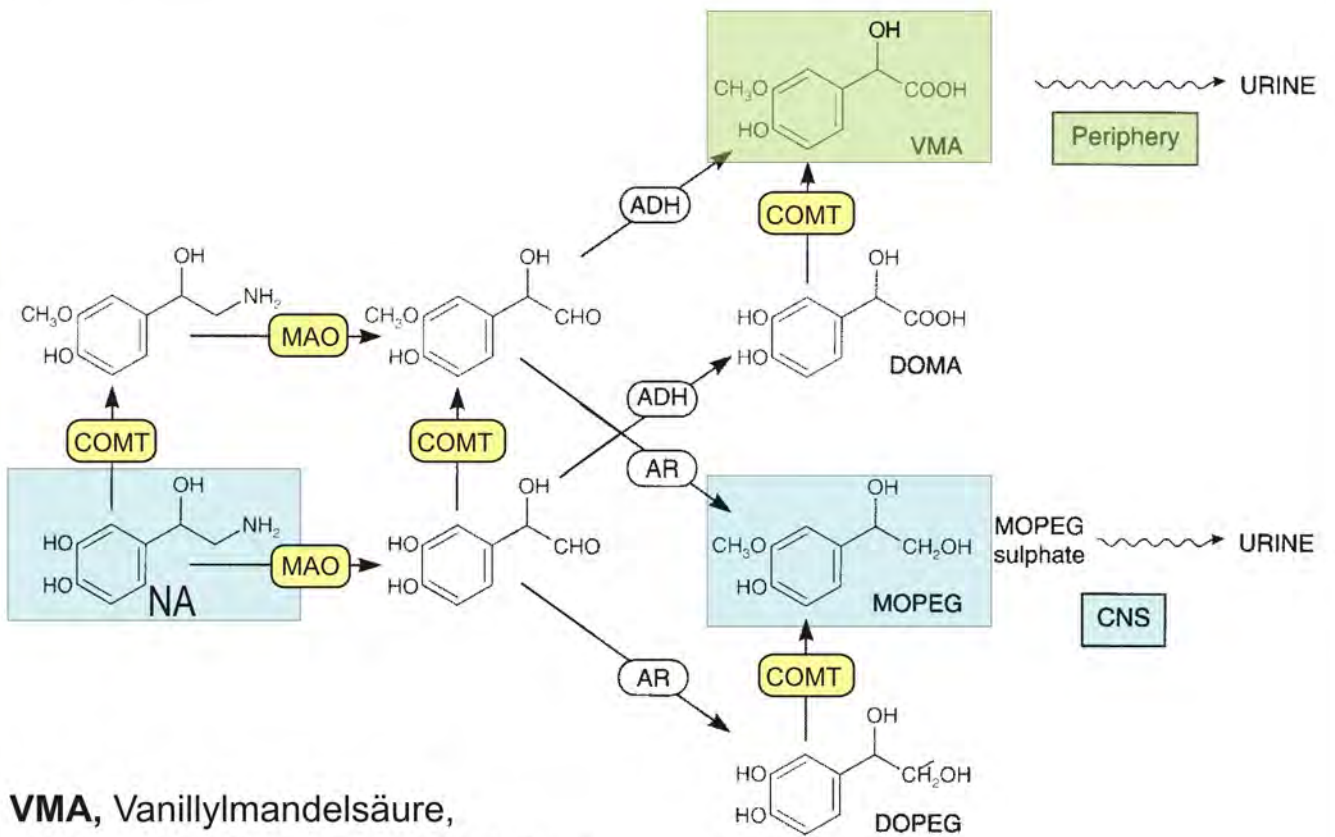
### Noradrenerge Varikosität



### Feedback Kontrolle der NA Sekretion



# Abbau der Katecholamine im Organismus



**VMA**, Vanillylmandelsäure,

**DOMA**, 3,4-Dihydroxymandelsäure

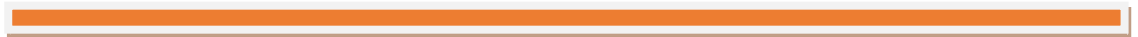
**MOPEG**, 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylglycol

**DOPEG**, 3, 4-Dihydroxy-phenylglycol

## Charakteristika der Untergruppen der Adrenozeptoren

	$\alpha_1$ (A, B, D)	$\alpha_2$ (A-C)	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<b>second messengers u. Effektoren</b>	PLC Aktivierung ↑ IP <sub>3</sub> ↑ DAG ↑ Ca <sup>2+</sup>	↓ cAMP ↓ Ca Kanäle ↑ K Kanäle	↑ cAMP	↑ cAMP	↑ cAMP
<b>Affinitätsreihe von Agonisten</b>	A=NA»ISO	A=NA»ISO	ISO>A=NA	ISO>A»NA	ISO=NA>A
<b>Agonisten</b>	Phenylephrin	Clonidin	Dobutamin	Terbutalin	
<b>Antagonisten</b>	Prazosin	Yohimbin	Metoprolol		
<b>Glatter Muskel</b>	Kontraktion	Kontraktion		Dilatation	
<b>Synapse</b>		Hemmung der Neurotransmitterfreisetzung			
<b>Herz</b>			+ inotrop + chronotrop + dromotrop + bathmotrop + lusitrop		
<b>Niere</b>			Reninsekretion		
<b>Leber, Skelettmuskel</b>				Glykogenolyse	
<b>Fettgewebe</b>					Lipolyse

Adrenalin



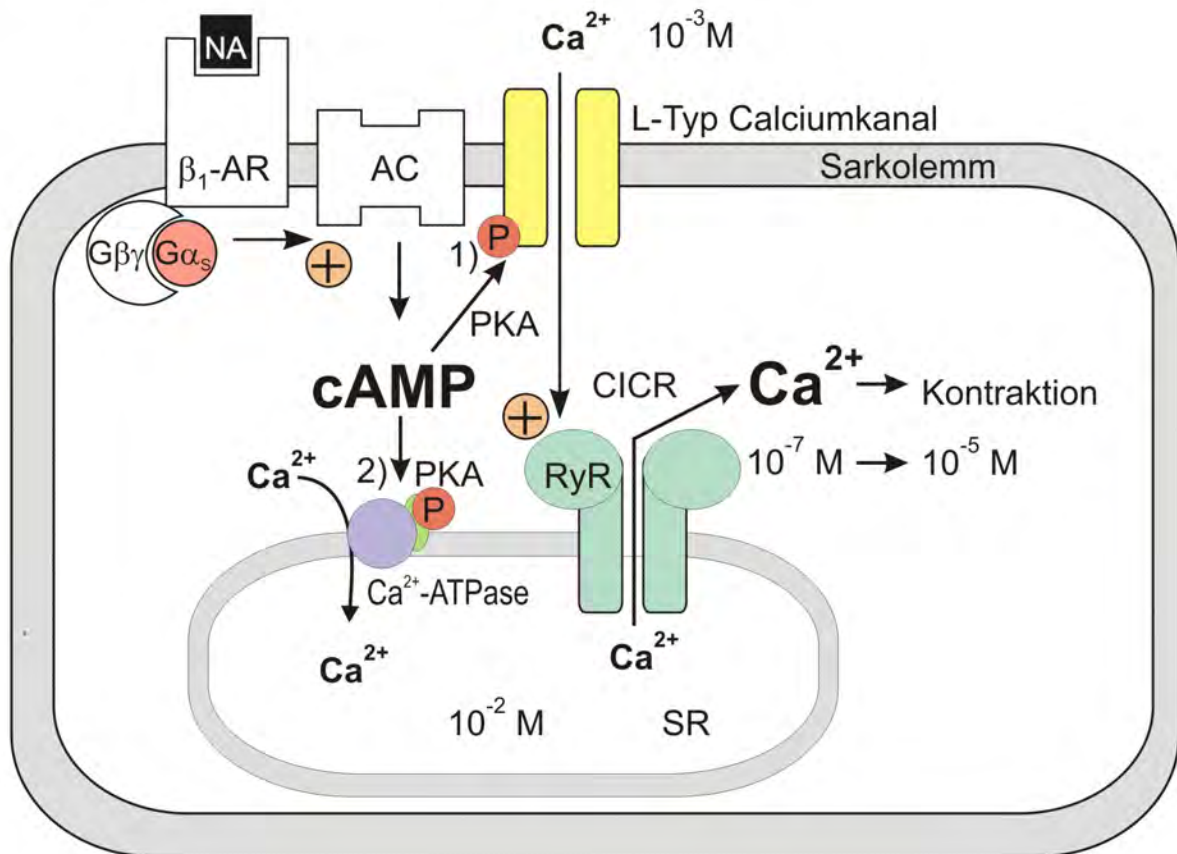
Noradrenalin



Isoprenalin



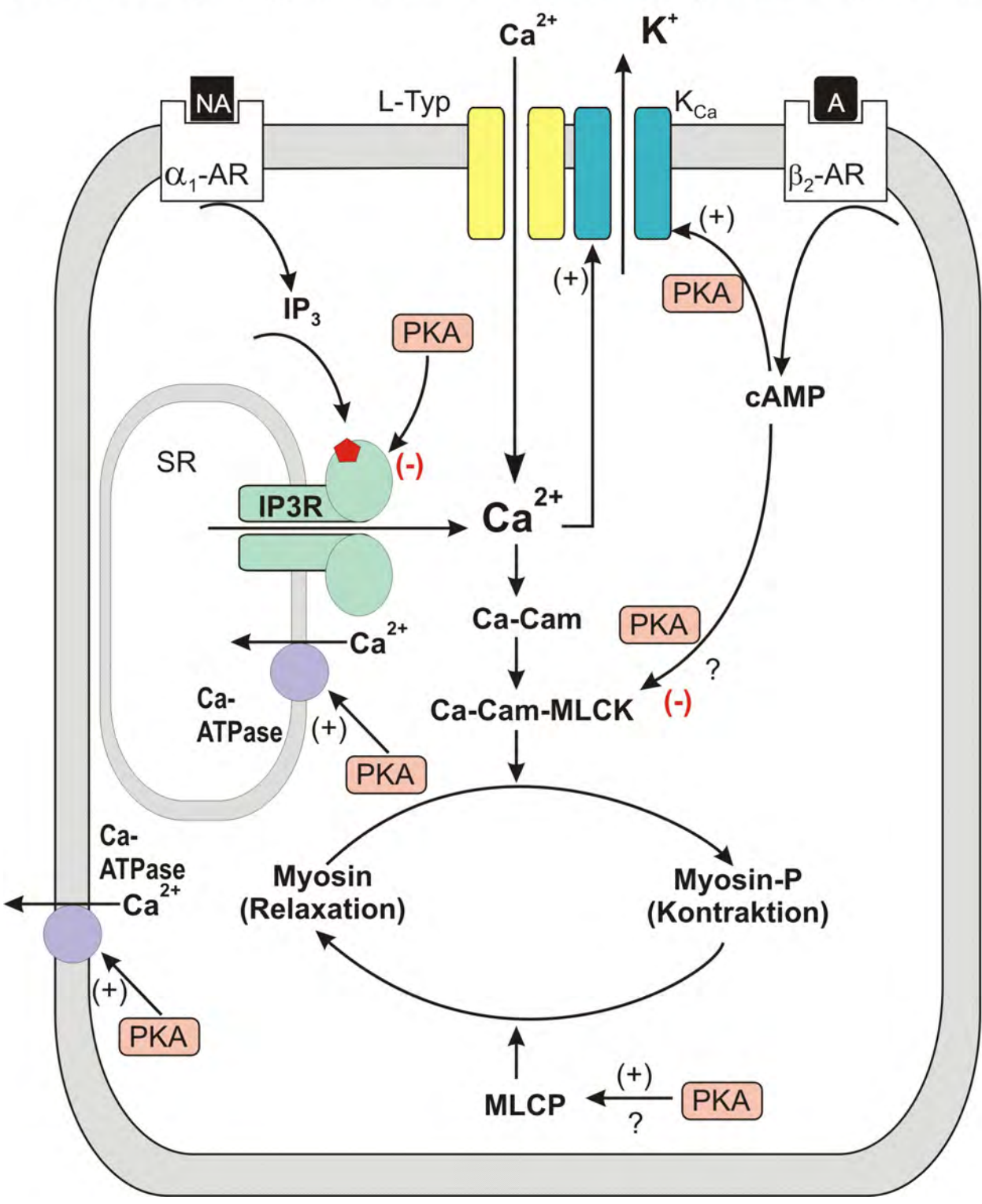
# Effekt von Noradrenalin am Herzmuskel



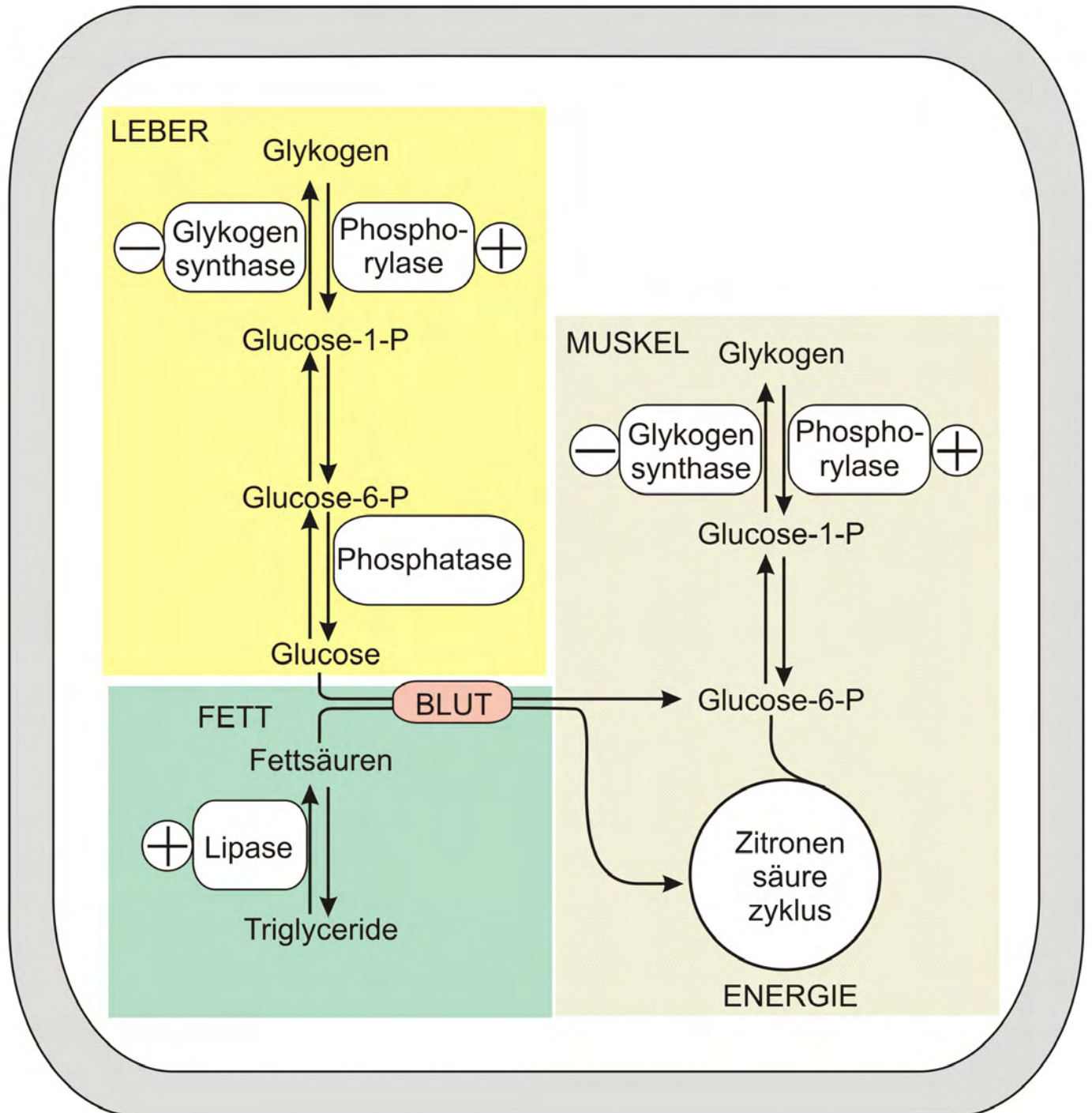
- 1.) Erhöhte Kontraktionskraft
- 2.) Beschleunigte Erschlaffung



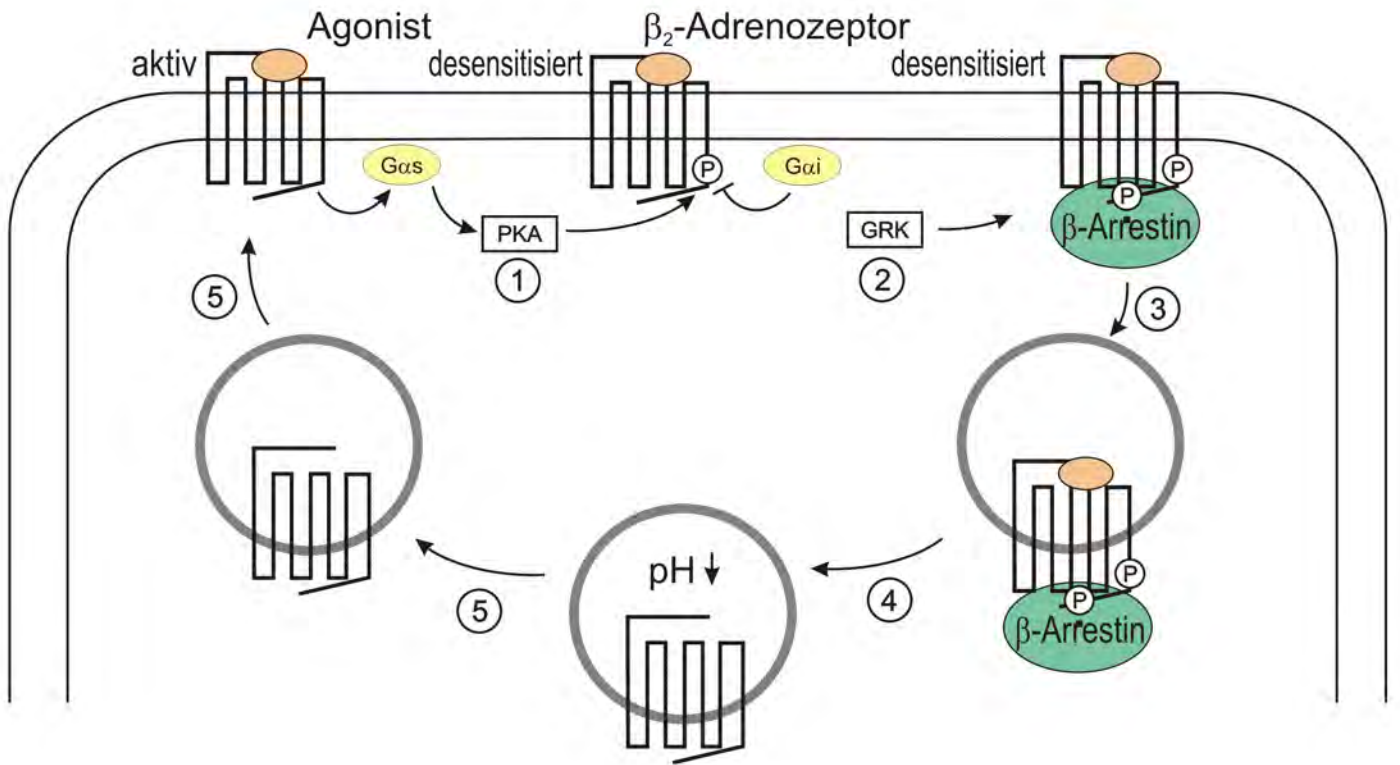
Beeinflussung des glattmuskulären Tonus durch (nor)adrenerge Stimulation



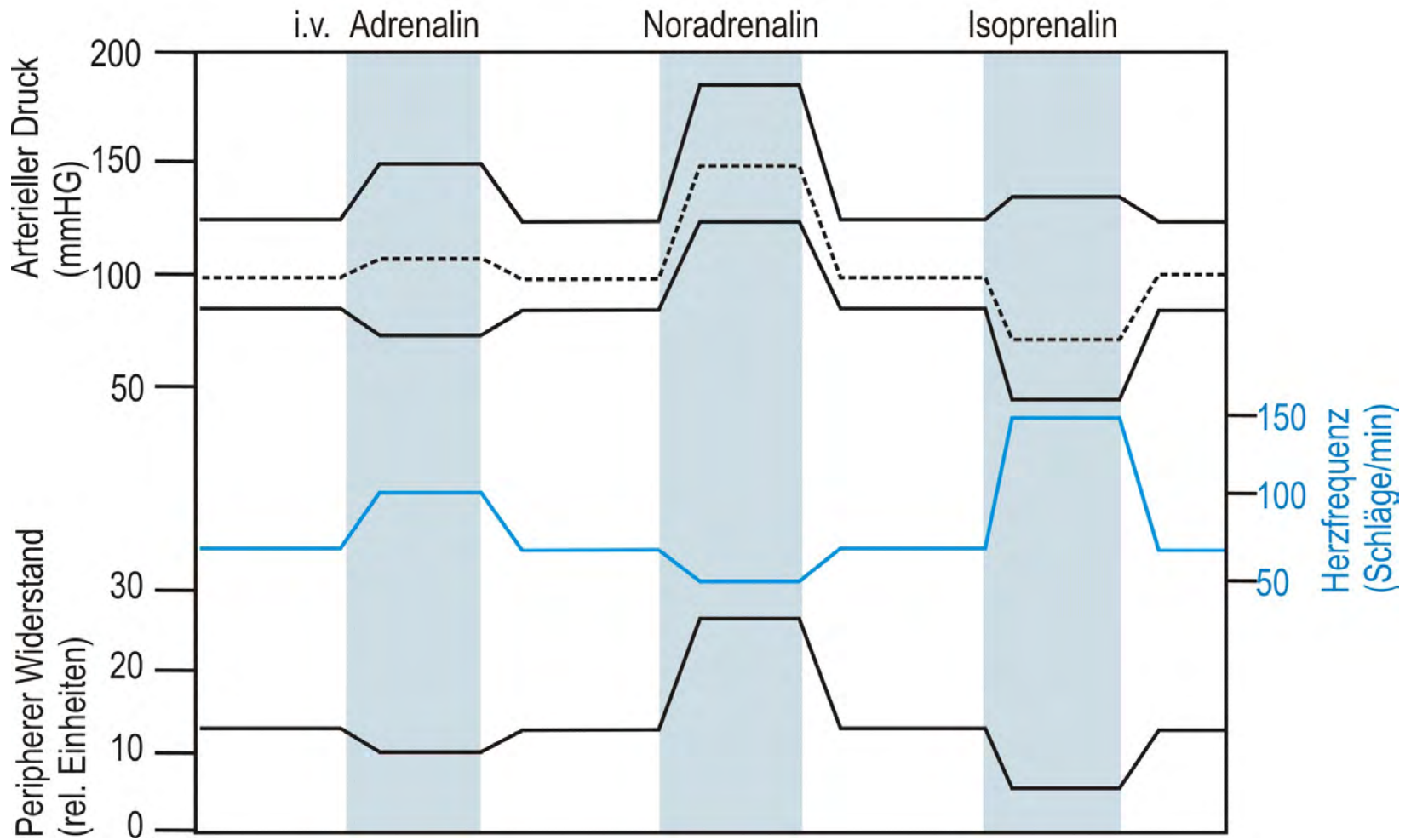
# Regulation des Energiestoffwechsels durch Katecholamine



## Desensitisierung von heptahelikalen Rezeptoren

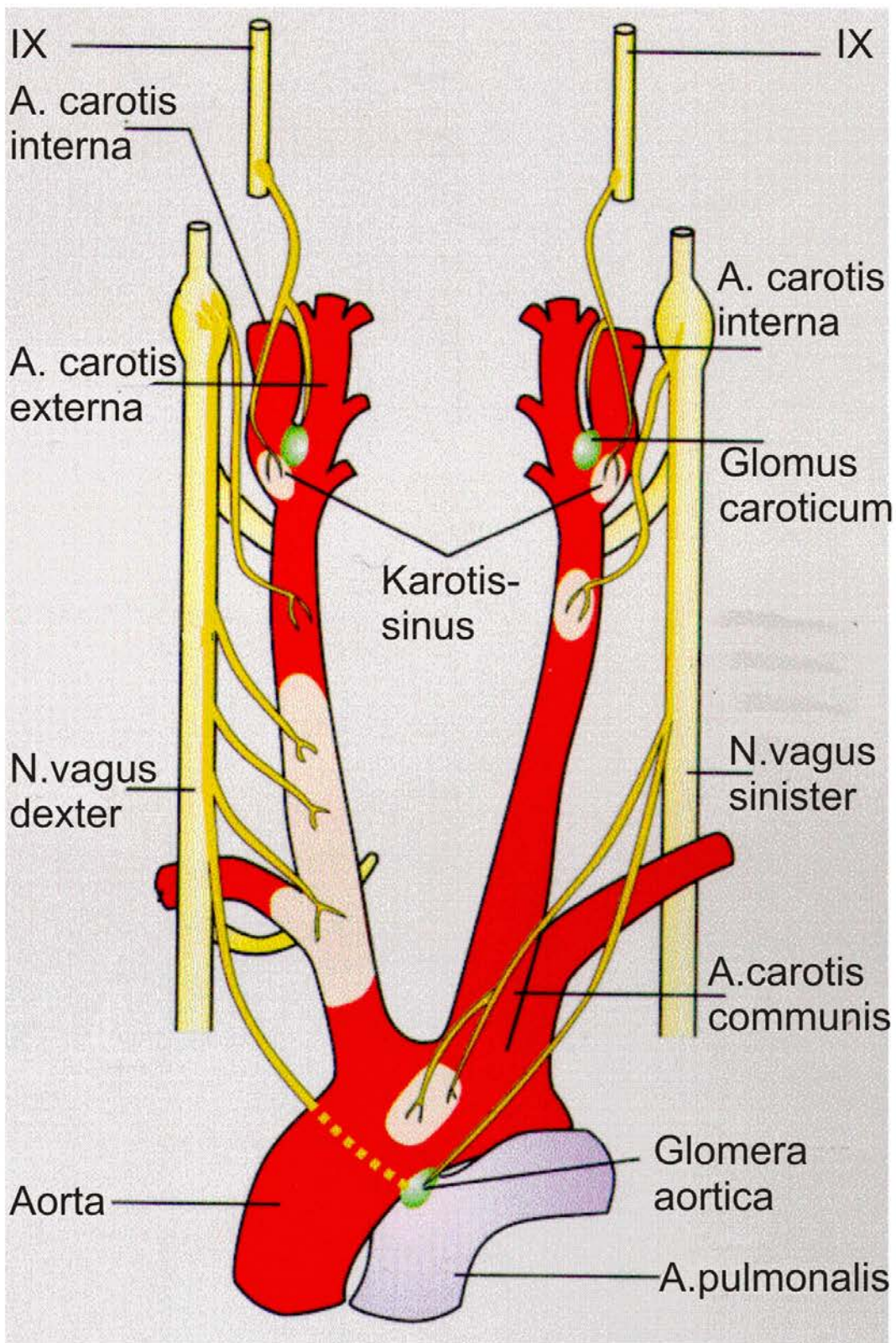


# Kardiovaskuläre Effekte von Adrenalin, Noradrenalin und Isoprenalin



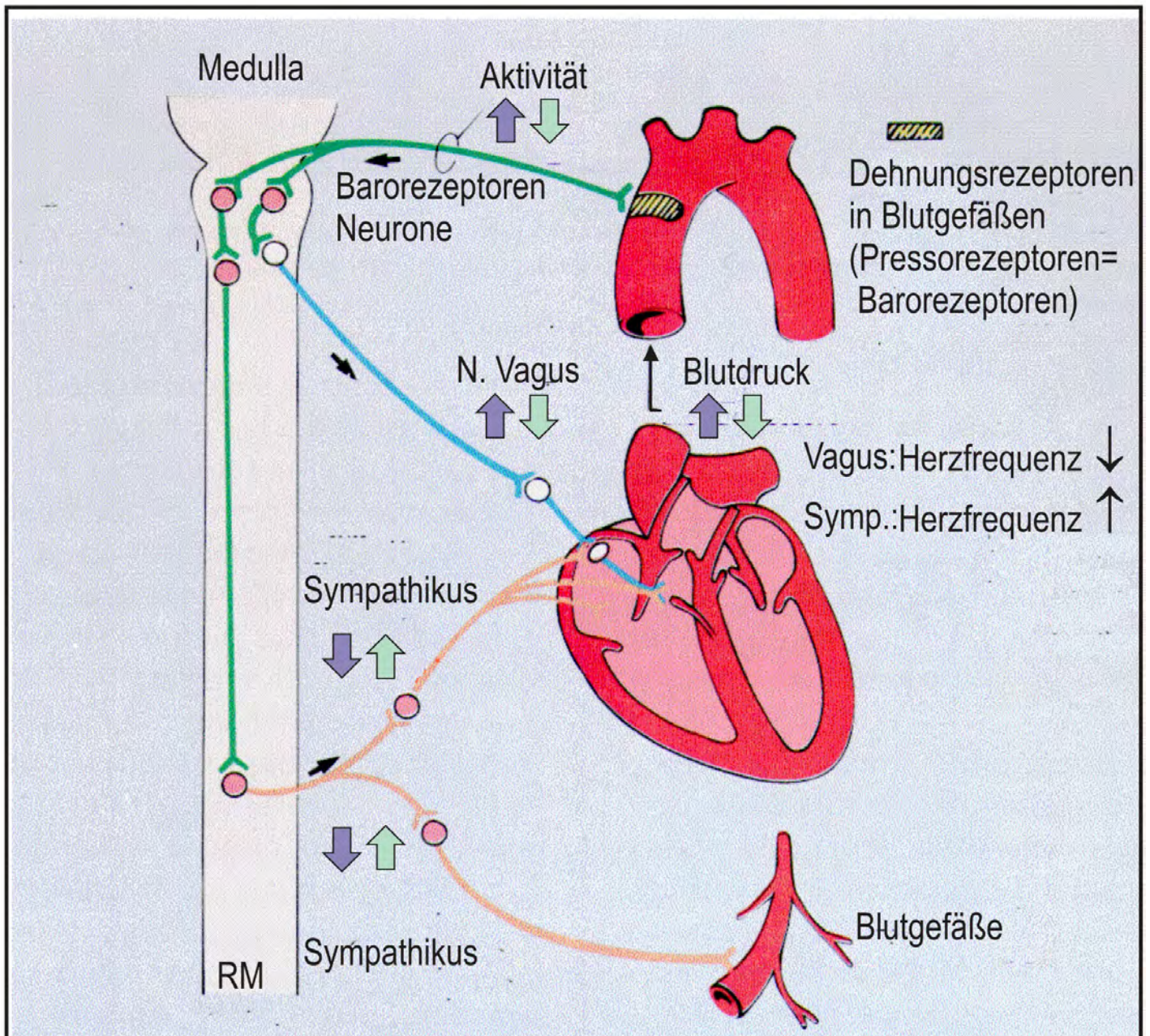


# Lokalisation der Pressorezeptoren





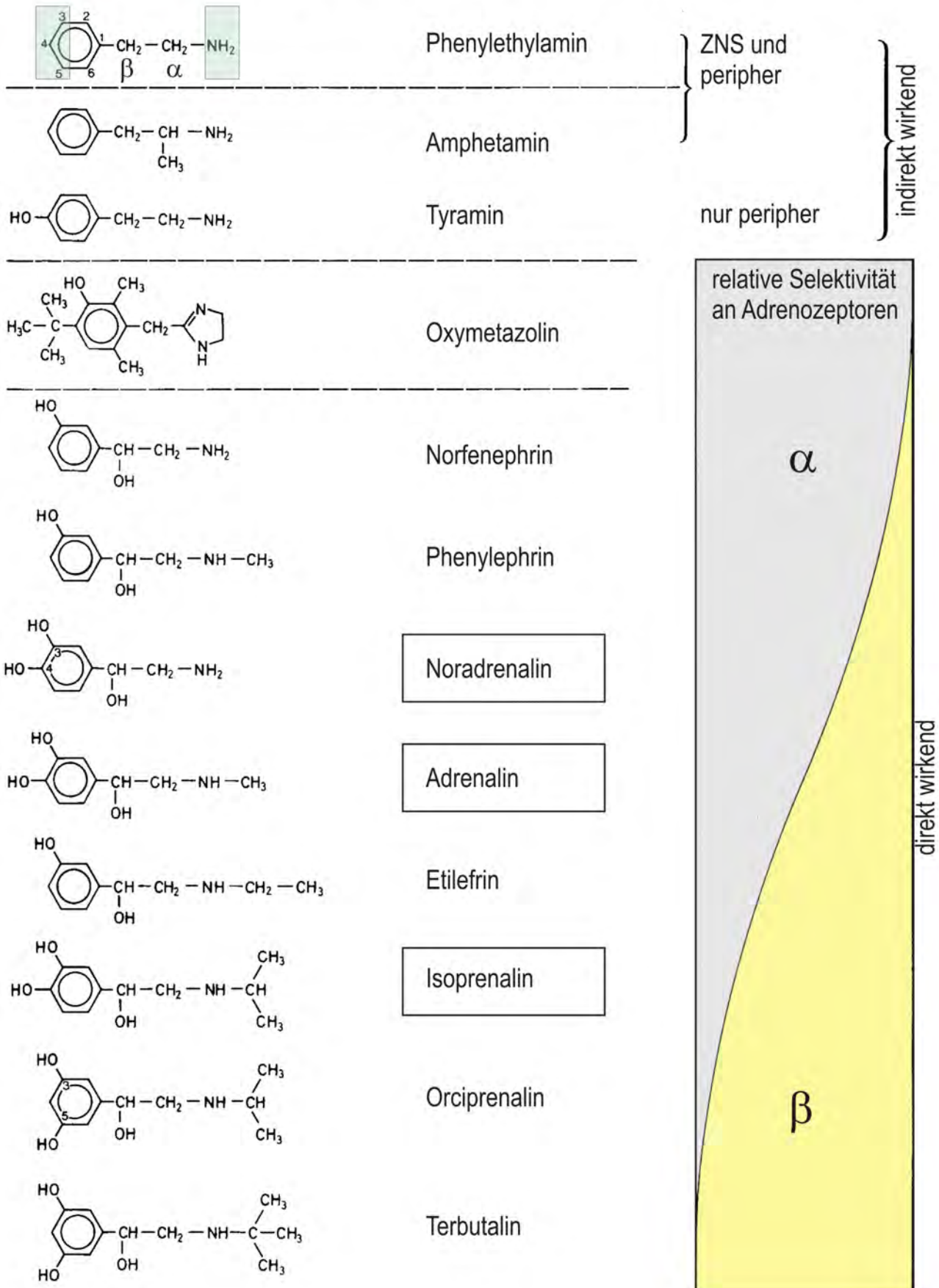
# Der Barorezeptorenreflex



	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

### $\alpha$ -Adrenozeptoragonisten

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

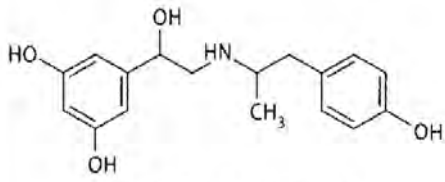
- ◆ Längerer Gebrauch schädigt Schleimhaut
- ◆ **Cave:** bei Kindern Dosisreduktion (Gabe nur in Form verdünnter Tropfen, nicht als Spray. ZNS-Wirkungen (Clonidin-ähnlich: Blutdrucksenkung, Sedierung bis Koma).

*Norfenefrin, Oxedrin*: oral bei orthostatischer Hypotonie

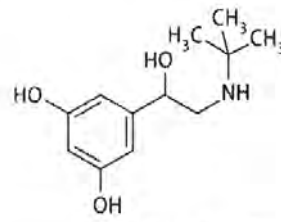
*Phenylephrin*: Mydriatikum (M. dil.pup). Stört nicht die Akkomodation, da kein Effekt am M. ciliaris.



## Struktur einiger $\beta_2$ -Adrenozeptoragonisten



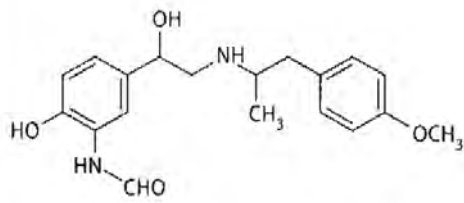
Fenoterol



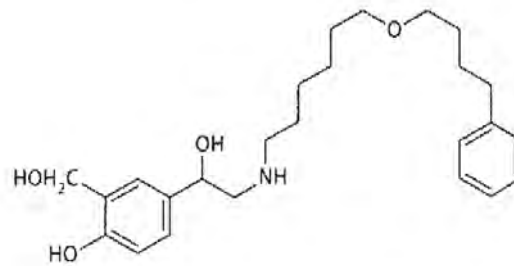
Terbutalin

Wirkdauer

4 - 6 h



Formoterol



Salmeterol

12 - 16 h

## Therapeutische Verwendung

### 1. Asthma bronchiale: Bronchodilatoren

**Ziel:** möglichst hohe  $\beta_2$ -Spezifität. Wenig kardiale ( $\beta_1$ -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

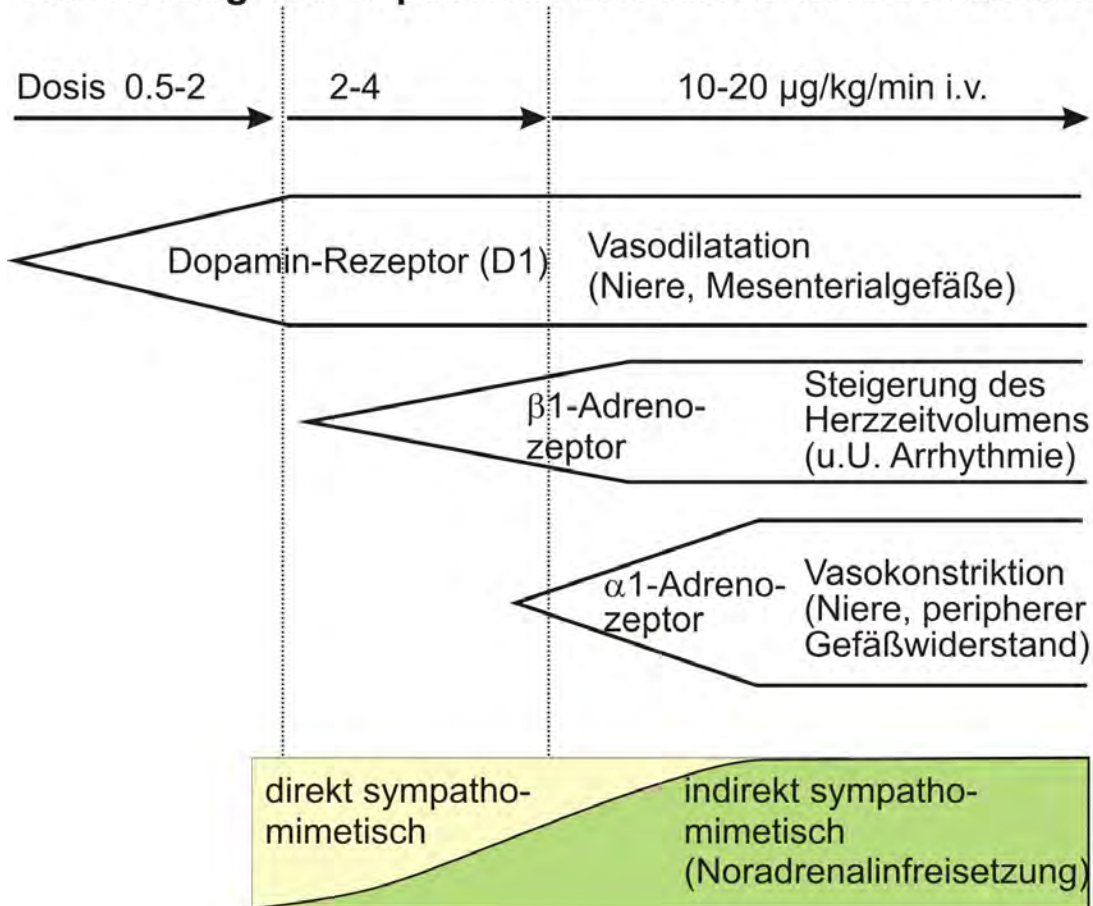
### 2. Tokolyse

- ◆ 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

$\alpha/\beta$  Agonist: beide Enantiomere positiv ino-, chronotrop

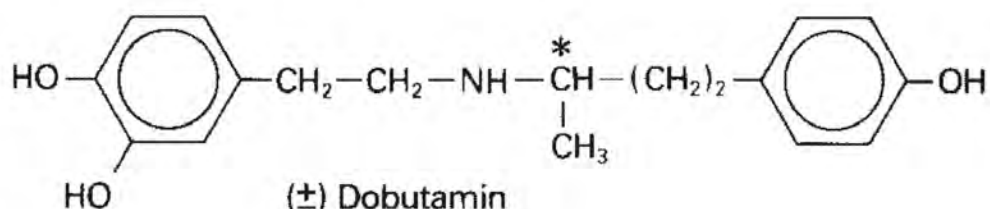
(-) Enantiomer:  $\alpha 1$  vasokonstriktorisch

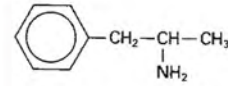
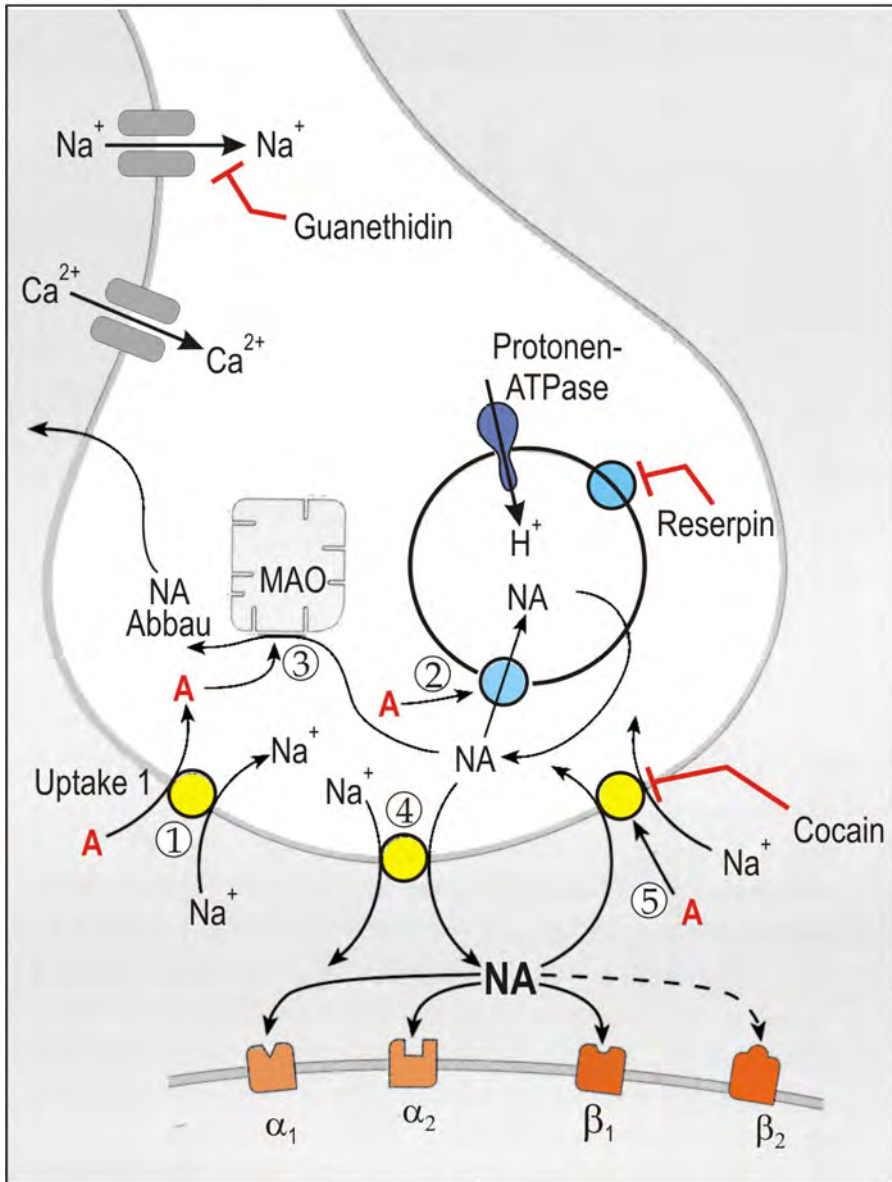
(+) Enantiomer:  $\beta 2$  vasodilatatorisch

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

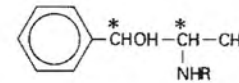
in höherer Dosis:  $\beta 2$  Effekt überwiegt  $\alpha 1$  Effekt (Absenkung der Nachlast)

**Anwendung:** akutes Herzversagen, kardiogener Schock

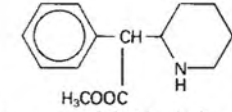




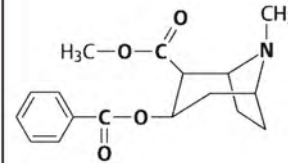
Amphetamin



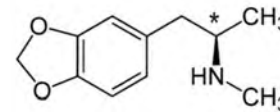
R=H Norpseudoephedrin  
=CH<sub>3</sub> Ephedrin



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

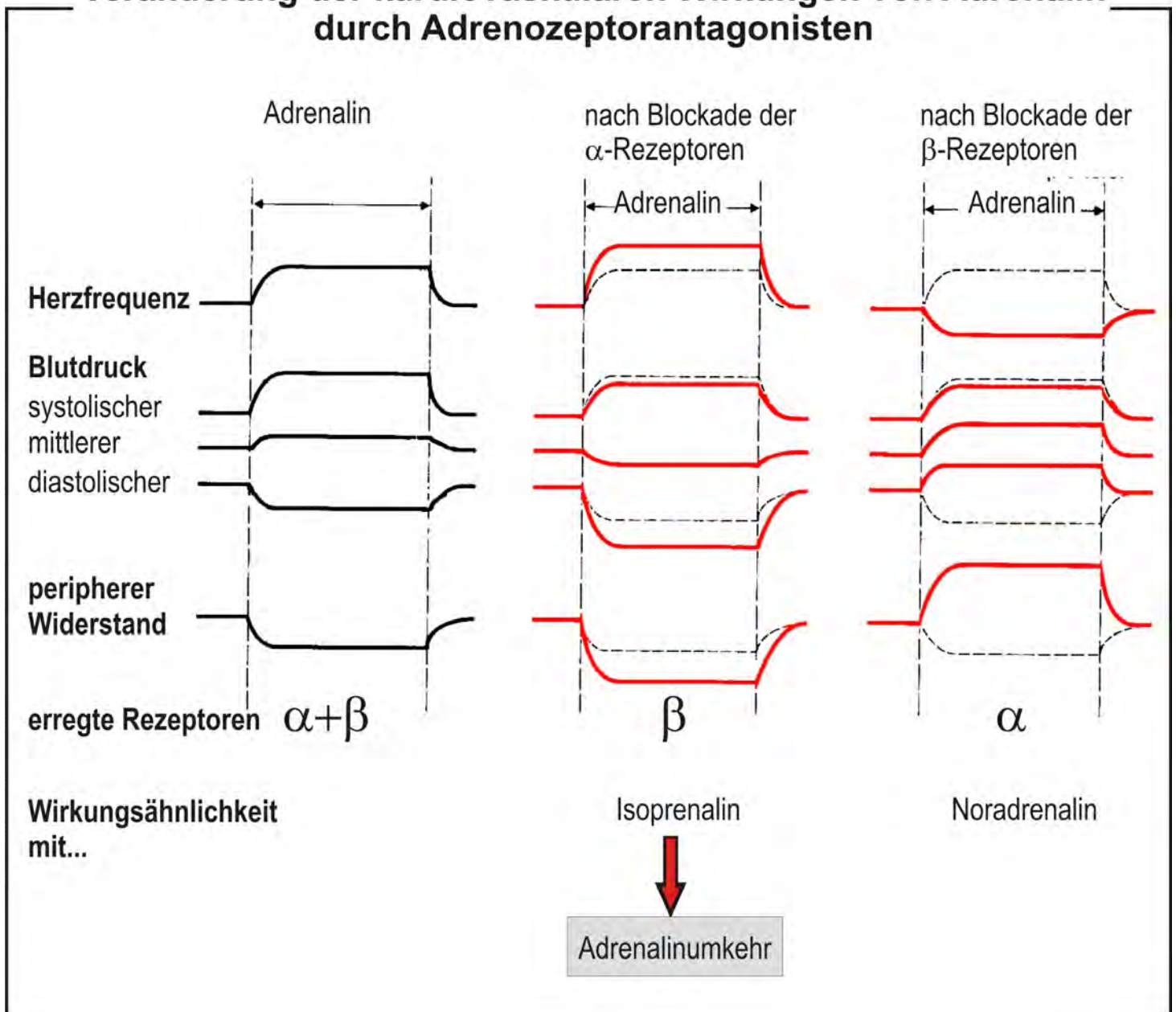
*Ephedrin*: Anschwellung der Nasenschleimhaut

*Nor-Pseudoephedrin*: Appetitzügler

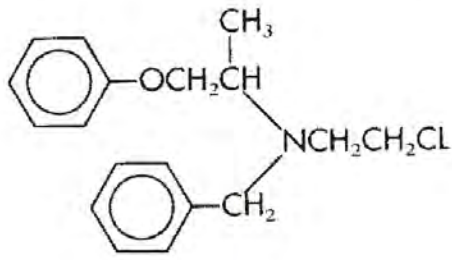
*Methylphenidat*: Therapie von Hyperkinesien

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

# Veränderung der kardiovaskulären Wirkungen von Adrenalin durch Adrenozeptorantagonisten

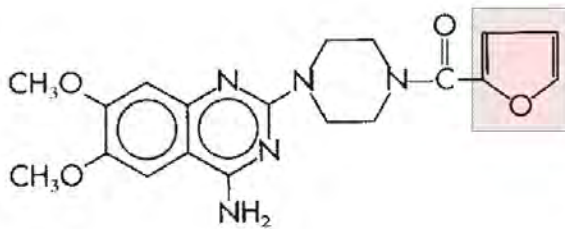


## $\alpha$ -Adrenozeptorantagonisten



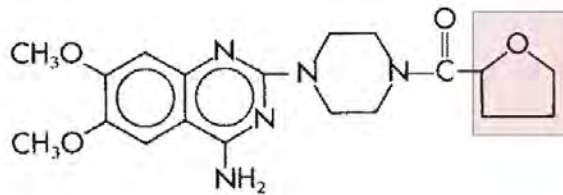
### Phenoxybenzamin

$\alpha_1 + \alpha_2$ , irreversibel Blockade



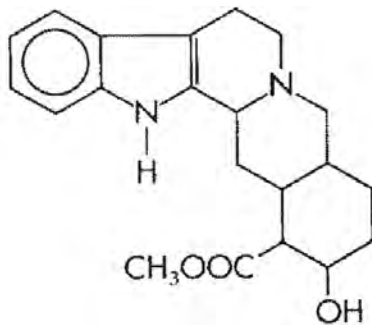
### Prazosin

$\alpha_1$   $t_{1/2} = 2-3$  h



### Terazosin

$\alpha_1$   $t_{1/2} = 12$  h



### Yohimbin

$\alpha_2$

## **$\alpha$ -Adrenozeptorantagonisten**

- ◆ verhindern  $\alpha$ -Rezeptor-vermittelte Kontraktion der glatten Muskulatur
- ◆ Senkung des Blutdrucks

**Folge:** Reflektorische Aktivierung des Sympathikus

- Tachykardie
- Vermehrte Reninfreisetzung → Salz- Wasserretention

## **Nicht-selektive $\alpha$ -Adrenozeptorantagonisten**

Phenoxybenzamin, (Phentolamin)

- ◆ sehr starke reflektorische Reaktionen, da  $\alpha_2$ -vermittelte Autoinhibition der Noradrenalinfreisetzung ausfällt.

**Indikation:** nur noch Phenoxybenzamin im Handel

- ◆ Phäochromozytom (Kombination mit  $\beta$ -Adrenozeptorantagonist)
- ◆ Bei schweren Formen von Blasenentleerungsstörungen (z.B. spastische Lähmungen).  $\alpha$ -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



## $\alpha_1$ -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.  $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten und Diuretika  
abendliche Gabe, einschleichend beginnen.

◆ **Benigne Prostatahyperplasie (BPH)**

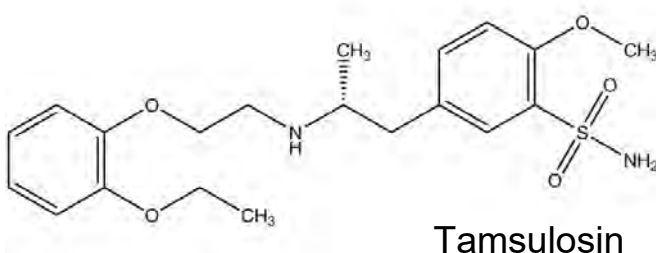
Relaxation der glatten Muskulatur der Prostata bzw. des Blasenhalses bewirkt Senkung des Entleerungswiderstandes. Keine Verminderung der Masse des obstruierenden Gewebes. (siehe auch  $5\alpha$  Reduktasehemmstoffe: **Finasterid**)

### Terazosin

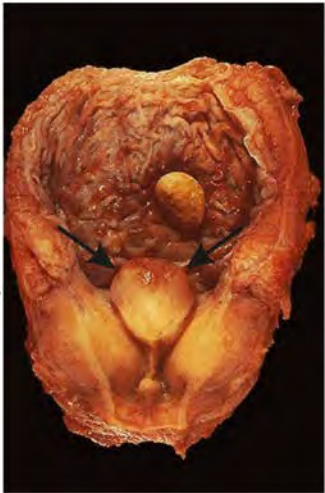
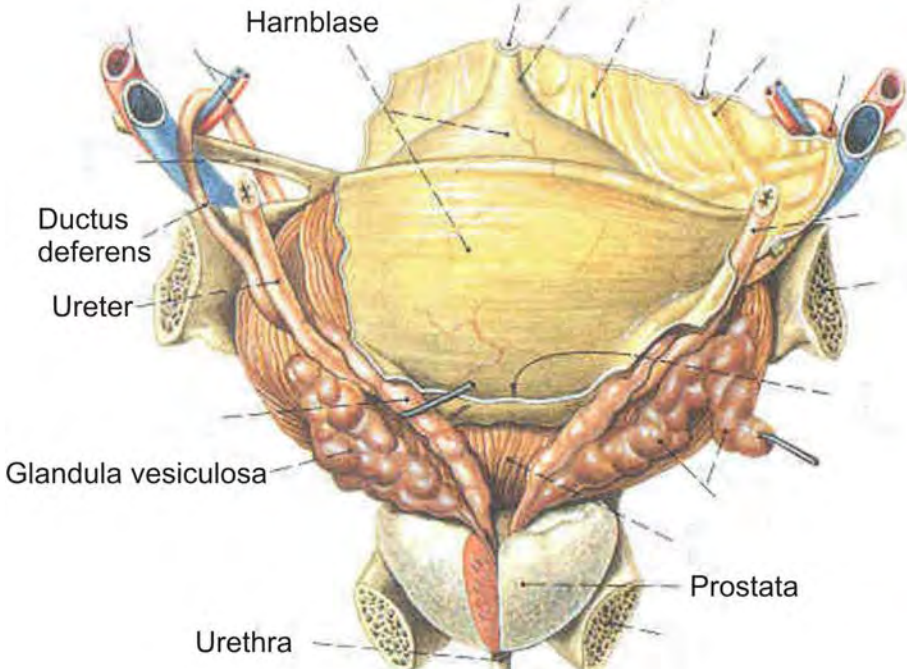
**Tamsulosin:**  $\alpha_{1A}$ -Antagonist: höherer Spezifität für Prostata, weniger Effekte auf Gefäße.

### NW

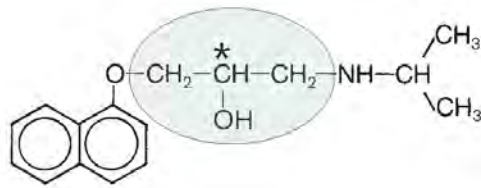
Wie bei unspezifischen  $\alpha$ -Blockern, aber in deutlich abgeschwächter Form, da Autoinhibition der Noradrenalinfreisetzung noch funktioniert.



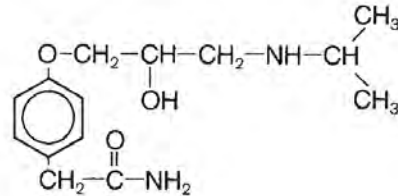
# Benigne Prostatahyperplasie



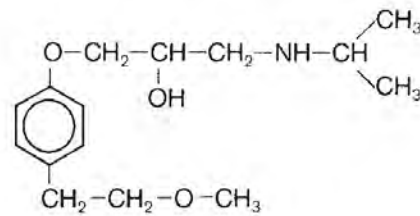
## β-Adrenozeptorantagonisten



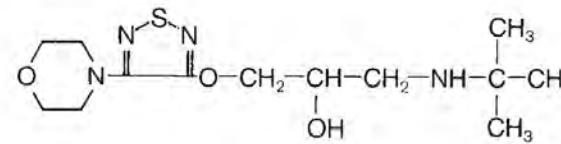
Propranolol

 $\beta_1 = \beta_2$ 

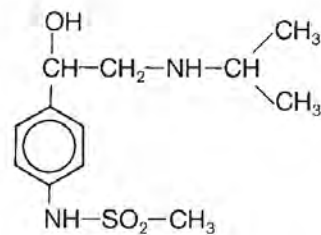
Atenolol

 $\beta_1 > \beta_2$ 

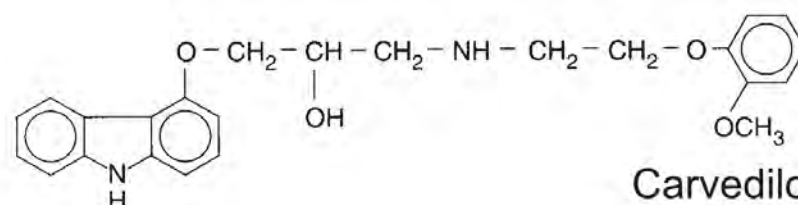
Metoprolol

 $\beta_1 > \beta_2$ 

Timolol

 $\beta_1 = \beta_2$ 

Sotalol

 $\beta_1 = \beta_2$ 

Carvedilol

 $\beta_1 = \beta_2 > \alpha_1$

# Wirkungen von $\beta$ -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  $\beta_1/\beta_2$  Blockern)

1. Hemmung der  $\beta_2$ -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

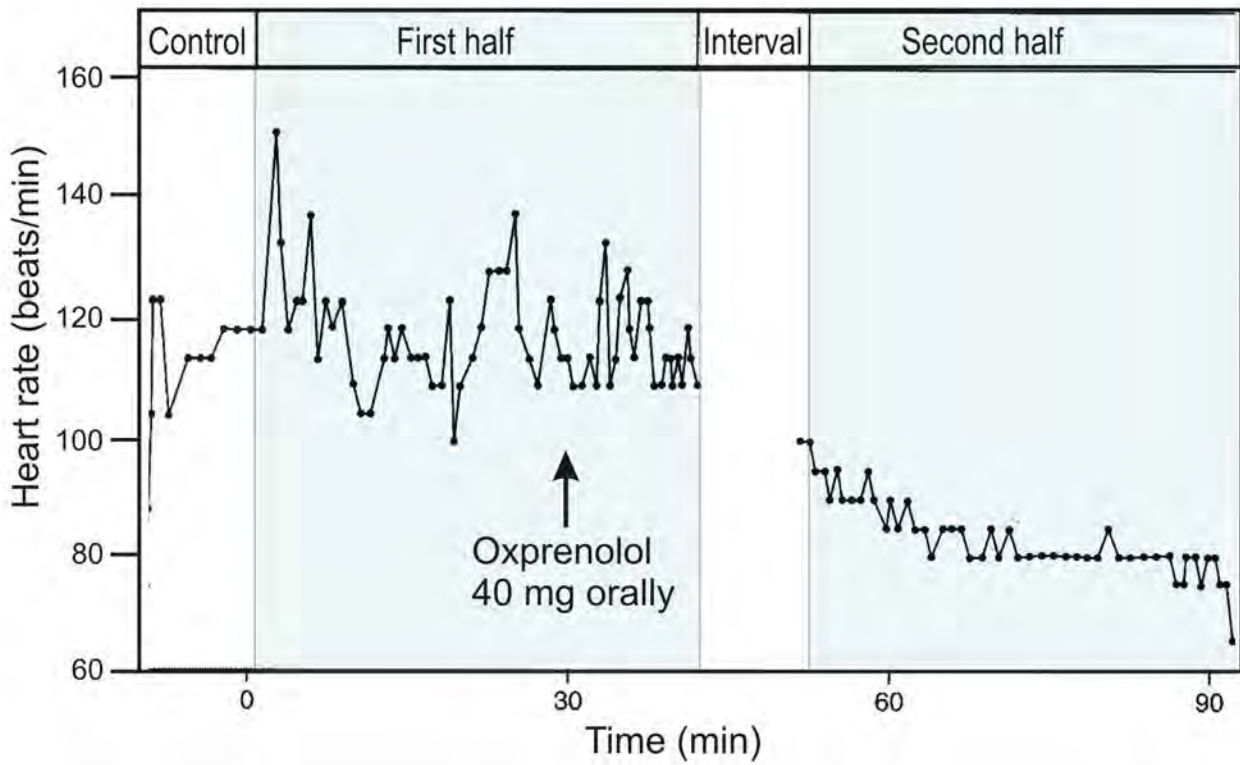
*Antihypertensive Wirkung nach einigen Wochen*

bedingt durch mehrere Faktoren

1. Abnahme des Herzzeitvolumens
2. Verminderung der  $\beta_1$ -vermittelten Reninsekretion der Niere
3. Verminderung der Freisetzung von Noradrenalin durch Blockade von freisetzungsteigernden  $\beta_2$ -Autorezeptoren
4. Senkung des Sympathikustonus über Wirkorte im ZNS

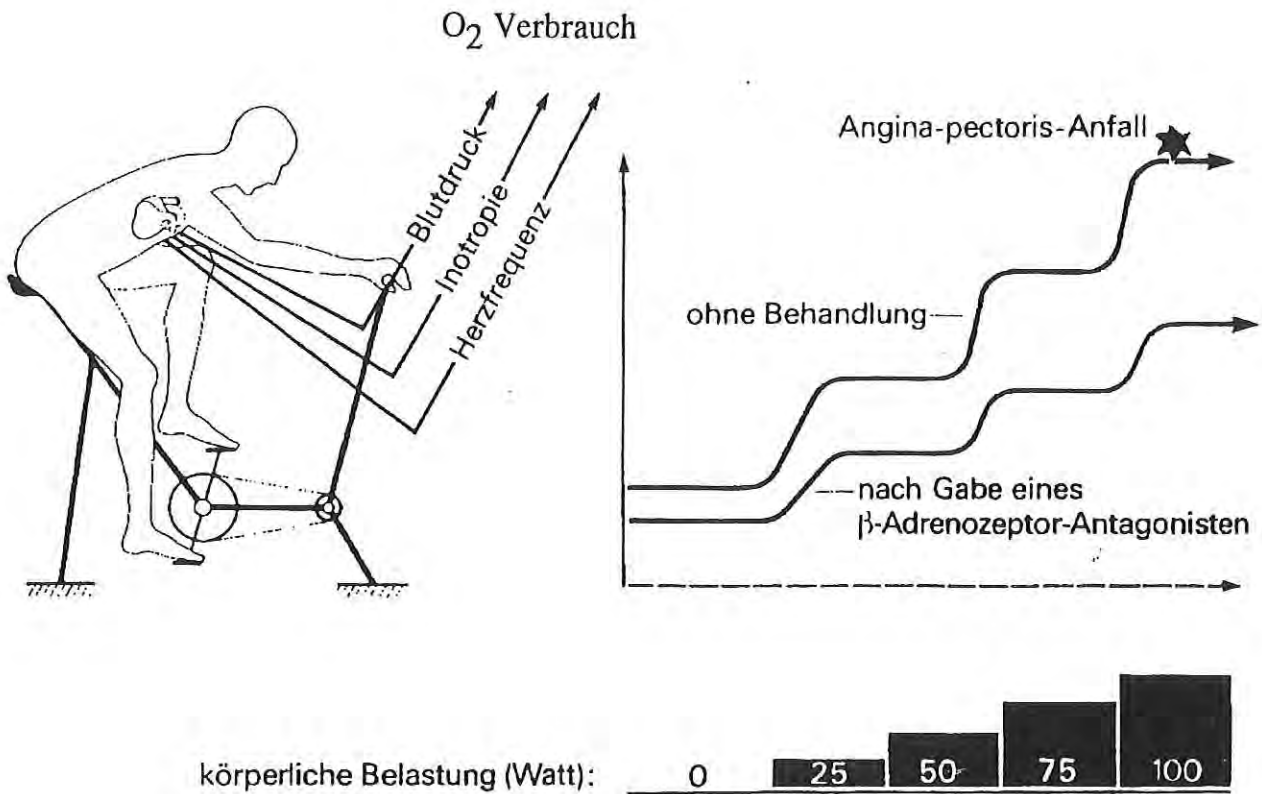


Heart rate recorded continuously in a spectator watching a live football match, showing the effect of the  $\beta$ -adrenoceptor antagonist, oxprenolol



from Rang & Dale's Pharmacology 9th edition

# Herabsetzung des myokardialen O<sub>2</sub> Verbrauchs durch $\beta$ -Blocker bei Koronarinsuffizienz



# Wirkungen von $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten

## Bronchien

Bronchokonstriktion bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen

## Kohlehydratstoffwechsel

Hemmung der  $\beta_2$ -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 $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten

1. „**Kardioselektivität**“ bedeutet höhere Affinität für  $\beta_1$  als für  $\beta_2$  Rezeptoren. Dies ist niemals absolut zu sehen.
2. **ISA (intrinsic sympathomimetic activity)**: Substanzen mit ISA sind partielle Agonisten an  $\beta$ -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  $\beta$ -Blockern nach Myokardinfarkt konnte nur für **nicht-ISA** nachgewiesen werden (niedrige Herzfrequenz ist prognostisch günstiger Faktor nach Infarkt !)

# Anwendungen von $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten

## **Herz**

1. Tachyarrhythmien
2. Prophylaxe der Angina Pectoris
3. Rezidivprophylaxe bei Myokardinfarkt ( $\beta_1$ -spezifische Blocker ohne ISA)
4. Herzinsuffizienz (auch Gabe von **Carvedilol** günstig: besitzt zusätzlich vasodilatierende und antioxidative Wirkung ( $\alpha_1$ -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**

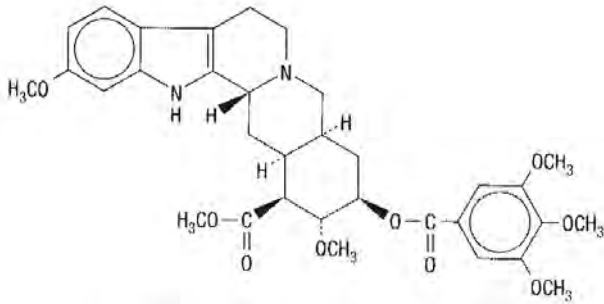
Angstlösende Wirkung (Lampenfieber)  
Essentieller Tremor  
Migräneprophylaxe

## **Kontraindikationen**

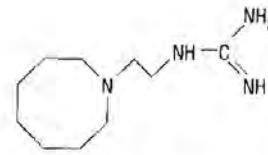
1. Störungen der peripheren Durchblutung
2. chronisch-obstruktive Atemwegserkrankungen
3. bradykarde Rhythmusstörungen
4. AV Überleitungsstörungen
- (5. Schwere Herzinsuffizienz)



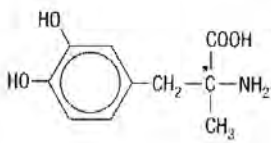
# Antisymphotonika



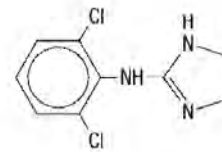
Reserpin



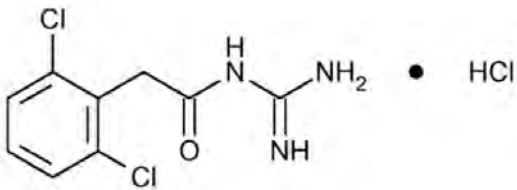
Guanethidin



$\alpha$ -Methyldopa

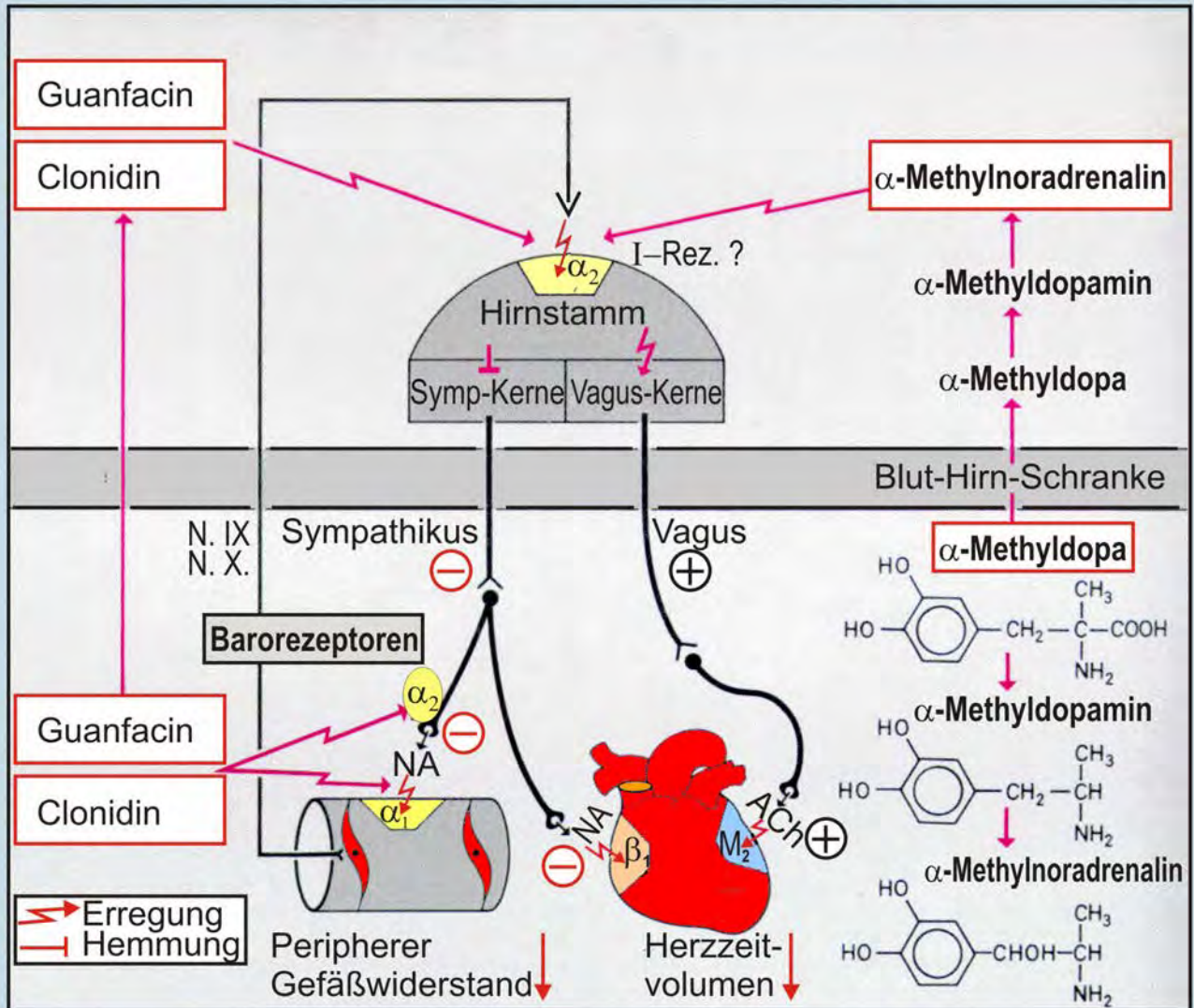


Clonidin

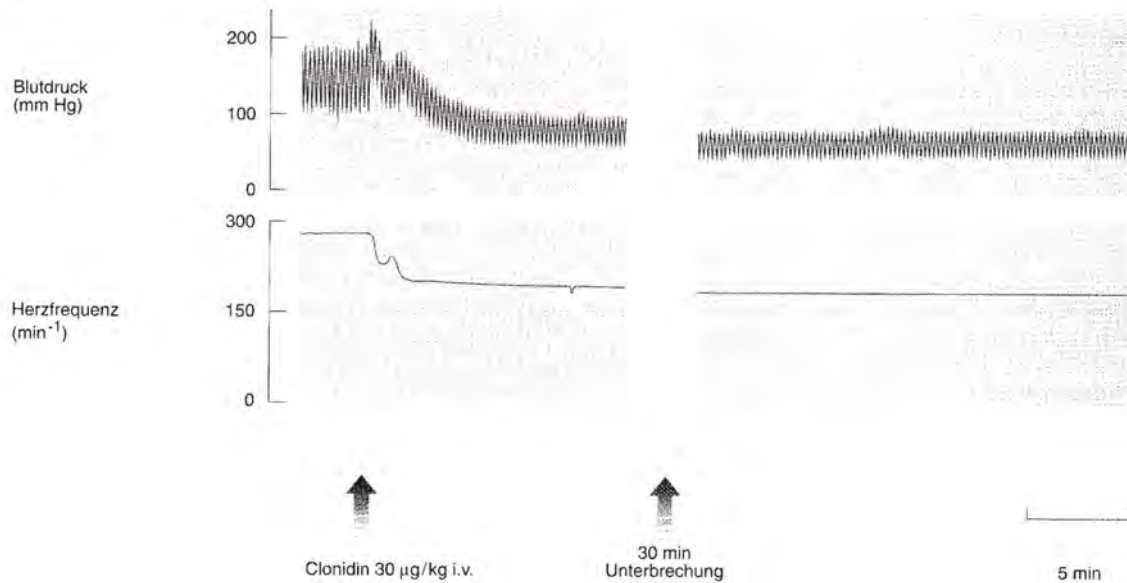


Guanfacin

# Zentrale und periphere Angriffspunkte von Clonidin, Guanfacin und Methyldopa



# Wirkung von Clonidin



## Antisymphotone Wirkung

1. Aktivierung von  $\alpha_2$  ( $I_2$ ) Rezeptoren in der Medulla oblongata.  
Erhöhung der Feuerfrequenz vagaler Neurone zum Herzen.  
Senkung der Feuerfrequenz sympathischer Neurone.
2. Aktivierung peripherer präsynaptischer  $\alpha_2$  Autorezeptoren.  
Verminderung der Freisetzung von Noradrenalin pro Aktionspotential.
3. Aktivierung peripherer postsynaptischer  $\alpha$  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- $\beta$ -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

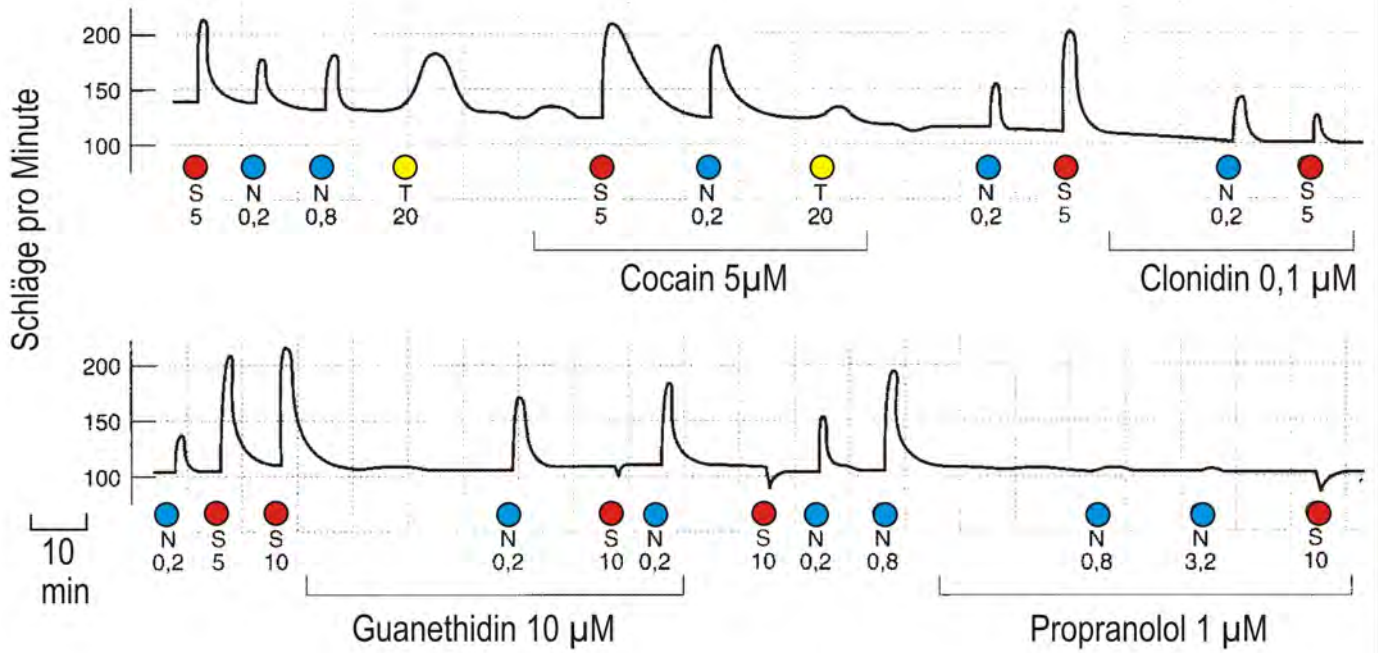
**Reserveantihypertensivum**

### Guanfacin

Agonist an präsynaptischen  $\alpha_{2A}$  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.



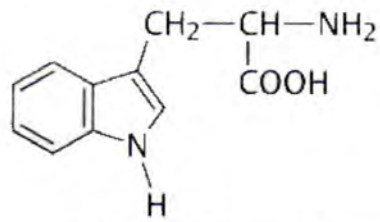
## Pharmakologie des Sympathikus am Beispiel eines isolierten Kaninchenherzens



**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)

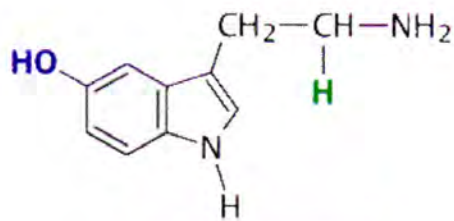
# Bildung und Abbau von Serotonin



**Tryptophan**

↓ Tryptophanhydroxylase

↓ Decarboxylase



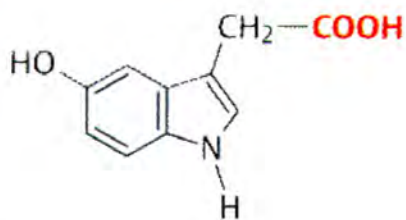
**Serotonin**

(5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

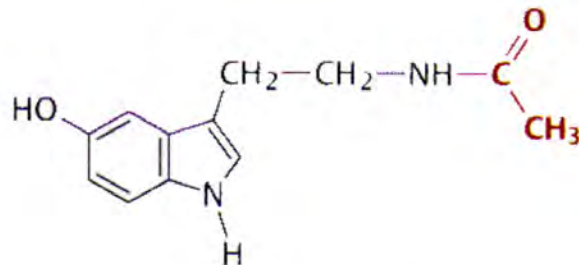
Monoaminoxidase

Aldehyhydrogenase

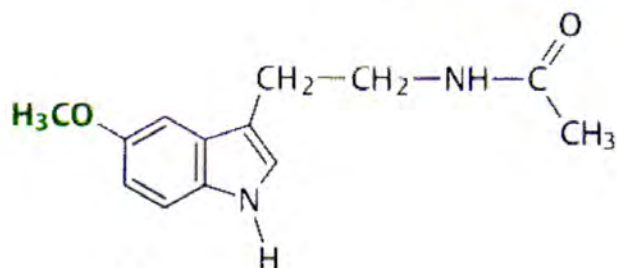
5-HT-N-Acetylase



(5-Hydroxyindolessigsäure)



O-Methyltransferase



**Melatonin**

# 5-HT-Rezeptor-Subtypen

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren			Rezeptoren			Ionen-Kanal
<b>1A</b>	<b>1B</b>	<b>1D</b>	<b>2A</b>	<b>2B</b>	<b>4</b>	<b>3</b>
ZNS	ZNS	ZNS einige Blutgefäße	ZNS Peripherie	Peripherie	ZNS Peripherie	ZNS
cAMP ↓	cAMP ↓	cAMP ↓		IP <sub>3</sub> /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<sub>2A</sub>-Rezeptoren (dominant in großen Arterien und Venen)
- ◆ **Dilatation:** Dominiert meist in Arteriolen. 1.) 5-HT<sub>1</sub>-Rezeptoren: Inhibition der NA-Freisetzung. 2.) Endothel-vermittelte Freisetzung von NO (5-HT<sub>2B</sub>)

#### Thrombozyten

- ◆ Aggregation vermittelt über 5-HT<sub>2A</sub>.
- ◆ Intaktes Endothel: 5-HT-Freisetzung aus Thrombozyten verursacht Vasodilatation
- ◆ Nicht-intaktes Endothel (z.B. bei Atherosklerose): 5-HT verursacht Vasokonstriktion

#### Nervenendigungen

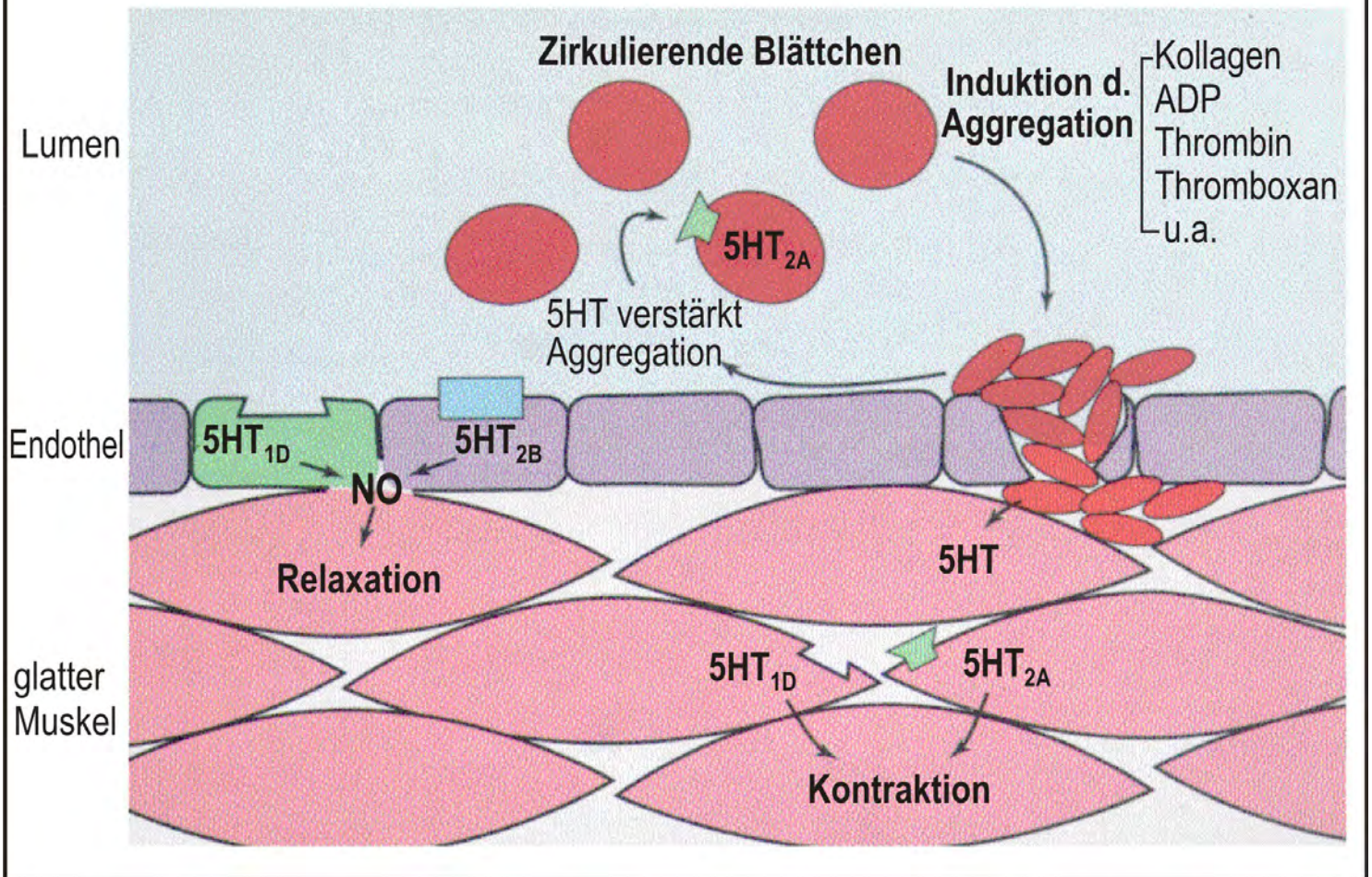
- ◆ Nocizeption: 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren, 5-HT ist schmerzauslösende Substanz

#### ZNS

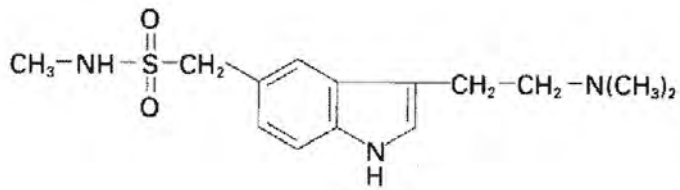
**Störungen im 5-HT-System** u.a. bei **Migräne, Karzinoid, Depression, Angst**



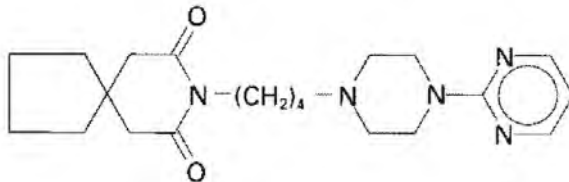
# Effekt von 5HT an Blutgefäßen



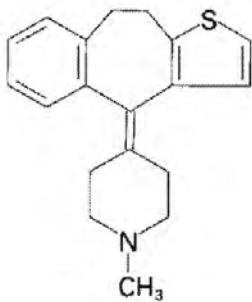
# Agonisten und Antagonisten an 5-HT Rezeptoren



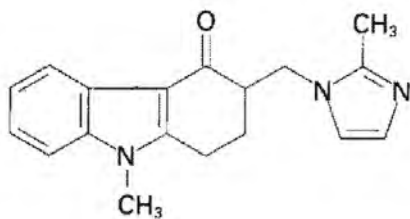
**Sumatriptan**  
5-HT<sub>1B/D</sub>-Agonist



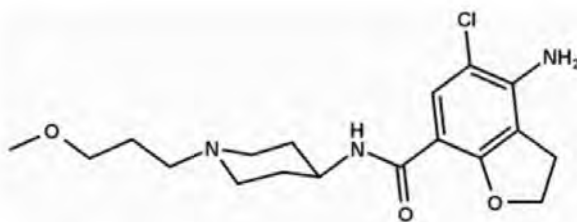
**Buspiron**  
5-HT<sub>1A</sub>-Agonist



**Pizotifen**  
5-HT<sub>2</sub>-Antagonist



**Ondansetron**  
5-HT<sub>3</sub>-Antagonist



**Prucaloprid**  
5-HT<sub>4</sub>-Agonist

## Pharmaka mit Affinität zu 5-HT-Rezeptoren

### Sumatriptan

Agonist an 5-HT<sub>1B</sub> und 5-HT<sub>1D</sub> Rezeptoren

◆ *Migränetherapie*

Kontraktion der meningealen Blutgefäße

Unterdrückung der neurogenen Entzündung

### Buspiron

partieller Agonist an (somatodendritischen) 5HT<sub>1A</sub>-Autorezeptoren

◆ Anxiolytikum

### Prucaloprid, Metoclopramid

Agonisten an 5-HT<sub>4</sub> Rezeptoren

◆ Freisetzung von ACh aus enterischen Neuronen

◆ Prokinetikum

### Pizotifen, Methysergid

5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten

◆ *Migränetherapie*: insbes. Unterdrückung der neurogenen Entzündung

### Ondansetron

5-HT<sub>3</sub> Antagonist

◆ Blockade von 5-HT<sub>3</sub> 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

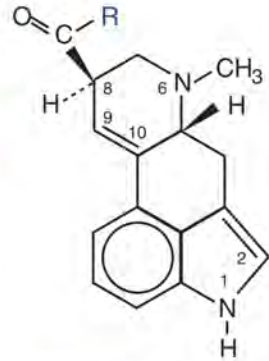
zentralnervöse Störungen

Persönlichkeitsveränderungen

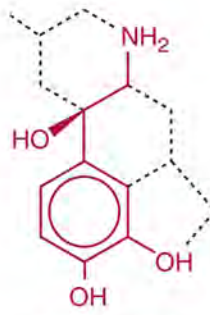
**Secalealkaloide:** Derivate der Lysergsäure

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

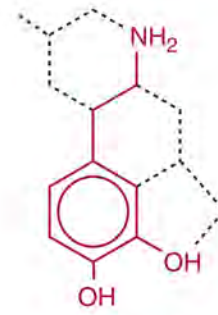
2. Peptidalkaloide (Dihydroergotoxin, Ergotamin, Bromocriptin)



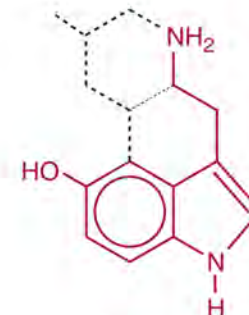
-R = OH: Lysergsäure



Noradrenalin



Dopamin



Serotonin

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





# Migräne

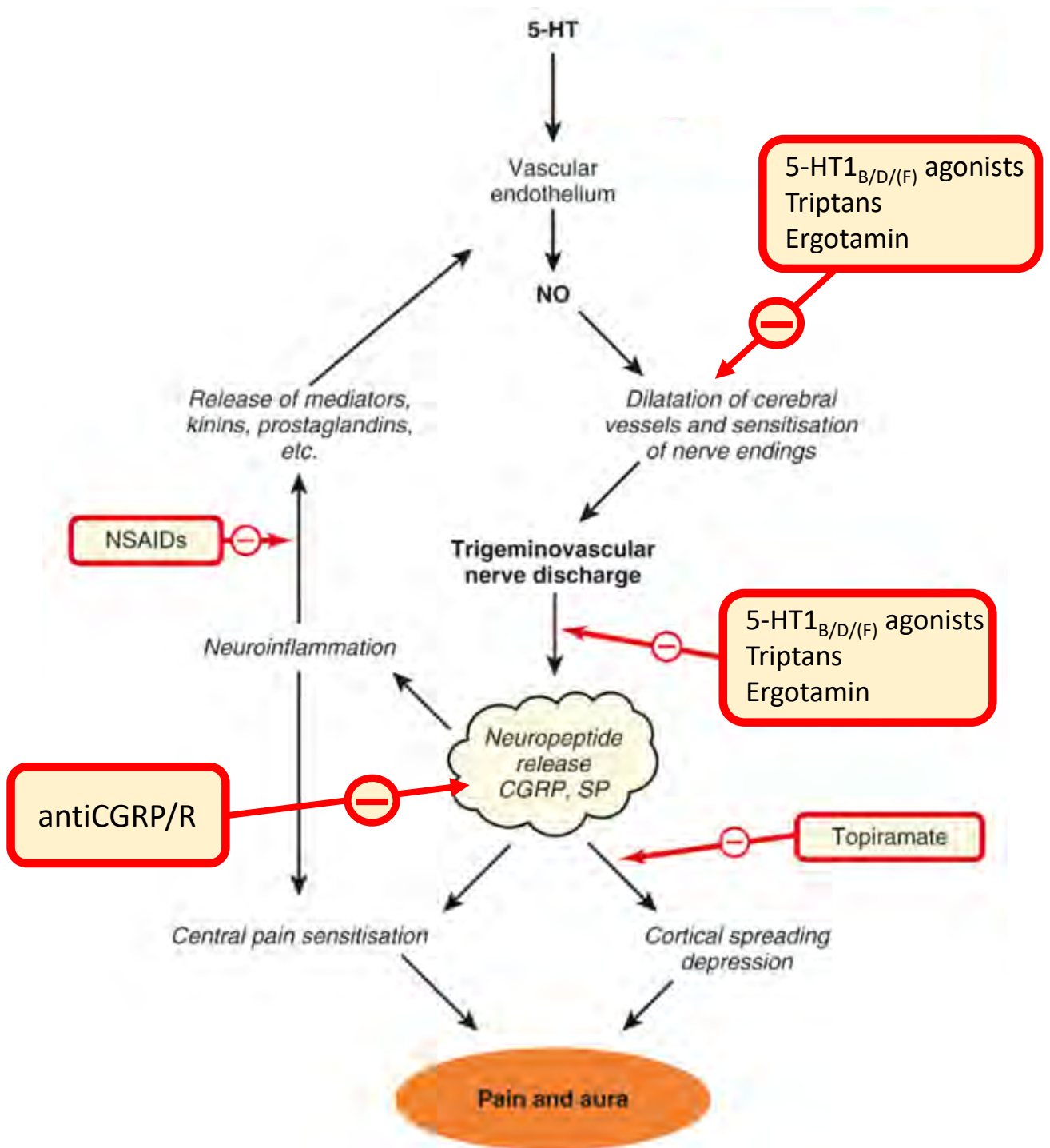
- ◆ Anfallsartig auftretende Kopfschmerzen
- ◆ Dauer 4- 72 h
- ◆ Zwischen Attacken besteht Schmerzfreiheit
- ◆ typische Begleitsymptome
- ◆ Prävalenz in Bevölkerung 10 –12 % (Frauen zu Männer 3:1)
- ◆ Entstehungsmechanismus unklar
- ◆ Nicht heilbar. In etwa 70 % der Fälle ist deutliche Besserung durch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

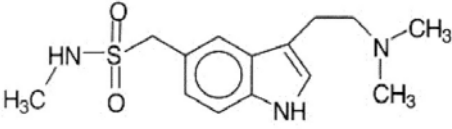
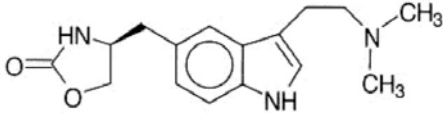
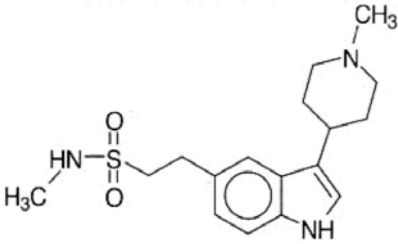
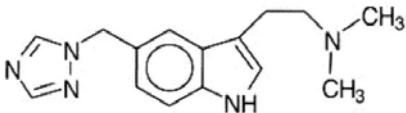
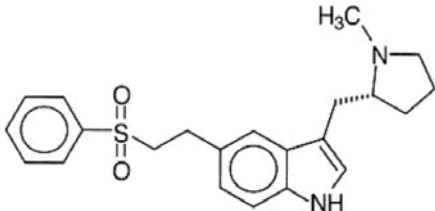
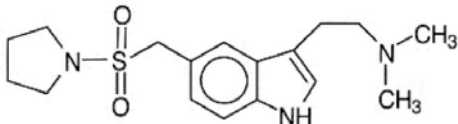
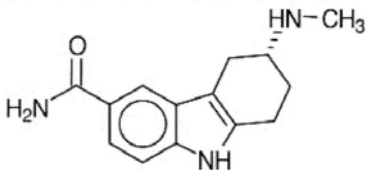
Wiederaufleben der Schmerzen

Gefahr des Mißbrauchs (prophylaktische Anwendung)

NW: Übelkeit, Erbrechen, Durchblutungsstörungen, Angina pectoris

Anfälle, irreversible Gefäßschäden

□ Tab. 11.33 5-HT<sub>1B/1D</sub>-Rezeptoragonisten (Triptane)

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



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

++++ K<sub>i</sub>-Werte (nM) = 0,1-1      ++ K<sub>i</sub>-Werte (nM) = 10-100      - K<sub>i</sub>-Werte (nM) > 1000  
 +++ K<sub>i</sub>-Werte (nM) = 1-10      + K<sub>i</sub>-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.

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

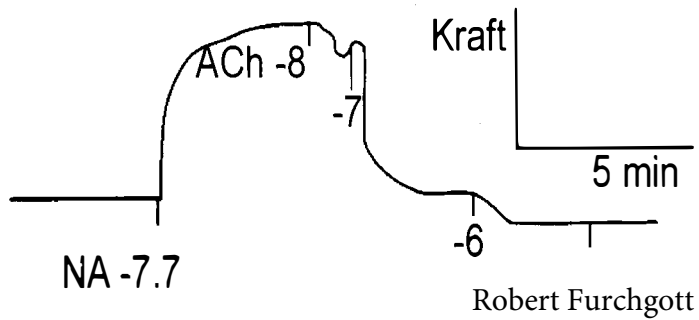
## **Calcitonin Gene-Related Peptid (CGRP) / CGRP-Rezeptor**

CGRP-R: Gs gekoppelt, cAMP Anstieg

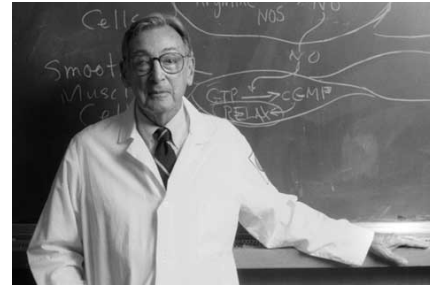
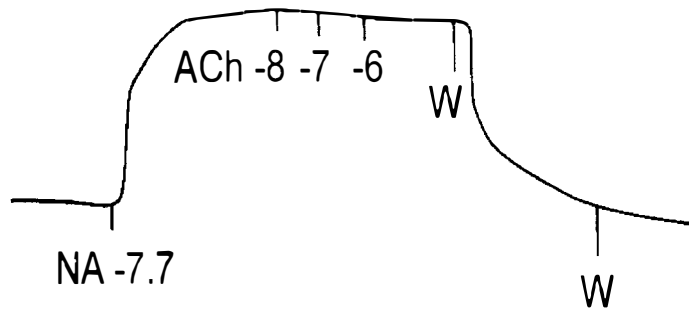
- Relaxation des glatten Muskel
- Schmerzsensibilisierung (PKA-vermittelte Phosphorylierung von NMDA-Rezeptoren)
- Erhöhte CGRP Spiegel während d. Migräneanfalls
- ◆ Anti CGRP-R Antikörper: **Erenumab**. Gabe alle 4 W s.c.
- ◆ Anti CGRP Antikörper: **Galcanezumab, Fremanezumab**

## Regulation des Tonus der Kaninchenaorta durch das Endothel

Mit Endothel



Ohne Endothel



Robert Furchgott



Louis Ignarro



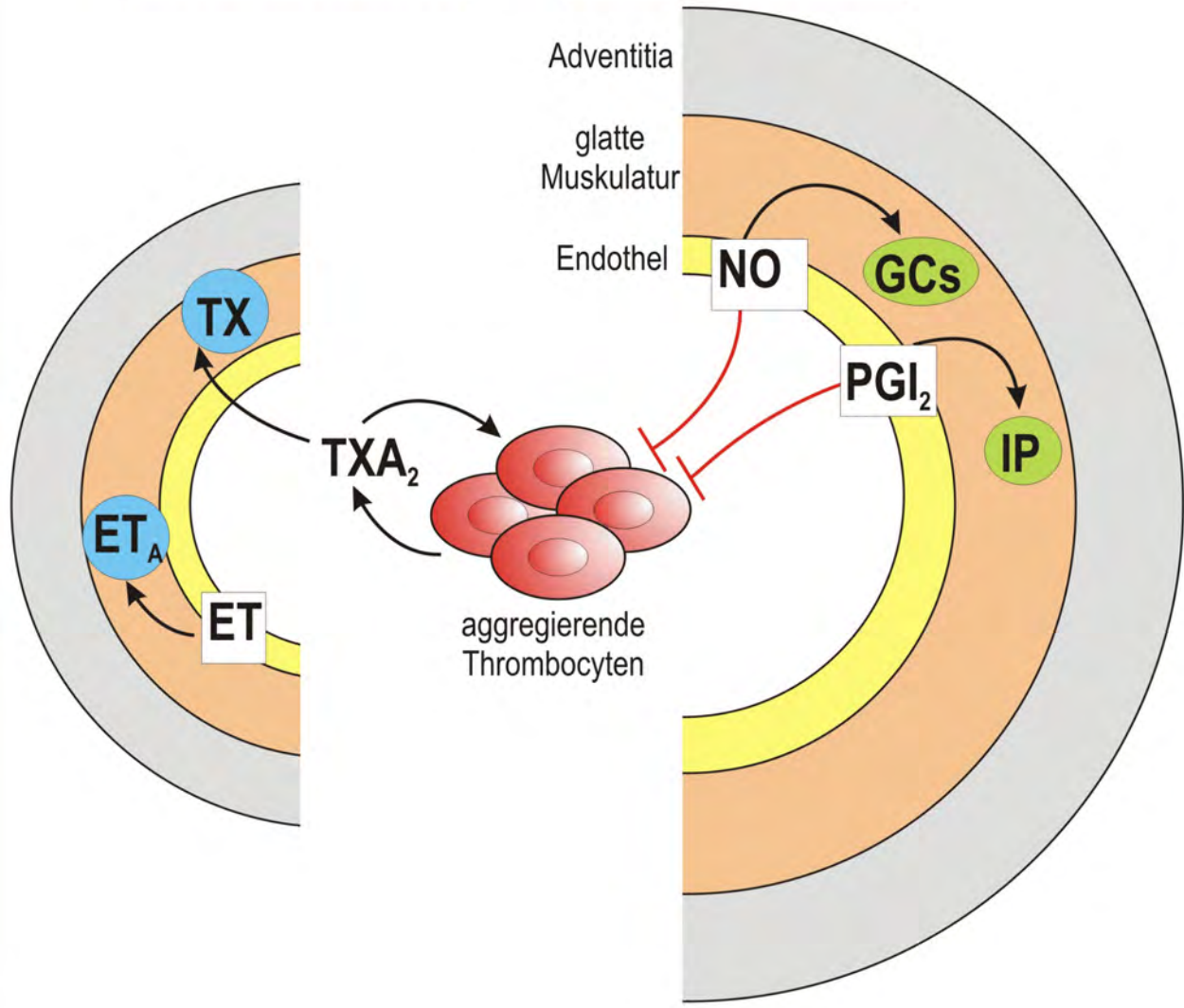
Ferid Murad

Nobelpreis 1998, Medizin

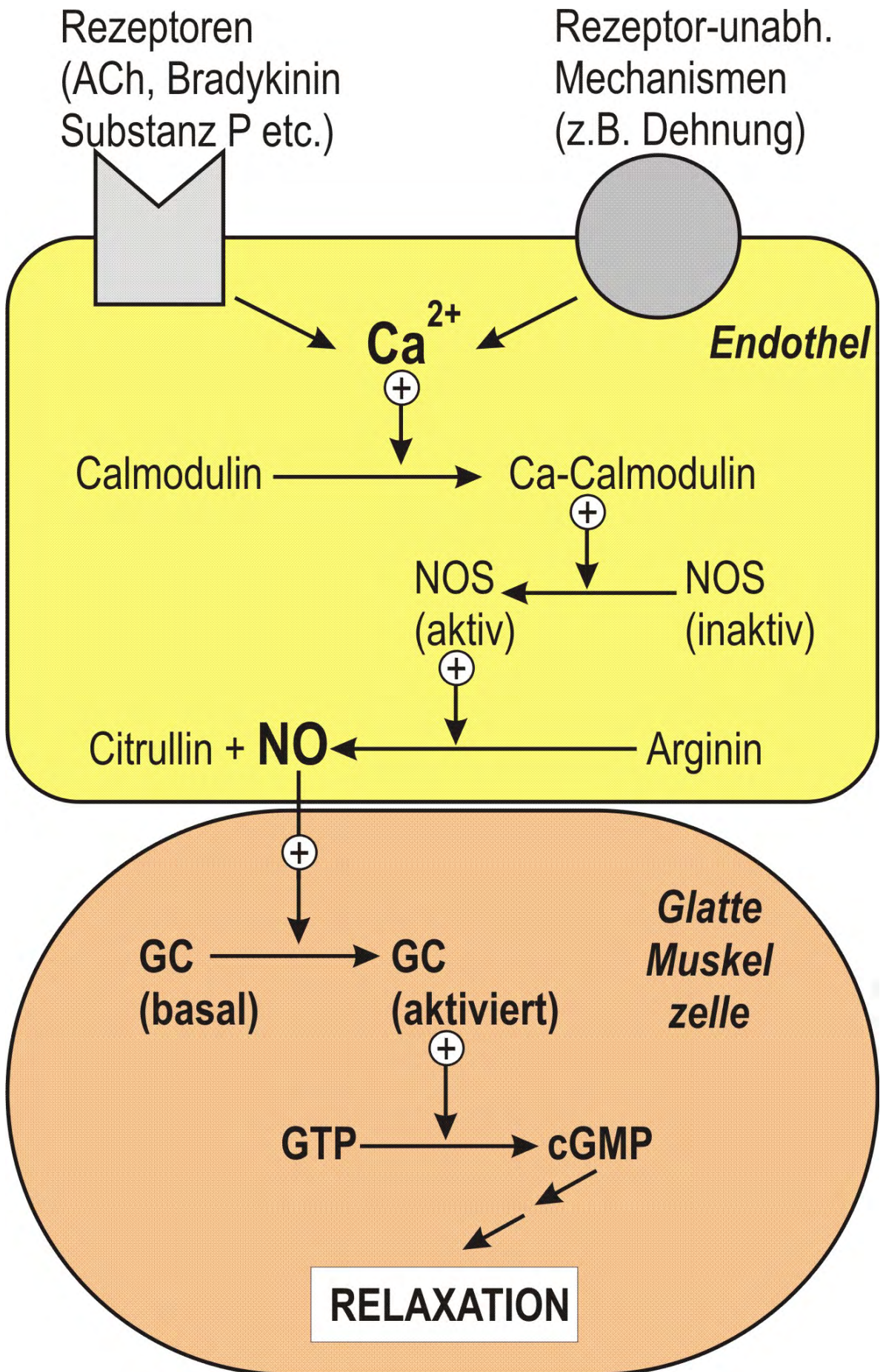
# Lokale Effektorsysteme des Gefäßtonus

Vasokonstriktion

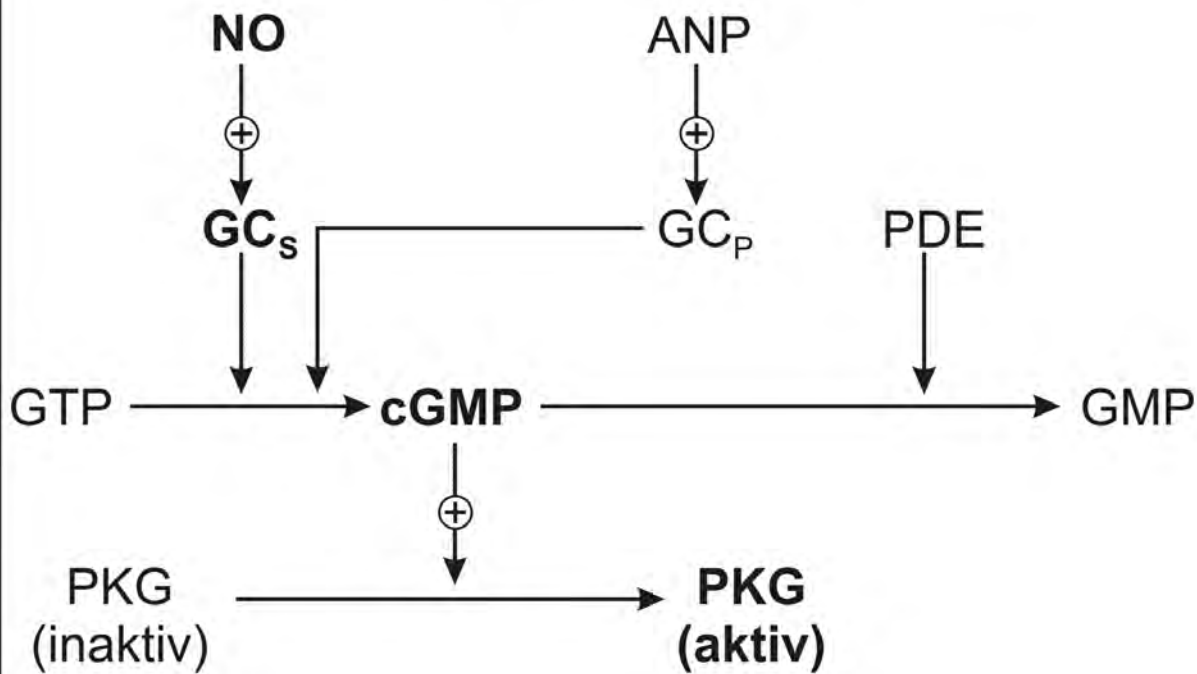
Vasodilatation







## cGMP-abhängige Muskelrelaxation



Phosphorylierung von Substratproteinen

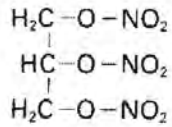
- 1.)  $K_{Ca}$ -Kanal: Aktivierung, Hyperpolarisierung
- 2.)  $IP_3$  Rezeptor: Hemmung
- 3.)  $Ca^{2+}$ /ATPase: Aktivierung

Folge: Senkung von  $[Ca^{2+}]_{intraz}$

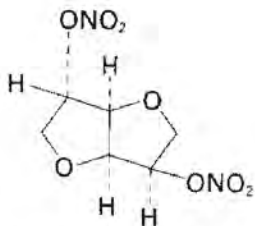
- 4.) Myosin-Leichte-Kette-Phosphatase: Aktivierung

# Therapeutisch verwendete Nitrovasodilatoren

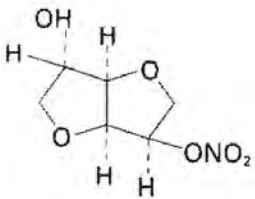
## organische Nitrate



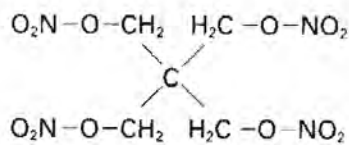
Glyceroltrinitrat



Isosorbiddinitrat



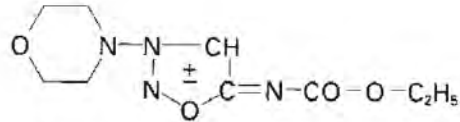
Isosorbidmononitrat



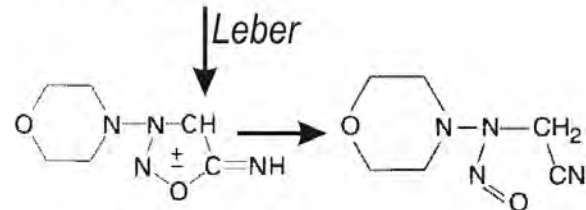
Pentaerythryltetranitrat

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

## Substanzen, die nicht-enzymatisch NO freisetzen

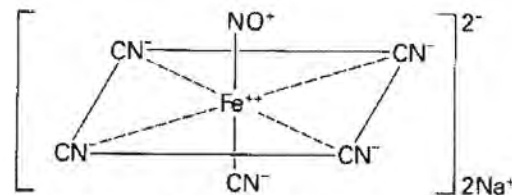


Molsidomin



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)

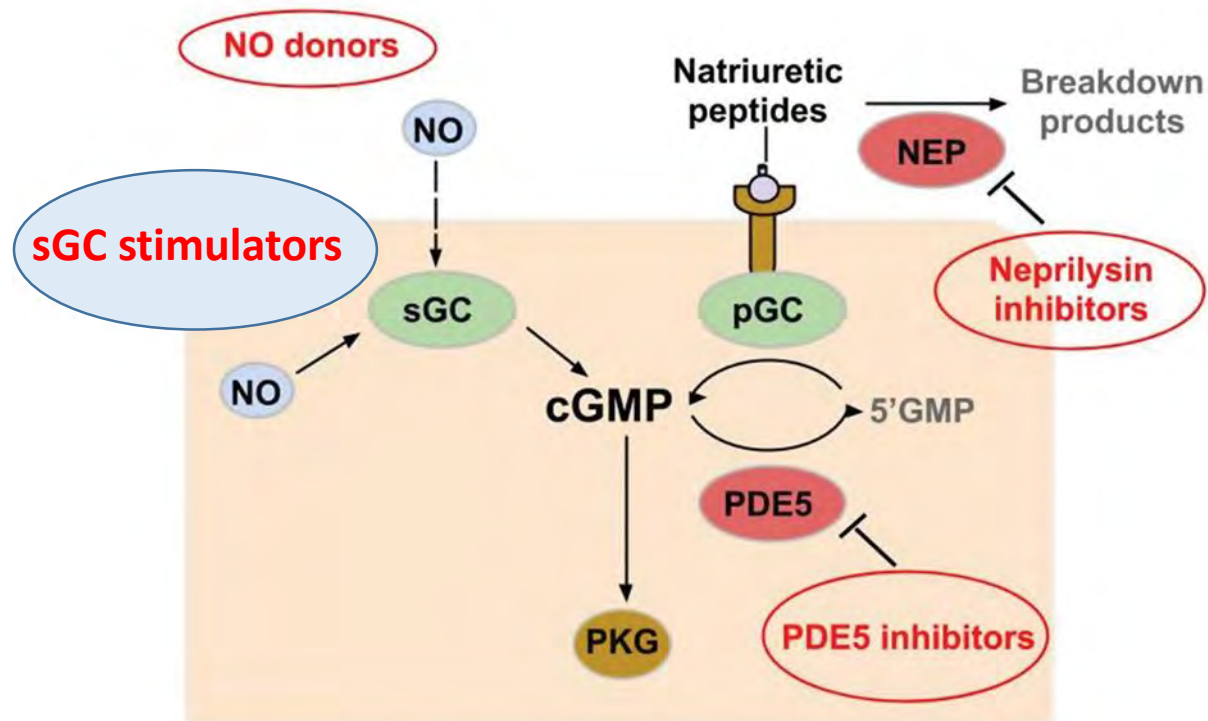
- ◆ nNOS (ZNS, NANC-Neurone, konstitutiv, Ca-Cam-reguliert)
- ◆ eNOS (Endothel, Plättchen, andere Zelltypen, konstitutiv, Ca-Cam-reguliert)
- ◆ iNOS (Makrophagen, andere Zelltypen, induzierbar, nicht Ca-Cam-reguliert)

NO-Effekte werden vermittelt über

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

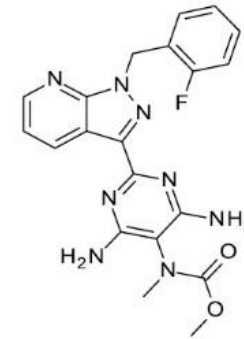
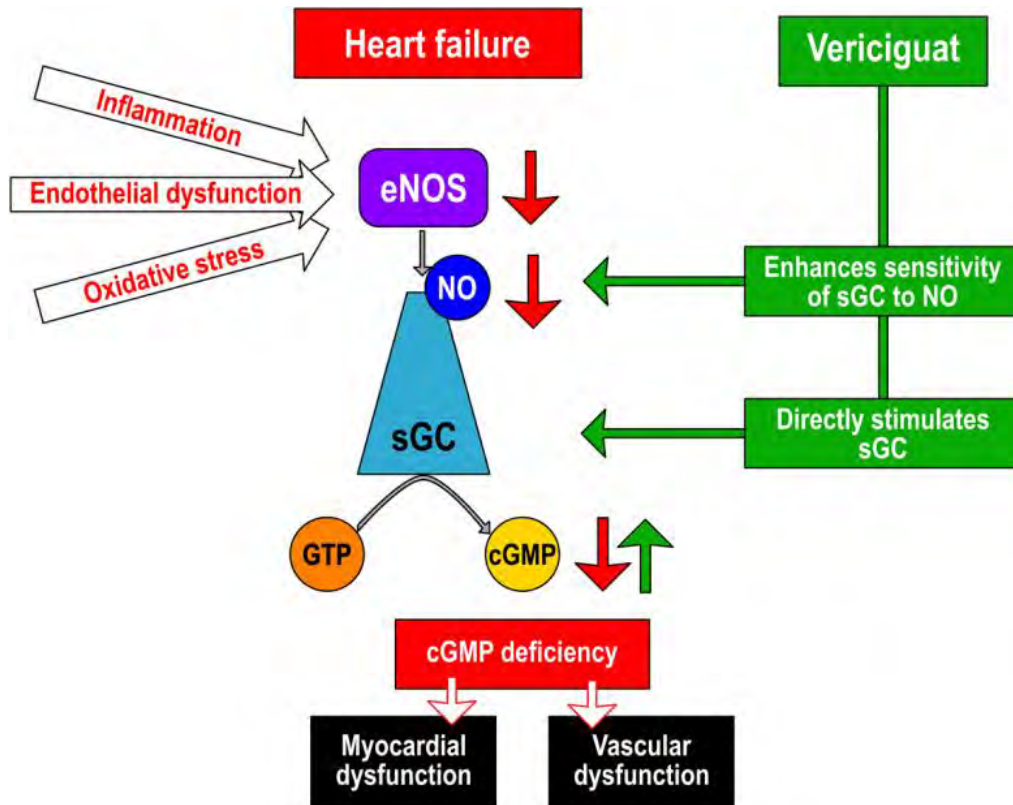
	<b>Physiologische Funktion</b>	<b>Pathologisch Überproduktion</b>	<b>Pathologisch Inadequate Produktion oder Funktion</b>
<b>Herz-Kreislauf</b>			
Endothel/Gefäßmuskulatur	Gefäßwiderstand, Blutdruckkontrolle	Hypotension (septischer Schock; iNOS)	Atherogenese Thrombose Vasospasmen
Plättchen	Hemmung d. Adhäsion/Aggregation		
<b>Abwehrsystem</b>			
Makrophagen, neutrophile Leukocyten	Bekämpfung von Viren, Bakterien, Pilzen, Protozoen (iNOS)		
<b>Neurone</b>			
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

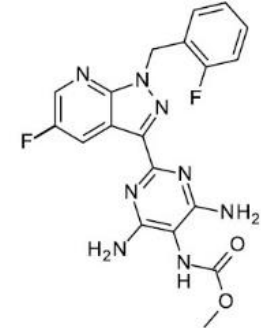


[mod. from Eur Heart J. 2014 Apr;35\(16\):1022-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehu067. Epub 2014 Mar 11.](#)

# Pharmakologische Beeinflussung des NO / cGMP Systems



Riociguat



Vericiguat

Quelle: Cardiovasc Med. 2021;24:w10049

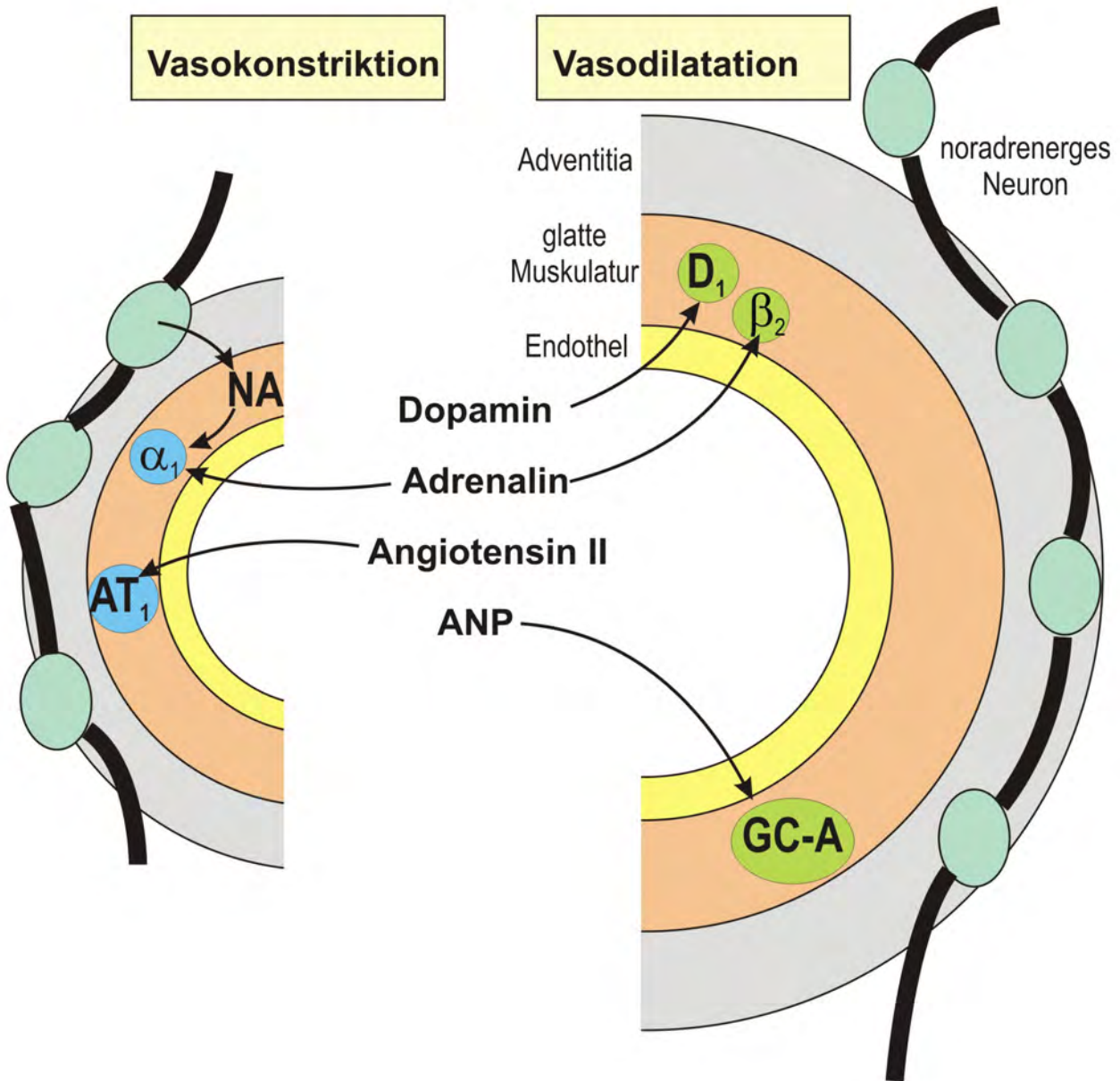
## Riociguat, Vericiguat

- 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)

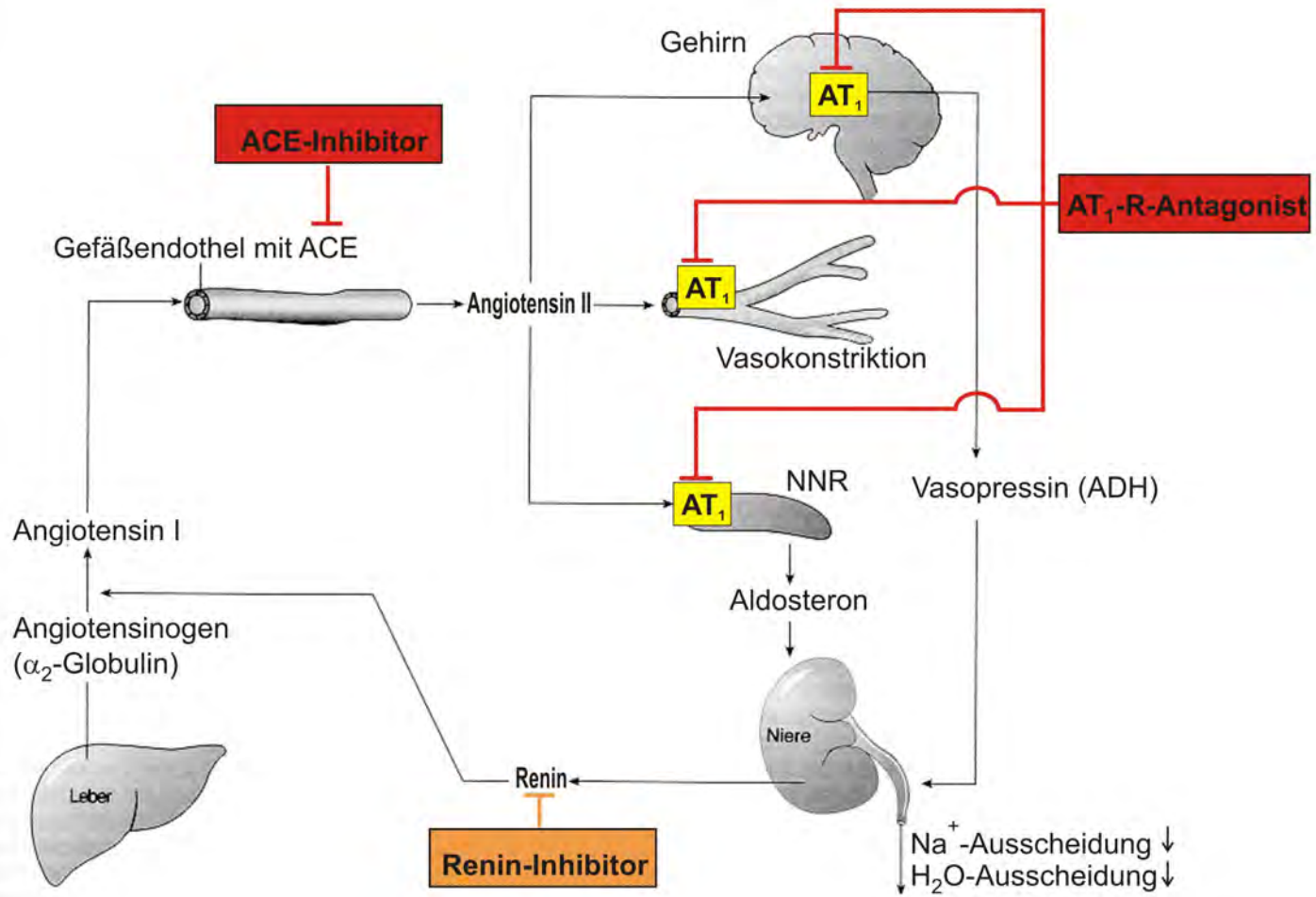
NW: Hypotonie, Kopfschmerzen, Schwindel,,

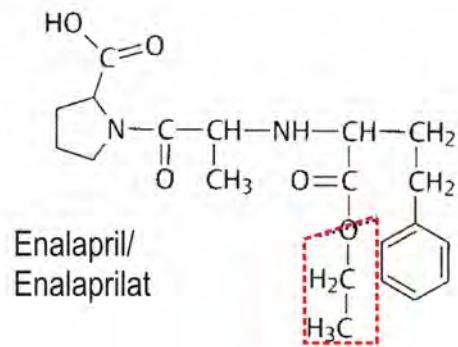
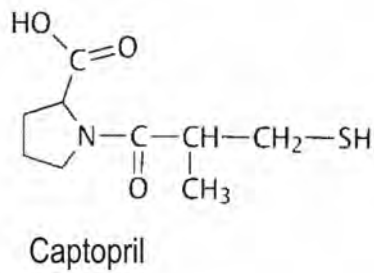
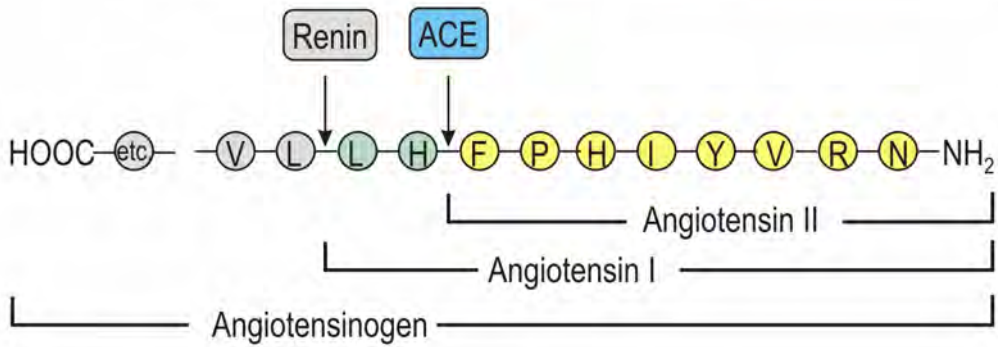
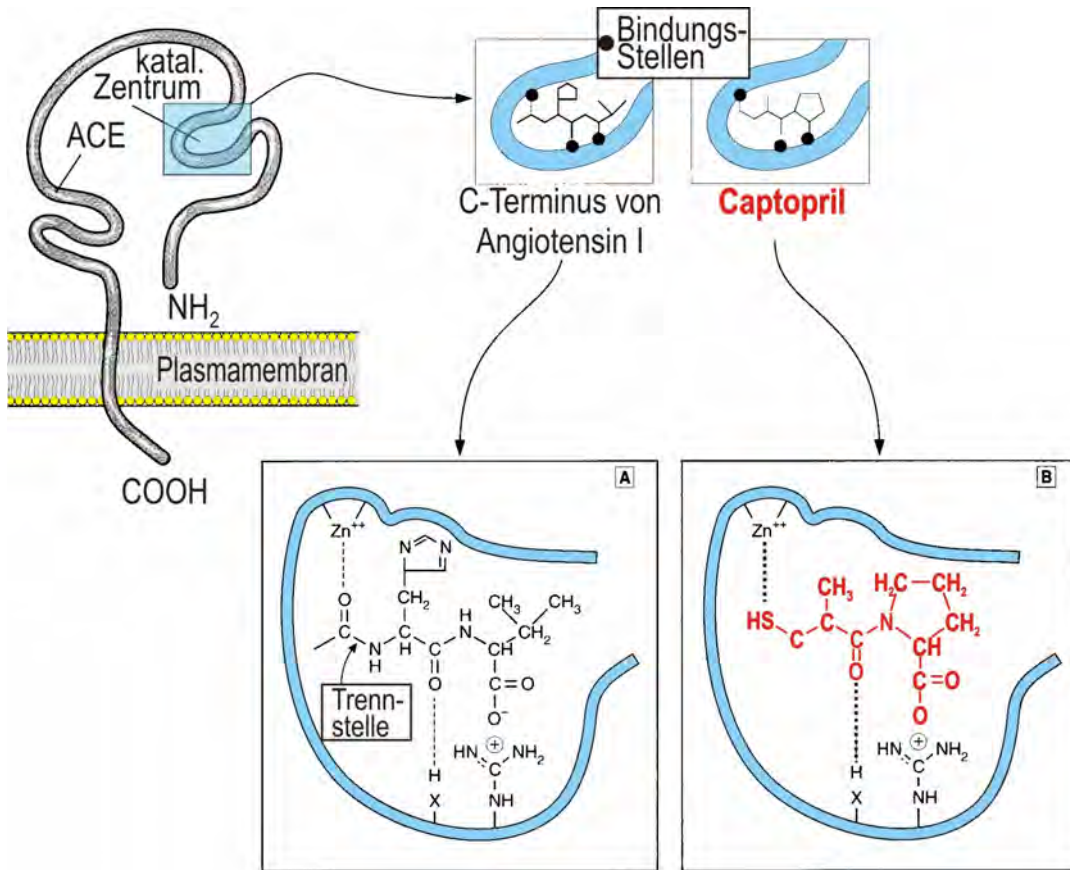
# Neurale und humorale Regulation des Gefäßmuskeltonus





# Das RAAS und pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten





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

- ◆ Hemmung der Renin-Freisetzung:  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten
- ◆ Angiotensin-Conversions-Enzym (ACE)-Hemmstoffe
- ◆ AT<sub>1</sub>-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

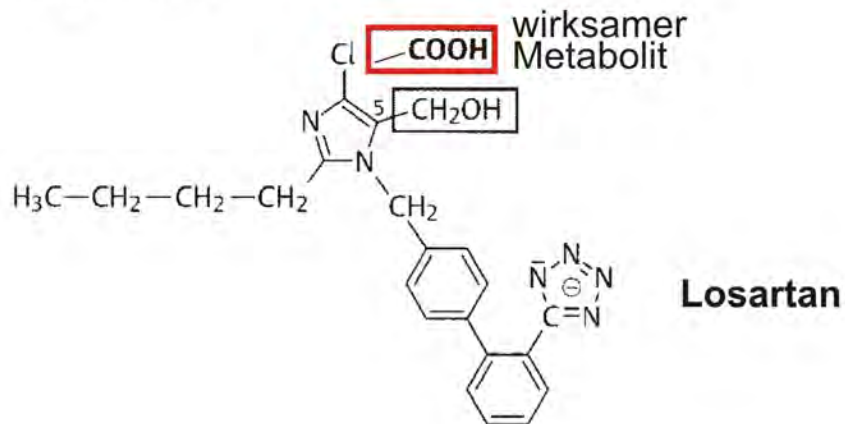
Hyperkaliämie

### Kontraindikation

Bilaterale Nierenarterienstenosen  
Schwangerschaft und Stillzeit

## AT-II-Rezeptorantagonisten

Antagonisten am AT<sub>1</sub>-Rezeptor

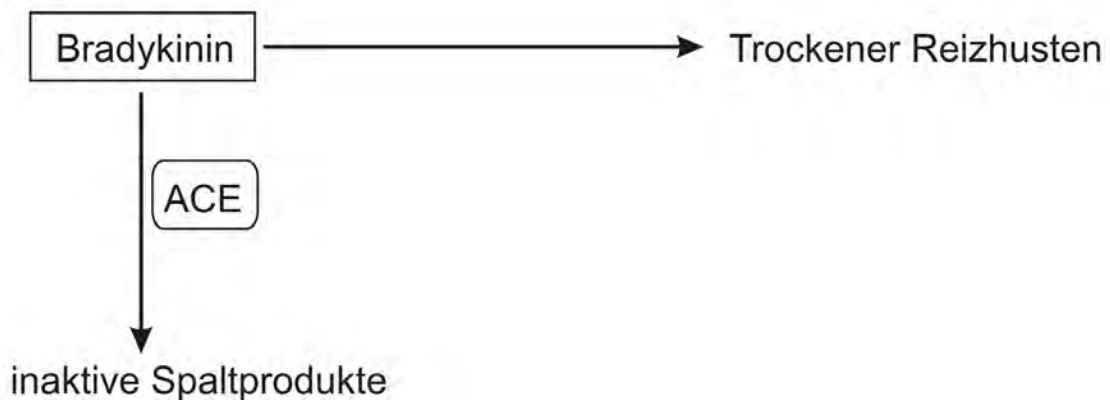


### Vorteile gegenüber ACE-Hemmstoffen

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

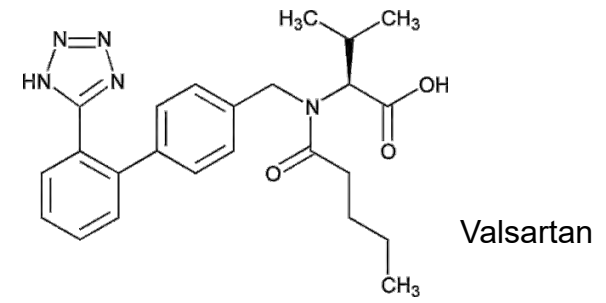
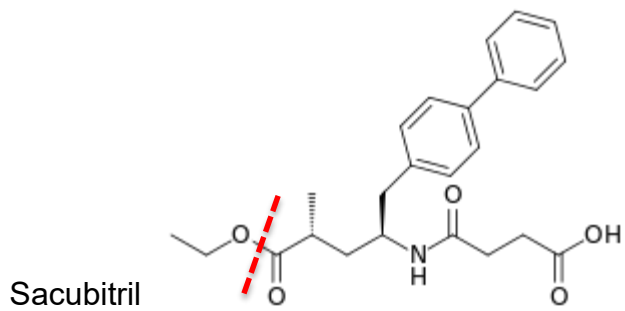
### Indikation

wie bei ACE Hemmstoffen

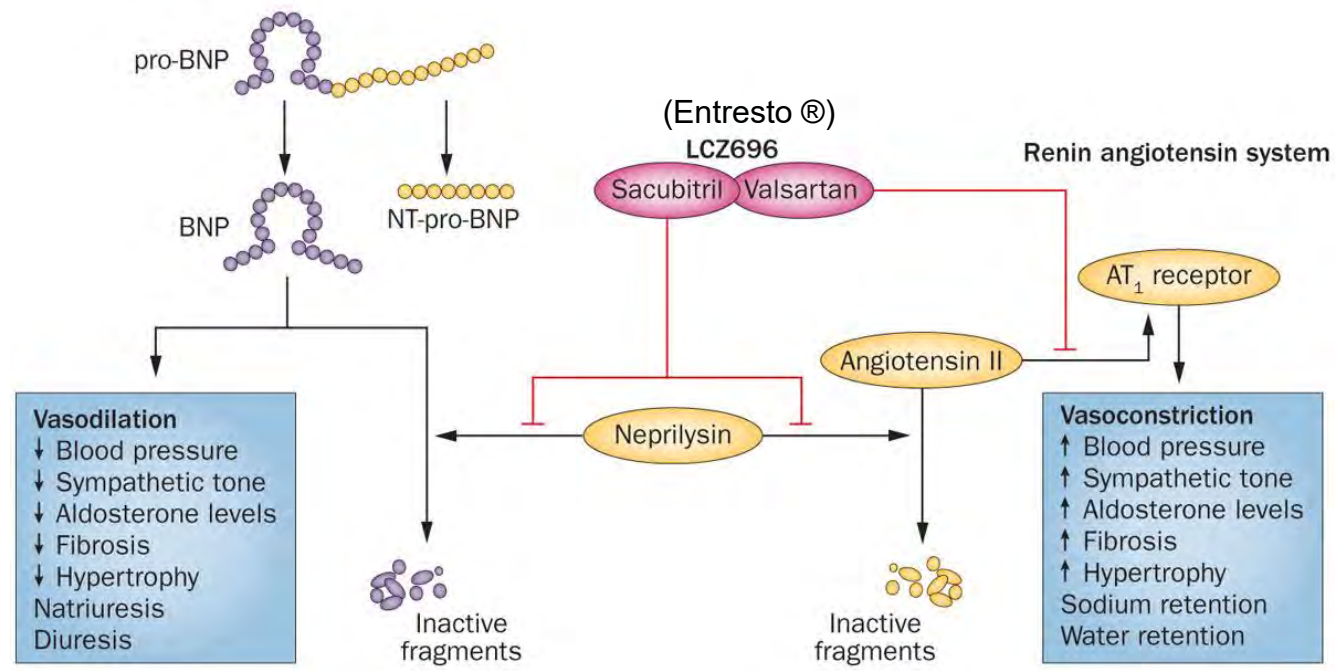




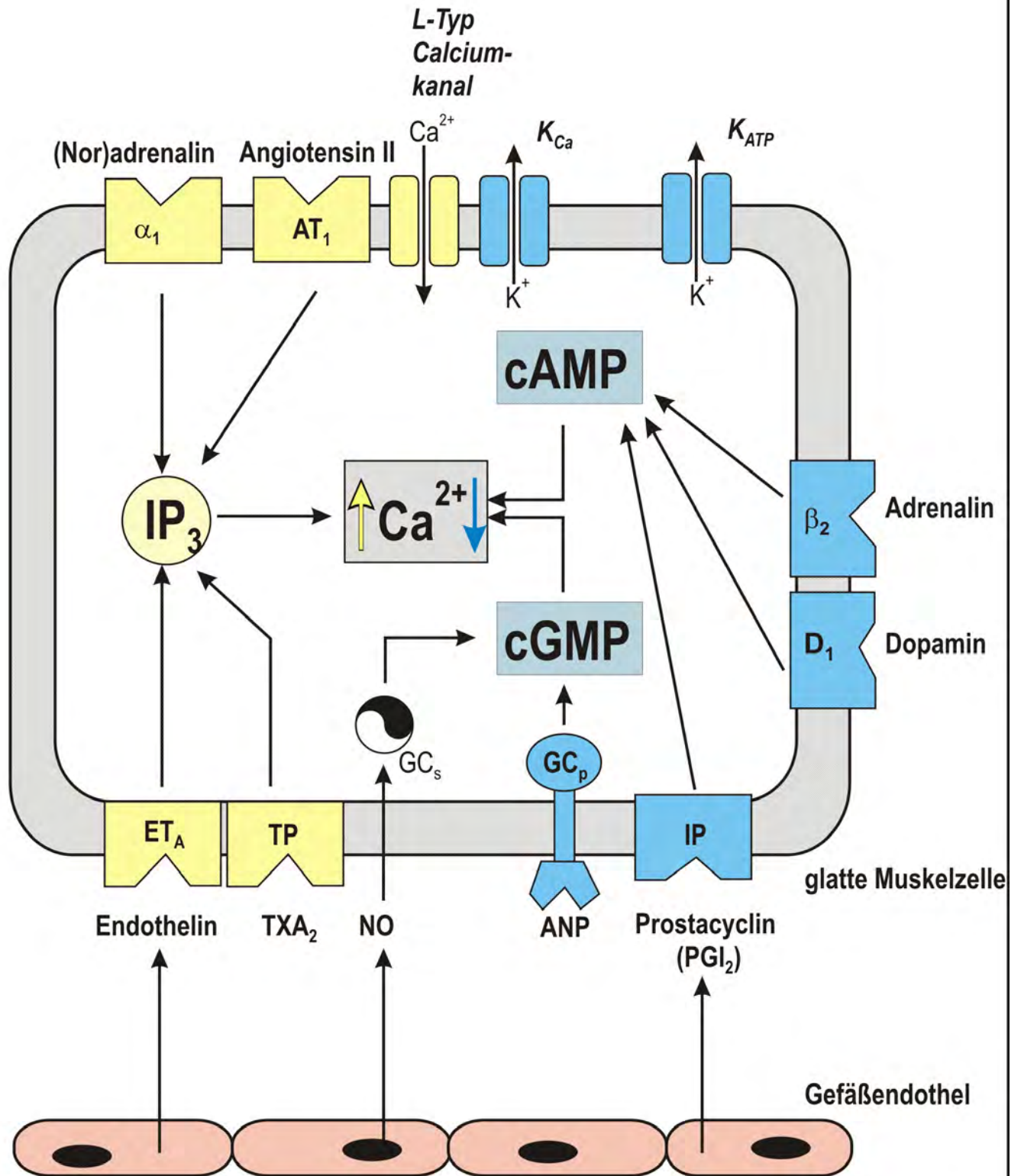
# Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz



Natriuretic peptide system



# Kontrolle des vaskulären Tonus

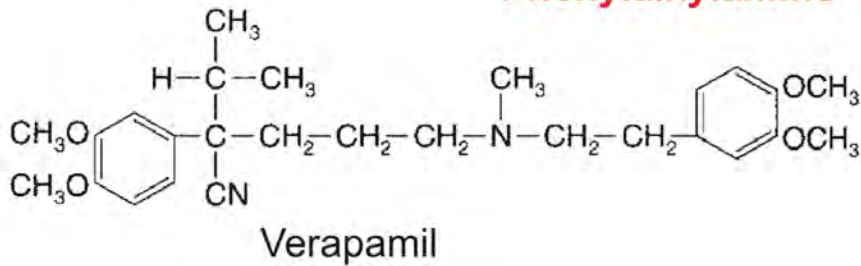


## Klassen von Calciumkanalantagonisten

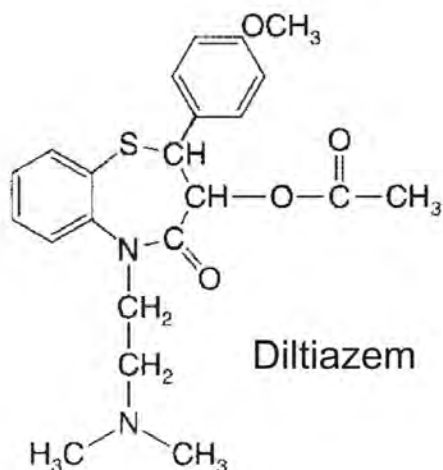


### Dihydropyridine

Nifedipin  
Nimodipin  
Amlodipin  
Clevidipin



### Phenylalkylamine



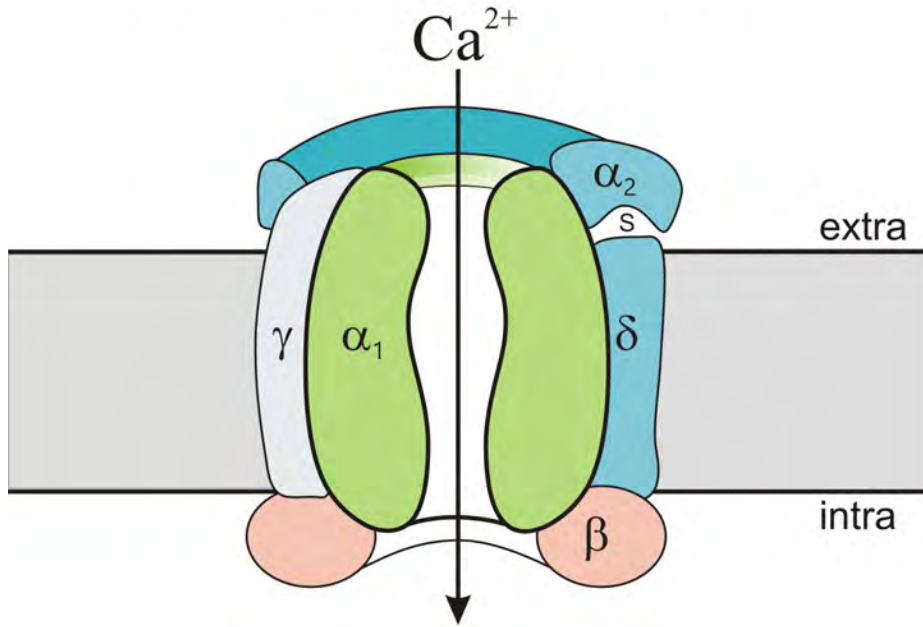
### Benzothiazepine

Bindung an  $\alpha_1$ -Untereinheit des L-Typ Calciumkanals

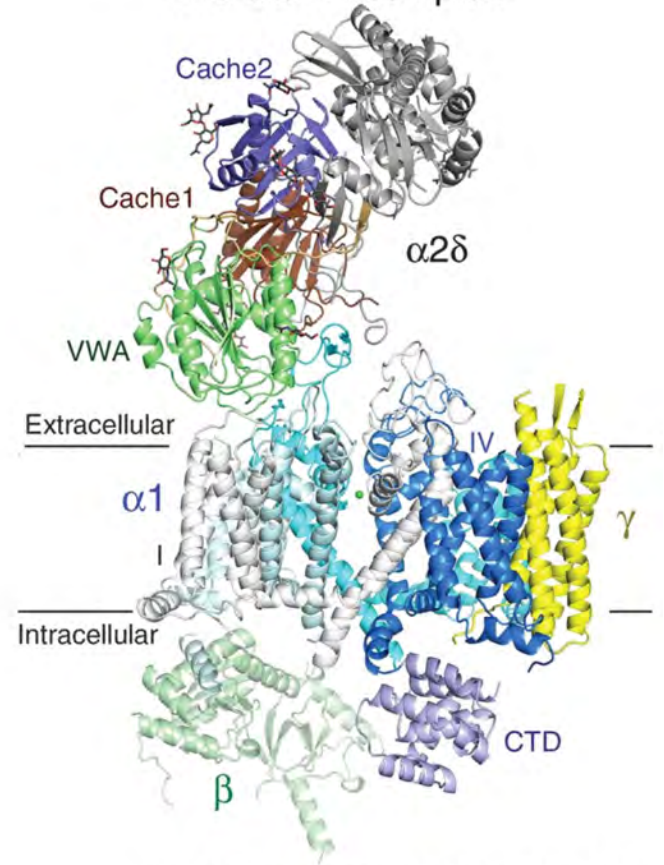


Blockade des Ca<sup>2+</sup>-Einstroms durch den Kanal ("Calcium-Antagonisten")

# Struktur des L-Typ Calciumkanals



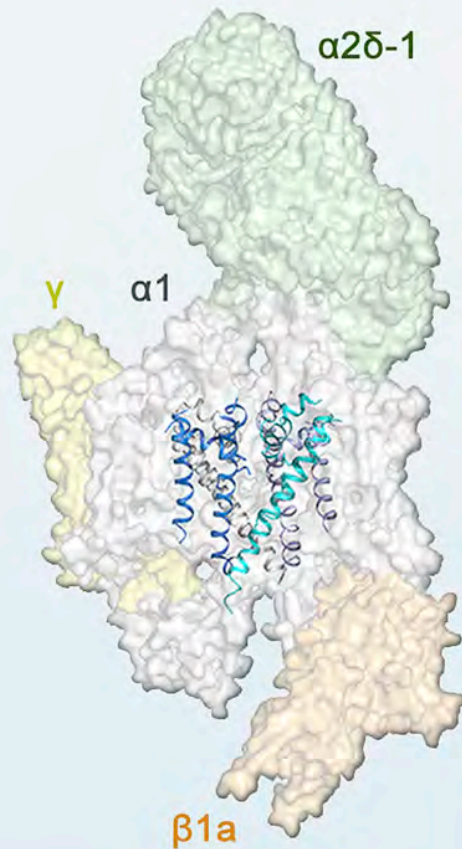
# The Cav1.1 complex



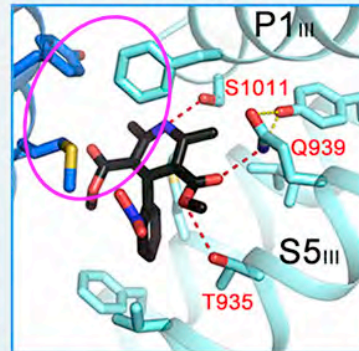
Wu et al. Science 2015;350:aad2395



# Molecular Basis for rCa<sub>v</sub>1.1 Modulation by Chemical Ligands

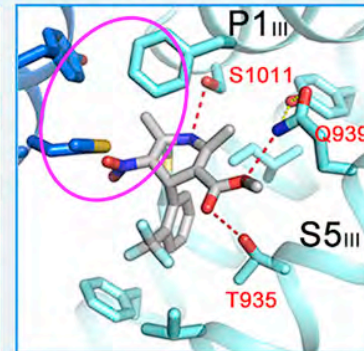


DHP antagonist



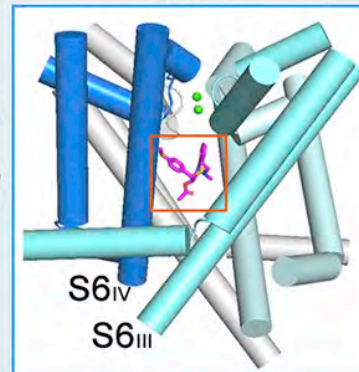
rCa<sub>v</sub>1.1-Diltiazem

DHP agonist



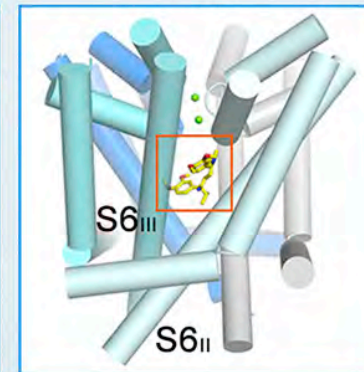
rCa<sub>v</sub>1.1-Bay K 8644

BTZ



rCa<sub>v</sub>1.1-Diltiazem

PAA



rCa<sub>v</sub>1.1-Verapamil

Hemmung des  $\text{Ca}^{2+}$ -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  $\beta$ -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**

- ◆ Zu Beginn: Kopfschmerzen, Schwindel, orthostatische Hypotonie
- ◆ Teratogenizitätsverdacht (daher Kontraindikation in Schwangerschaft)

## 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  $\beta$ -Adrenozeptorantagonisten (Verstärkung der negativen Wirkung auf Herz !)

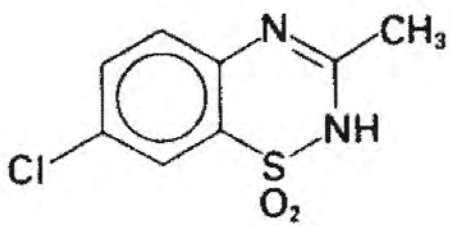
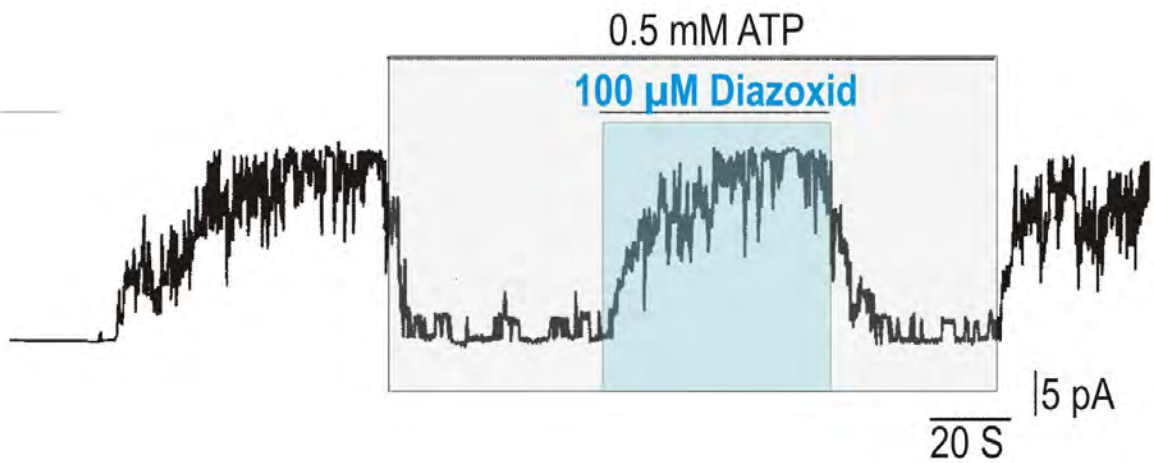
## Diltiazem

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

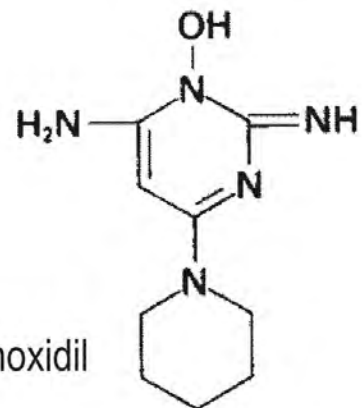
### Indikation

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
- ◆  $\beta$ -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  $\beta$ -Adrenozeptorblocker oder  $\alpha_2$ -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  $\beta$ -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**

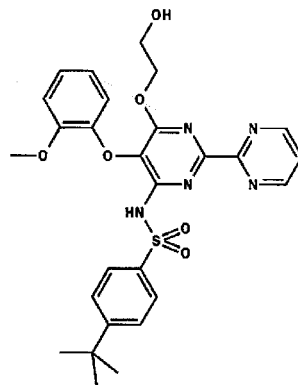
stabiles Prostacyclin-Derivat

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

***Indikation:*** Arterielle Verschußkrankheit der Extremitäten

## 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/Ca<sup>2+</sup> ↑**
  1. **ET<sub>A</sub>-R:** glatter Gefäßmuskel: **Vasokonstriktion**
  2. **ET<sub>B</sub>-R:** Gefäßendothel: **Vasodilation**, NO-vermittelt; **Gefäßmuskel:** **Vasokonstriktion.**
- ◆ **ET-R-Antagonisten:** **Bosentan** (ET<sub>A/B</sub>), **Sitaxentan** (ET<sub>A</sub>), **Ambrisentan** (ET<sub>A</sub>)



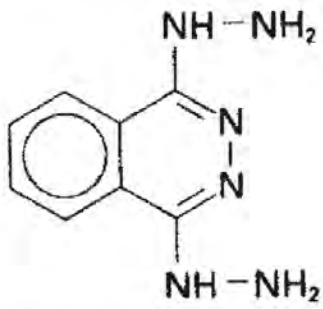
Bosentan

### Indikation: Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

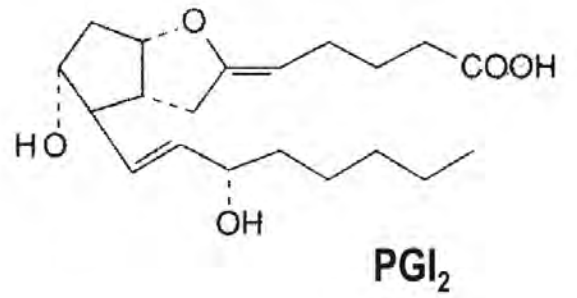
Veränderung der pulmonalen Widerstandsgefäße bei PAH

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

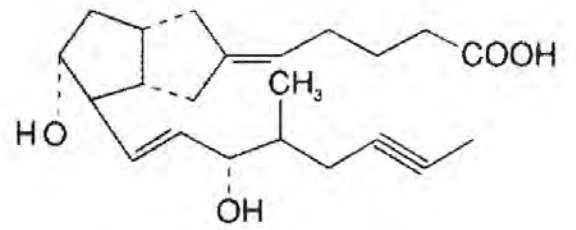
- ◆ Sehr schlechte Prognose, Tod durch Kammerflimmern
- ◆ Ursache der PAH unbekannt; erhöhte ET-1-Spiegel mit PAH assoziiert
- ◆ Weiterhin zugelassen zur Behandlung der PAH: **Prostacycline** (Epoprostenol, Iloprost); **PDE5 Inhibitoren** (Sildenafil); **Riociguat** (sGC Stimulator)



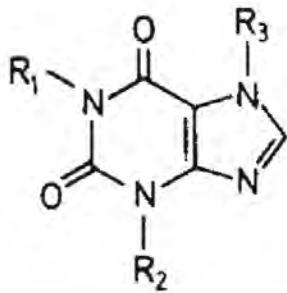
**Dihydralazin**



**PGI<sub>2</sub>**



**Iloprost**



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

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



**Sildenafil**



# **Methylxanthine: Coffein, Theophyllin, Theobromin**

## **1. Antagonisten des Adenosins an A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>-Rezeptoren**

**A<sub>1</sub>-Rezeptoren** (G<sub>i</sub>, cAMP↓, Aktivierung von Kaliumkanälen)

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

**A<sub>2</sub>-Rezeptoren** (G<sub>s</sub>, cAMP↑)

- ◆ Dilatation zerebraler und koronarer Blutgefäße

## **2. Hemmung von Phosphodiesterasen**

- ◆ Hemmung des cAMP Abbaus

[3. Freisetzung von Ca<sup>2+</sup> aus dem ER]

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

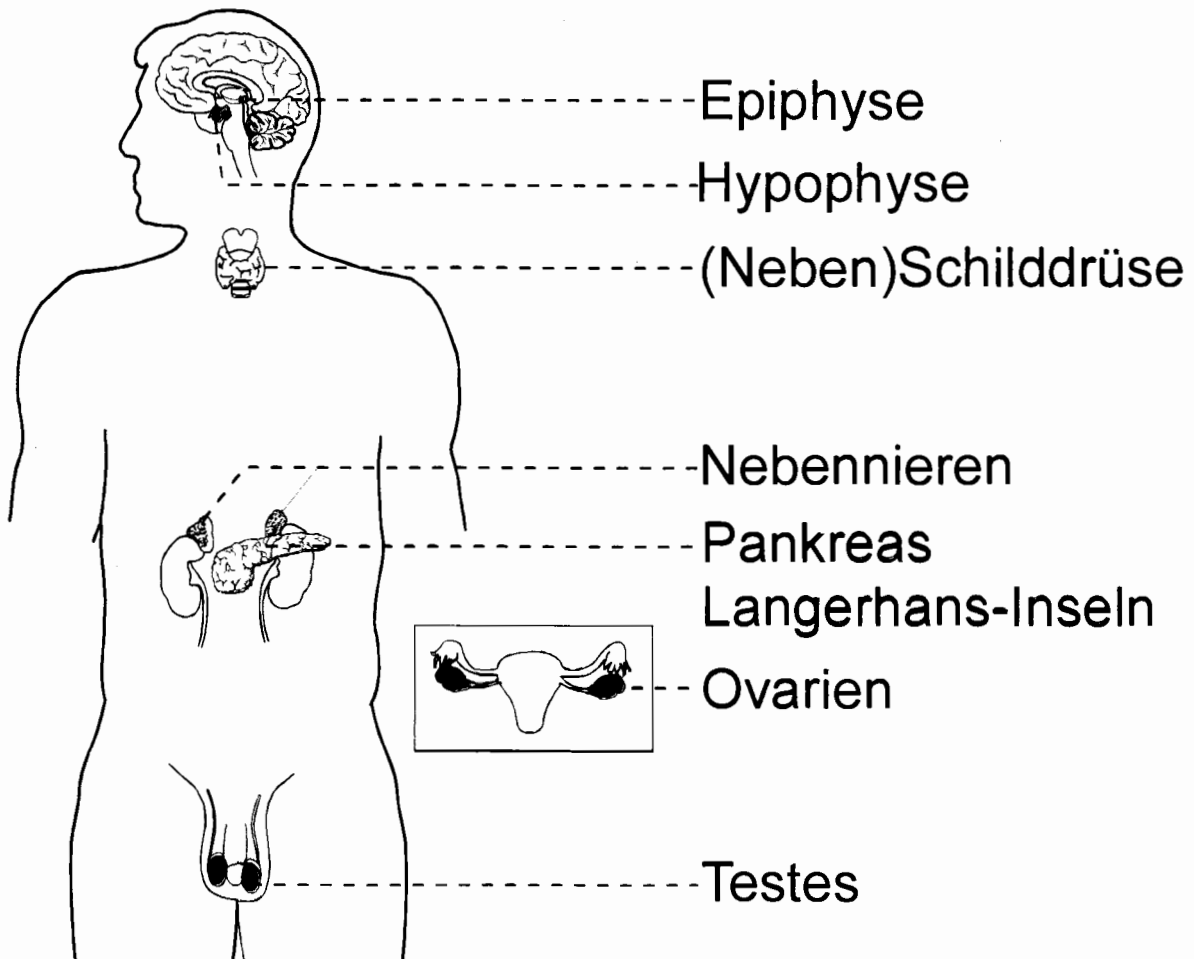
## **Effekte von Methylxanthinen**

- ◆ Erschlaffung der **Bronchialmuskulatur** (Hemmung von A<sub>1</sub>)
- ◆ Psychostimulierender Effekt (Hemmung von A<sub>1</sub>). Wirkung im **ZNS** ähnelt dem der Weckamine. Entwicklung psychischer und physischer Abhängigkeit. Toleranzentwicklung.
- ◆ **Herz**: positiv inotrope und chronotrope Wirkung (Hemmung von A<sub>1</sub>). Arrhythmogenes Potential
- ◆ **Gefäße**: meist Dilatation. Zerebrale Arterien: Kontraktion (Blockade von A<sub>2</sub>)
- ◆ **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/IP<sub>3</sub>/Ca<sup>2+</sup>/DAG

### B. Rezeptoren, die Genexpression regulieren

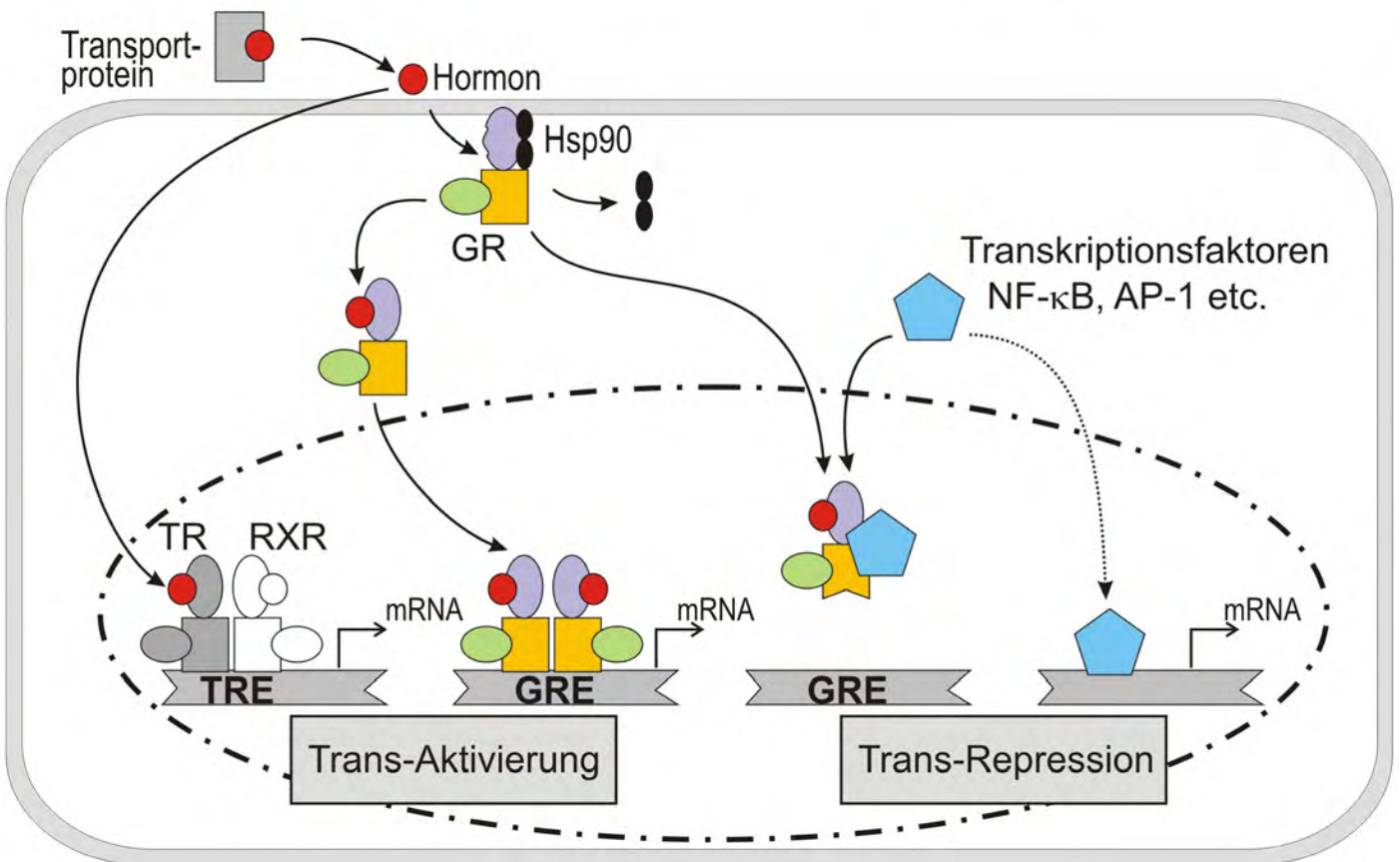
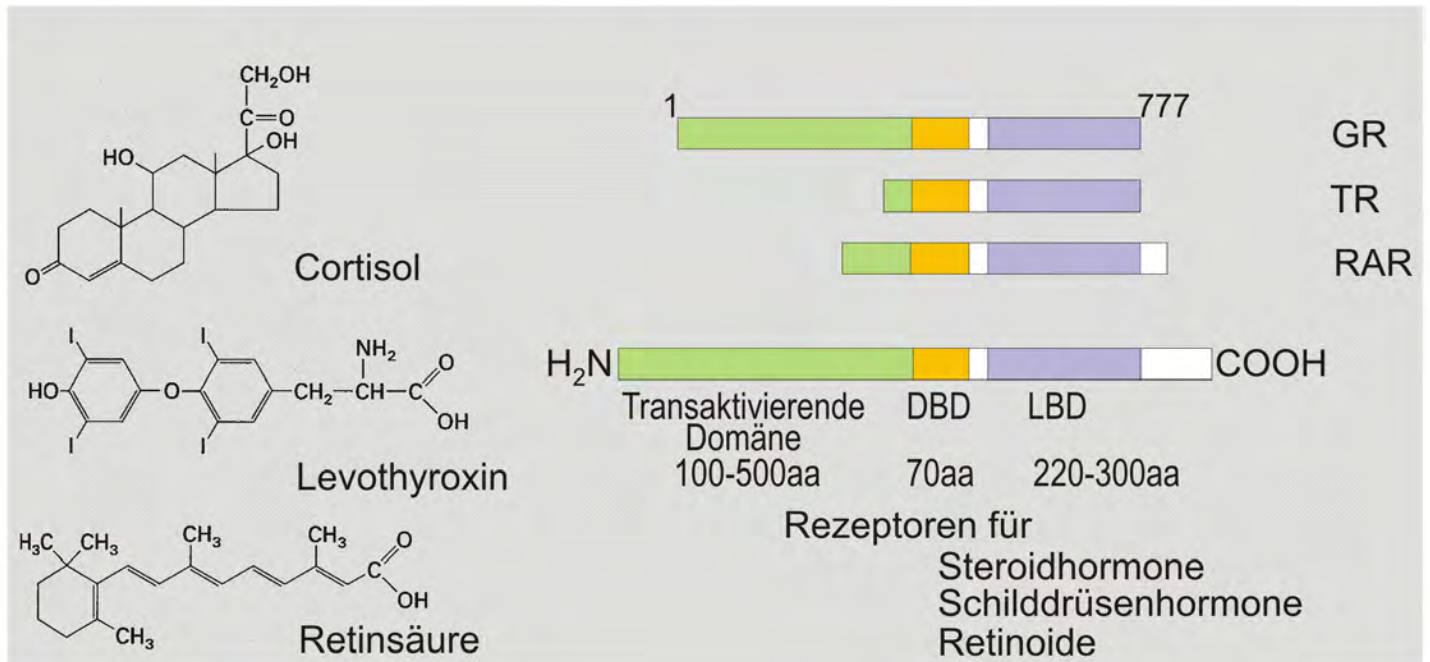
1. Steroidhormon- und Schilddrüsenhormonrezeptor
2. Rezeptoren mit Tyrosinkinaseaktivität (z.B. Insulinrezeptor)
3. Wachstumshormon- /Prolaktin- /Zytokinrezeptoren  
Effektor: **JAKs** (Januskinases) /**STAT** (signal transducers and activators of transcription)
4. TGF-β-Rezeptor (transforming growth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

### C. Hormone, die Guanylatzyklase aktivieren

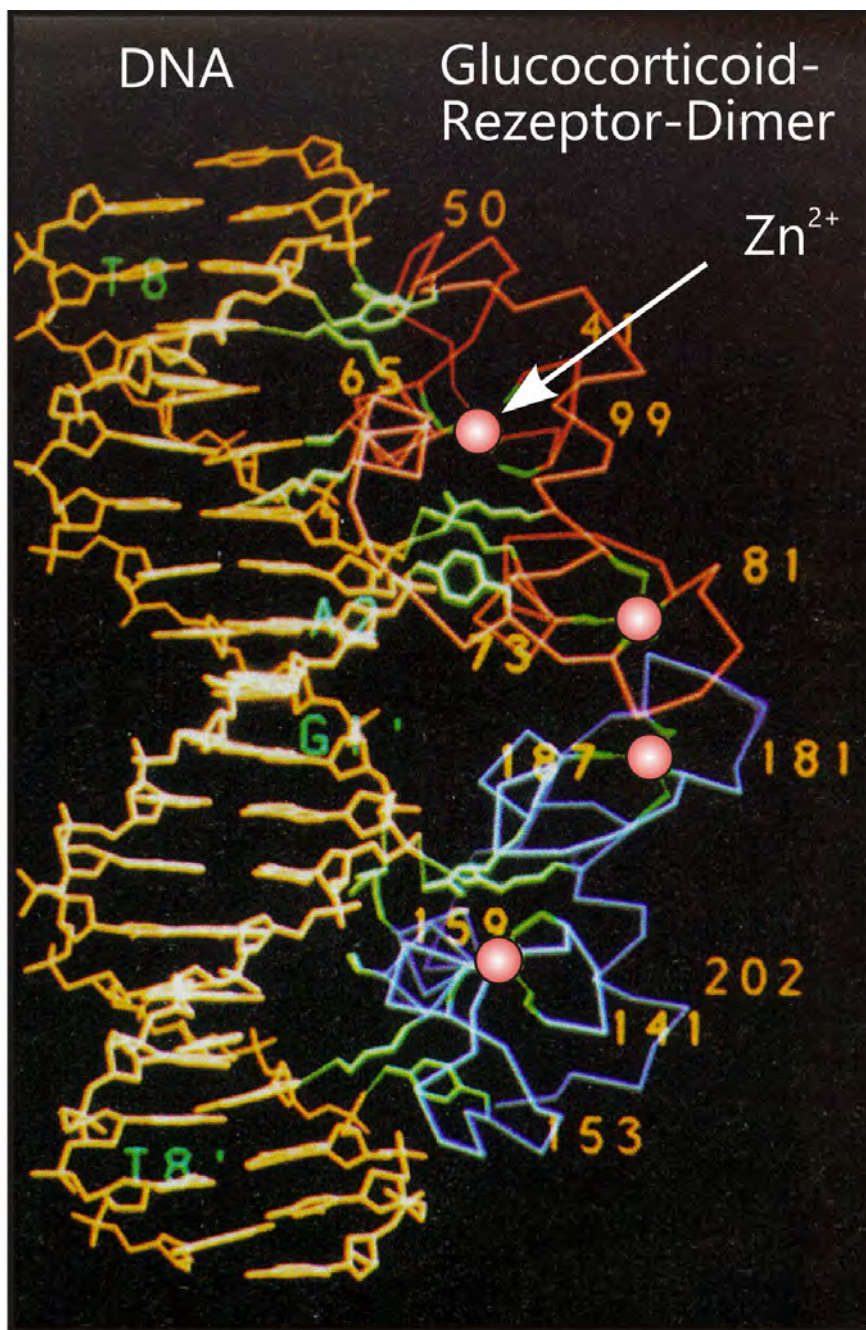
second messenger: **cGMP**

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

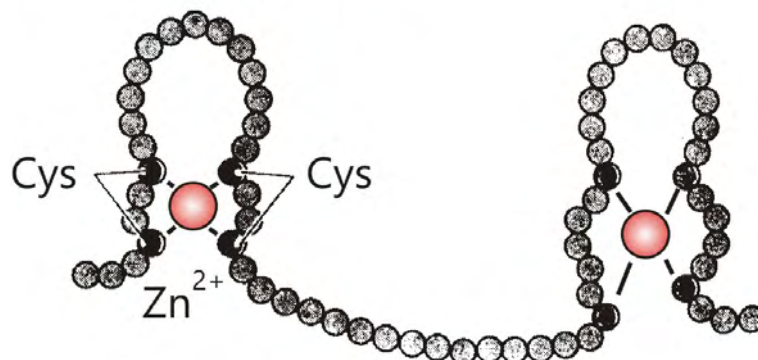
# Intrazelluläre Hormonrezeptoren





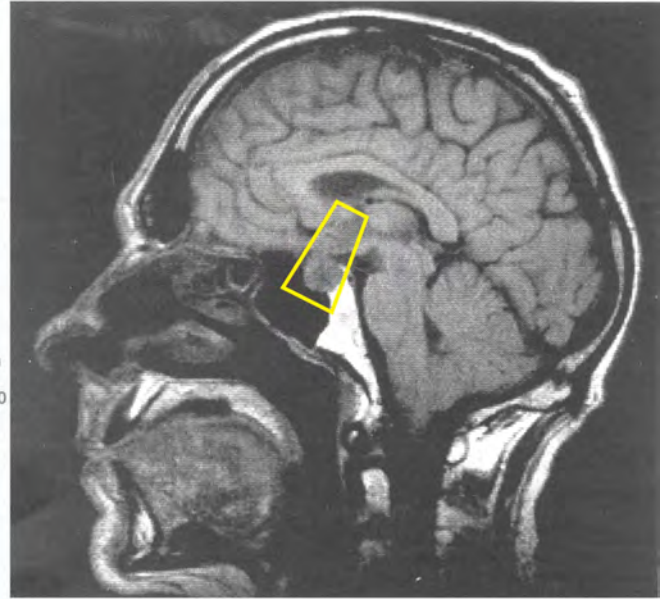
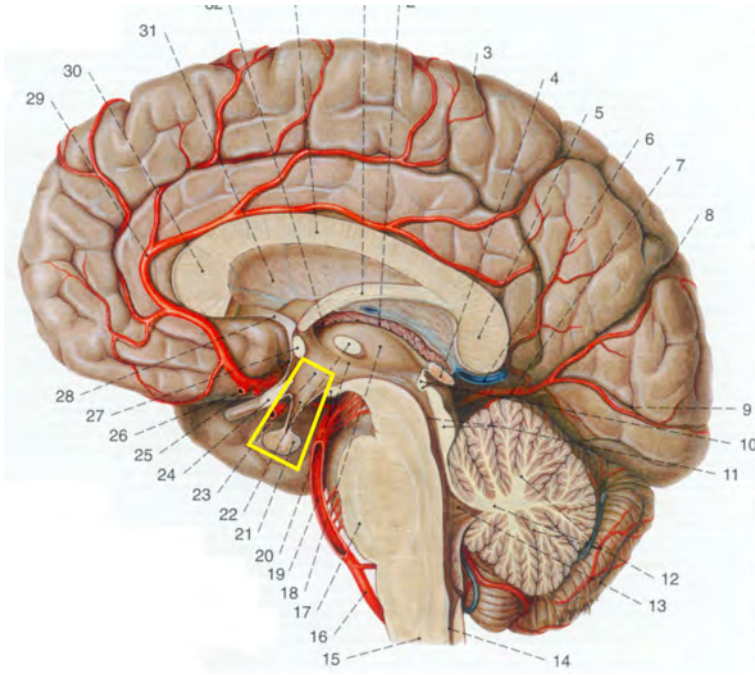


"Zink-Finger-Domäne"

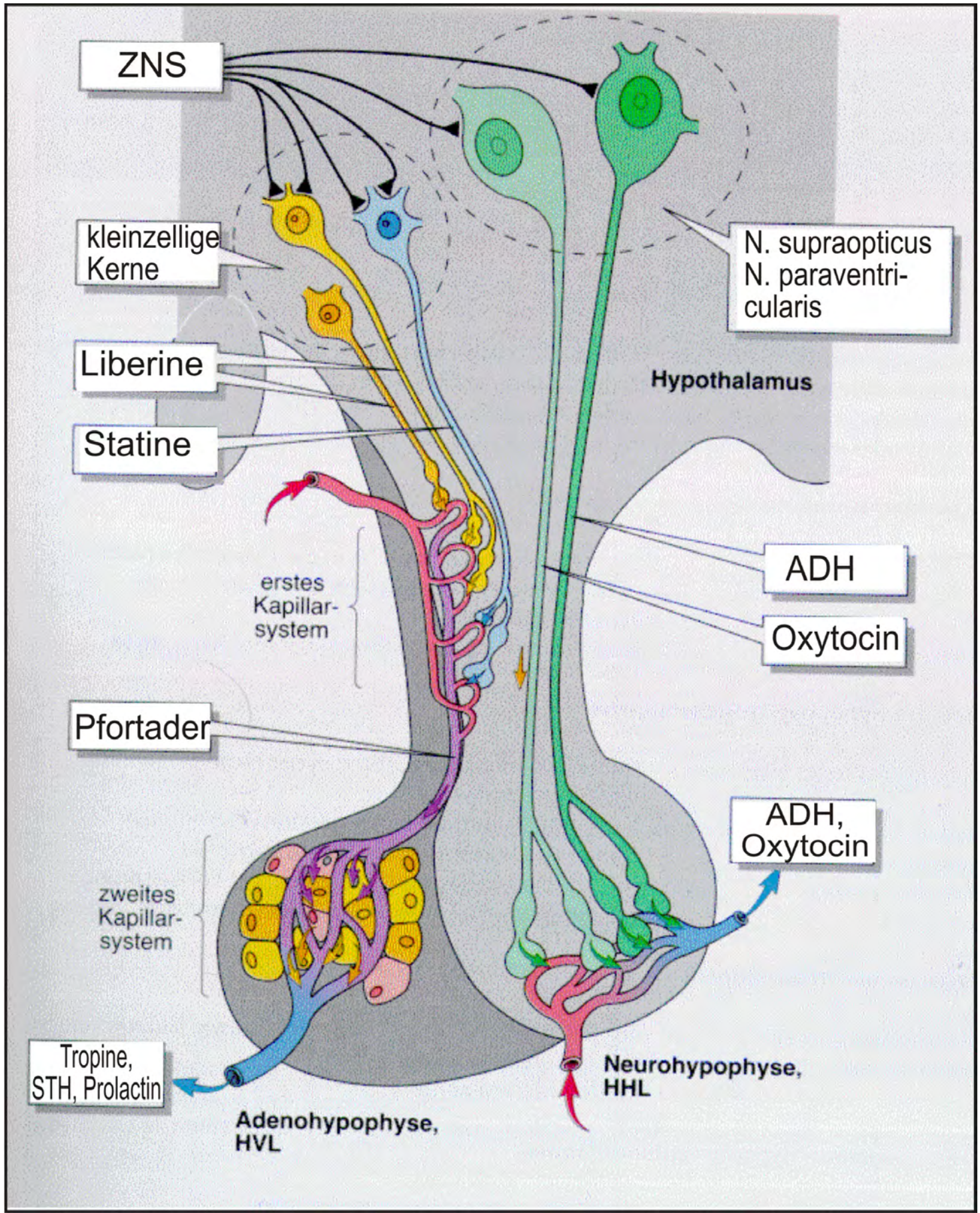


Hormone Response Element des Glucocorticoid-Rezeptors



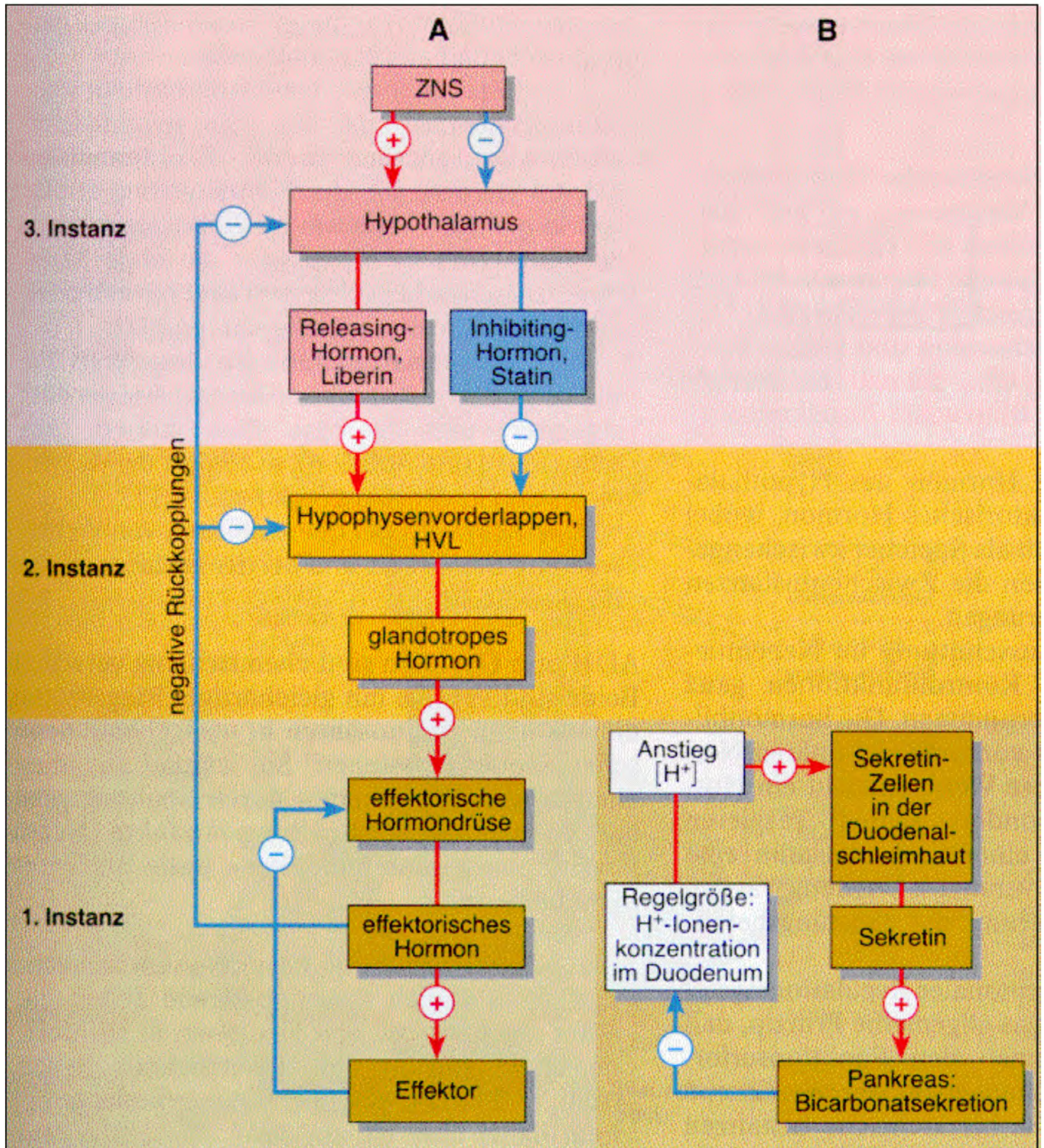








# Hierarchische Struktur endokriner Systeme

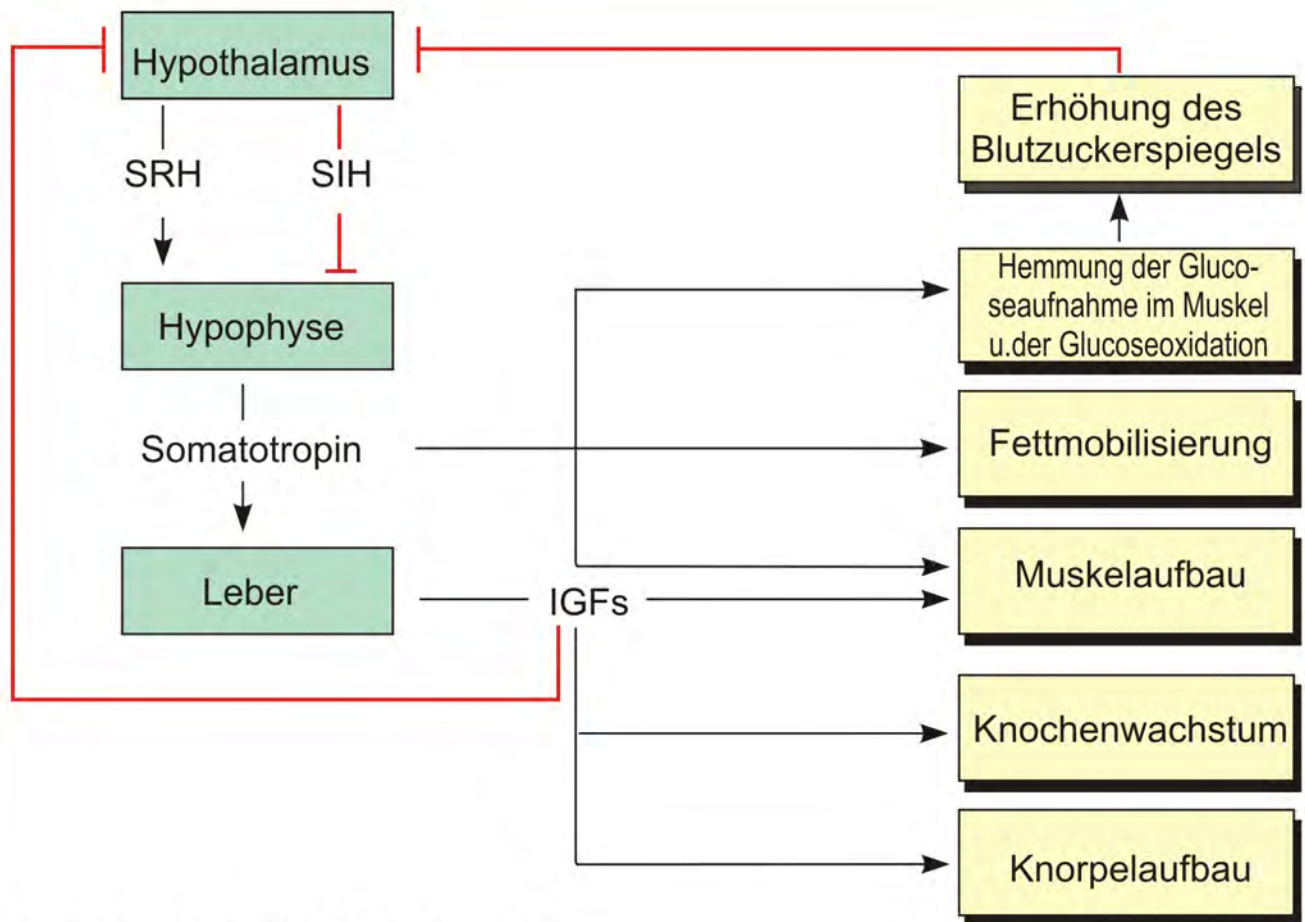




# Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse

Hypothalamus	Hypophyse	peripheres Zielorgan
<b>Releasing-Hormone (Liberine)</b>		
GnRH	Gonadotropine (FSH und LH)	Gonaden (Sexualorgane)
TRH	Thyreotropin (TSH)	Schilddrüse
CRH	Corticotropin (ACTH)	Nebenniere
SRH (GHRH)	Somatotropin (STH, GH)	Fett-, Muskelzellen u.a.
<b>Release-Inhibiting-Hormone (Statine)</b>		
SIH (GHIH; Somatostatin)	Somatotropin	Fett-, Muskelzellen u.a.
<b>Effektorische Hormone</b>		
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**

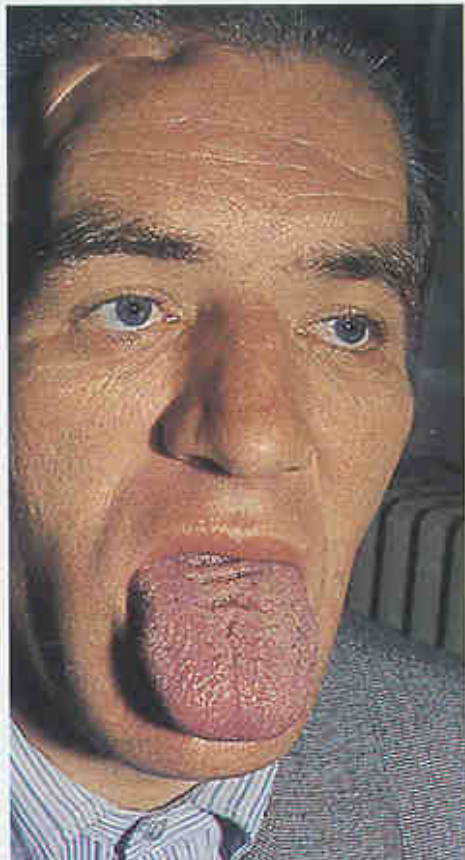
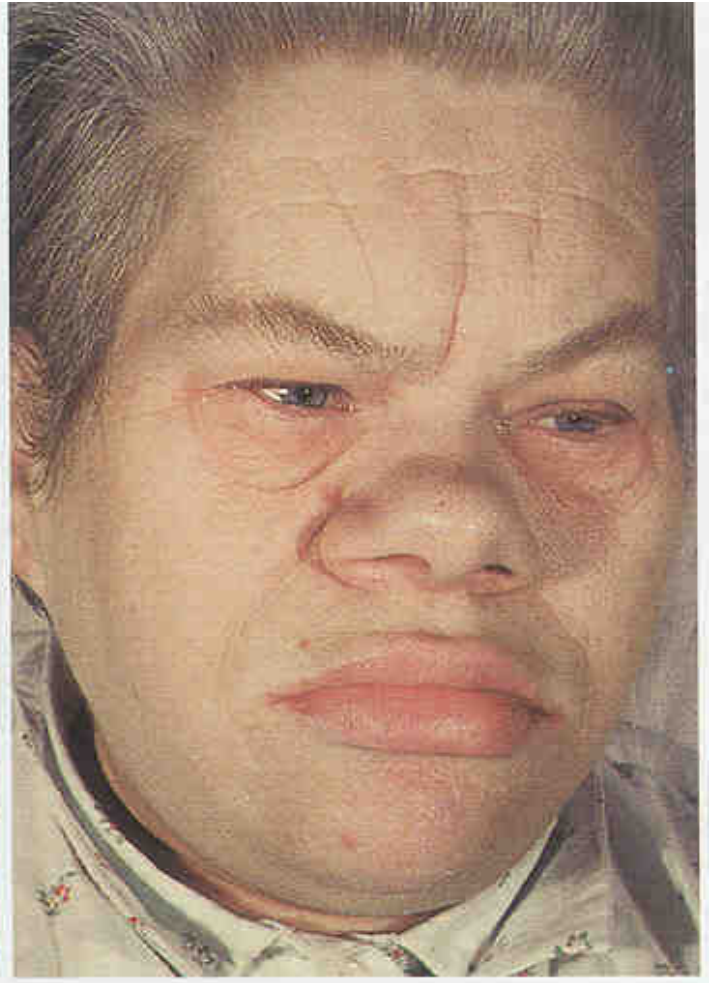
Überschuß **vor Schließen der Epiphysenfugen**  
bewirkt sog. **Hypophysären Riesenwuchs**

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

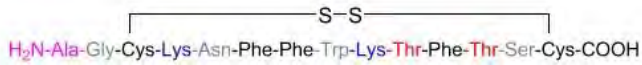
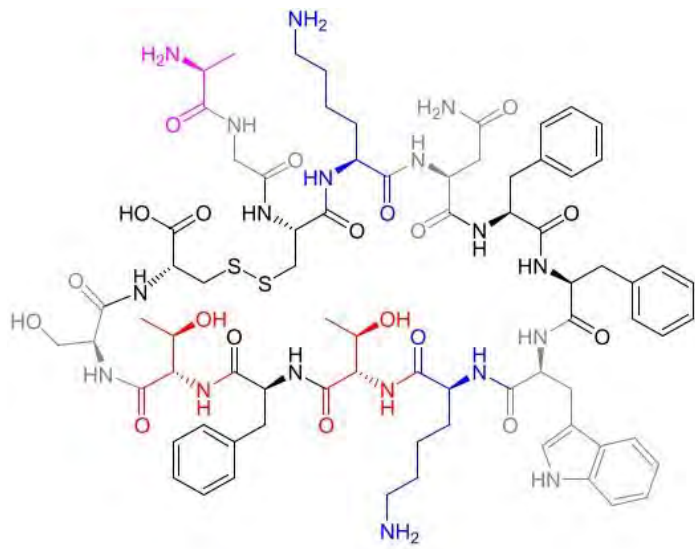


N J Med 340: 524 (1999)  
22 y.o. twins

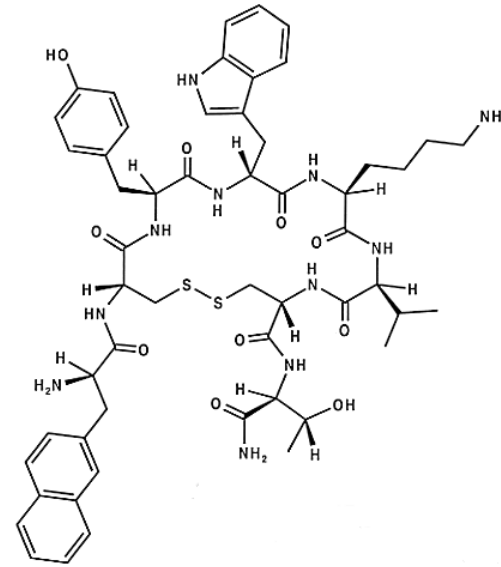




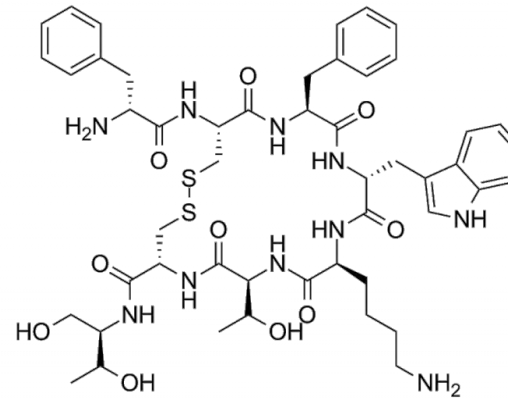




Somatostatin



Lanreotid



Octreotid

# Hyperglykämie - Diabetes mellitus

**Syndrom, das aus absolutem oder relativem Insulinmangel resultiert**

- chronische Hyperglykämie (nüchtern  $\geq 7.0$  mM (126 mg/dl),  $\geq 11.1$  mM (200 mg/dl) bei oralem 2h Glucosetoleranz-Test im venösen Blut; HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5$  %)
- 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

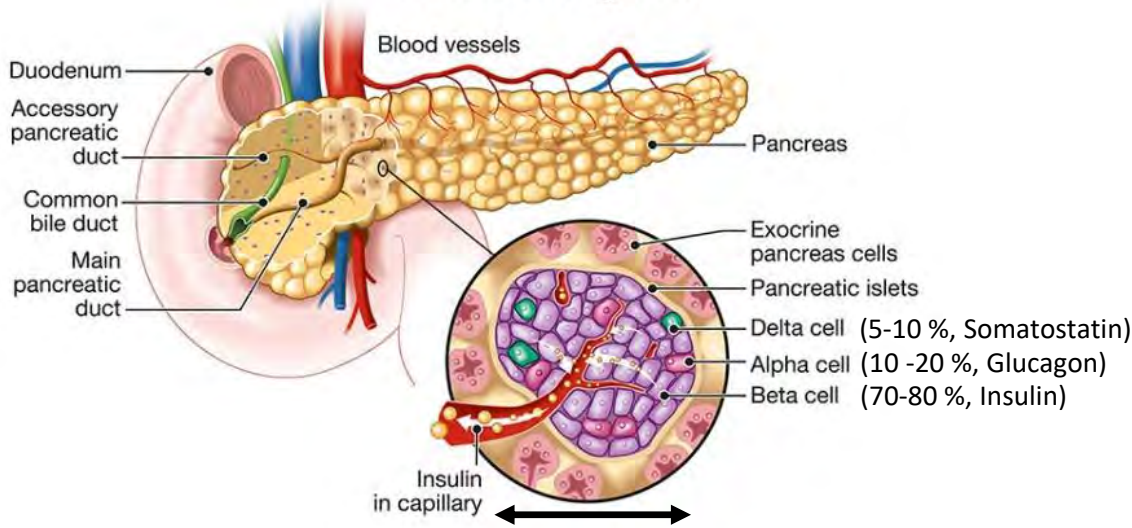
Diabetes durch Endokrinopathien (z.B. M.Cushing, Hyperthyreose, Akromegalie)

Medikamenten-, Chemikalien-induziert

----

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

# Pancreas gland



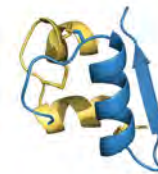
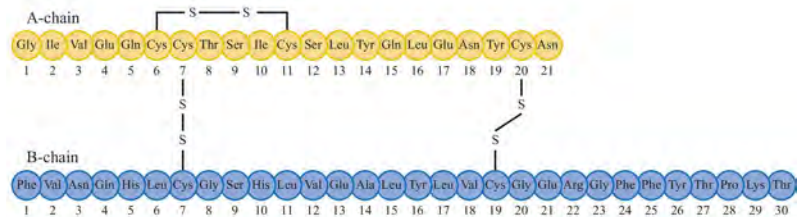
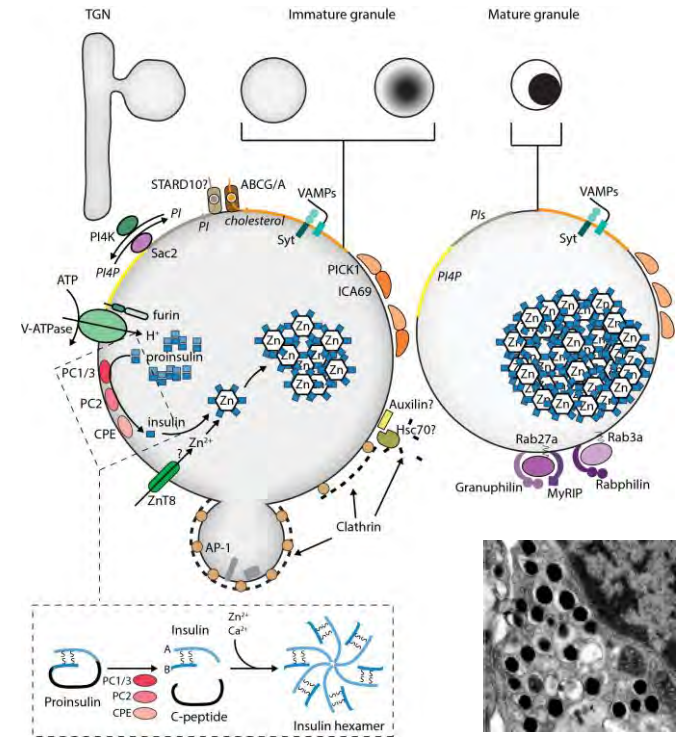
75 – 500  $\mu\text{m}$

1 Mio Inseln mit je 2000-3000 Zellen, 1-3 % der Gesamtmasse des Pancreas

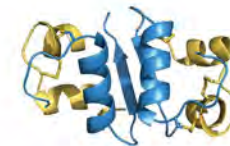
Normbereich Blutglucose:

Nüchtern 70 – 80 mg/dl (3.9-4.4 mM)

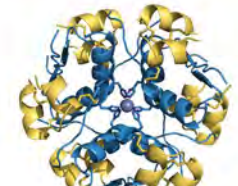
Postprandial: max. 140 mg/dl (7.8 mM)



Insulin monomer



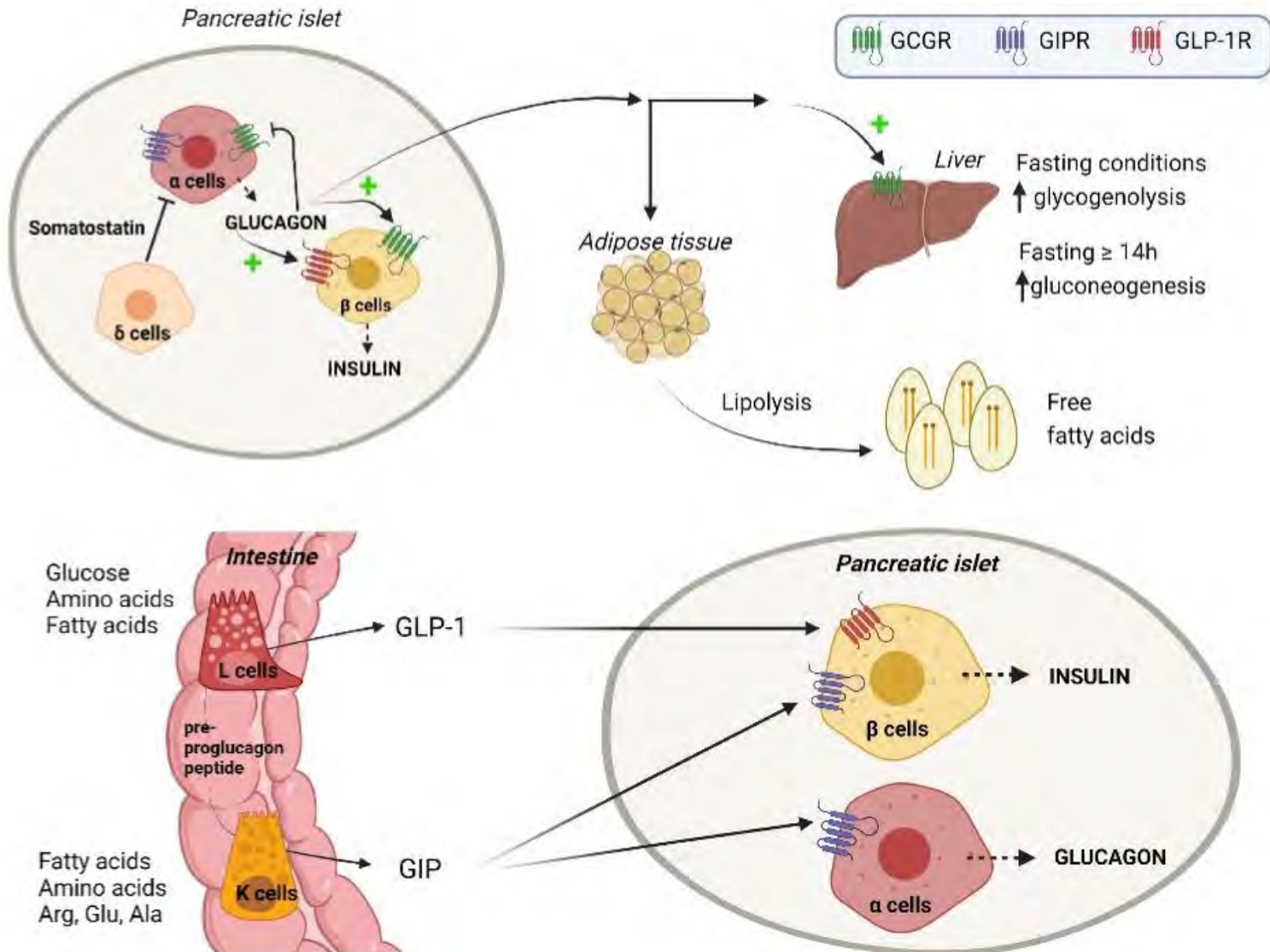
Insulin dimer



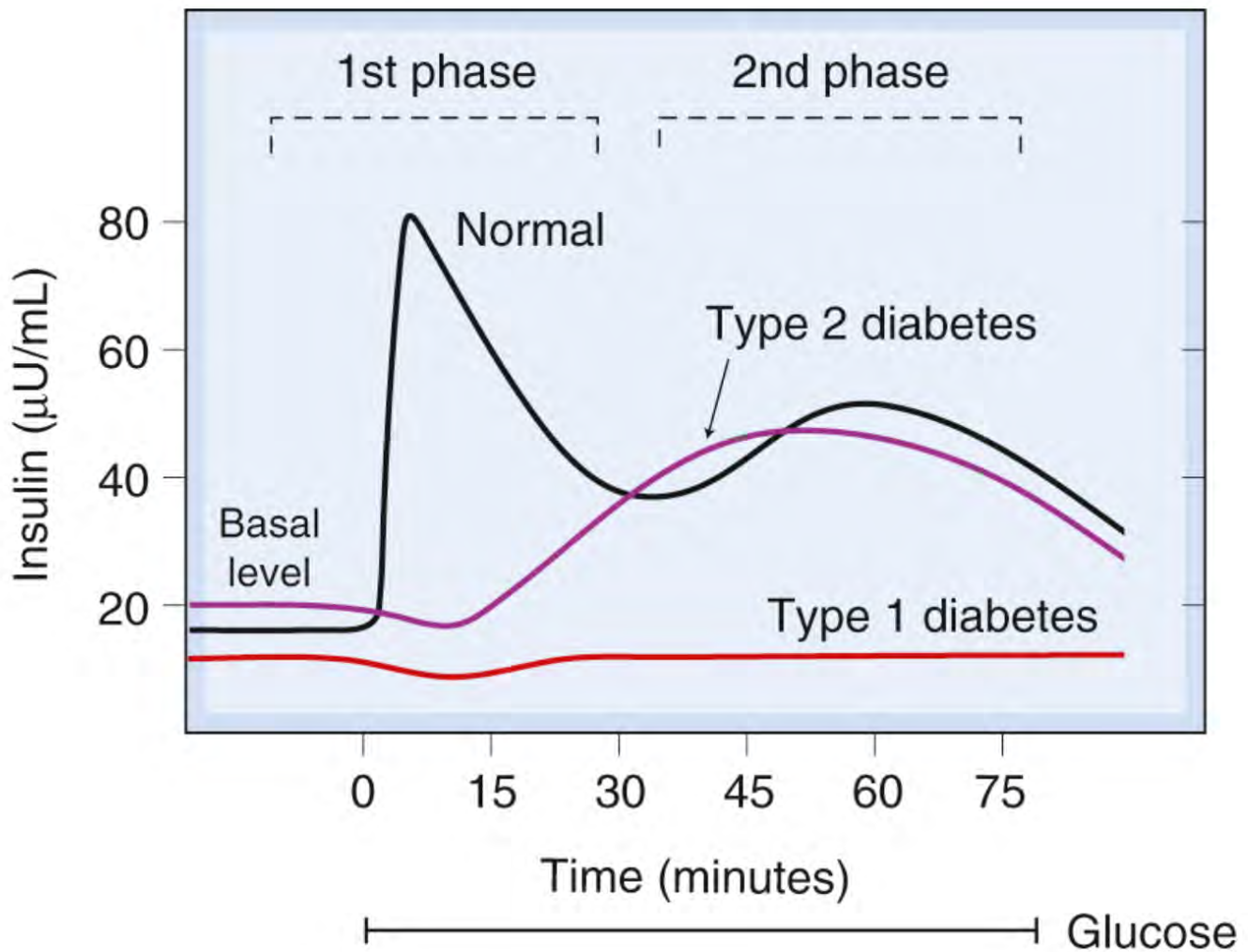
Insulin hexamer



# Regulation der Insulinsekretion durch GIP, GLP1 und Glucagon

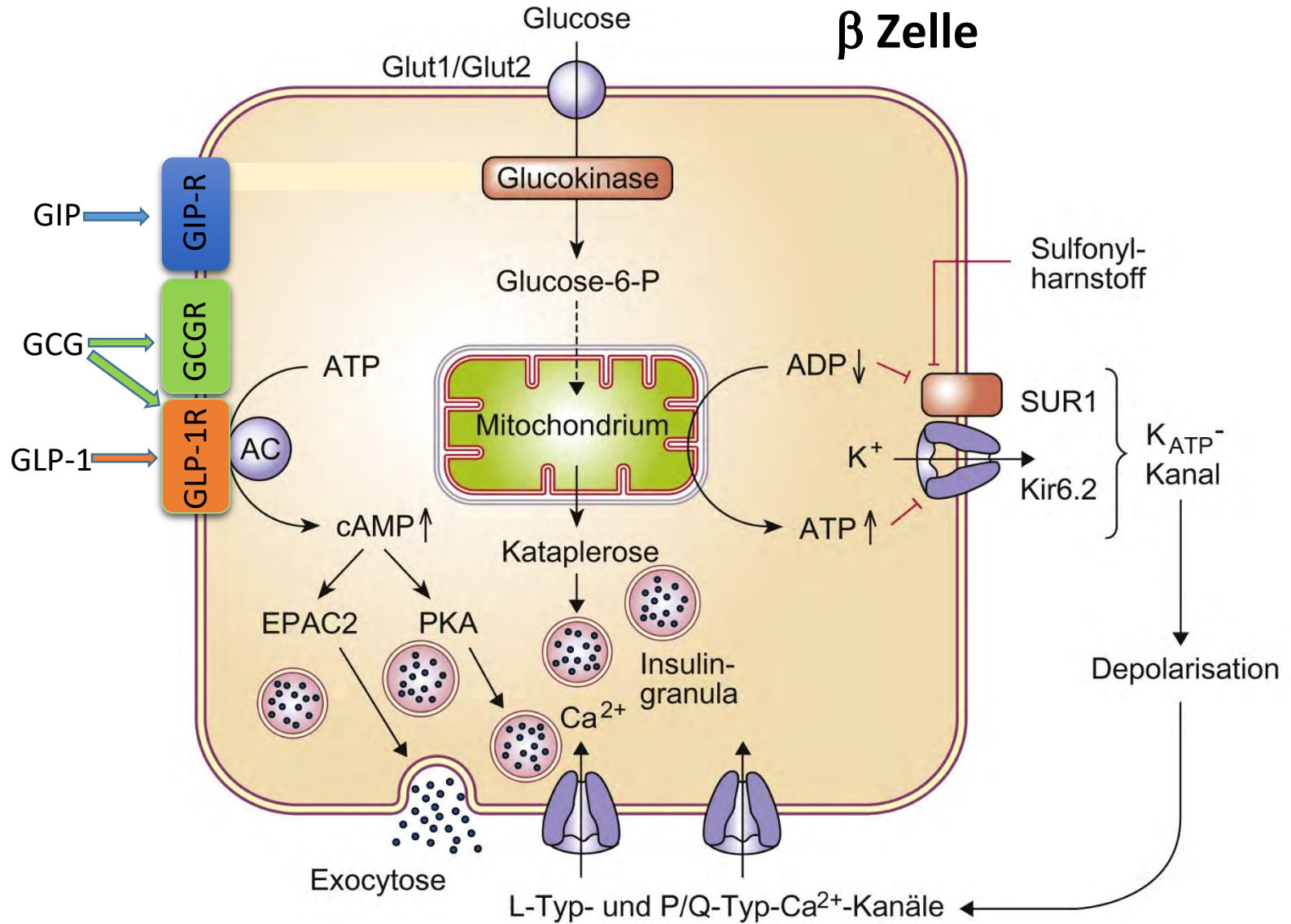


# Insulinsekretionsdynamik

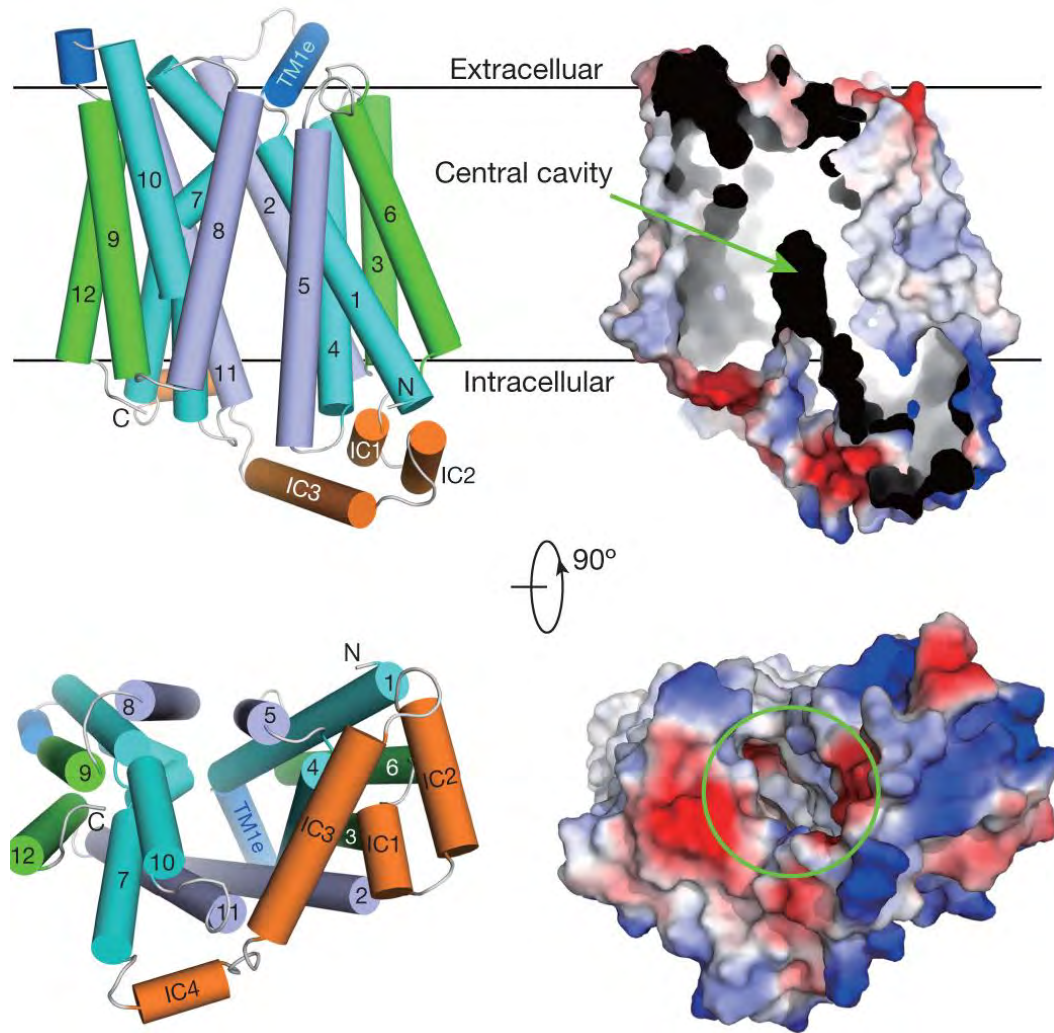


aus Rang Dale's 9th edition

# Zelluläre Mechanismen der Insulinfreisetzung



# Overall structure of the human glucose transporter GLUT1.

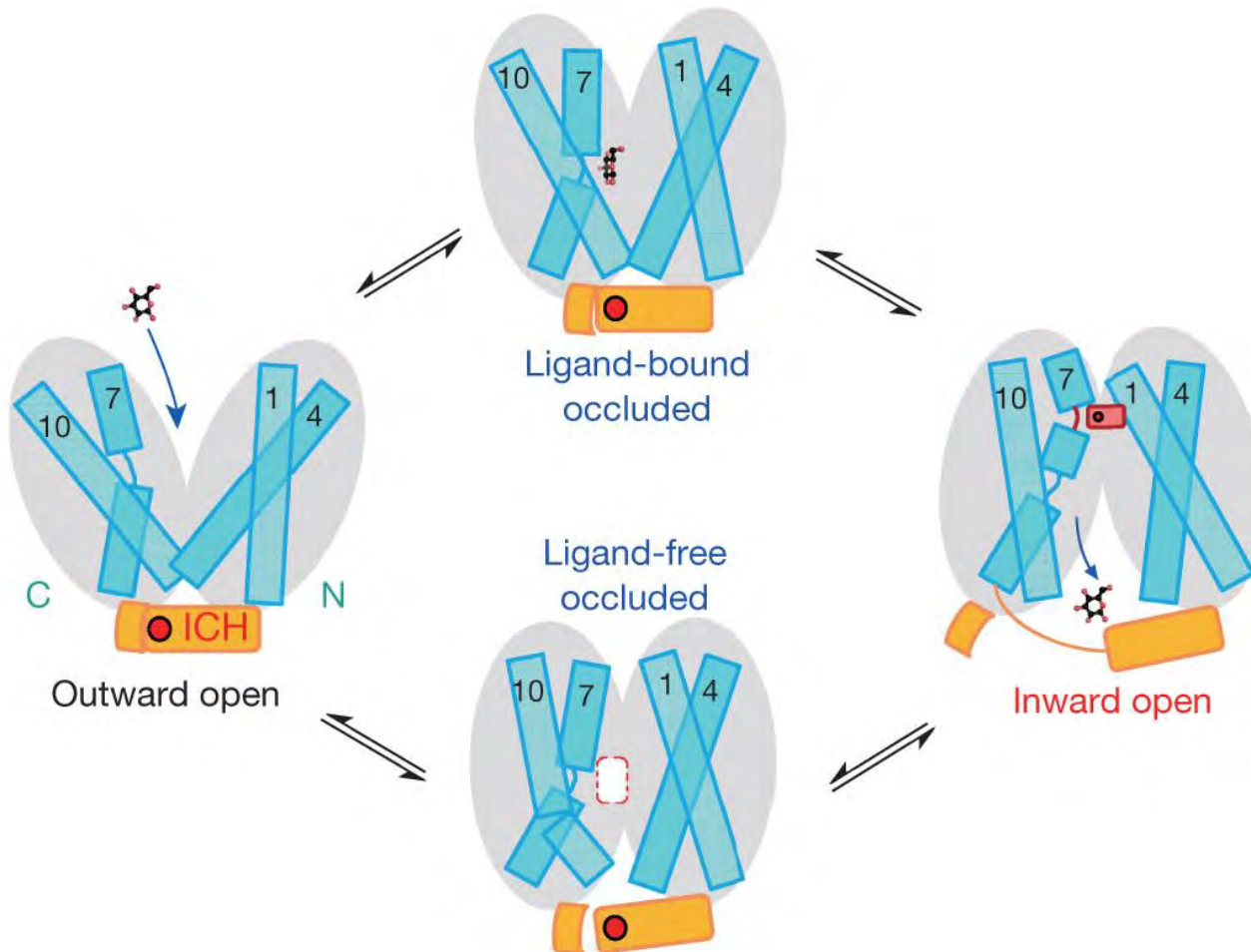


D Deng *et al. Nature* **000**, 1-5 (2014) doi:10.1038/nature13306

nature



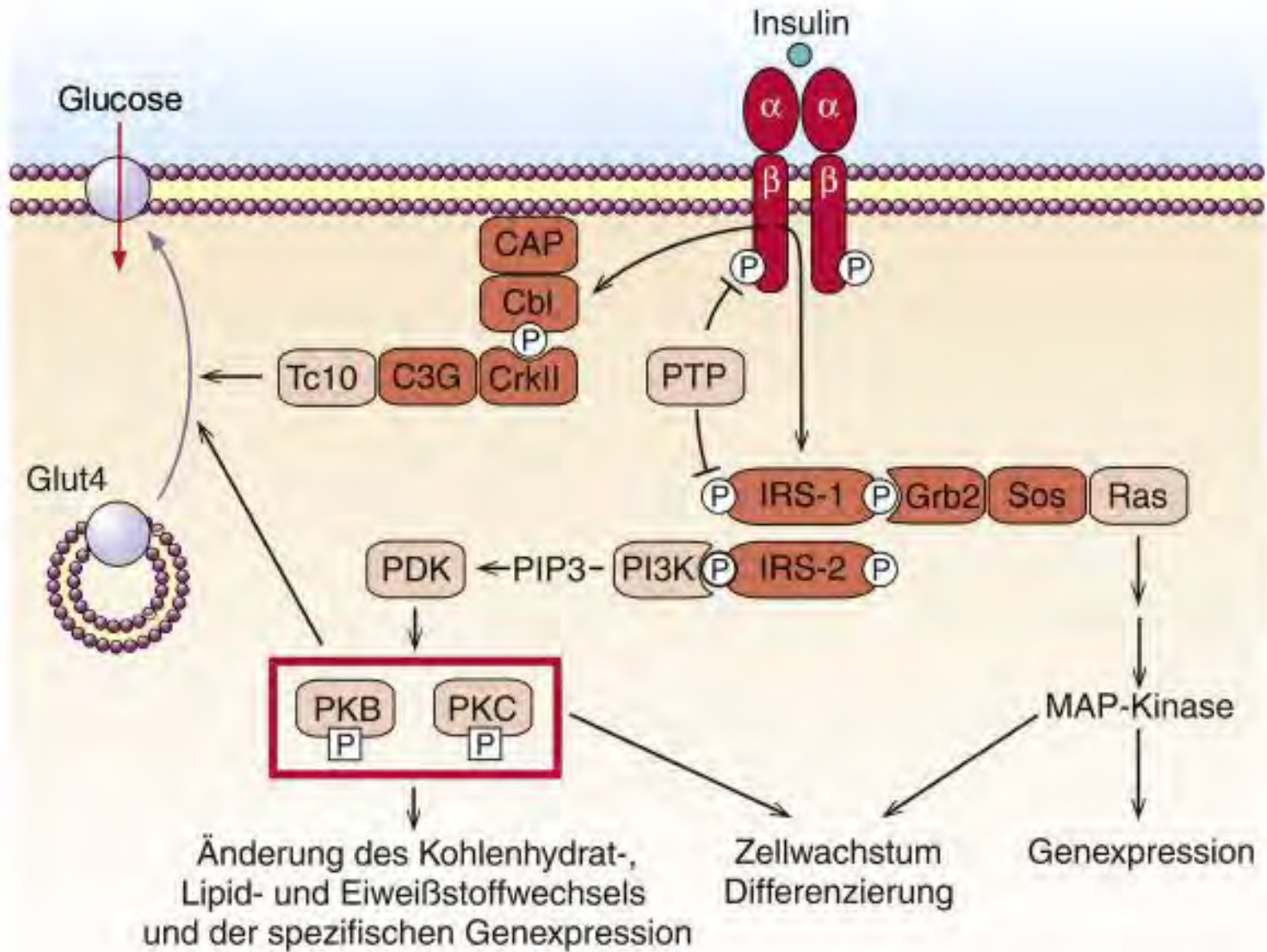
# A working model for GLUT1.



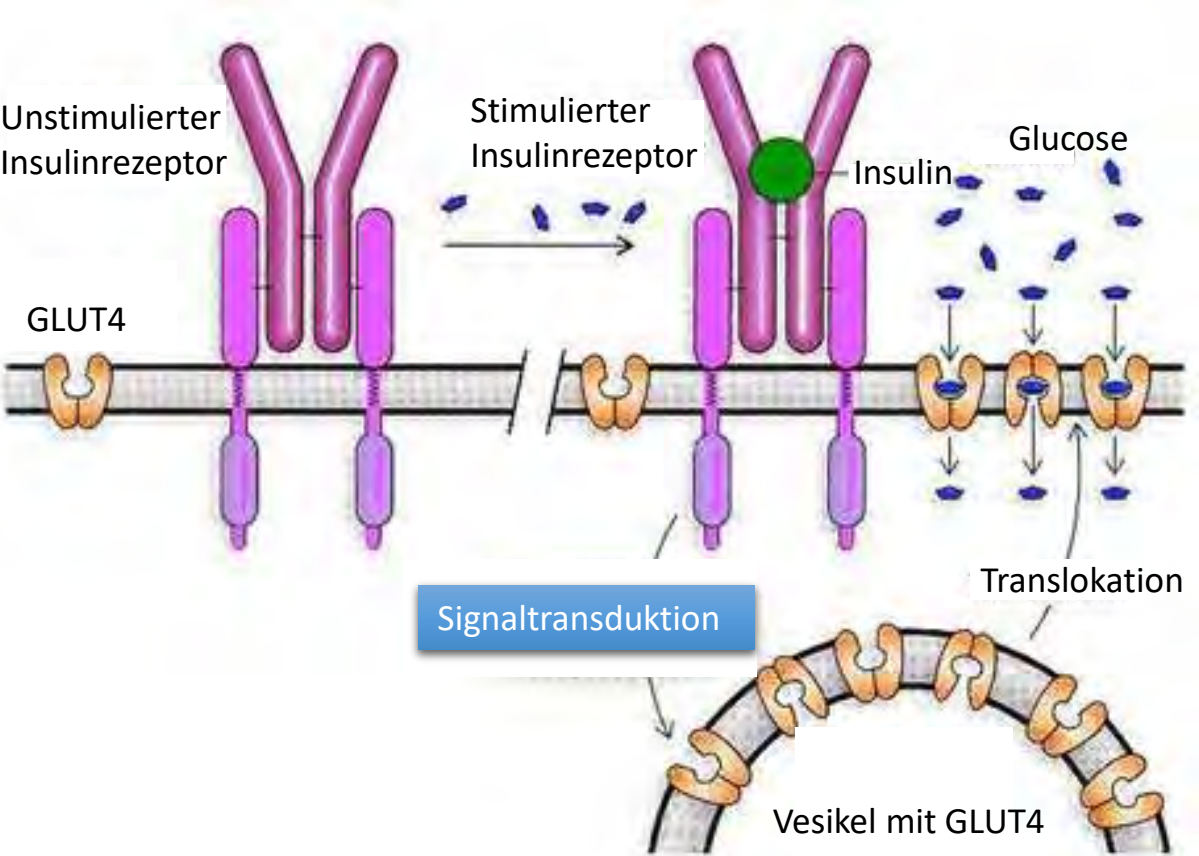
D Deng *et al. Nature* **000**, 1-5 (2014) doi:10.1038/nature13306

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<sup>+</sup> und Aminosäureaufnahme ↑

### Leber

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

### Niere

- Gluconeogenese ↓

### Adipozyten

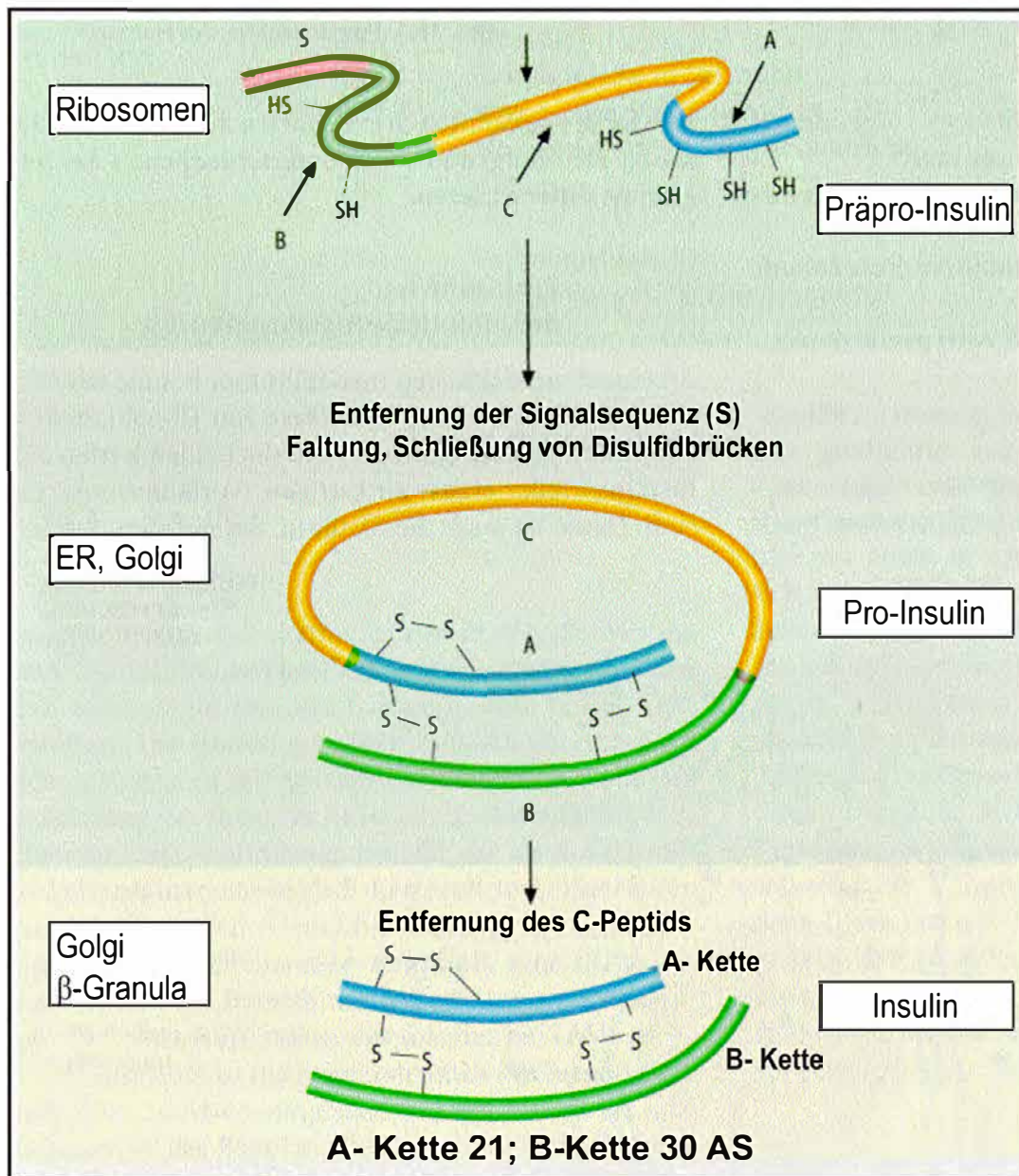
- Lipolyse ↓
- Aufnahme von Fettsäuren, Synthese von Triglyceriden ↑

### Hypothalamus

- Hemmung der Expression von NPY → Appetit ↓



# Biosynthese von Insulin und Insulinanaloga



## Native Insuline

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

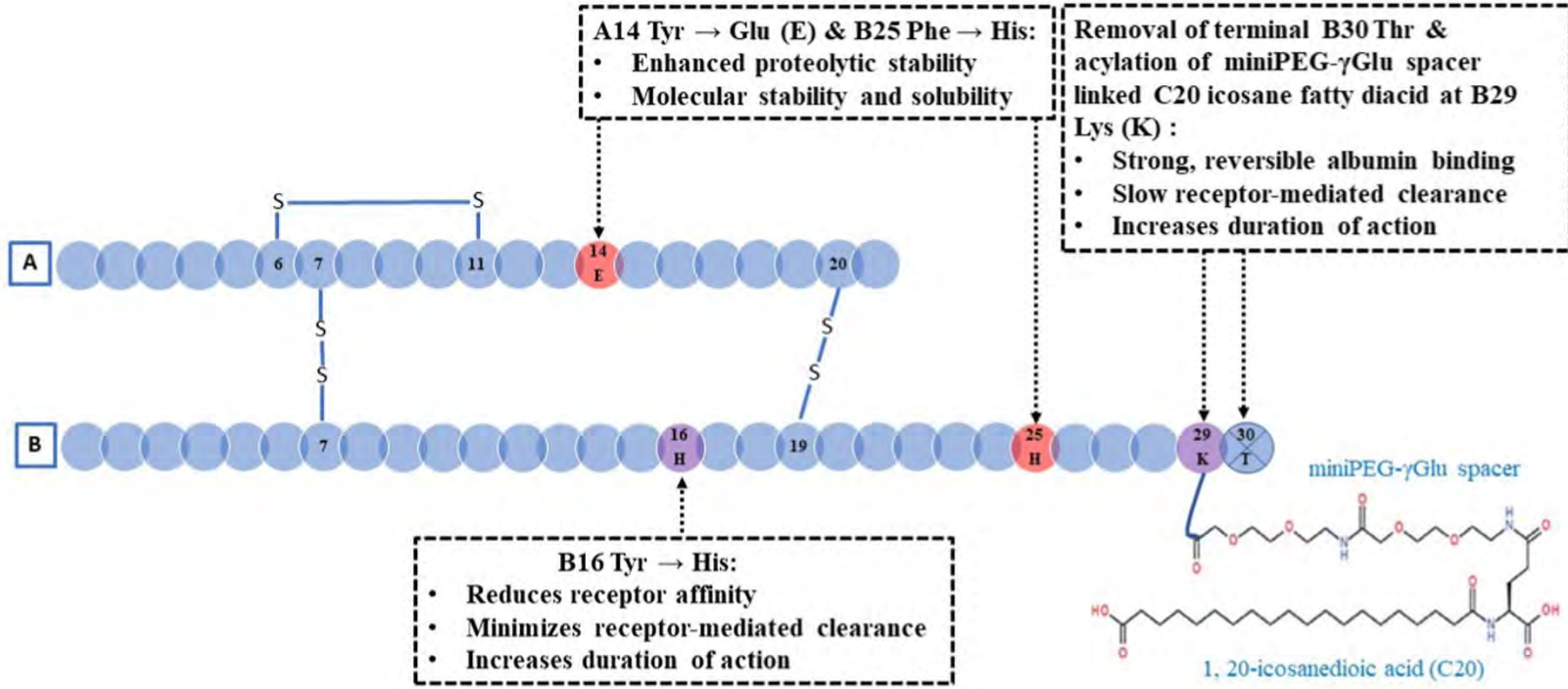
**Schwein:** A8=Thr, A10=Ile, B30=**Ala**

**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



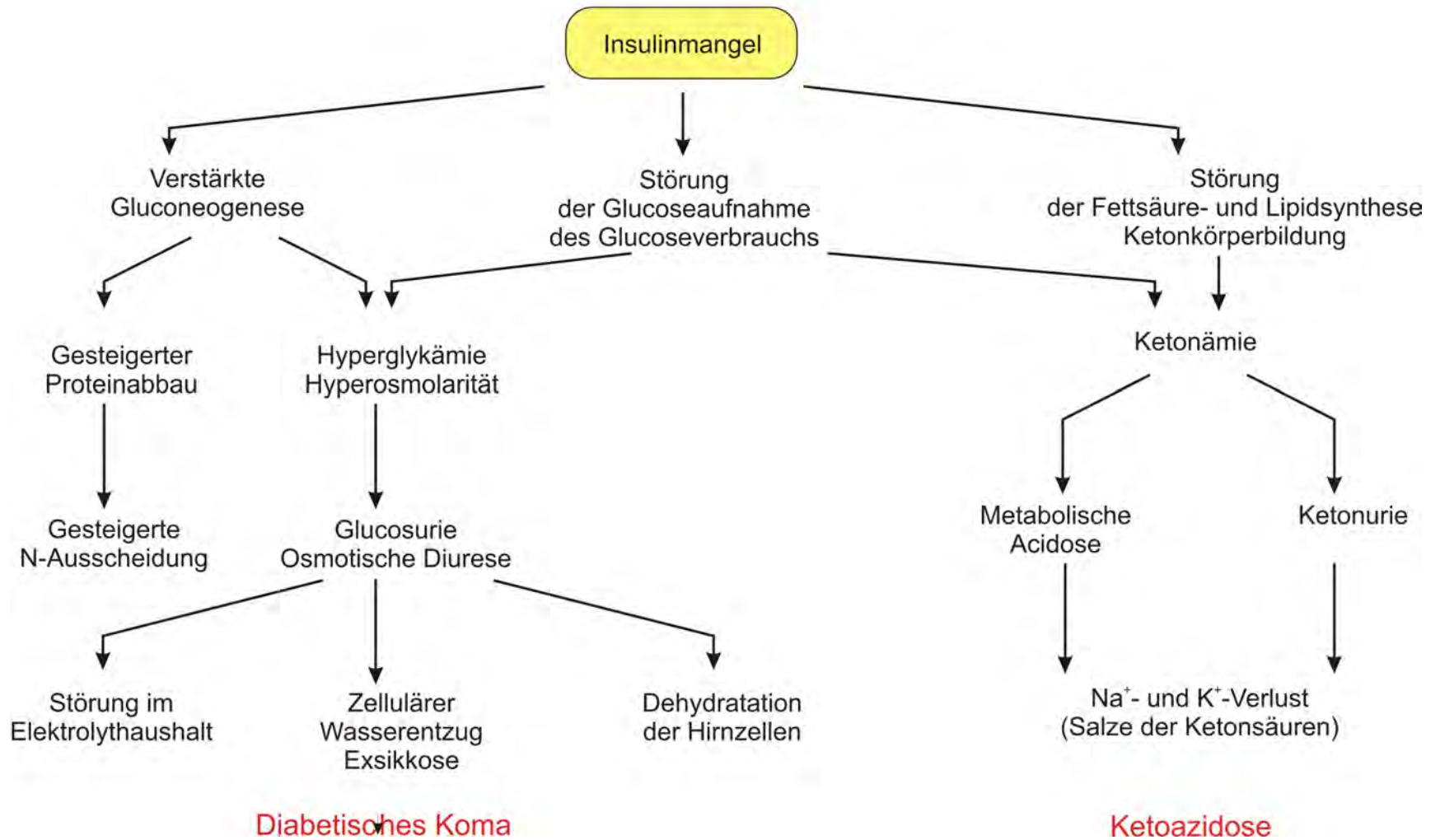
**Conus tulipa mit "Fangnetz"**







# Folgen des akuten Insulinmangels



## **Koma diabeticum**

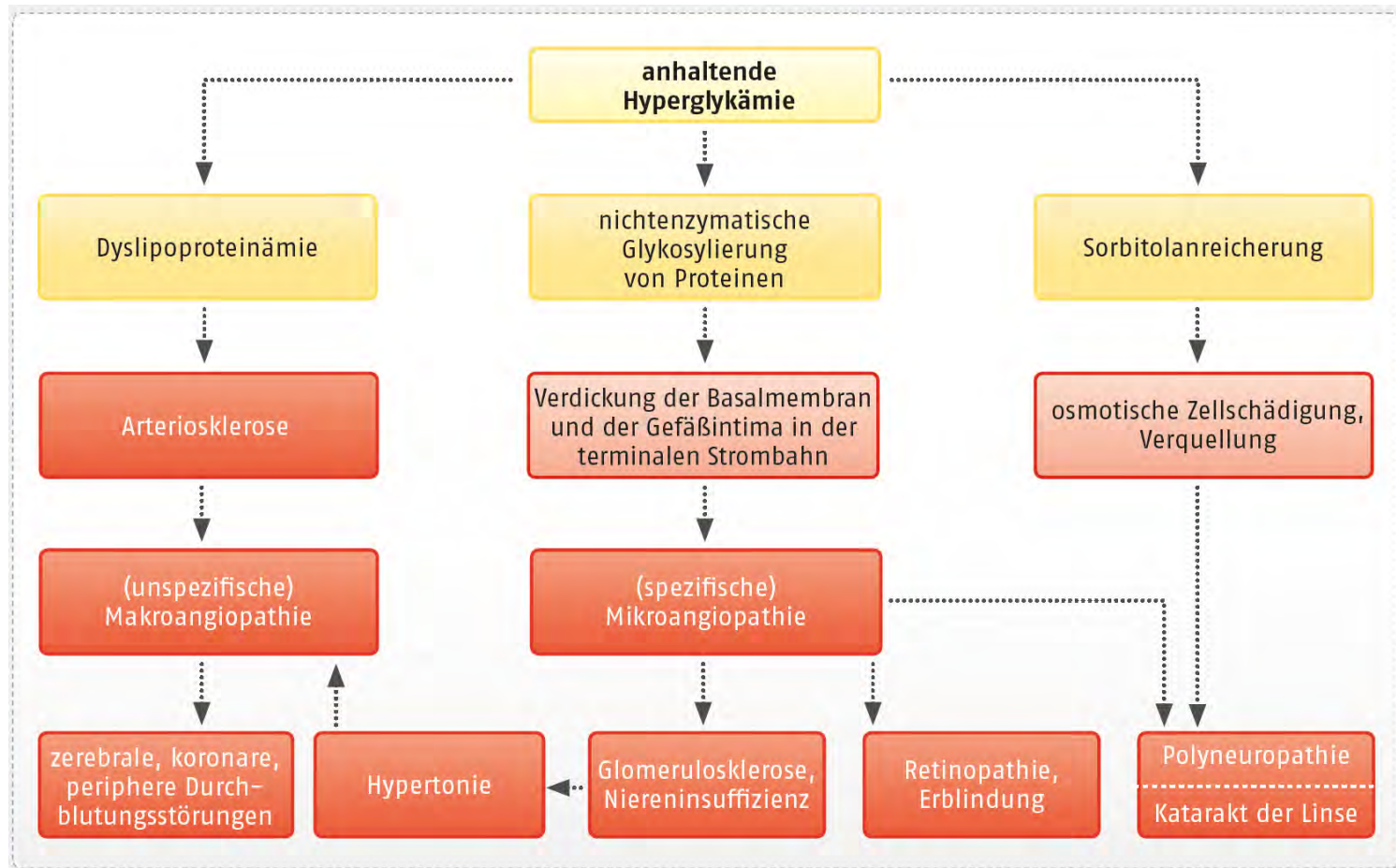
1. **Ketoazidotisches Koma** (vor allem Typ-1-Diabetes)
  - Blutglucose: 400 – 600 mg/dl
  - Bildung von **Ketonkörpern** (Aceton-Geruch !), Azidose, Verlust an  $\text{Na}^+$  und  $\text{K}^+$ , Dehydratation und Minderdurchblutung des Gehirns mit Hypoxie
2. **Hyperosmolares Koma** (Typ-2-Diabetes)
  - 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  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}^+$ -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)

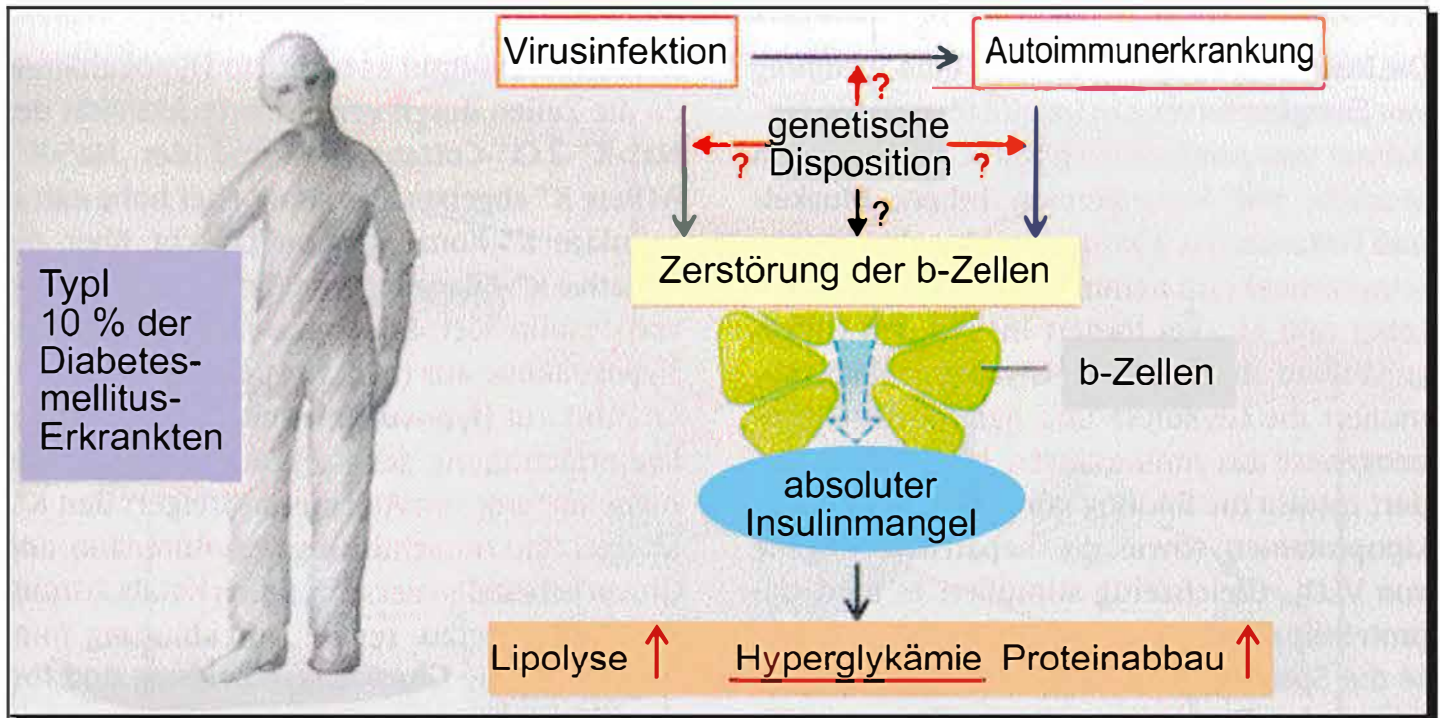
Schädigung von Gefäßen, Neuronen

Eingeschränkte Phagozytenfunktion: Sekundäre Immundefizienz





# Diabetes Mellitus Typ I



## Autoimmunreaktion

virale Infektion führt zur Antikörperbildung gegen virales Protein, welches Strukturähnlichkeit mit  $\beta$ -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

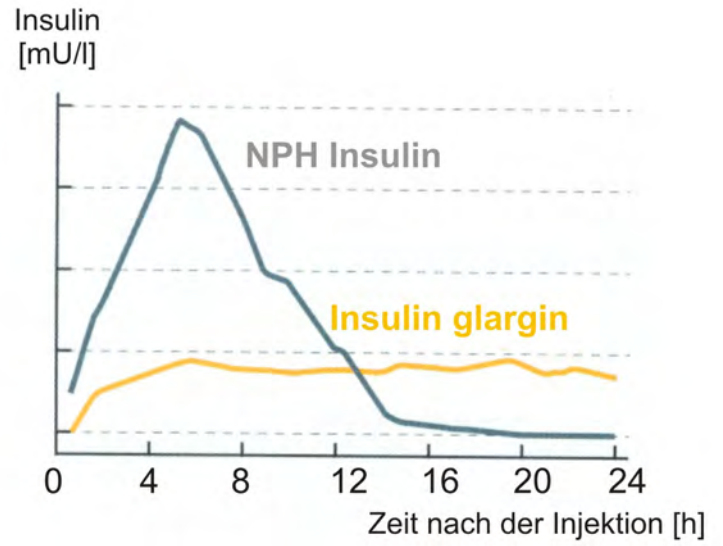
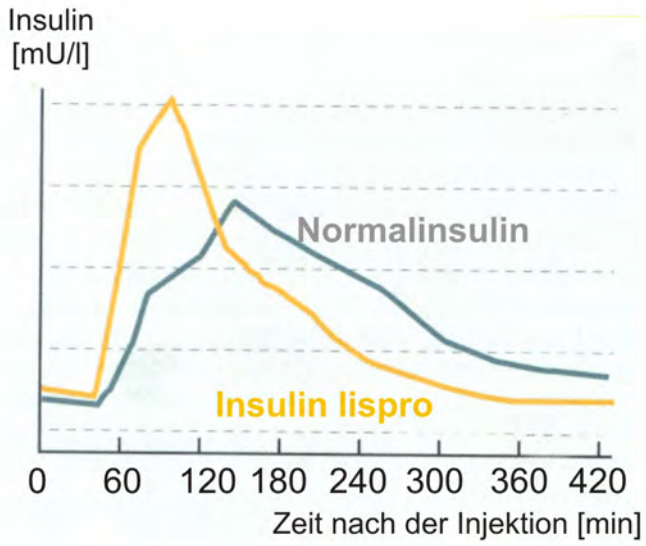
**Applikation:** s.c.; (i.v.); Insulinpumpe; (inhal., nasal, p.o.)

**Dosierung:** Internationale Einheit I.E. (I.U.): 1 I.E.  $\approx$  35  $\mu$ 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

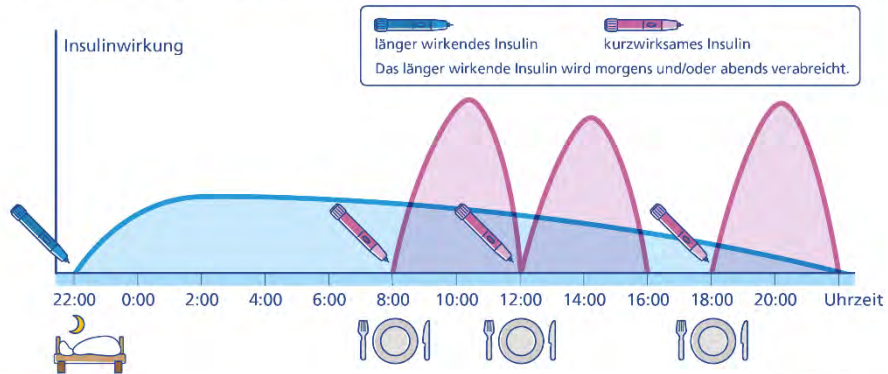
- **Besonders rasch und kurz wirkende Insulinanaloga:** Insulin-**lispro**,  
**-aspart, -glulisin.** Bildung von Hexameren nach s.c. Injektion signifikant herabgesetzt → erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit → sehr schneller Wirkungseintritt, Spritz-Ess-Abstand (0-15 min).
- **Kurzwirksame Insuline:** 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

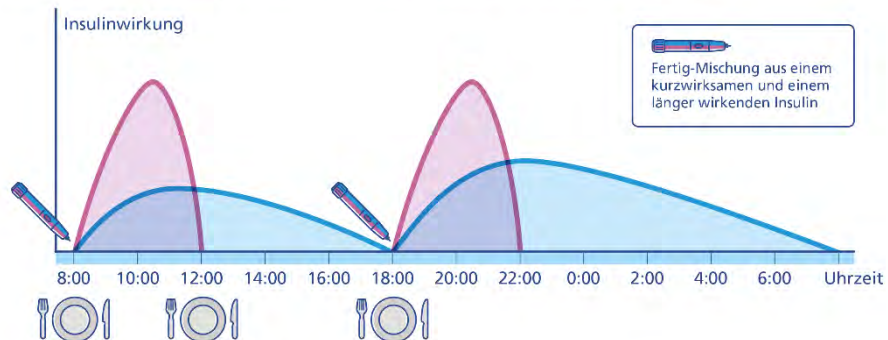


## ICT (Basis-Bolus-Konzept)

- 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



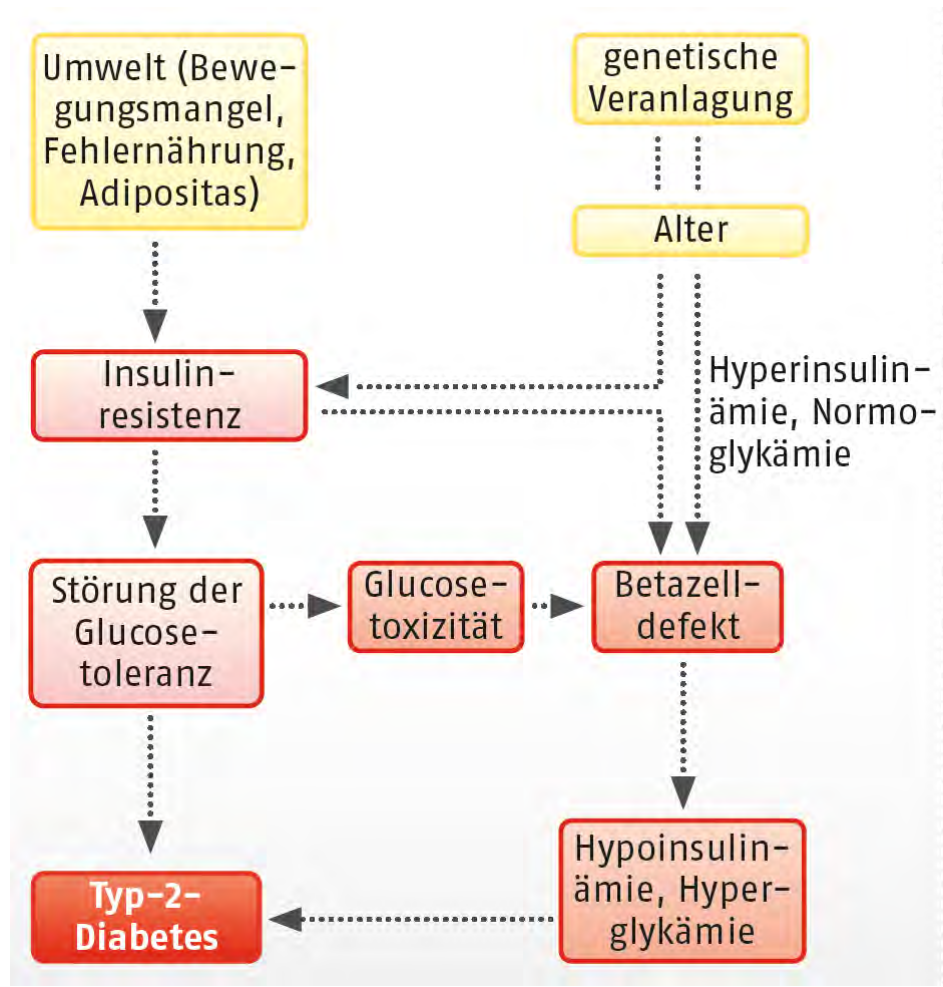
## Konventionelle Therapie

- 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



Aus Mutschler 11. Auflage

## **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**

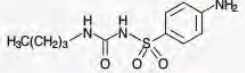
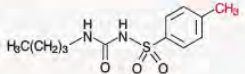
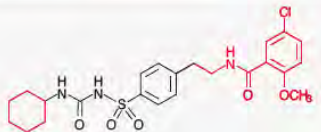
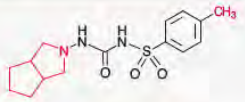
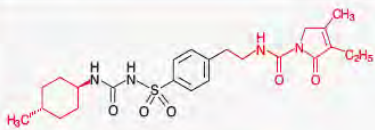
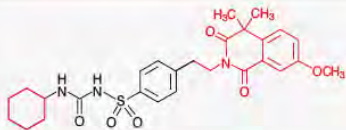
#### **Insulinotrope Antidiabetika**

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

#### **Insulinunabhängige Antidiabetika**

- Metformin
- Glitazone
- $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren
- SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)

### **Insulin**

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

## Sulfonylharnstoffe

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

### NW

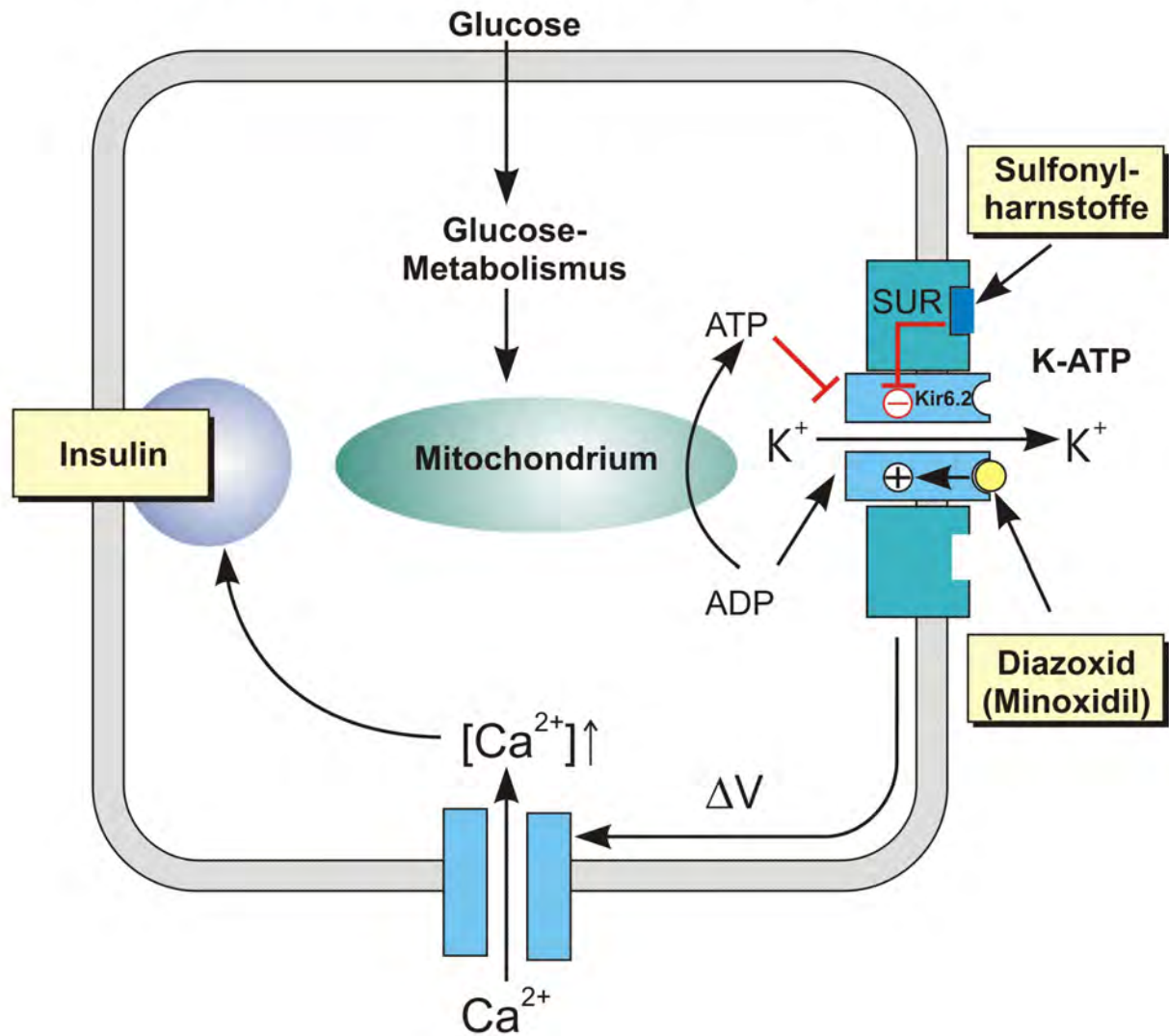
- **Hypoglykämien** (v.a. bei lang wirkenden Stoffen, bei älteren Patienten und bei Alkoholabusus)
- Gewichtszunahme
- Häufig Nachlassen der Wirkung im Laufe der Therapie

### KI

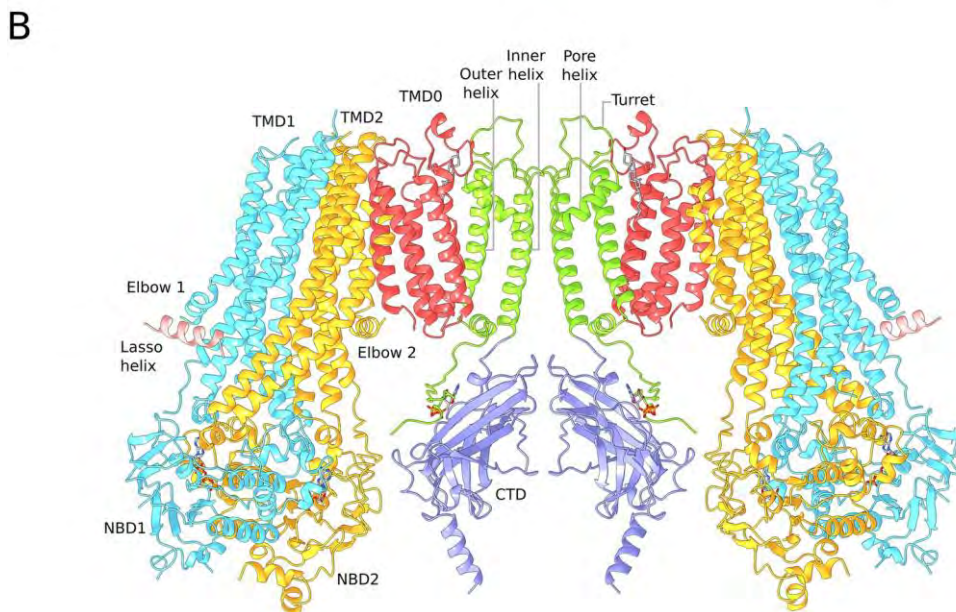
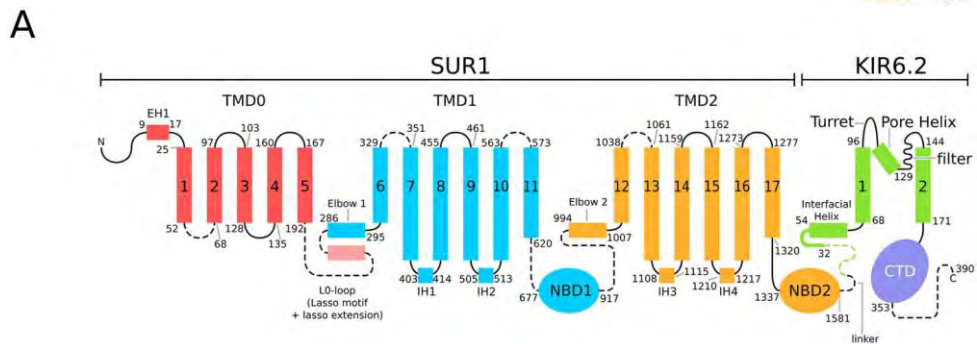
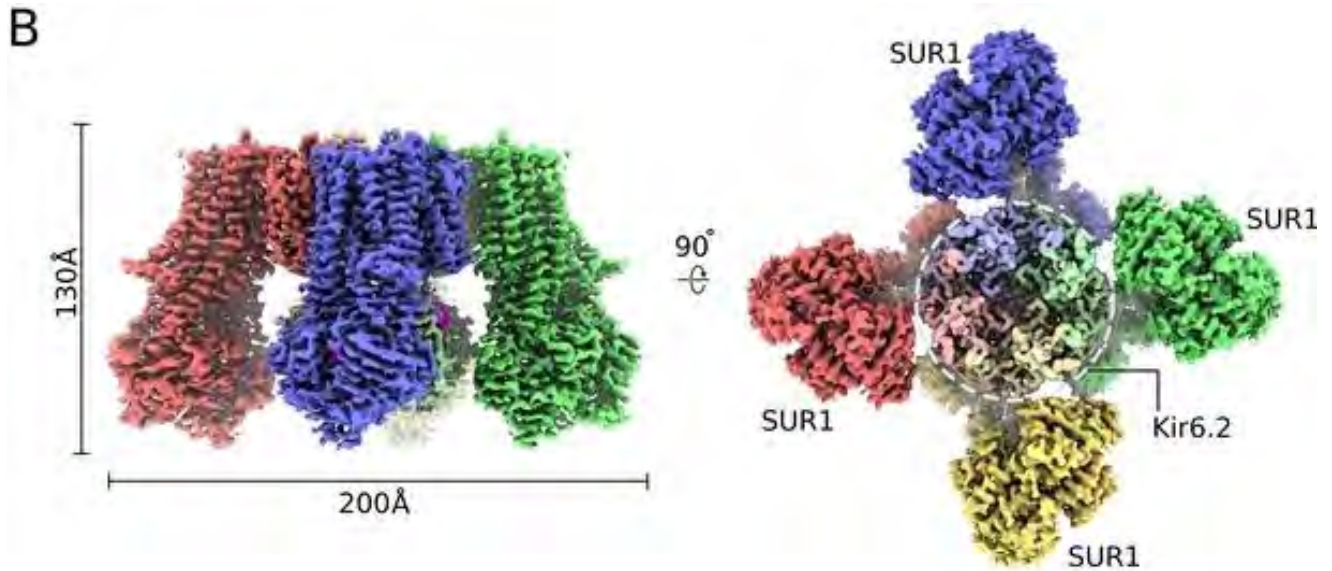
- Schwer eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
- Schwangerschaft und Stillperiode (Umstellen auf Insulin !)



# Metabolische und pharmakogene Regulation der Insulinsekretion in der $\beta$ -Zelle



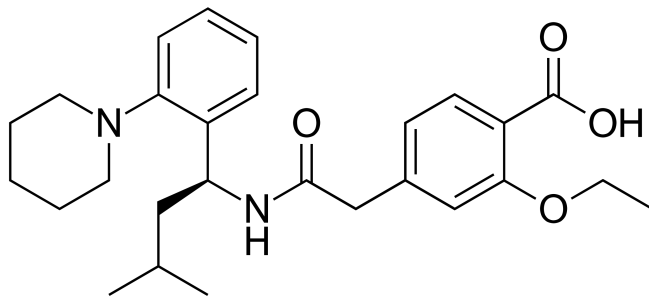
# Molecular structure of human K<sub>ATP</sub> /SUR



## Glinide

### Repaglinid, Nateglinid

- 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
- Fixkombi: Nateglinid/Metformin



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; Dulaglutid: 1x Woche).

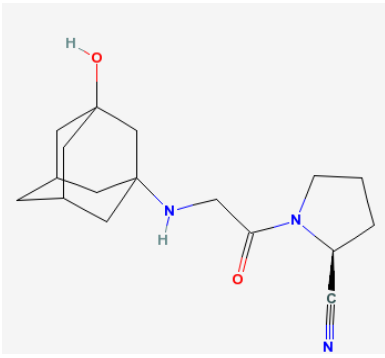
- Monotherapie oder in Komb. mit anderen Antidiabetika incl. Insulin
- Signifikante Verringerung kardiovaskulärer Ereignisse bei NIDDM

**Semaglutid, Liraglutid** zugelassen zur Gewichtsreduktion bei BMI > 30

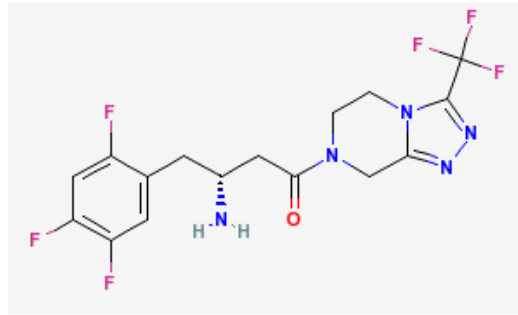
**NW:**

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

## 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

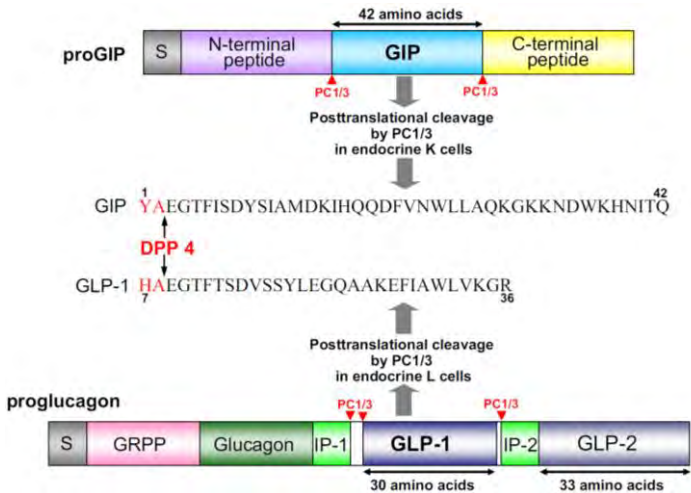
### Tirzepatid

- 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

## GLP-1/GIP/GCG-Rezeptor Triagonisten

SAR441255 und andere

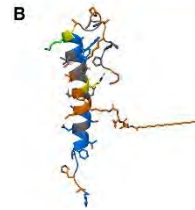
- z.Z. in klinischer Testung
- verbesserte glykämische Kontrolle bei Typ-2-Diabetes
- deutliche Gewichtsreduktion bei Adipositas



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 <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	
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 <sub>2</sub>
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	Ab	H	G	T	F	T	S	D	L	S	K	L	K	(T <sub>12</sub> Glu-Glu-Palm)	E	E	Q	R	Q	Ab	E	F	I	E	W	L	K	A	Ab	G	R	S	Ab	K	P	P	K						NH <sub>2</sub>	

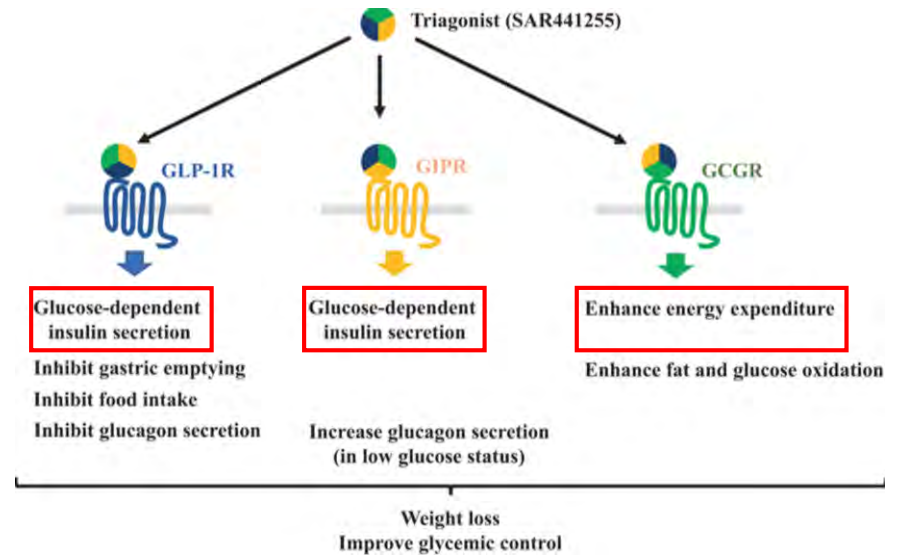


**C**

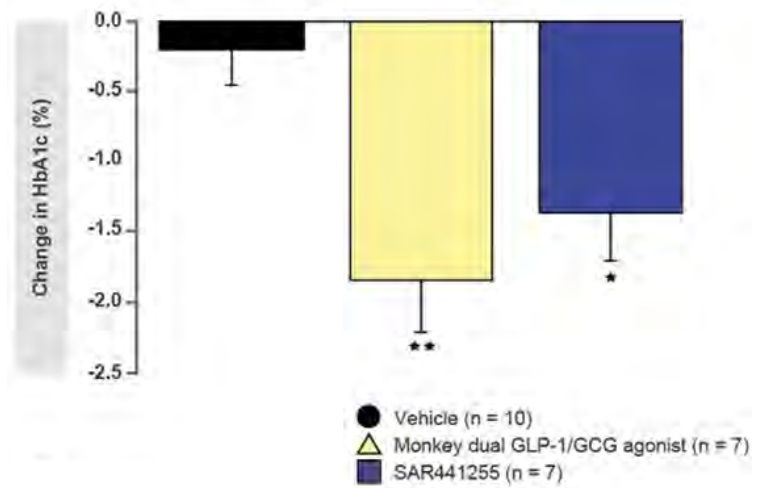
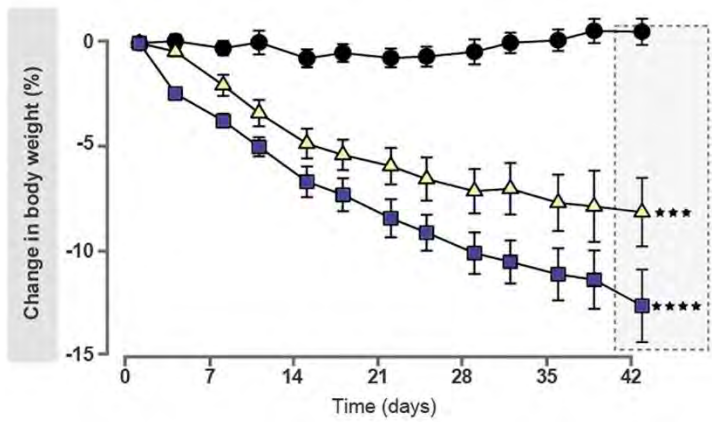
Recombinant receptor	Compound	Geometric mean EC <sub>50</sub> (pM)	n
GLP-1	SAR441255	1.03	4
	GLP-1(7-36)NH <sub>2</sub>	1.02	4
GCG	SAR441255	1.01	4
	Glucagon	0.47	4
GIP	SAR441255	0.73	4
	GIP(1-42)	0.33	4

**D**

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



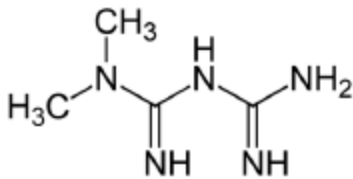
DOI:10.1111/jdi.13896



<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<sub>1c</sub> 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

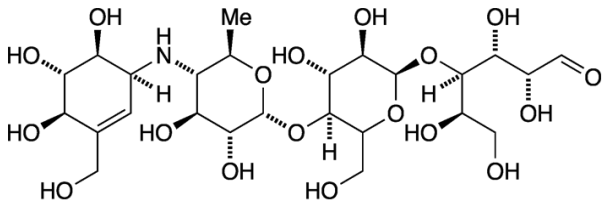
- Bei metabolischer Azidose, Zuständen die zu Nierenfunktionseinschränkung und Gewebshypoxie führen
- In Schwangerschaft nicht empfohlen (hier Insulin)

# 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  $\gamma$ -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**

### $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitoren: Acarbose

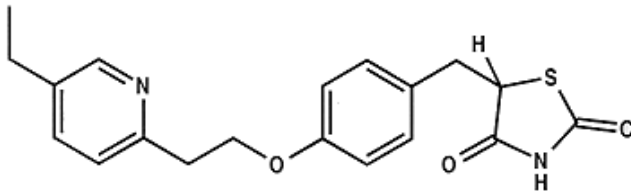


Hemmung der enzymatischen Spaltung von Oligo- und Disacchariden im Dünndarm  $\Rightarrow$  verzögerte Kohlehydratresorption im Darm.

**Indikation:** Verringerung postprandialer Blutzuckerspitzen

**UAW:** Blähungen durch mikrobielle Kohlehydratvergärung im Kolon

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



Wirkmechanismus: Aktivierung des  $\gamma$  Subtyps des *Peroxisomal Proliferator Activated Receptors* (**PPAR $\gamma$** ). (**PPAR $\gamma$** ) 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 $\alpha$  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  $\text{Na}^+$ -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

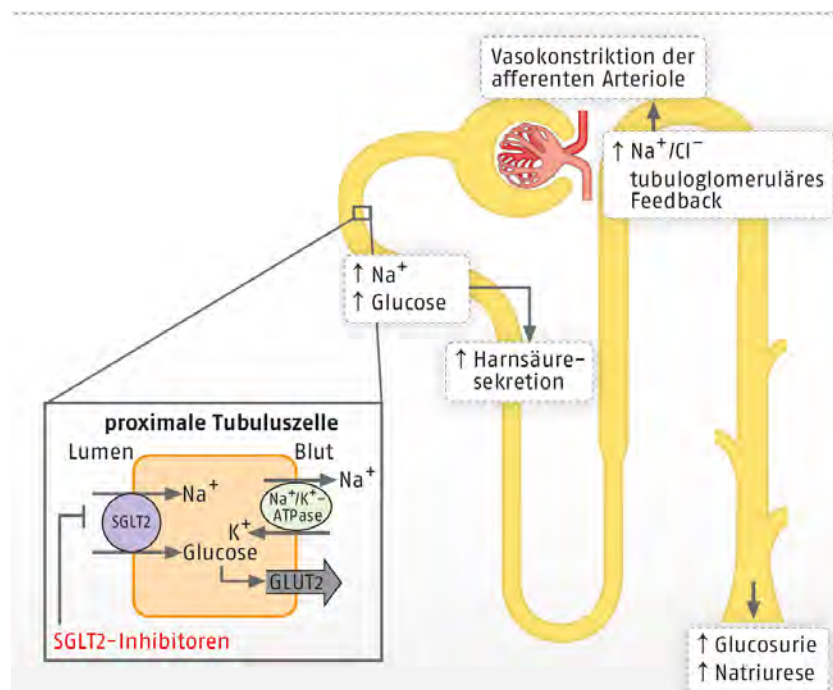
Kardio-, und nephroprotektive Wirkung

### Indikation:

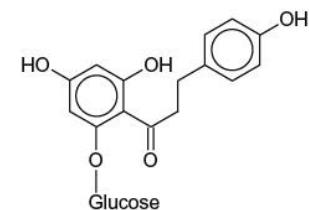
- Typ-2-Diabetes
- Add-on-Therapie bei Typ-1-Diabetes
- **Therapie der Herzinsuffizienz**

### Nebenwirkungen

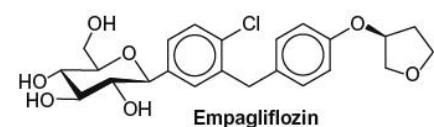
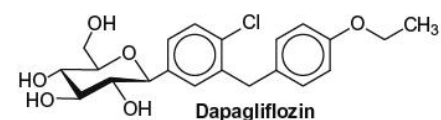
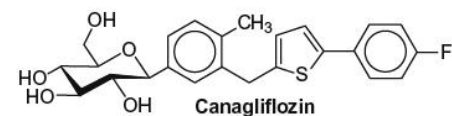
- Harnwegs- und Genitalinfekte (wg. chronischer Glucosurie)
- Selten atypische diabetische Ketoazidose in Situationen mit vermehrtem Insulinbedarf (Stress).



Mutschler 11. Auflage

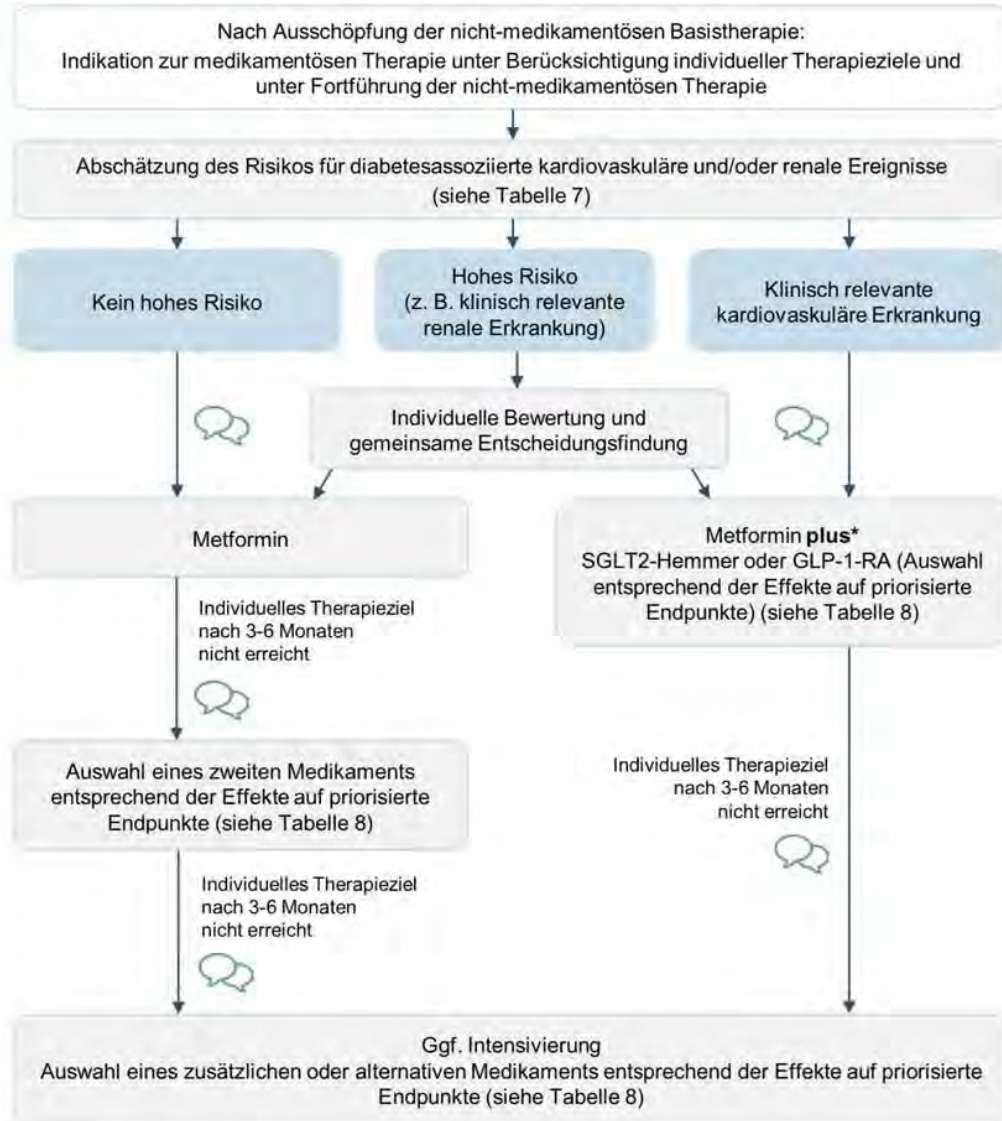


Phlorizin





# 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<sub>1c</sub> von ≤ 7% liegen keine Daten für die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ohne Herzinsuffizienz vor.

## Zielkorridor

- HbA<sub>1c</sub>: 6.5 – 7.5 %
- Blutdruck: 130/80 mmHg
- LDL: <100 mg/dl

## Standard: Metformin

Bei Kardiovaskulären Erkrankungen

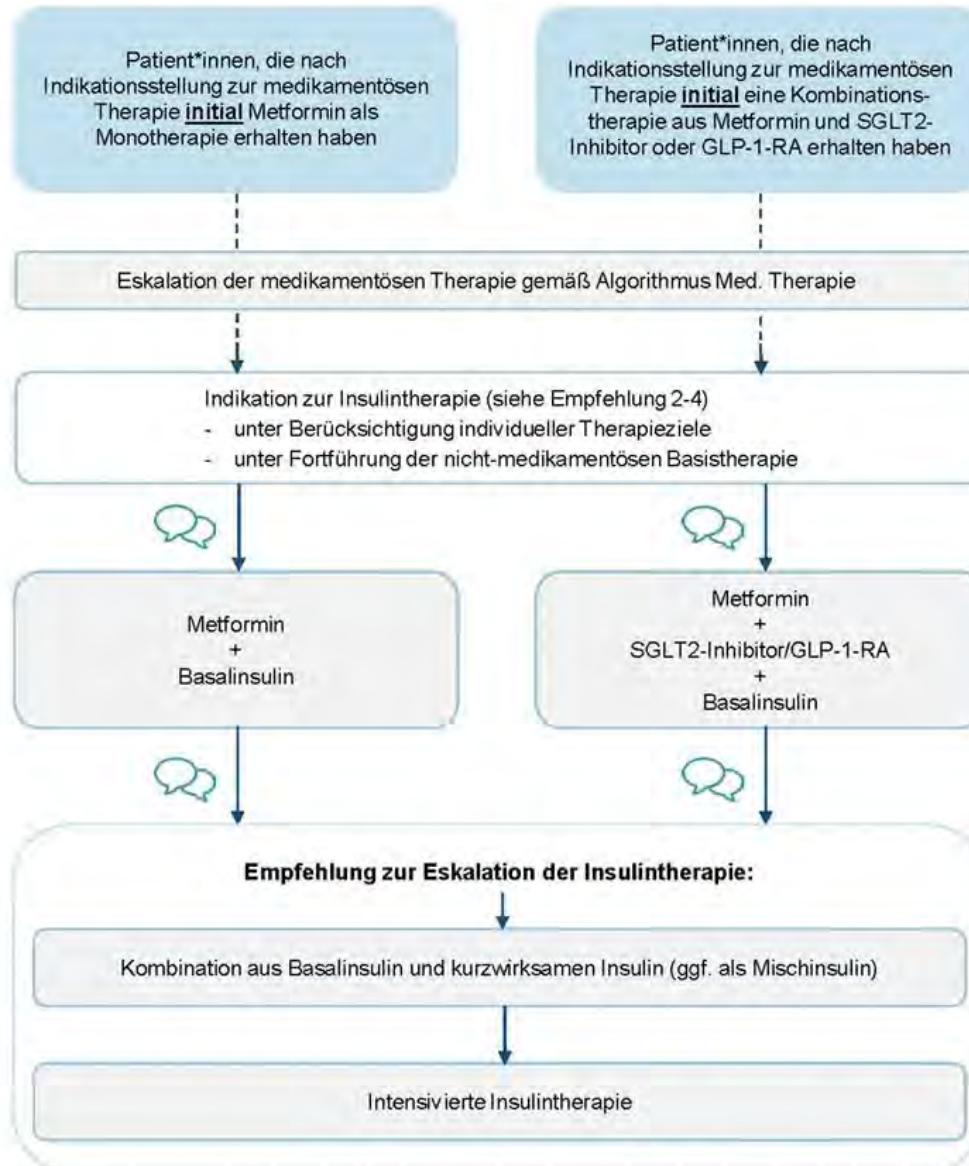
- SGLT2-Hemmer /GLP-1RA


Bei Herz/Niereninsuffizienz

- SGLT2-Hemmer

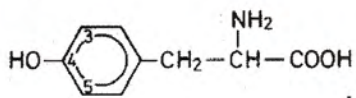
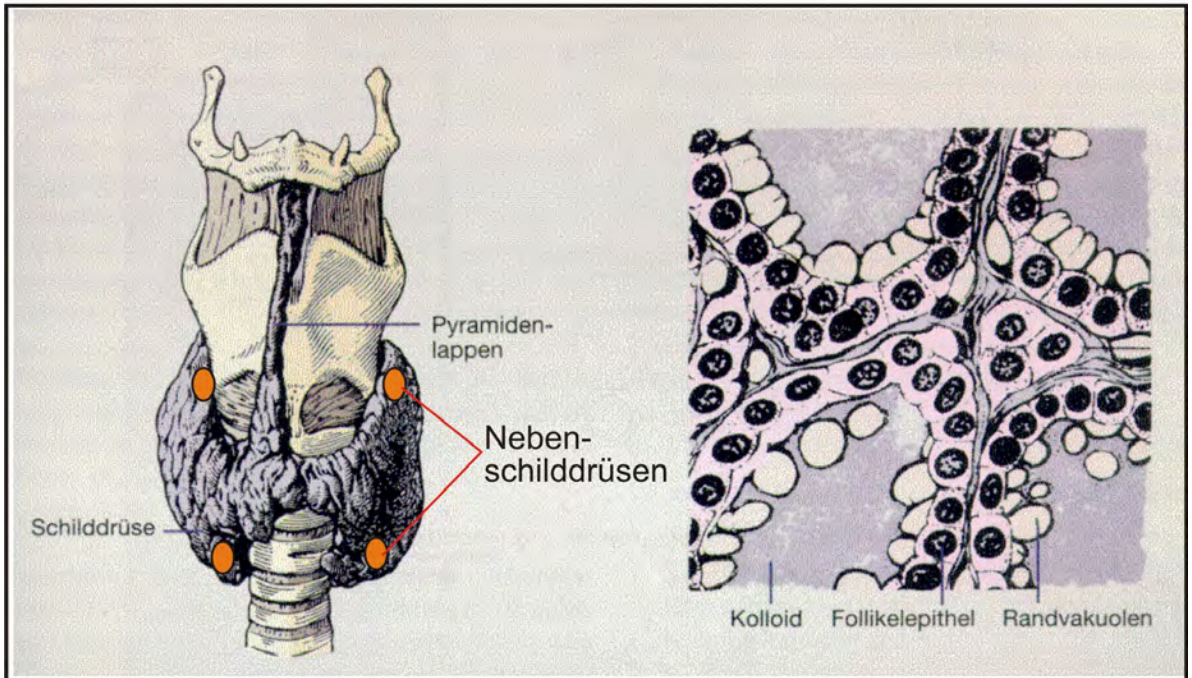
Fokus auf Gewichtsreduktion

- GLP-1-RA

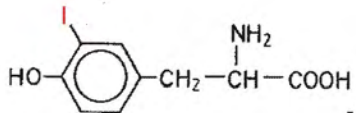


 = Überprüfung der Therapiestrategie und des Therapieziels in partizipativer Entscheidungsfindung  
Die Kontraindikationen der eingesetzten Wirkstoffe sind zu beachten (z. B. bei stark eingeschränkter Nierenfunktion).

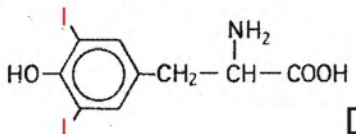
# Physiologie der Schilddrüse



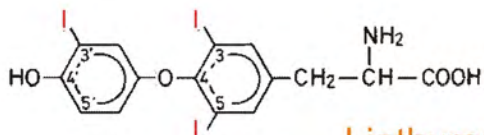
L-Tyrosin



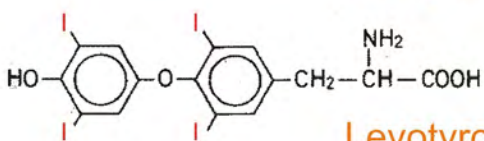
Monoiodtyrosin (MIT)



Diiodtyrosin (DIT)



Liothyronin (T<sub>3</sub>)

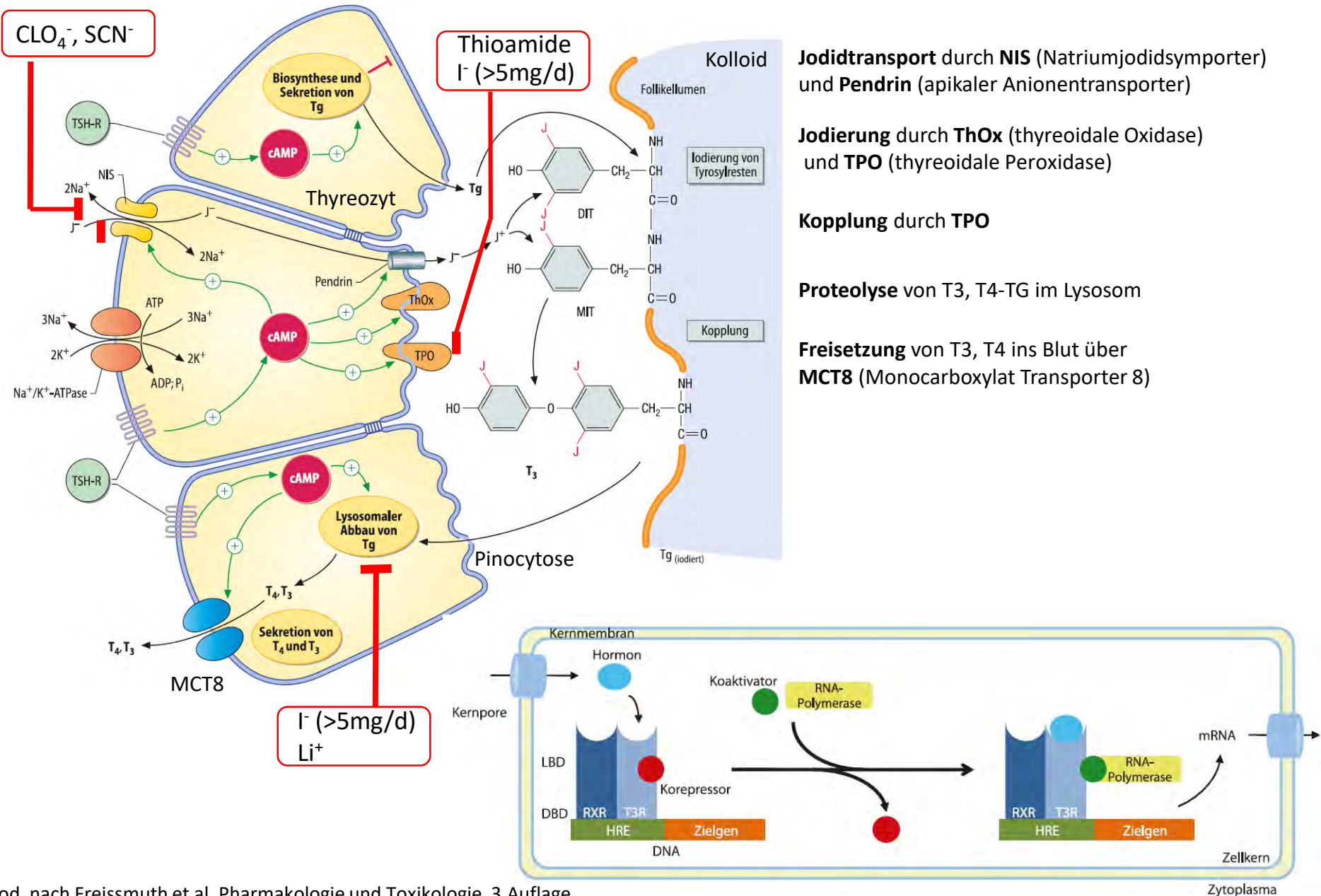


Levotyroxin (T<sub>4</sub>)

aktive  
Hormone

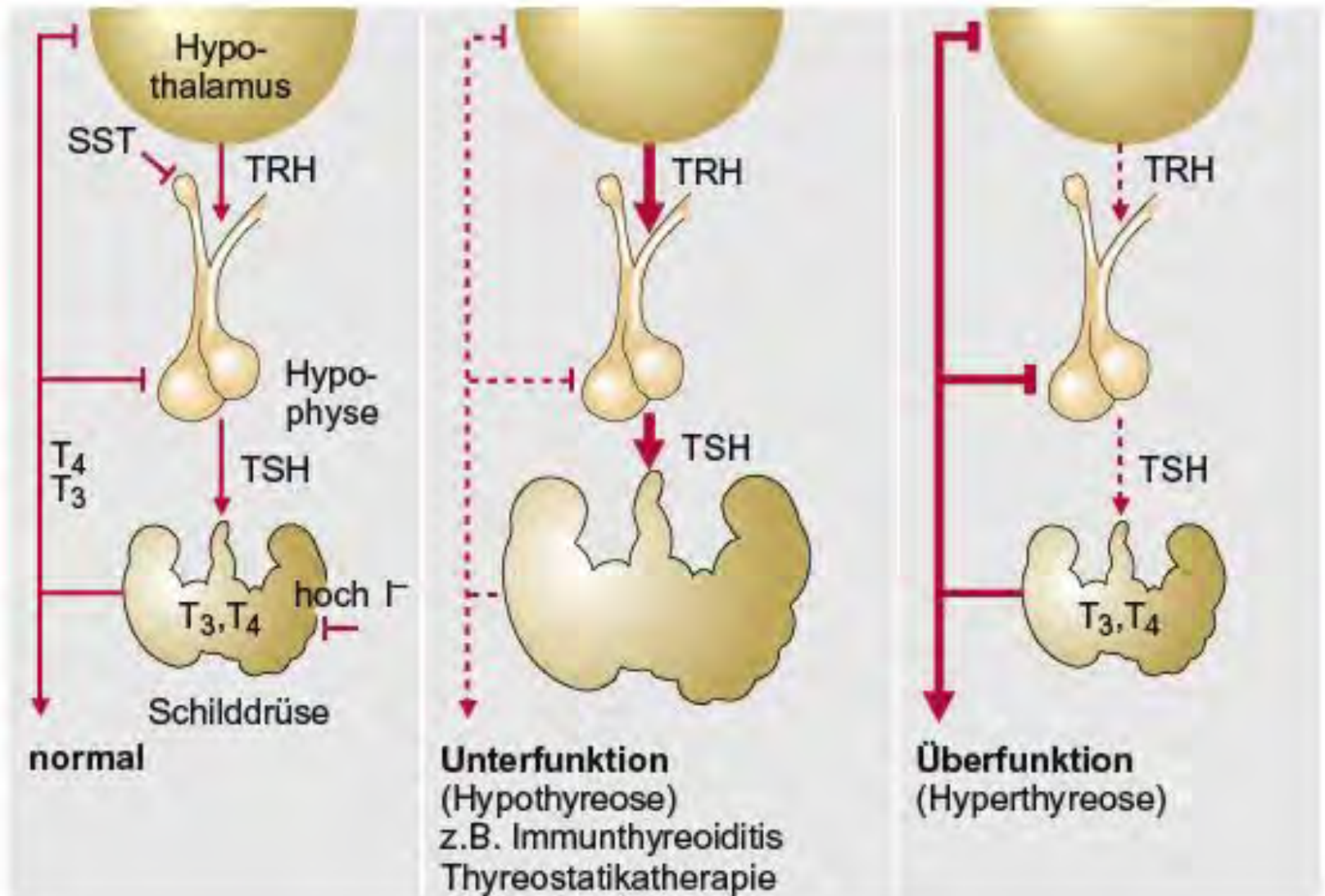


# Synthese, Freisetzung, und Molekulare Wirkung von Schilddrüsenhormonen



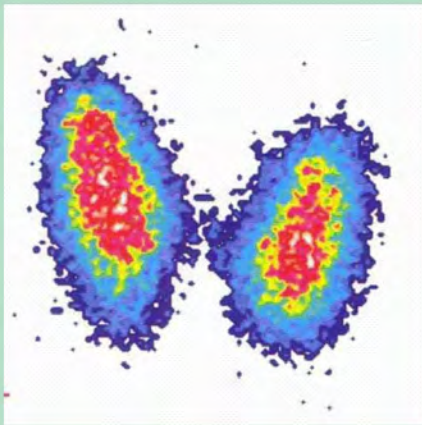
Mod. nach Freissmuth et al. Pharmakologie und Toxikologie, 3.Auflage



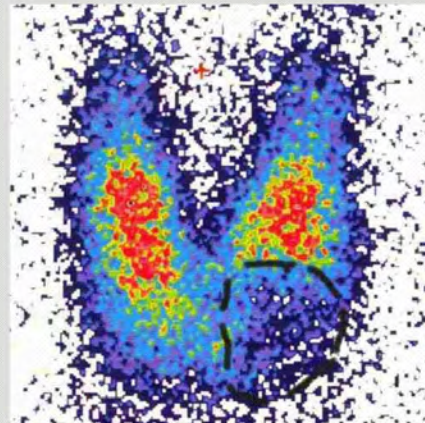




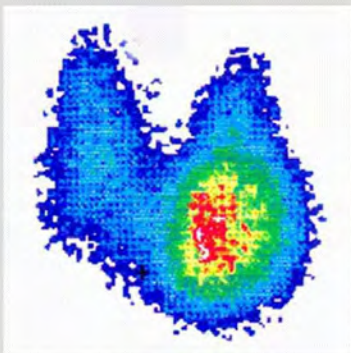
Szintigramme nach injektion von Tc-99m



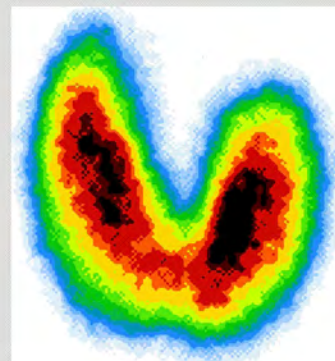
**Normal**



**“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.  $\beta_1$ -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

- T<sub>4</sub> (L(evo)-Thyroxin) oder T<sub>3</sub> (Liothyronin) und Kombi T<sub>4</sub>/T<sub>3</sub> verfügbar
- T<sub>4</sub> hat längere HWZ (7d) als T<sub>3</sub> (14-48h), Mittel der Wahl, um stabile Hormonspiegel zu erhalten
- T<sub>3</sub> 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/T<sub>4</sub>-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 T<sub>4</sub> 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 T<sub>3</sub> 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 T<sub>4</sub>

## Hyperthyreosen

### Nicht-Immunogen

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

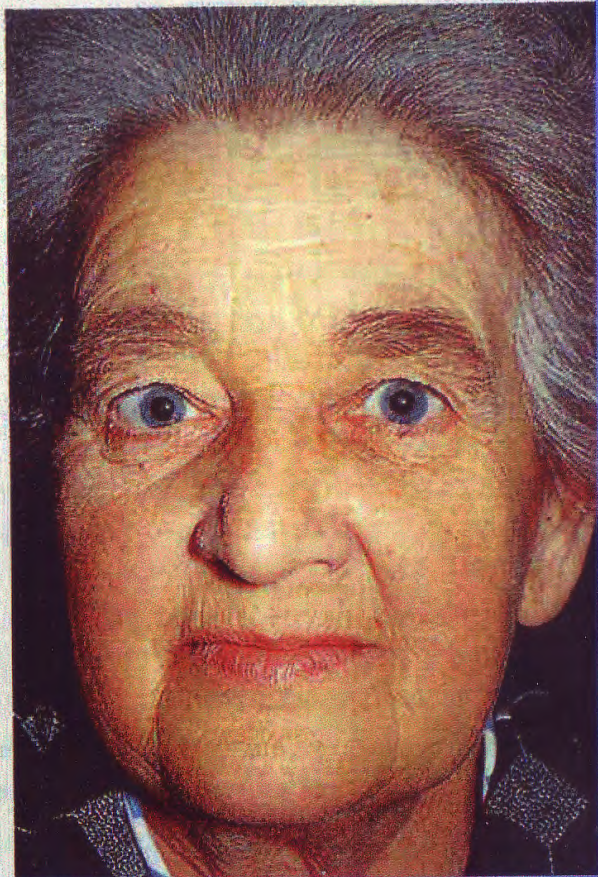
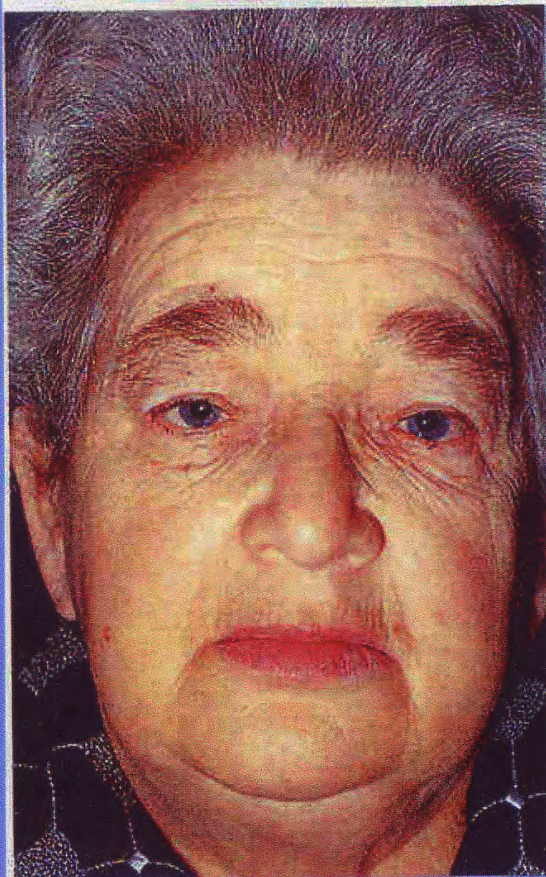
### Immunogen

- 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

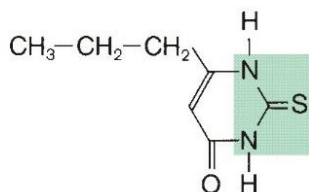
- Hoher Grundumsatz: Anstieg d. Körpertemp,-Herzfrequenz,-Herzzeitvolumen
- Gesteigerte Erregbarkeit
- Gewichtsabnahme trotz gutem Appetits
- Tremor, Schlaflosigkeit
- Durchfälle, Schwitzen
- Akut: Thyreotoxische Krise

## Behandlung von Hyperthyreosen

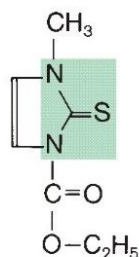
**Chirurgische Entfernung** von hypersekretorischem S.-gewebe bei nicht-immunogenen Formen und M. Basedow-Rezidiven

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

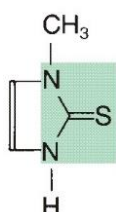
Thioharnstoffderivate: **Propylthiouracil, Carbimazol/Thiamazol**



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 T<sub>4</sub> 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 <sup>131</sup>I nach Reaktorunfall

## Radioiod

(<sup>131</sup>I) HWZ=8 d, kombinierter  $\beta$ - (Hauptanteil) +  $\gamma$  Strahler

- Lokale Wirkung wegen spezifischer Aufnahme in Schilddrüse und kurzer Reichweite der  $\beta$  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