

Skript zur VL – Pharmakologie Teil IV – WS 2025/26

Prof. Martin Biel

RECHTLICHER HINWEIS:

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



Plus im Web

Aktories Flockerzi Förstermann Hofmann

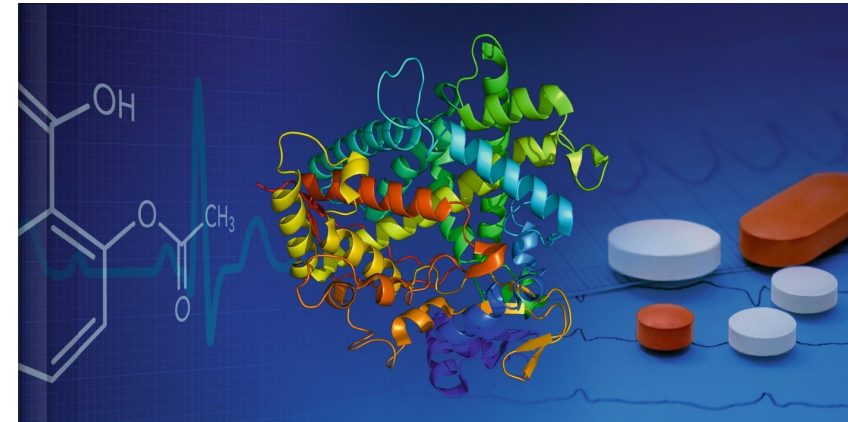
Allgemeine und spezielle

Pharmakologie und Toxikologie

13. Auflage



Urban & Fischer



Geisslinger / Menzel / Gudermann / Hinz / Ruth

Mutschler Arzneimittelwirkungen

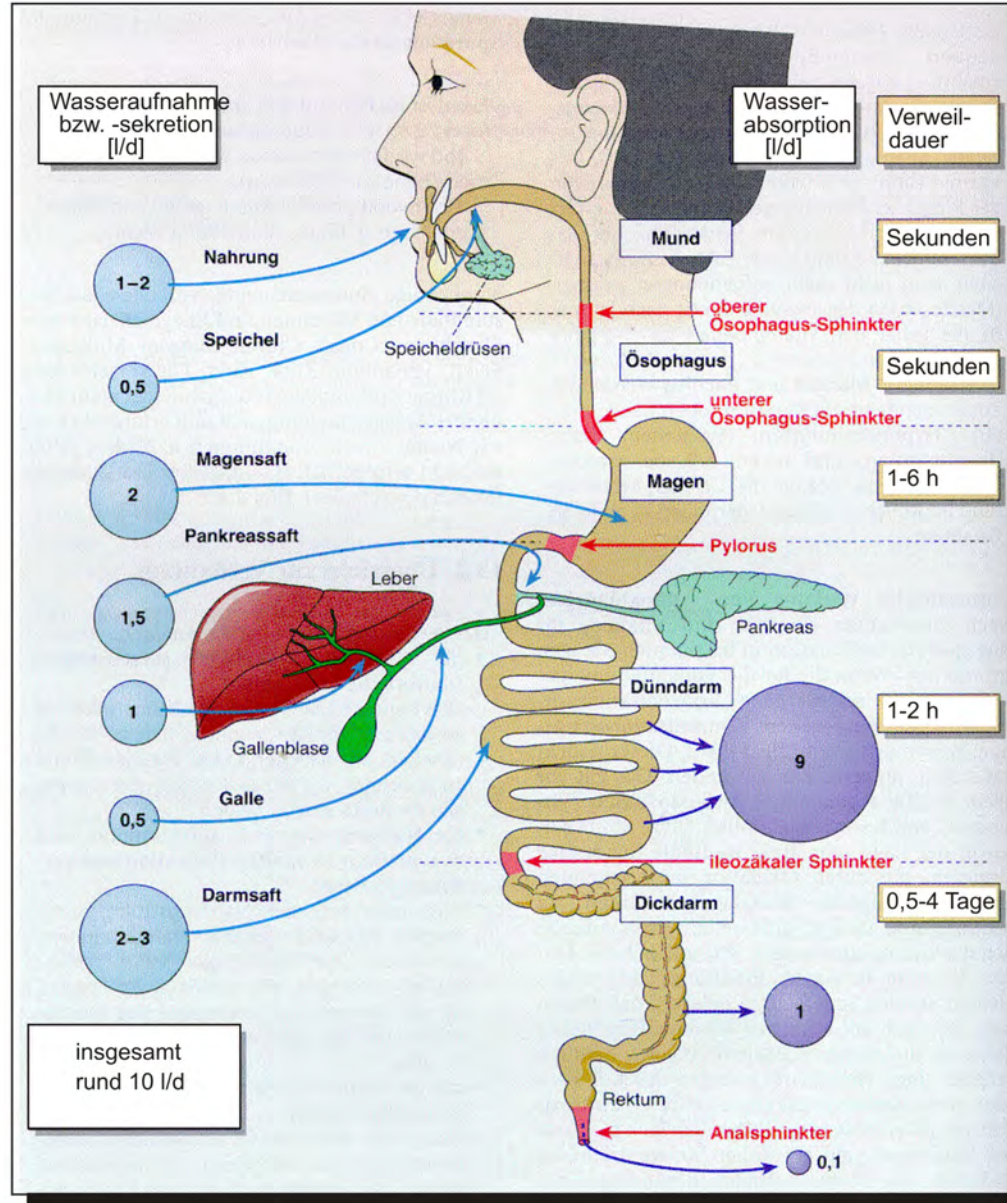
Pharmakologie
Klinische Pharmakologie
Toxikologie

11. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Gliederung des Verdauungstraktes



Aufgaben des Verdauungstraktes

Mund

- ◆ Nahrungsaufnahme, -zerkleinerung, -weiterbeförderung
- ◆ Zumischung von Speichel (Gleitmittel, Kohlehydratspaltung (Amylase))
- ◆ Schutz gegen Erreger: Lysozym, IgA

Speiseröhre (Ösophagus)

- ◆ Nahrungsweiterleitung

Magen

- ◆ Nahrungsspeicherung
- ◆ Nahrungszerkleinerung, -durchmischung mit Verdauungssäften
- ◆ Kontrollierte Weitergabe des aufbereiteten Nahrungsbreis (Chymus) an Dünndarm
- ◆ Chemische Verdauung und Abtöten von Bakterien (HCl)

Dünndarm

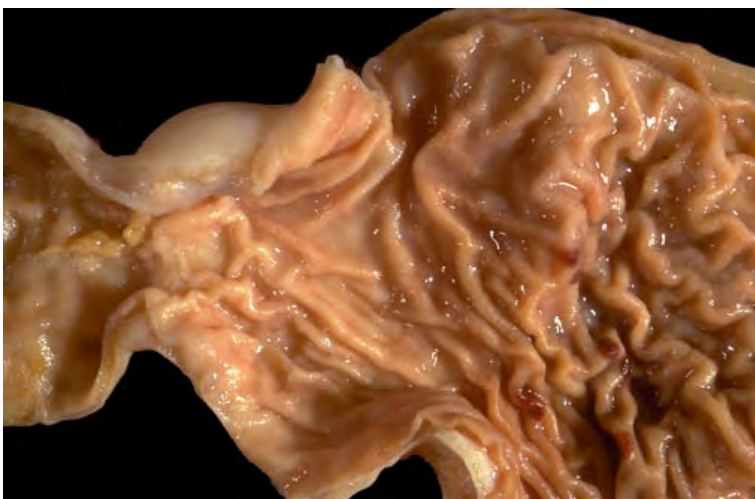
- ◆ Hauptort der chemischen Verdauung und Absorption
- ◆ gleichmäßige Passage des Chymus
- ◆ Schutz vor Erregern

Dickdarm

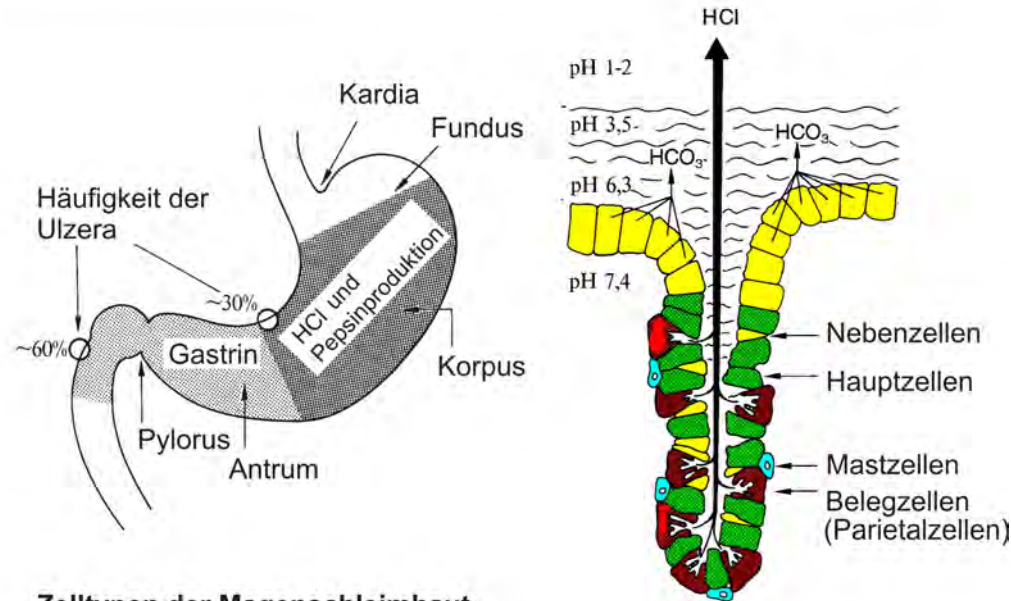
- ◆ (Wasser) Absorption
- ◆ bakterielle Umsetzung von Substanzen (siehe einige Prodrugs !)
- ◆ Speicherfunktion (schwache Motilität)

Pharmaka mit Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Organ	Erkrankung	Pharmaka
Ösophagus	Gastroösophageale Refluxkrankheit	Prokinetika H ₂ -Rezeptorantagonisten Protonenpumpeninhibitoren Antazida
Magen/Duodenum	Peptische Ulzera	Protonenpumpeninhibitoren H ₂ -Rezeptorantagonisten Antazida Sucralfat Misoprostol Pirenzepin Eradikationstherapie
Darm	1. Diarrhoe 2. Obstipation 3. Entzündliche Erkrankungen	Antidiarrhoika Laxanzien Entzündungshemmende Substanzen
Magen/Ösophagus/ Breachzentrum	Erbrechen	Antiemetika



Anatomie des Magens



Zelltypen der Magenschleimhaut

Nebenzellen: Schleim

Belegzellen: HCl

Hauptzellen: proteolytische Enzyme (Pepsinogen)

Mastzellen: Histamin

ECL-Zellen: Histamin

G-Zellen (Antrumschleimhaut): Gastrin

Magensaft: blutisotone HCl-Lösung (pH 0,8 -1,5)

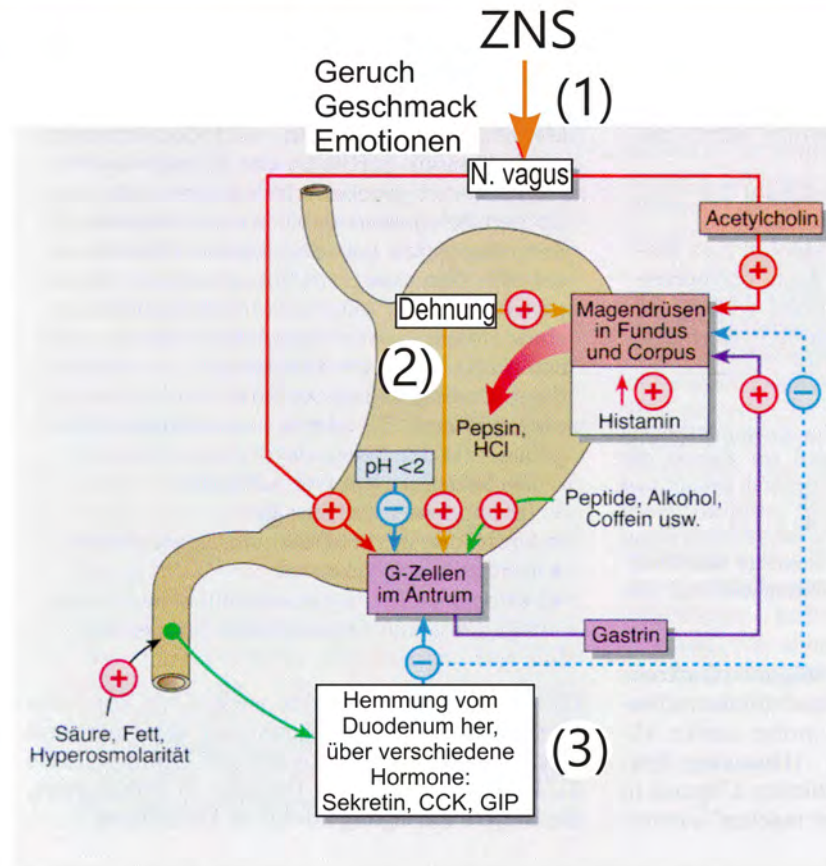
Verdauungsenzyme

Intrinsic Factor

Aufgaben der HCl:

1. Denaturierung von Eiweiß
2. pH Optimum für Pepsin
3. Abtöten von Bakterien
4. Anregung der Pankreassekretion nach Übertritt ins Duodenum

Regulation der Magensaftsekretion

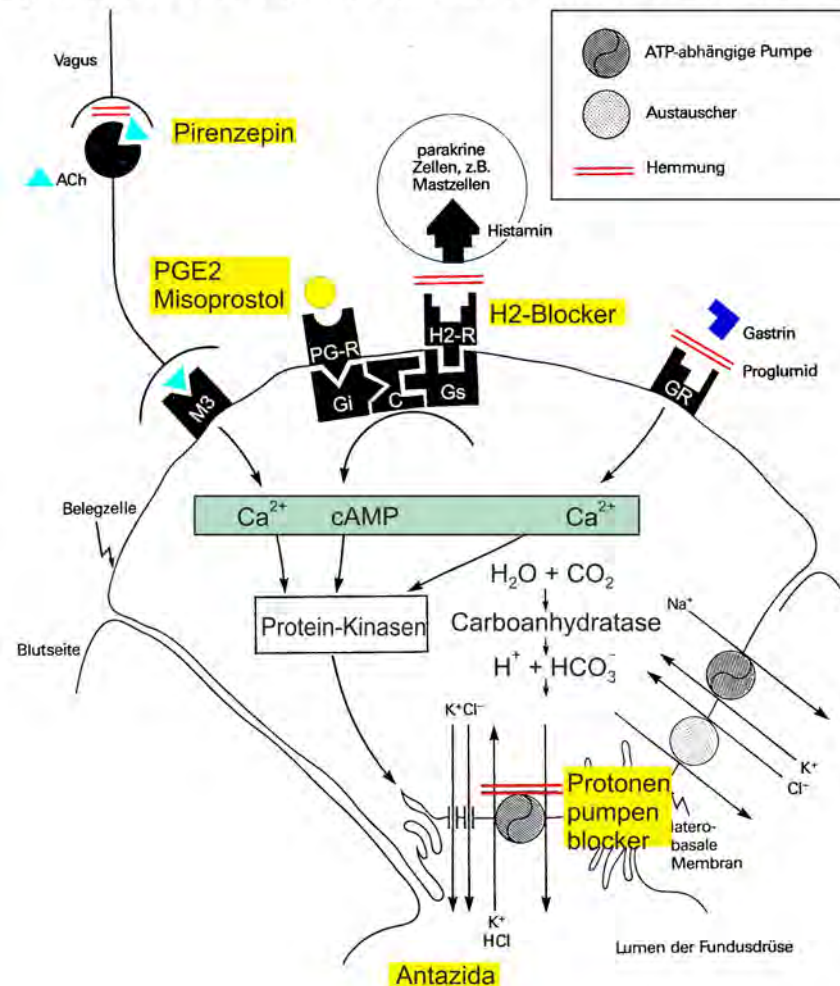


(1) **Kephale (nervale) Phase:** Aktivierung des N. Vagus ausgelöst durch Geruch, Geschmack, Emotionen,

(2) **Gastrale Phase:** Magensaftsekretion durch Dehnungs- und chemische Reize (Peptone, Aminosäuren, Ethanol, Kaffee). Vermittelt durch Gastrin

(3) **Intestinale Phase:** Hemmende Rückkopplungen vom Duodenum auf Magen

Regulation der HCl-Sekretion einer Parietalzelle



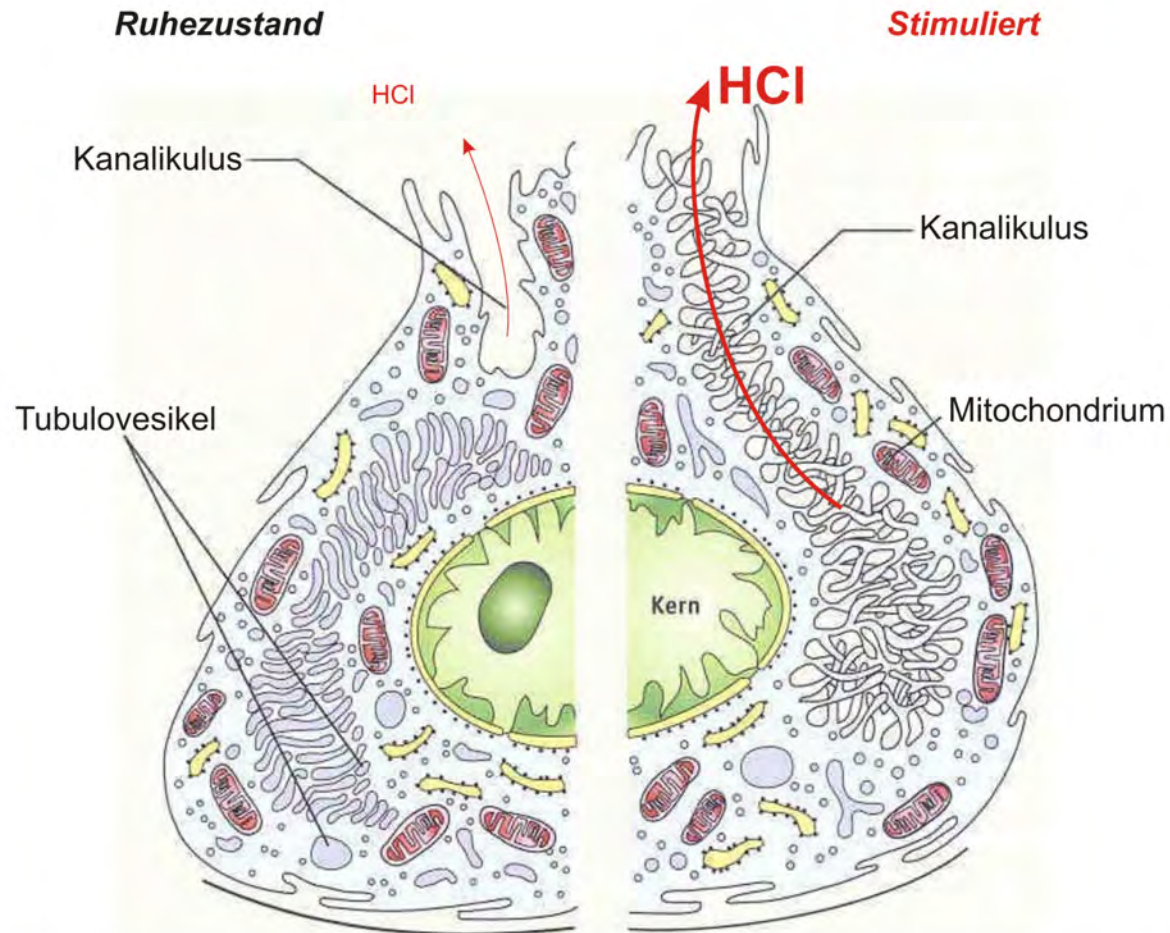
Aktivatoren der HCl Sekretion

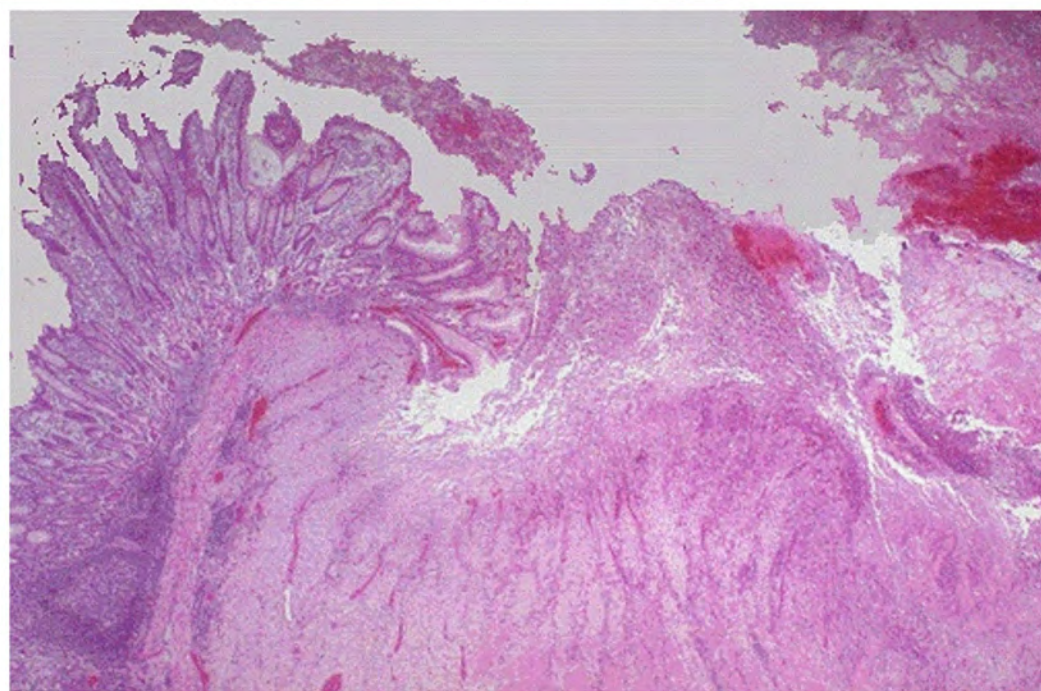
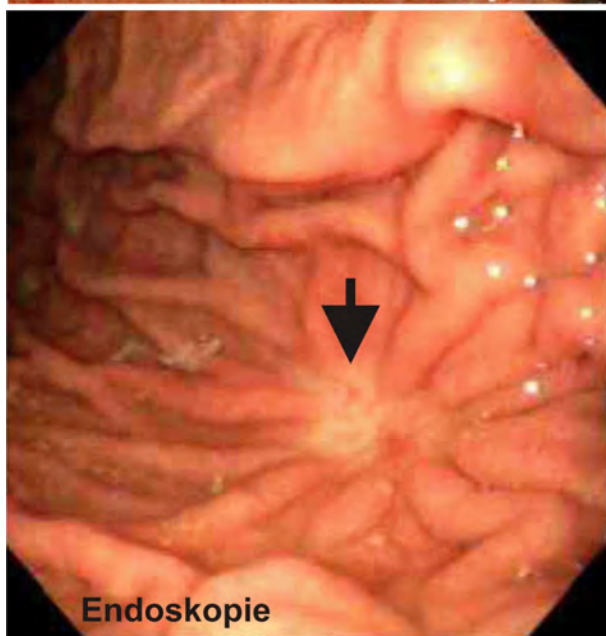
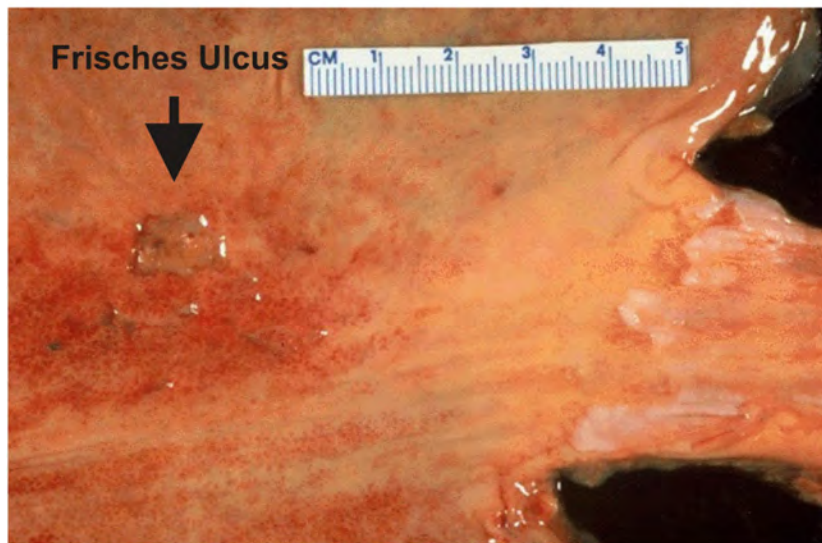
1. Acetylcholin (neurokrine Stimulation)
2. Gastrin (hormonelle Stimulation)
3. Histamin (parakrine Stimulation)

Inhibitoren der HCl Sekretion

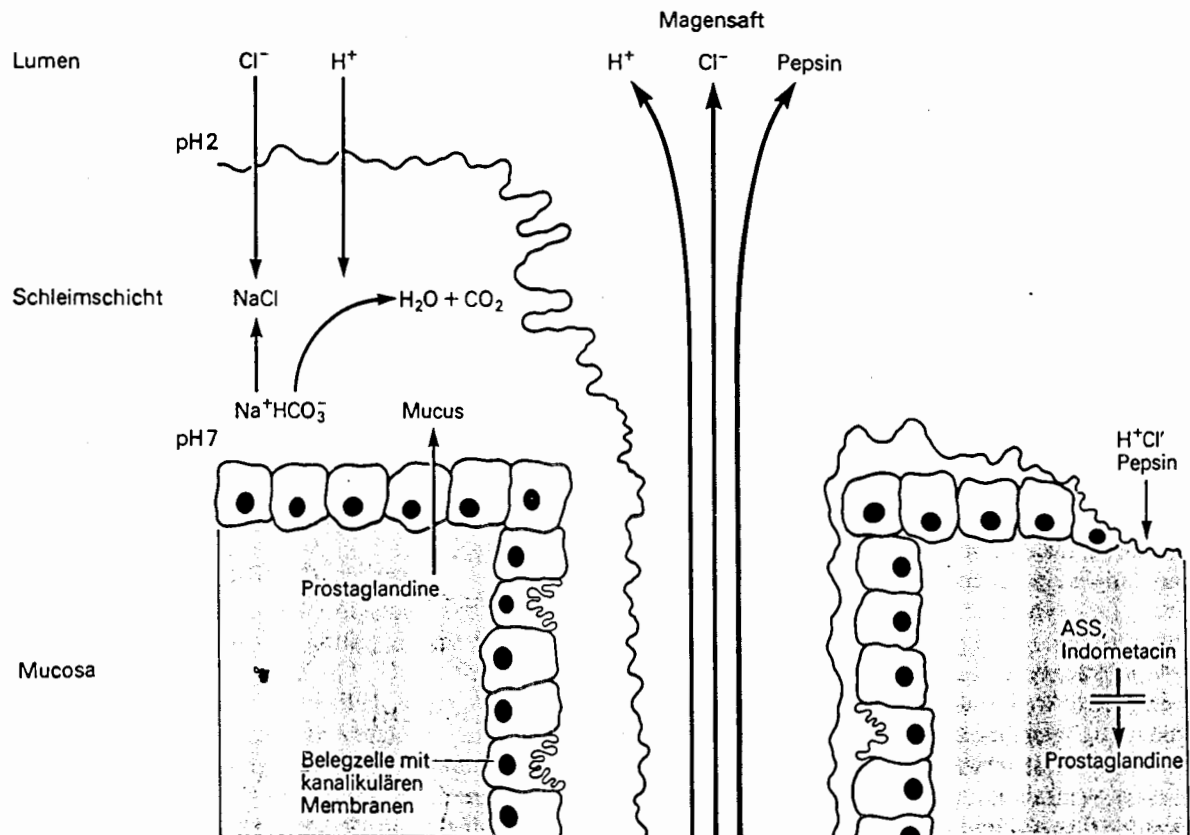
1. Prostaglandine (PGE2), Stimulation von Mukosazellen

Belegzelle





Ulkusentstehung



Pathogenese des Ulkus

Magen- oder Duodenalgeschwür ist Folge des Überwiegens der aggressiven über die die Schleimhaut schützenden Faktoren.

aggressive Mechanismen: gesteigerte HCl- u. Pepsinproduktion
(z.B. durch erhöhten Vagustonus)

Helicobacter pylori

defensive Mechanismen: Mucosabarriere
HCO₃⁻ Sekretion
gute lokale Durchblutung
Wundheilung (Zellproliferation)

Faktoren, die Ulkusbildung fördern: Stress (erhöhter Vagustonus, Cortisol)
Rauchen, Kaffee, Alkohol
NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)
genetische Veranlagung (z.B Duodenalgeschwür bei Blutgruppe 0)

15 % der Gesamtbevölkerung

Peptisches Ulkus: Selbstverdauung durch Pepsin/HCl

H. Pylori für die Mehrzahl peptischer Ulzera *Conditio sine qua non*.

>90% aller Patienten mit U.Duodeni

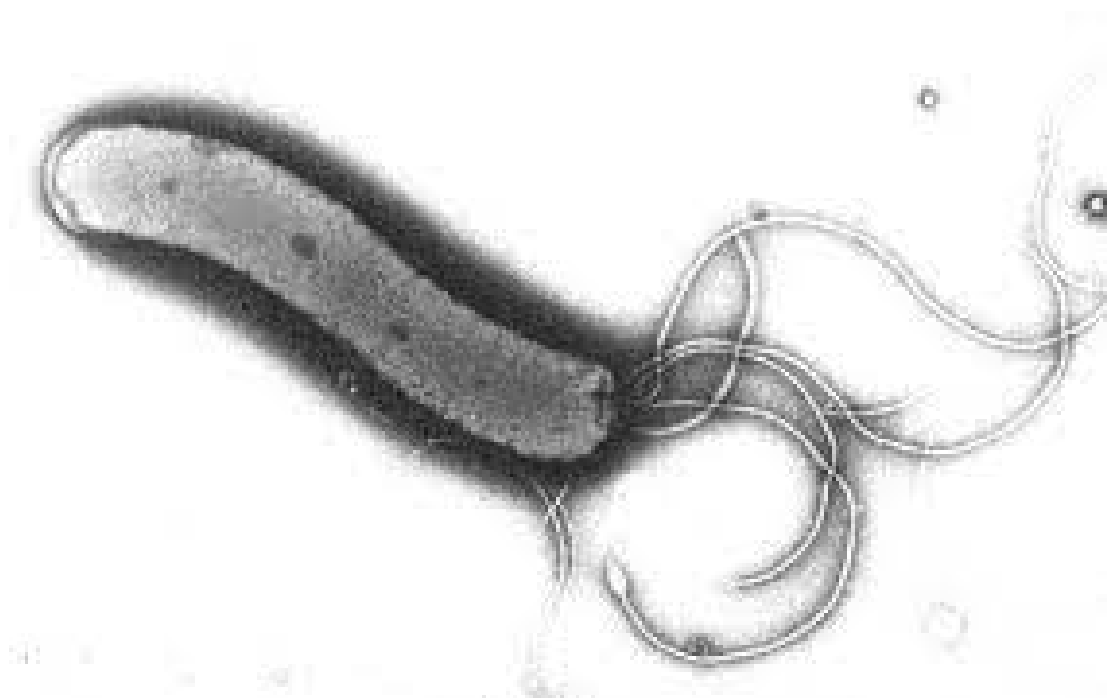
>80% aller Patienten mit U.Ventriculi

haben Kolonisation mit H. Pylori

(aber auch bei 50 % der Gesamtbevölkerung)

NSAID-induziertes Ulkus: Mangel an Prostaglandinen durch Hemmung der Prostaglandinsynthese

Helicobacter pylori



Behandlung der Ulkuskrankheit

Ulcus ventriculi, Ulcus Duodeni

1. Beseitigung der Schmerzen
2. Beschleunigung der Ulkusheilung
3. Verhütung von Komplikationen (Blutungen, Ulkusperforation, Pylorusstenose)
4. Verhindern von Rezidiven

Therapeutische Maßnahmen

1. Eradikation von Helicobacter Pylori
2. Hemmung der HCl Sekretion
3. Abpuffern von HCl
4. Förderung der Mukus-, HCO_3^- Sekretion

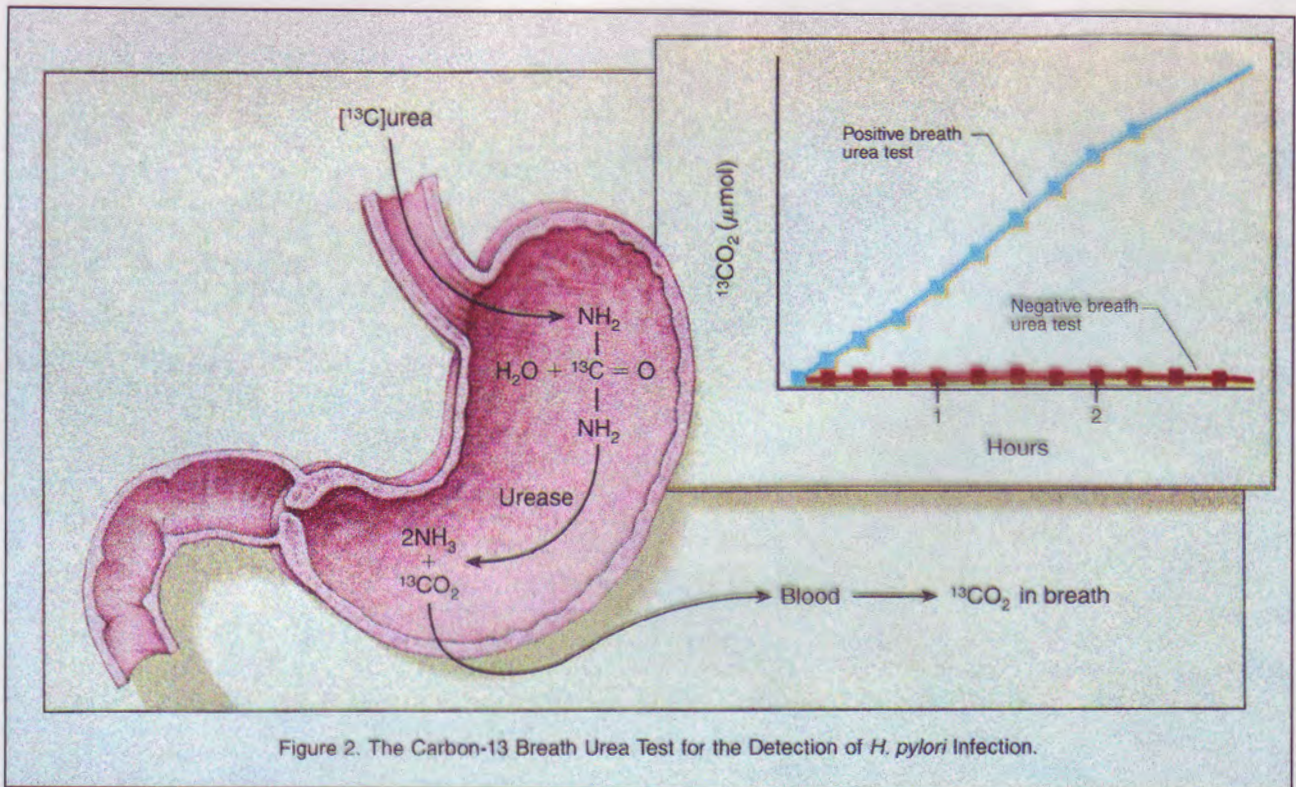
Diagnose einer Infektion mit *Helicobacter Pylori*

1. Endoskopische Biopsie

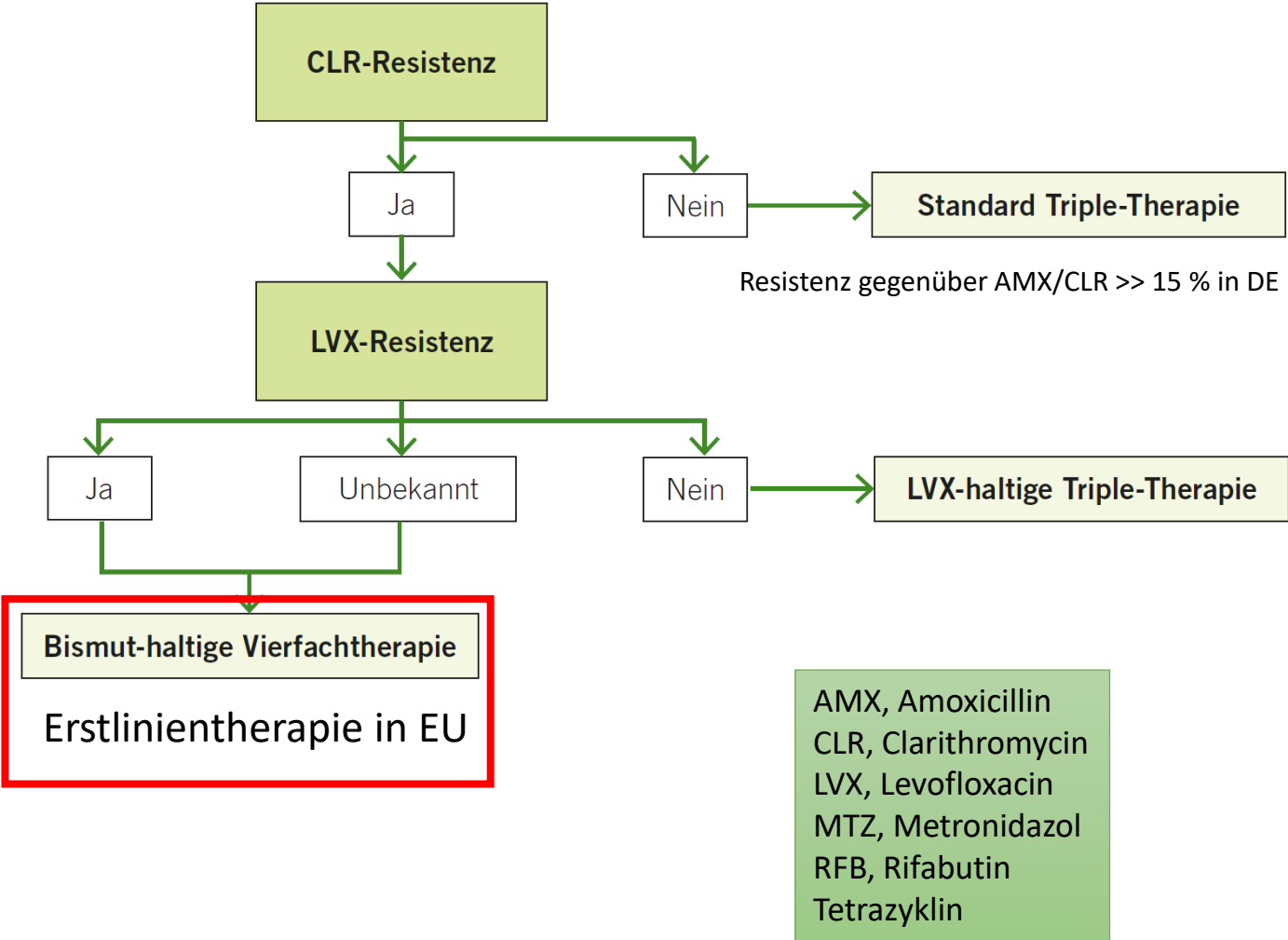
histologische Untersuchung
mikrobiologische Untersuchung
Urease-Nachweis

2. Nicht-invasive Methoden

C¹³-Atemtest, Urease-Nachweis



Eradikation von Helicobacter Pylori (2025)



Therapieschema	Tägliche Dosierung
Standard Triple-Therapie	2 x 1000mg AMX + 2 x 500mg CLR + 2 x PPI
LVX-basierte Triple-Therapie	2 x 1000mg AMX + 2 x 250mg LVX (oder 1 x 500mg LVX) + 2 x PPI
MTZ-basierte Triple-Therapie	2 x 1000mg AMX + 2 x 500mg MTZ + 2 x PPI
Bismut-haltige Vierfachtherapie	Pylera® 4 x 3 Kps (Bismut + 125mg MTZ + 125mg Tetrazyklin) + 2 x PPI
Nicht-Bismut-haltige Vierfachtherapie / konkomittierende Vierfachtherapie	2 x 1000mg AMX + 2 x 500mg CLR + 2 x 500mg MTZ + 2 x PPI
Rifabutin-Triple-Therapie	2 x 1000mg AMX + 2 x 150mg RFB + 2 x PPI

Therapiedauer: 10 - 14 d
Ziel: Eradikationsrate 90- 95 %

Arzneimittel zur Eradikation von *H. Pylori* (gram (-) Stäbchen)

1. Amoxicillin

Hemmung der Zellwandbiosynthese

Stabil im saurem Milieu, Wirkoptimum bei neutralem pH. Aktive

Sezernierung in den Magensaft

2. Tetrazyklin

Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese

wirksam bei niedrigem pH

3. Metronidazol

Induktion von Strangbüchen in der bakteriellen DNA

4. Clarithromycin

Makrolid-Antibiotikum. Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese

stabil bei saurem pH

5. Levofloxacin

Gyrasehemmer

6. Wismut

zerstört bakterielle Zellwand

7. Rifabutin

Rifamycin-Antibiotikum (siehe auch Rifampicin)

Hemmung der bakteriellen DNA-abhängigen RNA Polymerase. Cave: In

Deutschland nur Off Label Use. Ausschließlich zur Behandlung von

Tuberkulose oder Mycobacterium avium complex (MAC) zugelassen.

8. Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Omeprazol ((S) Enantiomer: Esomeprazol), **Lansoprazol** ((R) Enantiomer:

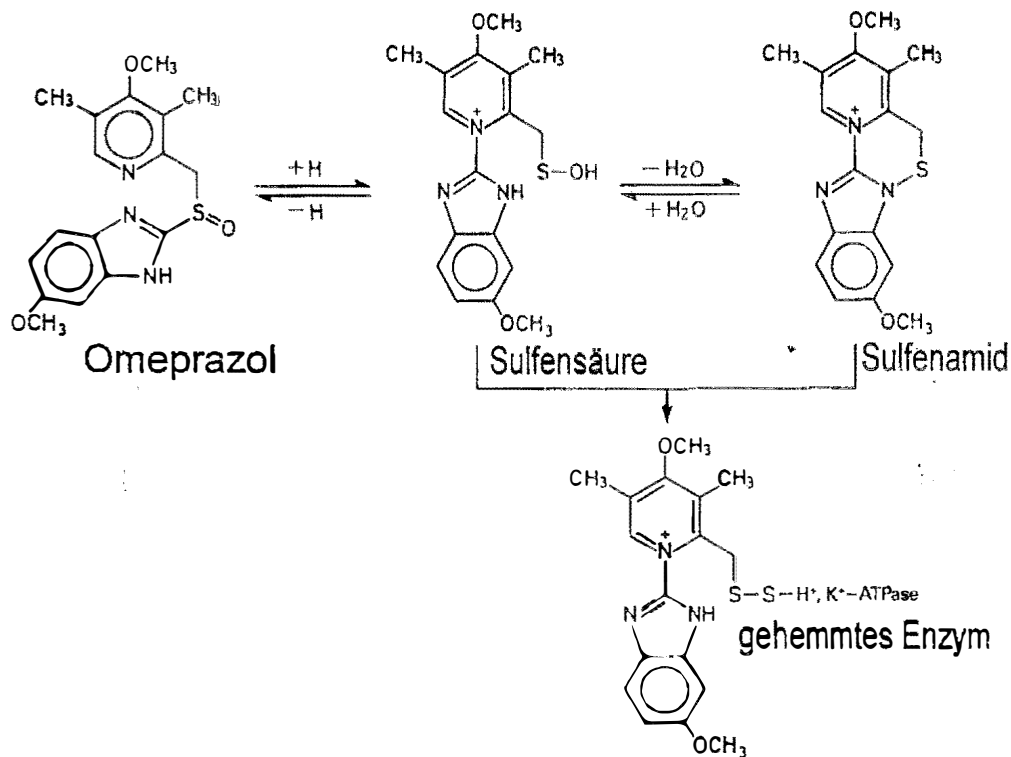
Dexlansoprazol), **Pantoprazol**, **Rabeprazol**

Prodrugs, Wirkform entsteht bei $\text{pH} < 2$ in Canaliculi (cave:

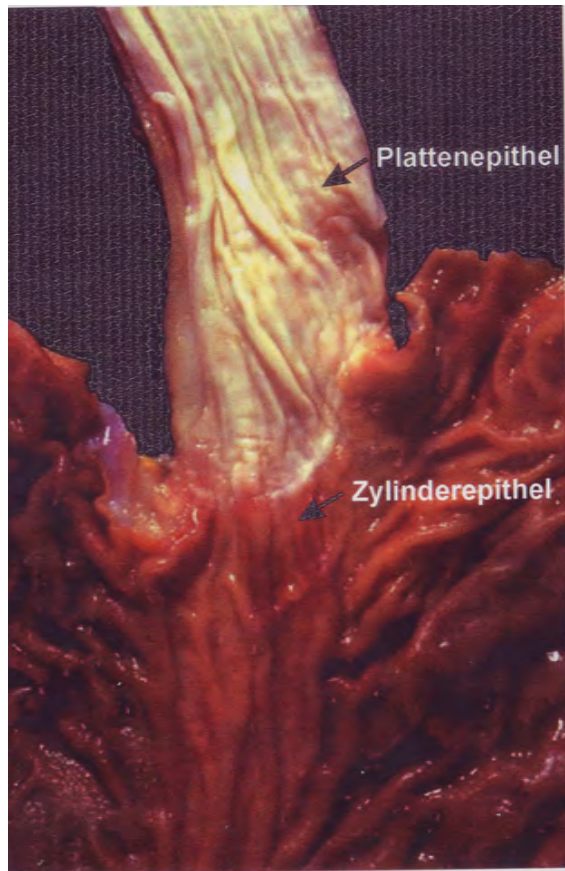
magensaftresistente Formulierung erforderlich)

Protonenpumpeninhibitoren (H^+/K^+ -ATPase-Blocker)

Omeprazol; Lansoprazol; Pantoprazol



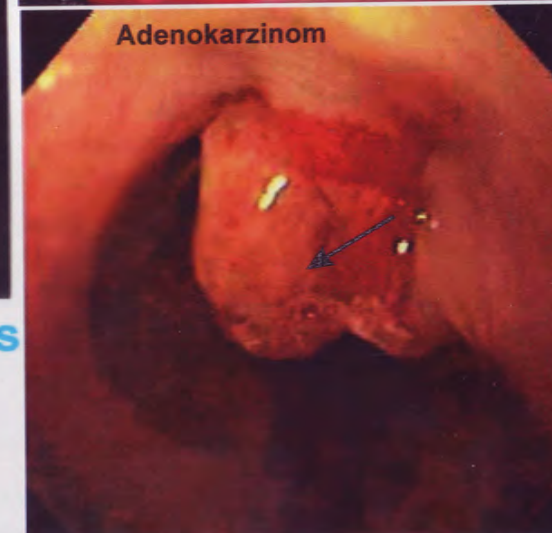
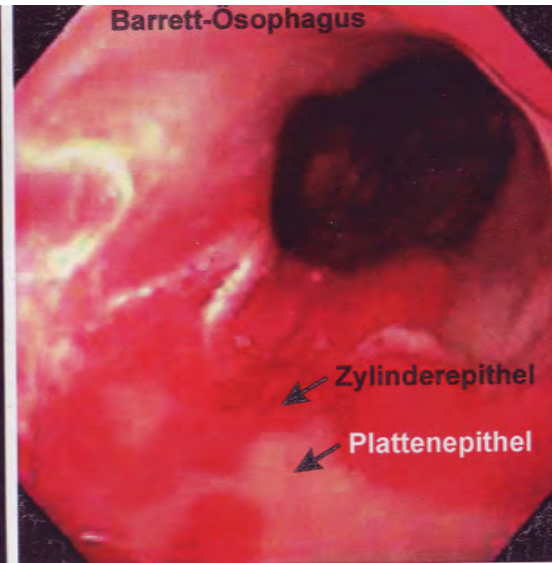
- ◆ substituierte Benzimidazole
- ◆ schwache Basen: Anreicherung in stark sauren Kanälen der Parietalzellen
- ◆ Prodrugs
- ◆ kovalente Bindung an α -Untereinheit der H^+/K^+ -ATPase $\rightarrow$ langanhaltende Wirkung
- ◆ hohe Magenselektivität, da nur im Magen $pH < 2$
- ◆ Gabe in Form magensaftresistenter Hartgelatine kapseln oder i.v.
- ◆ i.allg. gute Verträglichkeit



Ösophagus



Refluxösophagitis
Grad III



Therapie der gastro-ösophagalen Refluxkrankheit (GERD)

etwa 5% der Erwachsenen betroffen

Schädigung der Schleimhaut der Speiseröhre durch Magensaft, Pepsin und Gallensaft.

Schweregrade nach endoskopischem Befund

Grad	Befund
0	Normale Schleimhaut
1	Eine oder mehrere nicht konfluierende Läsion(en) mit Erythem oder Exsudat oberhalb der Kardie
2	konfluierende, nicht zirkuläre erosive und exsudative Läsionen
3	Zirkuläre erosive und exsudative Läsionen
4	Chronische Schleimhautschäden: Ulzera, Strikturen oder BARRETT-Ösophagus

Ziel der Behandlung

Verhinderung von Rückfällen und Vorbeugen von Komplikationen (Stenosen, Blutungen, Entartungen)

Verwendete Arzneimittel

1. Antazida
2. Prokinetika
3. H₂-Antagonisten
4. Protonenpumpeninhibitoren

Antazida

Antazida sind schwache anorganische Basen mehrwertiger Kationen (Ca^{2+} , Al^{3+} , Mg^{2+}), die die Salzsäure des Magens zu neutralisieren vermögen.

Verwendung: oral als pulverisierte Aufschwemmung
Kautablette
Gel (am effektivsten)
häufig Kombinationspräparate

Probleme vor allem durch Resorption aus GI-Trakt

Antazidum	Resorption in %
Bicarbonat	bis 100
Ca^{2+}	bis 20
Mg^{2+}	bis 10
Al^{3+}	ca 1

1.) Natriumhydrogencarbonat: obsolet, da viele NW. (Alkalose durch resorbiertes HCO_3^- , Ödeme, Förderung von hypertonen Zuständen (Na^+))

1) Calciumcarbonat: hohe Neutralisationskapazität, rel. lange wirksam

- * 20 -30 % resorbiert: abh. von vielen Faktoren, Gefahr der Hyperkalzämie besonders bei Niereninsuffizienz.
- * reaktive HCl-Produktion (Ca^{2+} setzt Gastrin frei)

2.) Aluminiumverbindungen: geringe Neutralisationskapazität in vitro

- * Inaktivierung durch Bindung an Proteine
- * Obstipierende Wirkung
- * Komplexbildung mit vielen Pharmaka (z.B Tetracycline, Chinolone)
- * wichtig: Bildung von schwerlöslichem AlPO_4 .

Phosphatfänger bei Therapie von Dialyse-Patienten

NW: Al-Einlagerung im ZNS; Enzephalopathie

bei Nierengesunden: Phosphatverlustsyndrom bei Dauertherapie
(Osteomalazie)

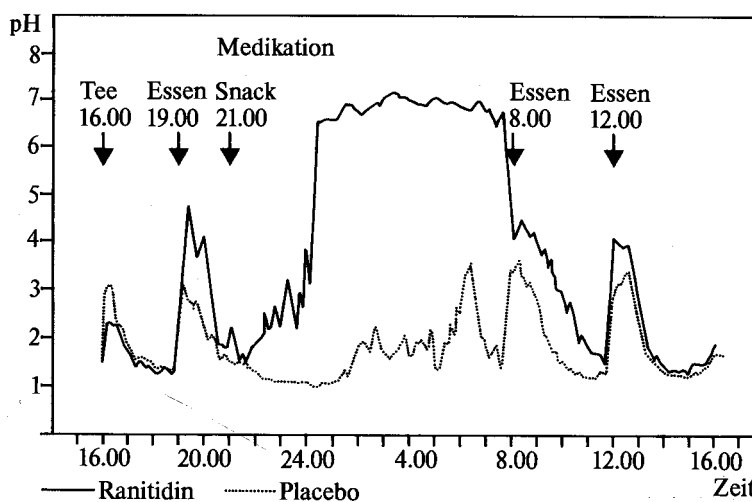
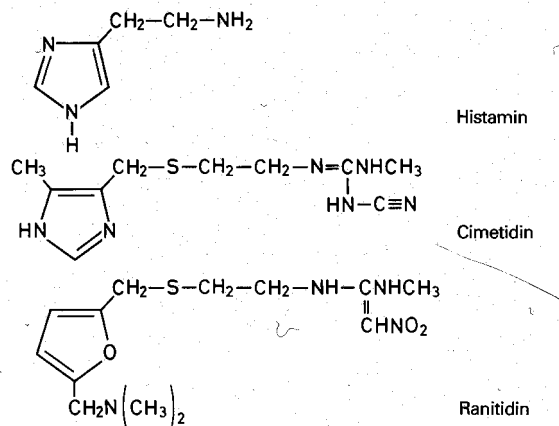
3.) Magnesiumverbindungen: $\text{Mg}(\text{OH})_2/\text{MgO}$ haben hohe Neutralisationskapazität

- * abführende Wirkung
- * Hypermagnesiämie bei eingeschränkter Nierenfunktion

H₂-Rezeptor-Antagonisten

Cimetidin, Ranitidin, Famotidin

- ◆ Kompetitive Verdrängung von Histamin am H₂-Rezeptor der Parietalzelle → Hemmung der HCl Sekretion



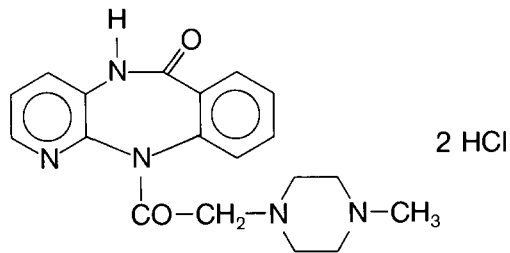
Mittlere intragastrale pH-Werte nach Gabe von 300 mg Ranitidin (Dammann et al. 1988)

- ◆ **Anwendung:** Einnahme einer Einzeldosis (Cimetidin 1x 800 mg; Famotidin: 1x 40 mg) vor dem Schlafengehen
- ◆ bei **Magen-, Duodenalulcera, Gastritis, Reflux-Ösophagitis, Schleimhautläsionen**

UAW

- ◆ sehr gut verträglich
- ◆ **Cimetidin: selten:** Verwirrheitszustände, Hemmung von CYP → Beeinträchtigung der Biotransformation anderer Arzneistoffe, Gynäkomastie und Libidoverlust wg. antiandrogener Wirkung

Pirenzepin



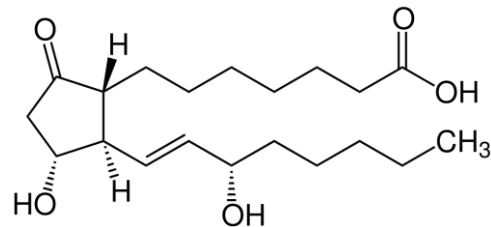
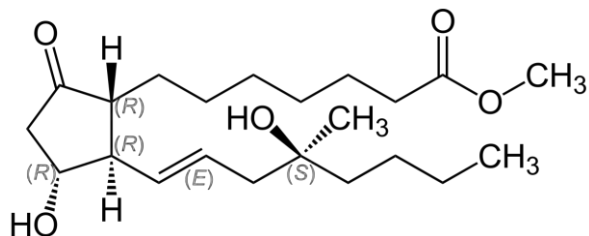
Bioverfügbarkeit 25 %

- ◆ Hemmung der Säure- und Pepsinsekretion durch Blockade von M_1 -Rezeptoren
- ◆ Gastrin-vermittelte HCl Sekretion bleibt unverändert

UAW

- ◆ resultieren aus Hemmung von M_2 und M_3 Rezeptoren:
Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen (M_3)
Tachykardie (M_2)

Misoprostol: PGE₁-Analogon



Misoprostol

PGE₁

- ◆ Hemmung der HCl Sekretion
- ◆ **Aktivierung der Bicarbonat und Schleimproduktion (protektive W.)**
- ◆ Steigerung der Schleimhautdurchblutung
- ◆ Kontraktion der Uterusmuskulatur

Indikation: NSAID-Ulkus, Off-Label: Geburtseinleitung

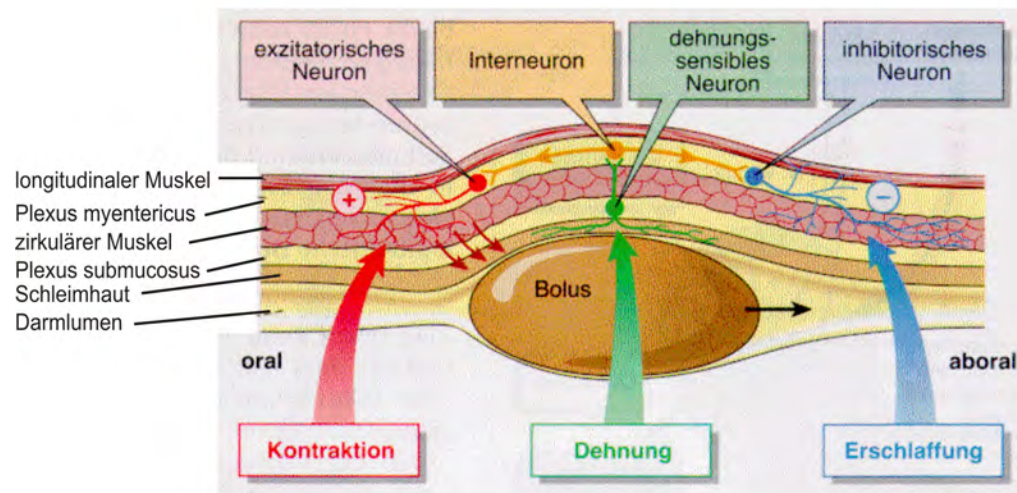
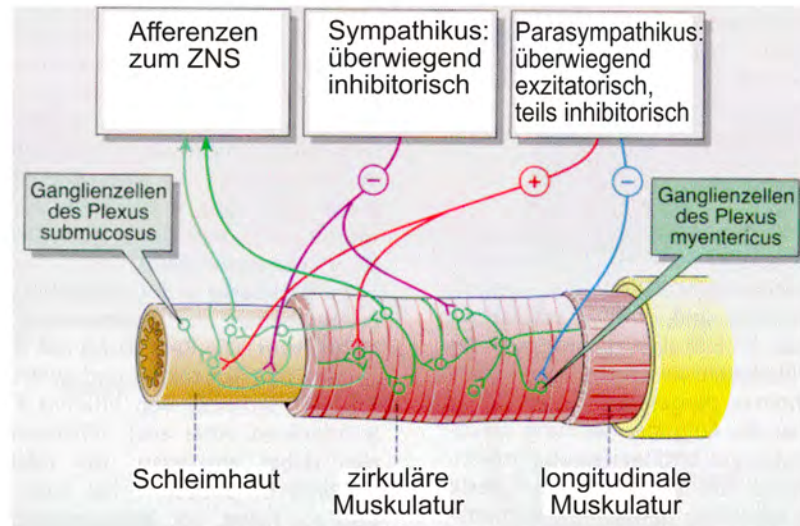
UAW

- ◆ Diarrhoen, Spasmen
- ◆ Abortive Wirkung (daher Kontraindikation Schwangerschaft; Komb. mit Kontrazeption).

Pharmaka zur Beeinflussung der Funktion des Magens

1. Protonenpumpeninhibitoren
2. H₂-Rezeptorantagonisten
3. Antazida / Sucralfat
3. M-Cholinozeptor-Antagonisten (Pirenzepin)
4. Prostaglandine (Misoprostol)
5. Prokinetika

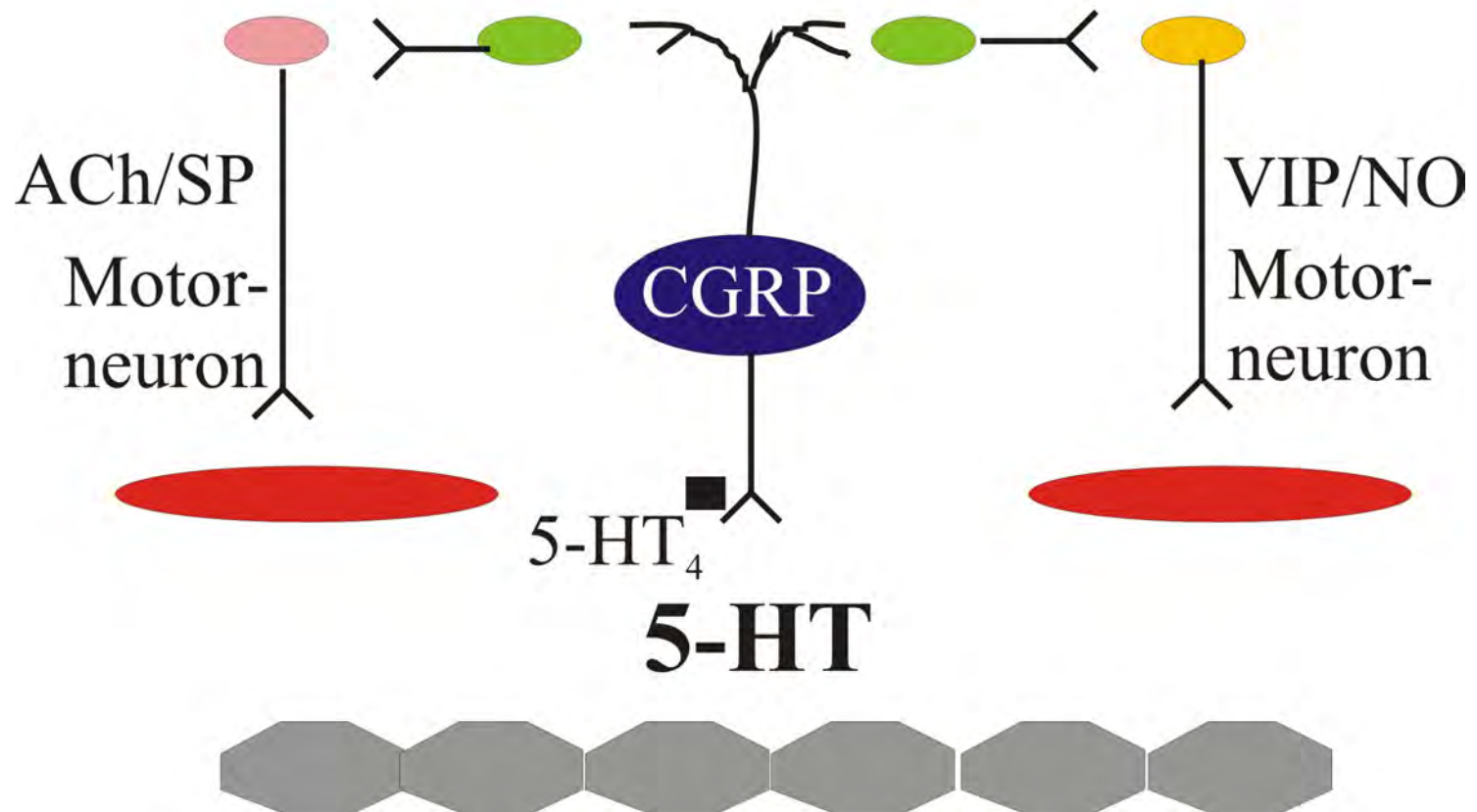
Regulation der Darmmotilität



Steuerungssysteme

1. Enterisches Nervensystem (ENS; 10^8 Neurone ! ; "Gehirn des Darms")
2. Sympathikus/Parasympathikus: Modulation des ENS
3. Hormone

Mukosale Stimuli induzieren peristaltischen Reflex



Regulation der Darmtätigkeit

Die Darmtätigkeit wird durch das komplexe Zusammenspiel **vieler Neuronentypen** und durch **Hormone** gesteuert

A) Neuronale Steuerung

- ▶ Einteilung der Neurone nach Funktion: Mechano,- Chemo,- Schmerzsensoren, Sekretomotorische Neuronen (hemmend und aktivierend), Interneurone
- ▶ Einteilung der Neurone nach Neurotransmitter: Adrenerg (Noradrenalin), Cholinerg (Acetylcholin), Nicht-Adrenerg-Nicht-Cholinerg (NANC) (VIP, NO, Substanz P, CGRP, Enkephaline u.a.), Serotonerg (5-HT), Dopaminerg (DA)

Beteiligte Nervensysteme

1. Autonomes Nervensystem

	Beteiligter Neurotransmitter	Effekt
Sympathikus	Noradrenalin (Postganglionär)	Motilität: Inhibition Sekretion: Hemmung
Parasympathikus	Acetylcholin	Motilität: Verstärkung Sekretion: Steigerung

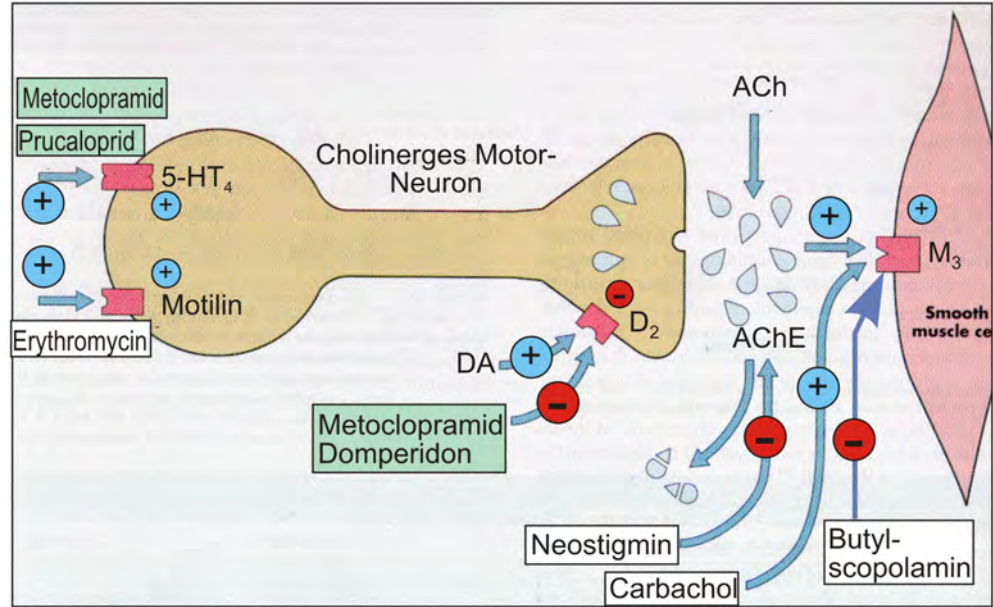
2. Enterisches Nervensystem (ENS): Besteht aus dem

- ▶ **Plexus myentericus:** innerviert äußere Längsmuskeln und die Ringmuskeln der Tunica muscularis
- ▶ **Plexus submucosus:** innerviert Muscularis mucosae, Drüsen und Epithelzellen

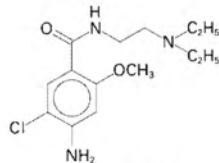
B) Humorale Steuerung

Gastrointestinale Hormone und Peptide: z.B. Gastrin, Cholezystokinin, Sekretin, Motilin u.v.a.

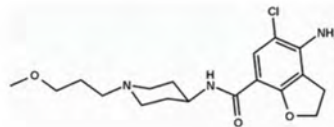
Beeinflussung der Darmmotilität durch Pharmaka



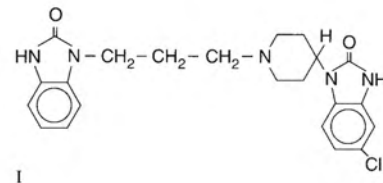
Prokinetika



Metoclopramid
5-HT₄ Agonist
5-HT₃ Antagonist



Prucaloprid
5-HT₄ Agonist



Domperidon
D₂-Antagonist

Stimulation von 5-HT₄-Rezeptoren oder Hemmung von D₂-Rezeptoren bewirkt gesteigerte Freisetzung von ACh im ENS

Prokinetika (Magen- und Darmmotilität fördernde Stoffe)

Metoclopramid, Domperidon, Prucaloprid, (Cisaprid)

- ◆ Beschleunigung der Magenentleerung
- ◆ Beschleunigung der Dünndarmpassage
- ◆ Verkürzung der Transitzeit im Dickdarm (bes. Prucaloprid und Cisaprid)

Indikationen

- ◆ Gastroparese (postoperativ, bei Diabetes mellitus u.a.)
- ◆ Refluxösophagitis
- ◆ Migräneanfall
- ◆ Prucaloprid: chronische Obstipation

Wirkungsmechanismus

Aktivierung von 5-HT₄-Rezeptoren: Prucaloprid, Metoclopramid

Blockade von D₂-Rezeptoren: Metoclopramid, Domperidon

- ◆ Gesteigerte Freisetzung von Acetylcholin am glatten Muskel
- ◆ Zunahme des Tonus der glatten Muskulatur u. der Peristaltik
- ◆ Antiemetischer Effekt von Metoclopramid (D₂Rez.-Block; 5-HT₃-Rez.-Block (?)) und Domperidon (D₂ –Rez.-Block)

Metoclopramid

NW: Blockade zentraler D₂-Rezeptoren: Extrapyrämidal-motorische Störungen (Frühdyskinesien, Akathisie), Gynäkomastie und Galaktorrhö

Domperidon

NW: gering da kaum ZNS-gängig, nur sehr selten EPS

Prucaloprid

Selektiver 5-HT₄ Agonist. Im Gegensatz zu Cisaprid bisher keine Effekte auf QT Zeit beobachtet. Indikation: chronische Obstipation

Physiologie des Brechreflexes

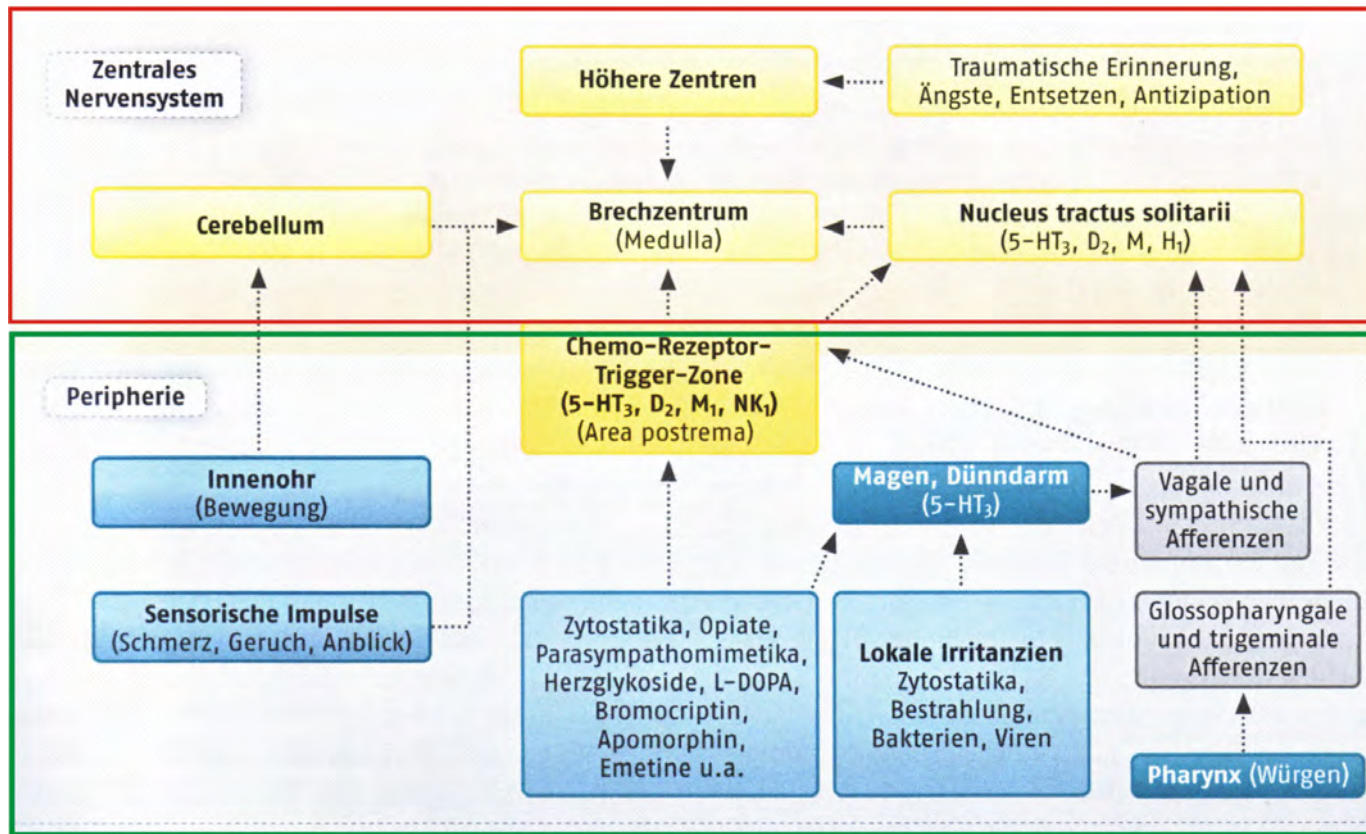
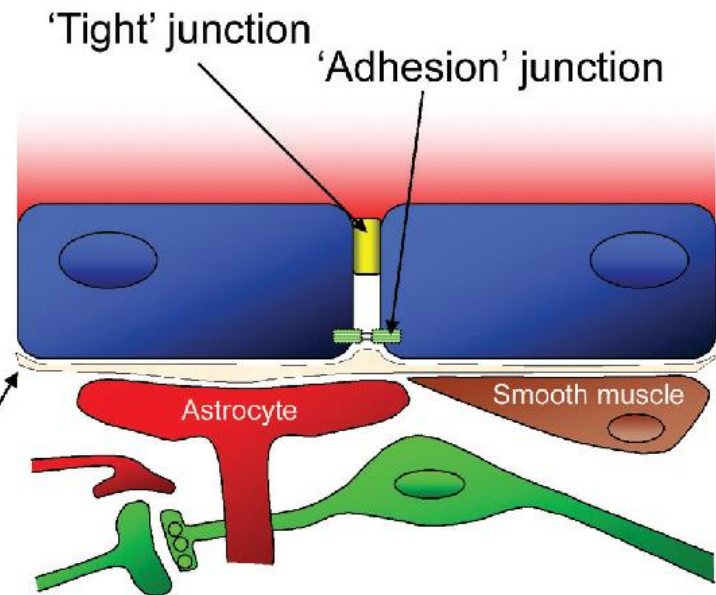
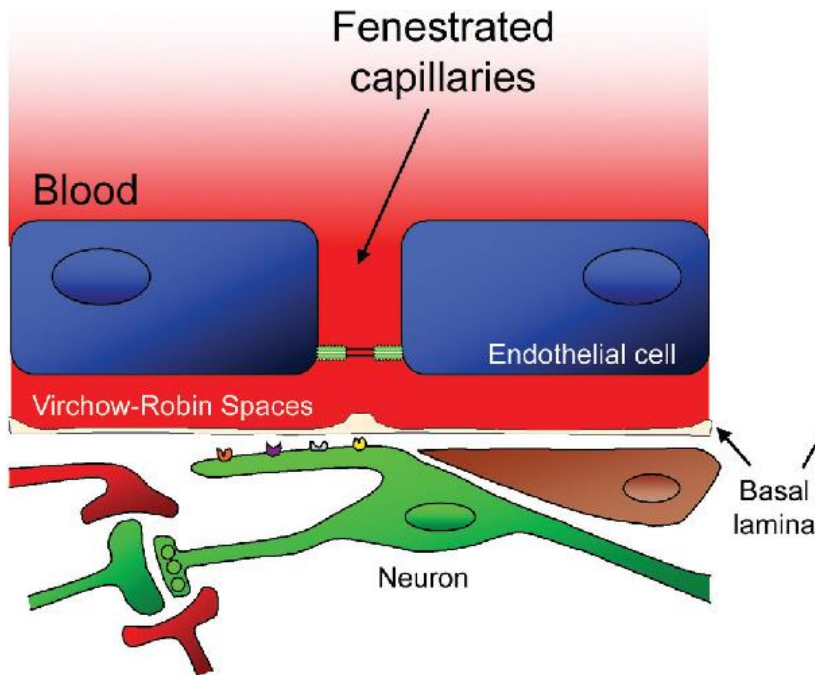
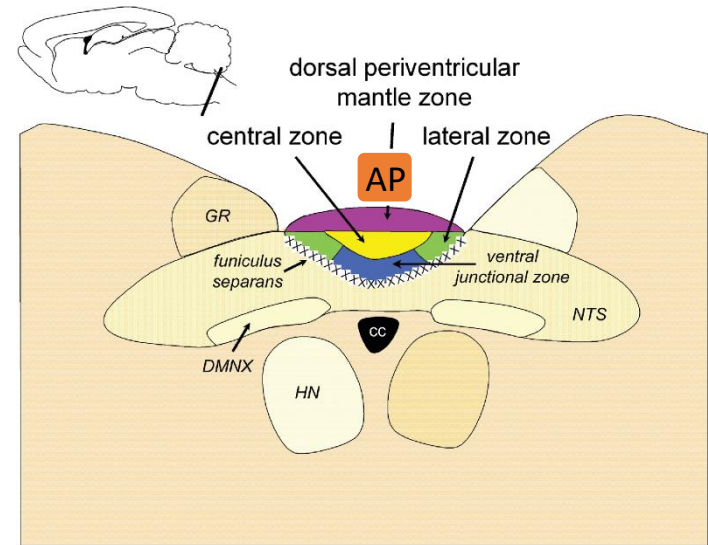
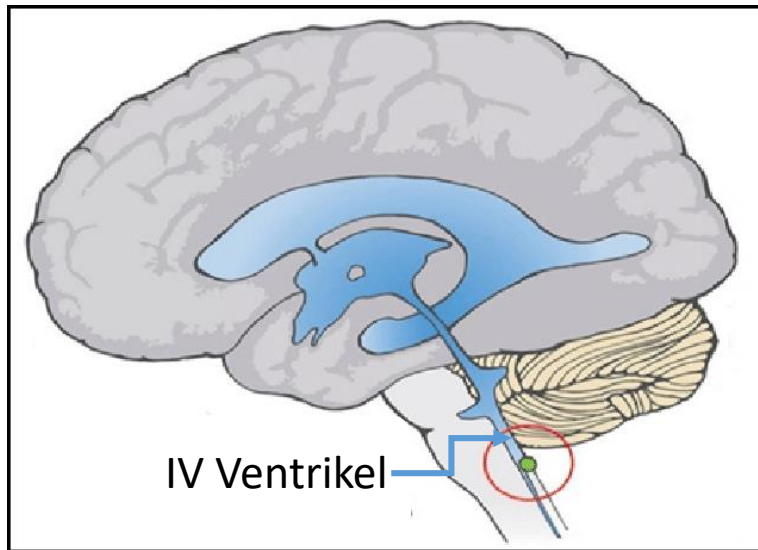


Abb. 11.66 Entstehungswege von Emesis (modifiziert nach Goodman und Gilman)

Area Postrema (AP) u. Nucleus Tractus Solitarius (NTS)

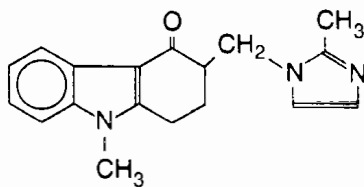


Antiemetika

- ◆ Ursachen für Nausea und Erbrechen sind vielfältig
 - z.B. Gastroenteritis, Hepatitis, Urämie, Kinetose, Schwangerschaft
- ◆ Antiemetika nur bei ausgeprägtem und langanhaltendem Erbrechen indiziert

Antiemetikaklassen

Freiname	indiziert bei Erbrechen durch	UAW
D₂-Rezeptor-Antagonisten		
Domperidon Metoclopramid	Gastroenteritis, postoperativ, Urämie	EPM Störungen
H₁-Rezeptor-Antagonisten		
Promethazin Dimenhydrinat	Kinetosen, Hyper- emesis gravidarum	Müdigkeit
Parasympatholytika		
Scopolamin	Kinetosen	Mundtrockenheit, Sedation, Sehstörungen
5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten		
Ondansetron Metoclopramid	Zytostatika, Strahlentherapie	Kopfschmerzen, Obstipation



Ondansetron

Neurokinin-1-(NK1-) Rezeptor-Antagonisten

- **Aprepitant, Netupitant, Rolapitant**
 - Hemmen Stimulation von NK1-R (Gq/GPCR) durch Substanz P (SP)
 - SP: Familie der Tachykinine, 11 Aminosäuren, Vorkommen in ZNS (z.B. Area postrema), GI-Trakt
 - SP erregt (cholinerge) Neurone, erweitert Gefäße, stimuliert Speichelsekretion
 - SP kontrahiert glatten Muskel des GI-Trakts und der Bronchien u.a.
 - Indikation NK1 Antagonisten: Zytostatika-induziertes Erbrechen
 - Kombination mit 5HT₃-Antagonisten + Dexamethason
 - UAW: Kopfschmerzen, Müdigkeit, Obstipation
-

Δ9-Tetrahydrocannabinole (THC)

- Agonisten an Cannabinoid-Rezeptoren (**CB1**, (CB2)). Gi/GPCR
- Endogene Liganden am CB1: Arachidonylethanolamid (Anandamid) und 2-Arachidonylglycerol (2-AG)
- Aktivierung von CB1 im ZNS erzeugt: Glücksgefühl, Entspannung und Analgesie, Antiemetischer Effekt
- Suchtpotential (siehe Cannabis sativa)

Nabilon: THC-Derivat

- Anwendung bei Zytostatika-induziertem Erbrechen wenn andere Behandlungsregimes nicht ansprechen
- BtM !

Emetika

Mittel der Wahl: Mechanische Methode (Finger, Magenspülung)

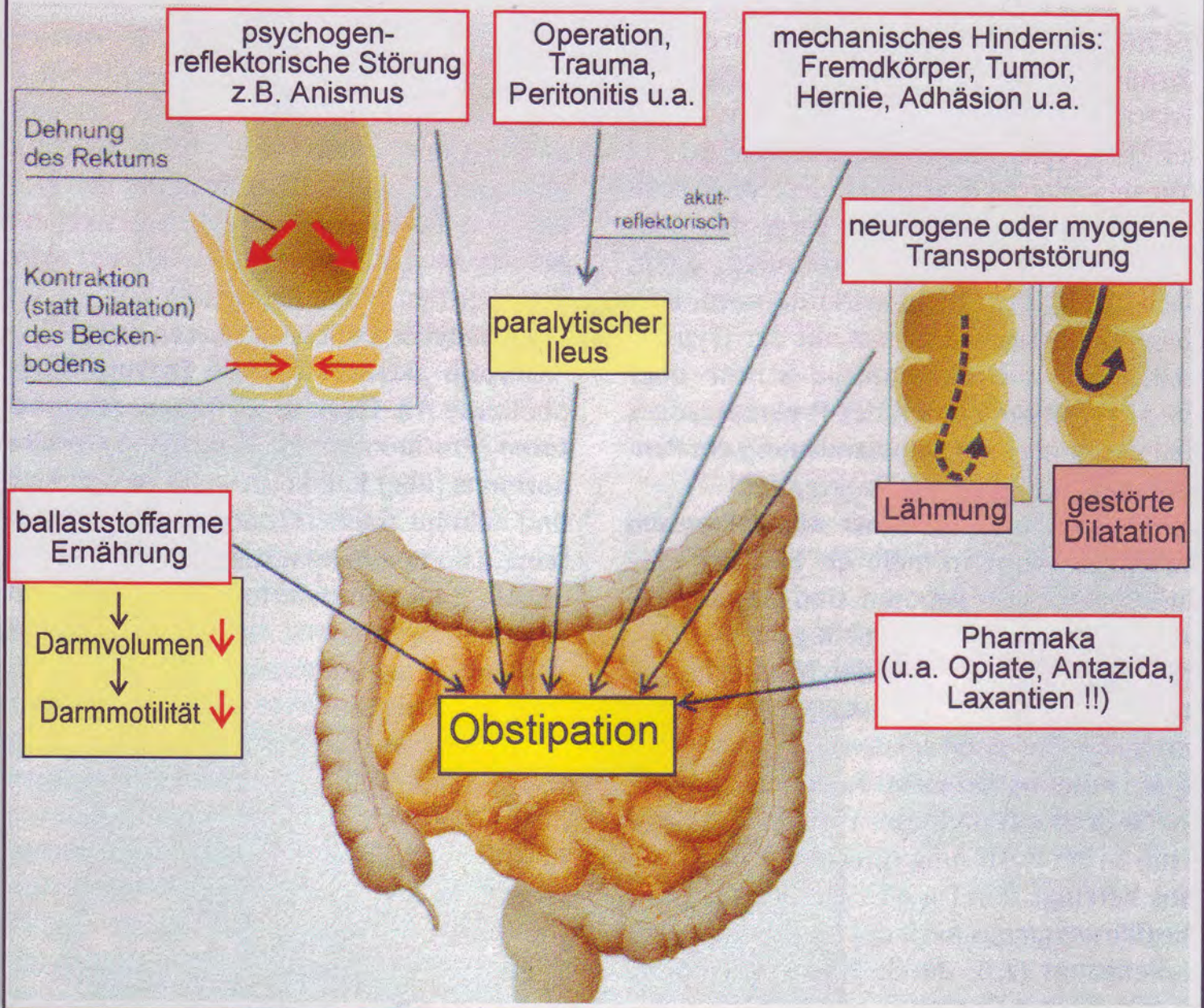
Medikamentös wird Erbrechen heute nur noch in Notfällen ausgelöst.

Vor.: keine Bewußtseinseinschränkung (sonst Gefahr der Aspiration !!!)

- ◆ **Ipecacuanha-Sirup (Emetin):** reizt sensorische Vagusfasern der Magenschleimhaut. Auch bei Kleinkindern möglich.
- ◆ **Apomorphin** (0,1 mg/kg s.c oder i.m.) + gleichzeitig **Norfenefrin** (zur Antagonisierung der blutdrucksenkenden Wirkung): innerhalb weniger Minuten Erbrechen (Versagerquote 10 %). D₂-Agonist in Chemorezeptoren-Triggerzone. Aber erhebliche NW (Atemdepression, Blutdruckabfall u.a. **Antidot:** Naloxon). **Bei Kindern wg. Atemdepression und Kreislaufkollaps kontraindiziert**
- ◆ **Obsolet:** Trinken lauwarmer NaCl-Lösung (Erbrechen durch Magenreizung) cave: Gefahr der **Hypernatriämie** u. **Hirnödem** wenn Erbrechen nicht eintritt. Daher nur **im äußersten** Notfall, wenn sonst nichts verfügbar

Siehe Apomorphin als **Antiparkinsonmittel** und zur Behandlung erektiler **Dysfunktion**

Ursachen von Obstipation



Laxantien

1.) Osmotische Relaxantien: MgSO_4 , Na_2SO_4 , Mannit, Sorbit, Lactulose werden nicht oder kaum resorbiert, halten osmotisch H_2O im Darmlumen.

wichtig: ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleisten
geringe Nebenwirkungen bei intakter Nierenfunktion

2.) Füll-, Quell- Gleitmittel: Kleie, Leinsamen enthalten quellfähige Polysaccharide
Paraffin und Docusat als Gleitmittel

Paraffinum subliquidum: kann fettlösliche Stoffe (z.B. Vitamine) binden u. der Resorption entziehen

Folge: Mangelsymptome bei Langzeitanwendung.

3.) Hydragoge Laxantien: Steigerung der Flüssigkeitssekretion im Darm

durch: a) Steigerung der Anionensekretion im Dickdarm (cAMP-Anstieg)
b) Permeabilitätserhöhung in tight junctions
c) Steigerung der Darmmotorik

Substanzen: Rizinusöl, Anthrachinone Diphenolische Laxantien

Hydragoge Laxantien

1. Rizinusöl

Triglycerid der Ricinolsäure

Wirkform: Ricinolsäure (Freisetzung durch Lipasen im Dünndarm)

2. Anthrachinone

Glykoside in Aloe, Faulbaum-, Sennesblätter, Rhabarber enthalten

Wirkform: Anthranole und Anthrone

Nebenwirkungen

wenig akute NW

Hyperämie des kleinen Beckens, daher Kontraindikation während der Schwangerschaft

Verdacht auf Karzinogenität

3. Diphenole

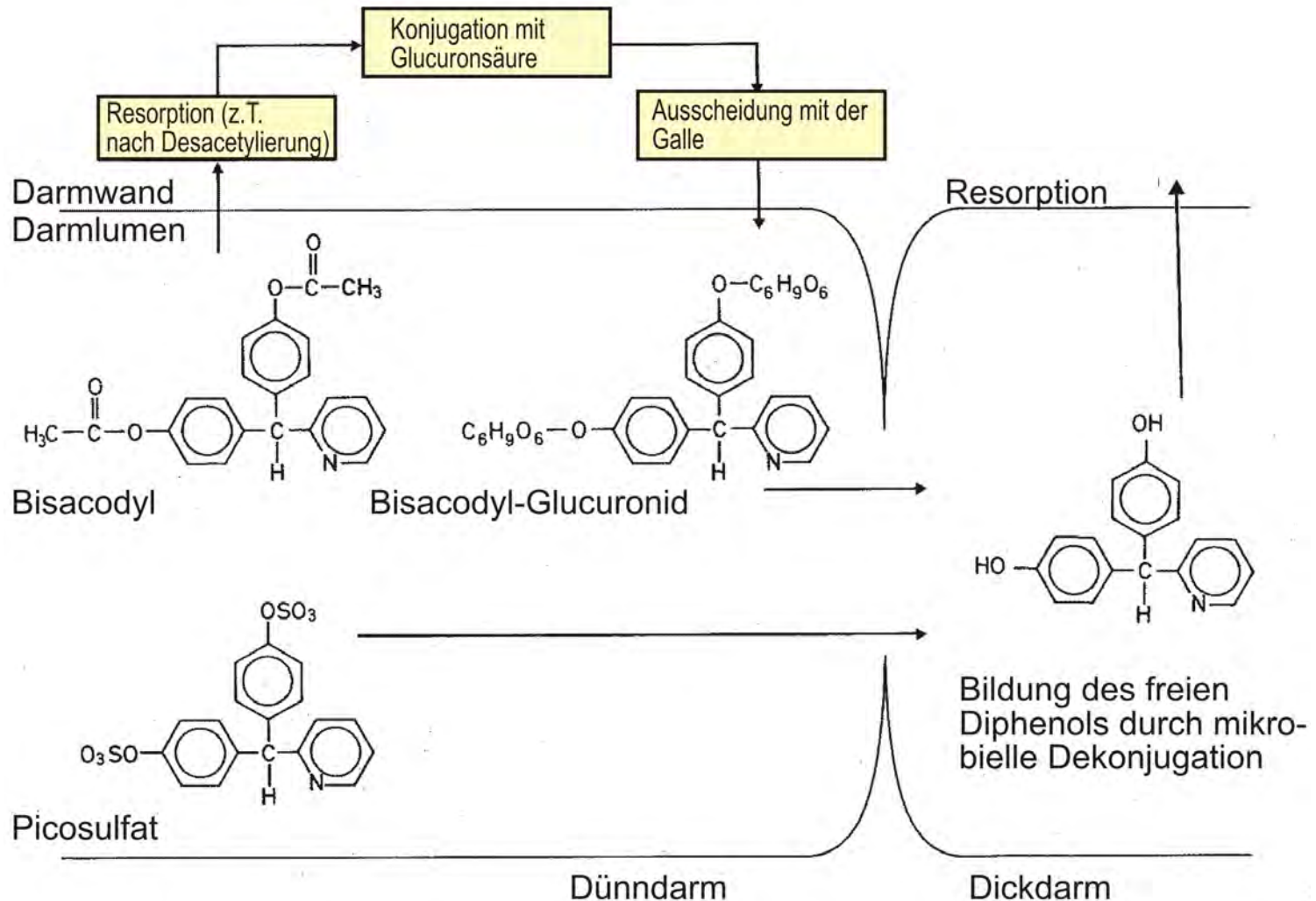
Bisacodyl, Natriumpicosulfat.

Wirkeintritt nach 4-10 h (enterohepatischer Kreislauf !)

Nebenwirkung

gelegentlich Magenunverträglichkeiten durch Freisetzung des freien Phenols im Magen

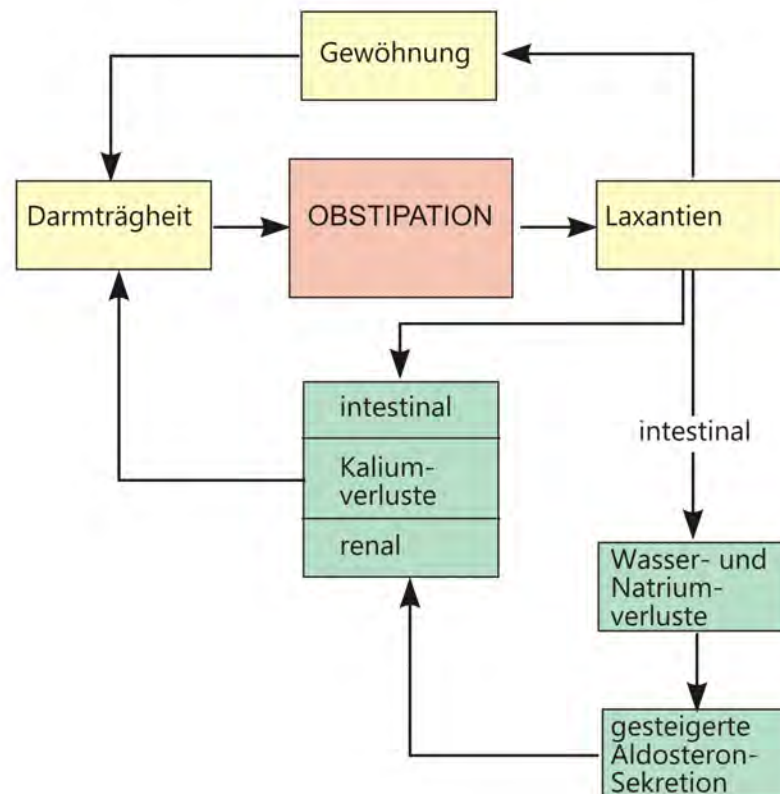
Metabolische Aktivierung von diphenolischen Laxantien



Therapeutische Anwendung von Laxantien

- nur bei strenger Indikation
z.B. Hämorrhoiden, Analfissuren, Hernien,
Darmentleerung vor OP und Endoskopie
- kurzfristige Anwendung
- bei langfristiger Anwendung:
 1. Störungen im Elektrolythaushalt
 2. Hypokaliämie
 3. degenerative Veränderungen am Plexus myentericus

Circulus Vitiosus: Laxantien-Abusus führt zur Verstärkung der Obstipation



Diarrhö

Definition

- ◆ Erhöhte Stuhlfrequenz
- ◆ Hoher Flüssigkeitsanteil

Ursachen

- ◆ Unzureichende Resorption (osmotische Diarrhö)

Malabsorption (Leber- und Gallenwegserkrankungen, Magenresektions-Syndrom, bakterielle Überwucherung des Dünndarms, Sklerodermie, AIDS)

Einnahme schwer resorbierbarer Substanzen (Osmorelaxantien)

Osmotische Durchfälle sistieren bei Nahrungskarenz

- ◆ Verstärkte Sekretion von Elektrolyten und H₂O (sekretorische Diarrhö)

Häufig durch bakterielle Toxine verursacht → cAMP od. cGMP-Signalkaskade der Mukosazellen aktiviert, vermehrte Cl⁻ Sekretion (CFTR Kanal) z.B. Reisediarrhö durch Enterotoxin von E. Coli

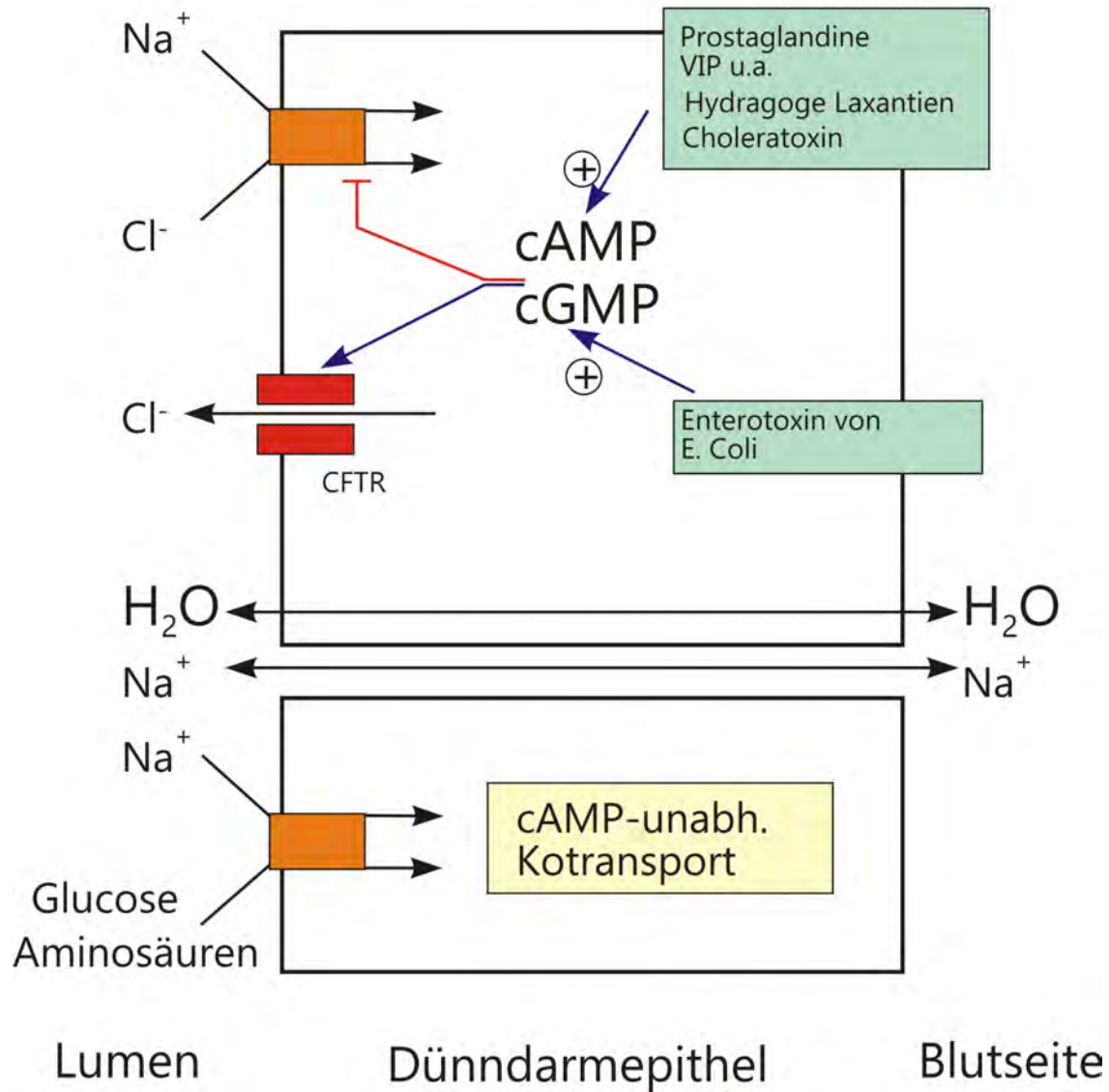
Sekretorische Durchfälle bestehen auch beim fastenden Patienten

- ◆ Gesteigerte Permeabilität der Darmschleimhaut

v.a. bei entzündlichen Erkrankungen (M. Crohn u.a.)

- ◆ Gestörte Darmmotilität: z.B. bei Hyperthyreose

Transport von Na^+ und Cl^- im Dünndarm



Antidiarrhoika

Carbo medicinalis: Toxinbindung

Tannine (z.B. T.-albuminat): adstringierende Wirkung, Bindung von Toxinen

Opioide: Loperamid, Diphenoxylat, (Opiumtinktur)

Agonisten an peripheren μ -Opiatrezeptoren

Steigerung des Tonus des Magen-Darm-Trakts + Verminderte Darmmotilität → **spastische Obstipation**

antisekretorische Wirkung

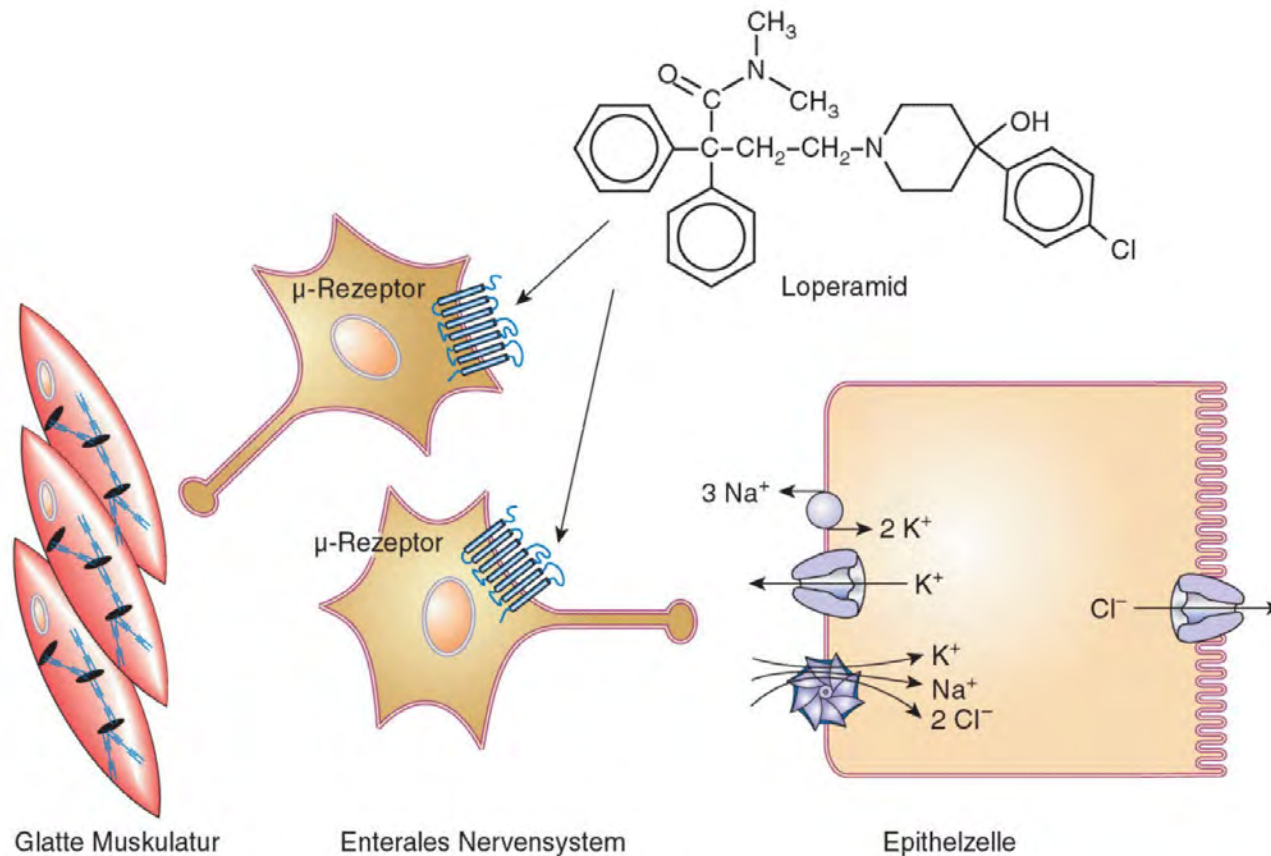
NW

- ♦ Selten bei Erwachsenen (zentrale Opiatwirkungen)
- ♦ Gefahr der Keimanreicherung durch verlängerte Darmpassage
- ♦ KI bei Säuglingen u. Kleinkindern (zentrale Wirkungen ausgeprägter wg. noch nicht vollständig ausgeprägter Blut-Hirn-Schranke)

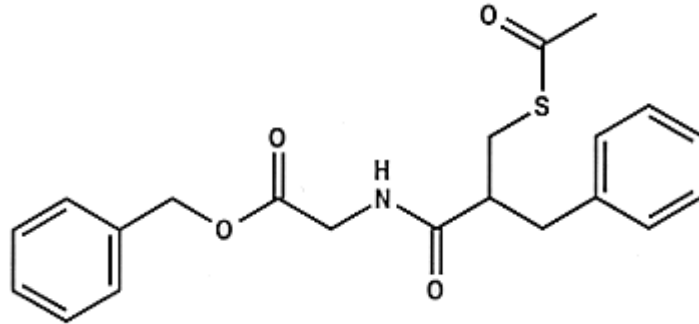
Therapie der schweren Reisediarrhöen

- ♦ Orale Glukose-Elektrolyt-Lösungen
- ♦ Loperamid
- ♦ Gyrasehemmer (z.B. Ciprofloxacin) bis Besserung eintritt, max. für 3 Tage. Alternative: Trimethoprim-Sulfamethoxazol (aber häufig Resistenz !)

Antisekretorische Wirkung von Loperamid



Racecadotril



Enkephalinase-Hemmstoff

- ◆ Aktiver Metabolit: **Thiorphan**
- ◆ Verlängerte Wirkung endogener Enkephaline an intestinalen Opioid-Rezeptoren

Indikation

- ◆ Symptomatische Behandlung der Diarrhö bei Säuglingen (ab 3 Mon), Kindern (und Erwachsenen)
- ◆ Anwendung in Kombination mit peroralen Rehydratation

Chronisch entzündliche Darmkrankheiten

Morbus Crohn (250.000 Patienten in DE)

Chronisch rezidivierende, entzündliche Erkrankung des GI Traktes.

Ätiologie und Pathogenese sind unbekannt.

Kann **alle** Abschnitte des GI-Traktes befallen.

Transmurale Entzündung, daher Bildung von Fisteln und Stenosen möglich.

Wechsel erkrankter und gesunder Darmabschnitte.

Symptome: blutig-wässriger Durchfall, abdominelle Schmerzen, Mangelzustände, Kachexie, Fisteln, Stenosen.

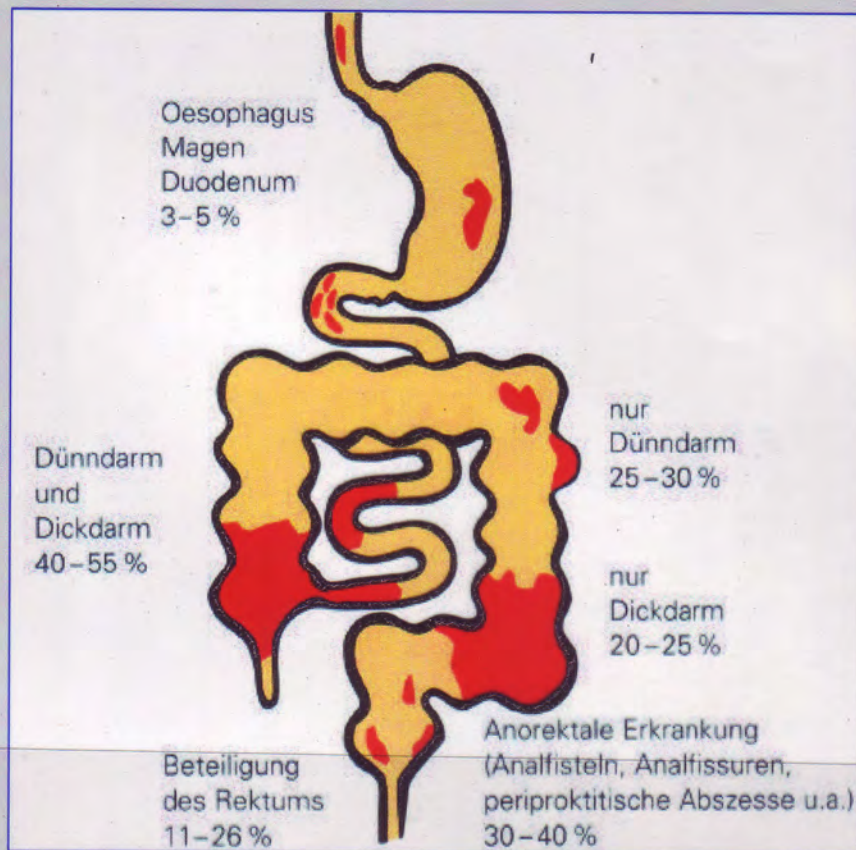
Colitis ulcerosa (400.000 Patienten in DE)

Befällt **nur** Dickdarm. Steigt kontinuierlich vom Rektum her bis in die Ileo-Zökalregion auf. Keine freien Intervalle zwischen entzündeten Arealen.



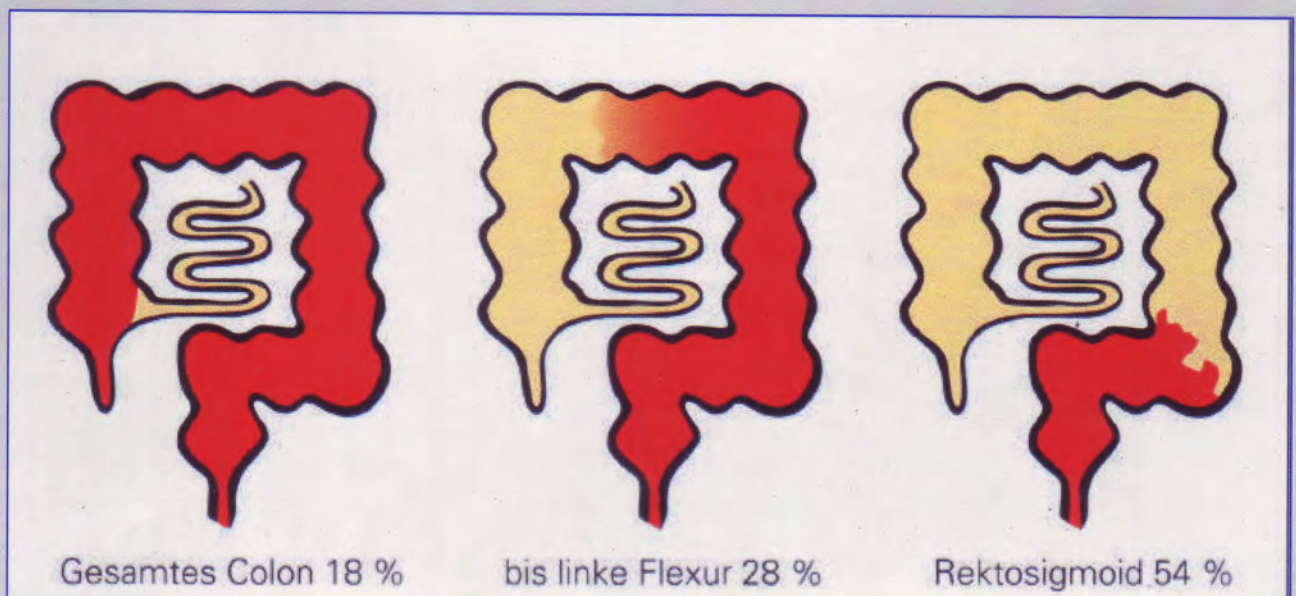
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn

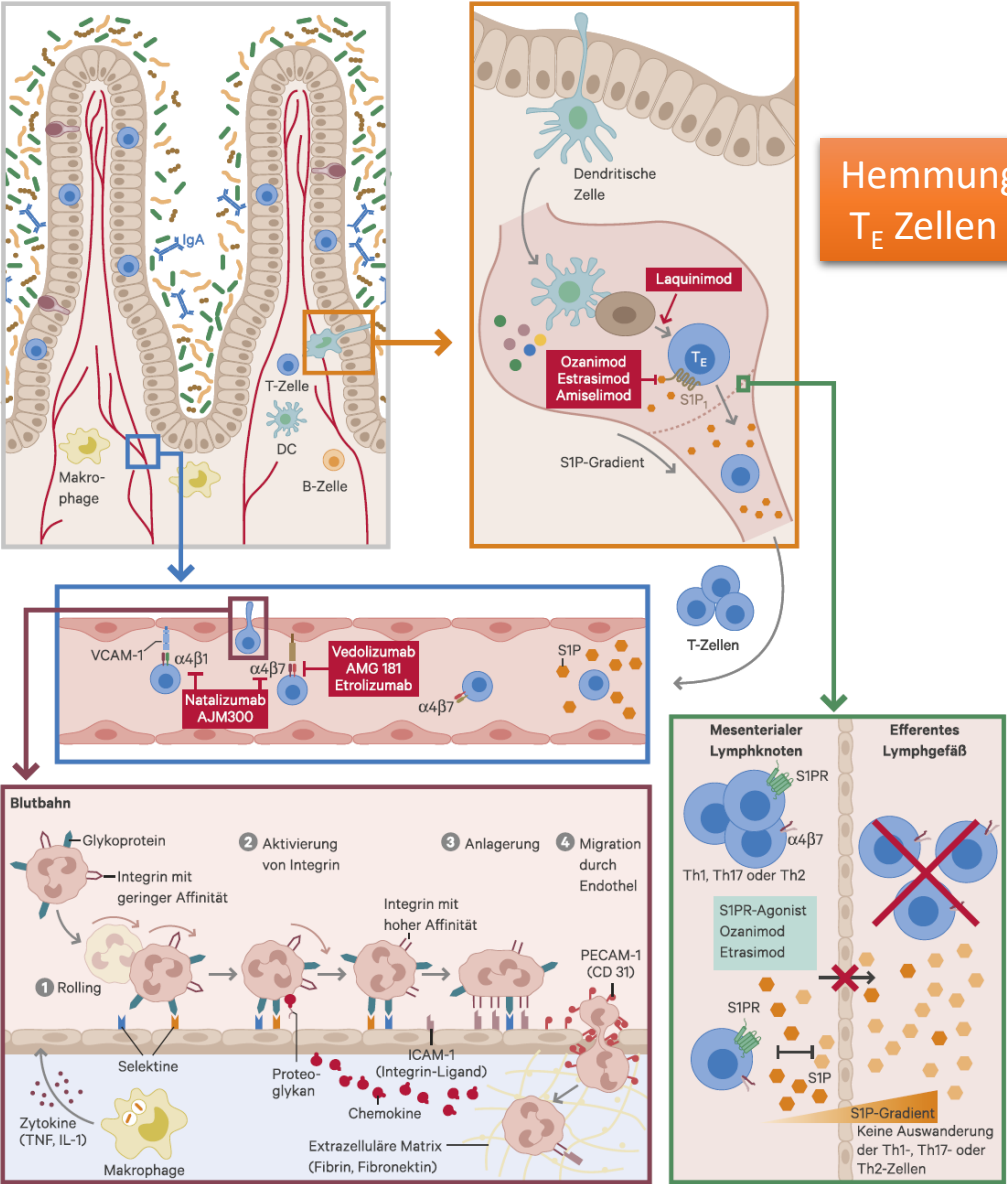


Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Colitis ulcerosa



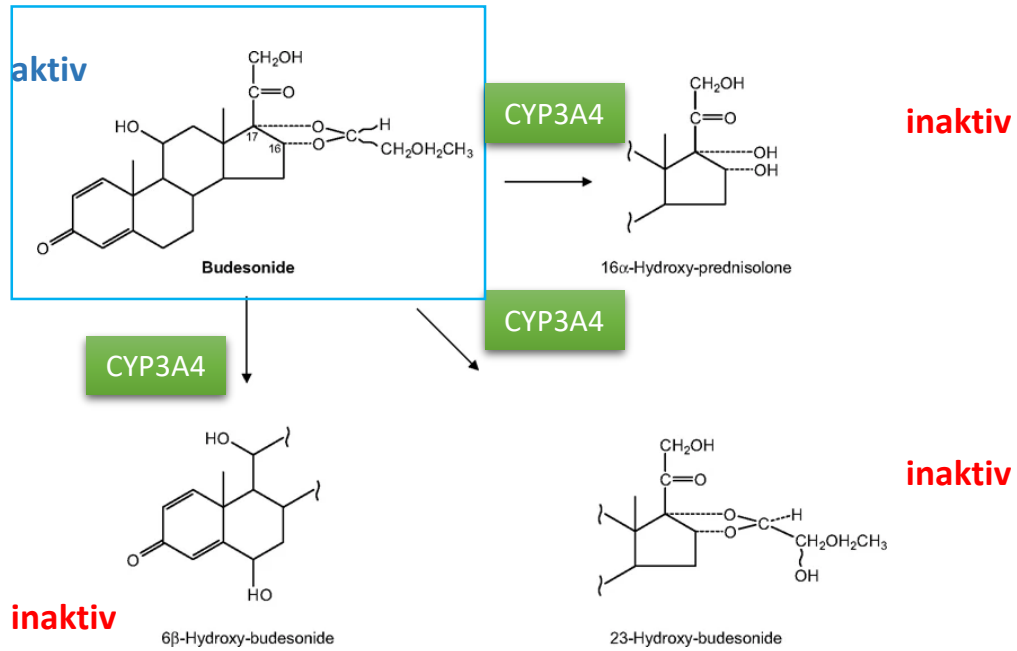
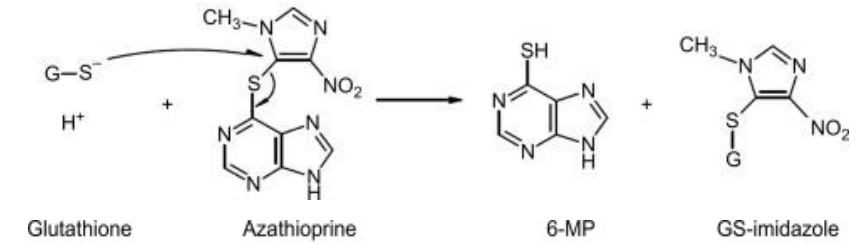
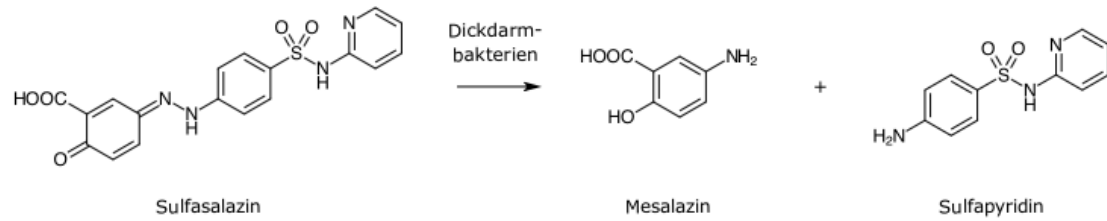
Immunologische Basis von CED – Therapiekonzepte



Hemmung der Auswanderung proinflammatorischer T_E Zellen

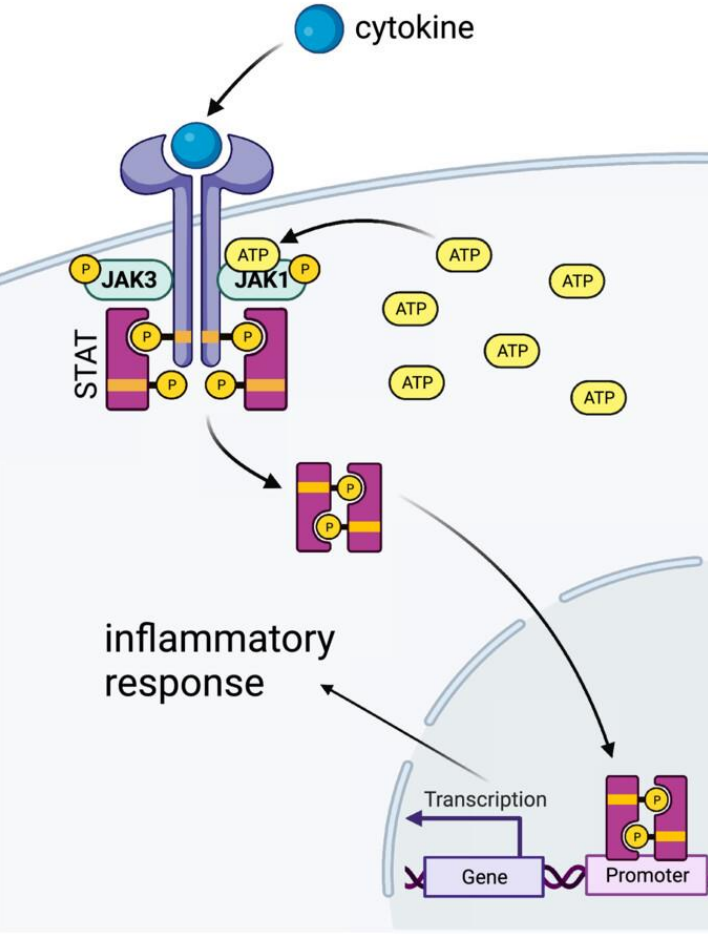
Blockade der transendothelialen Migration von Lymphozyten

Arzneimittel bei CED (I)

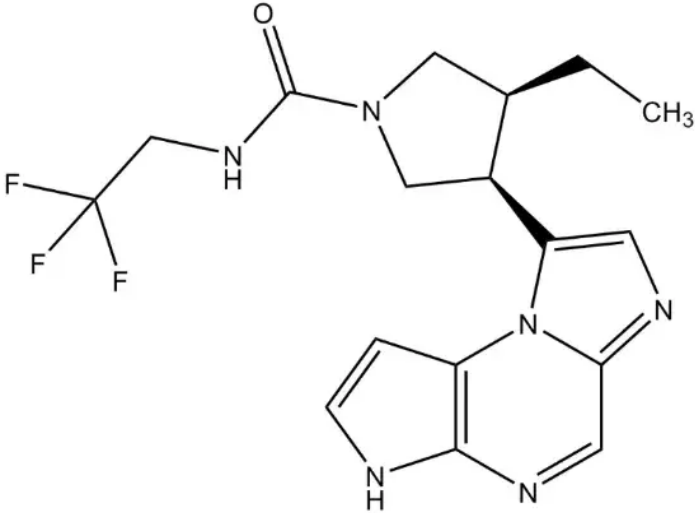
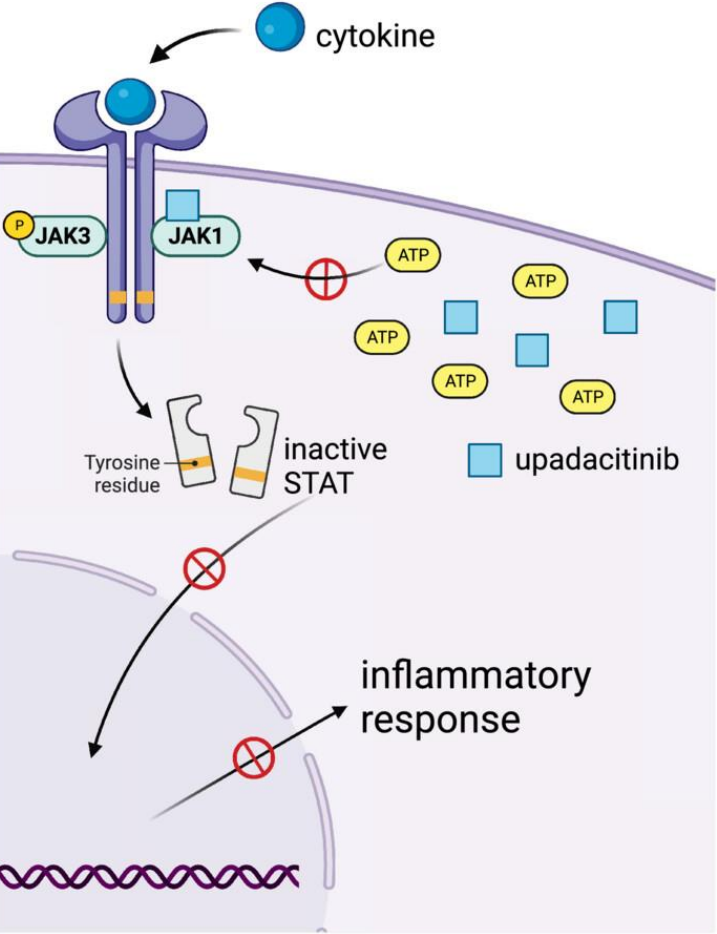


Arzneimittel bei CED (II) – JAK-Inhibitoren

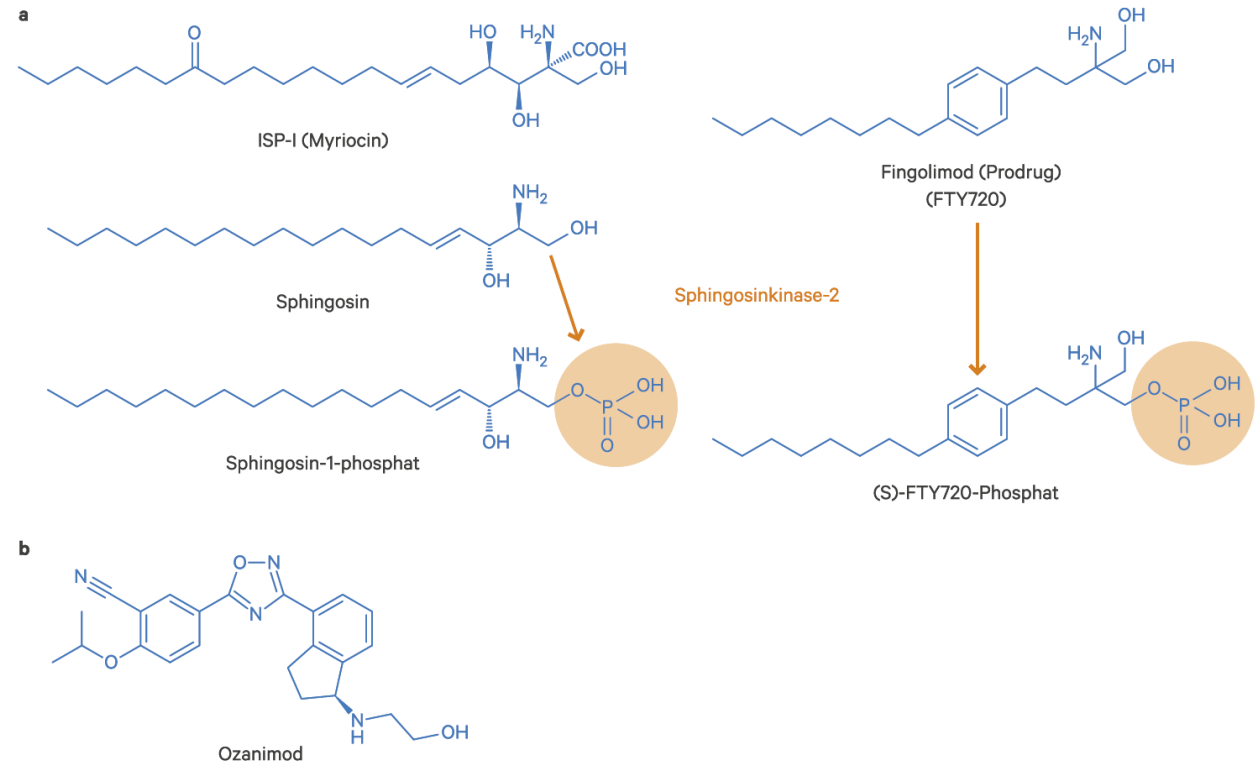
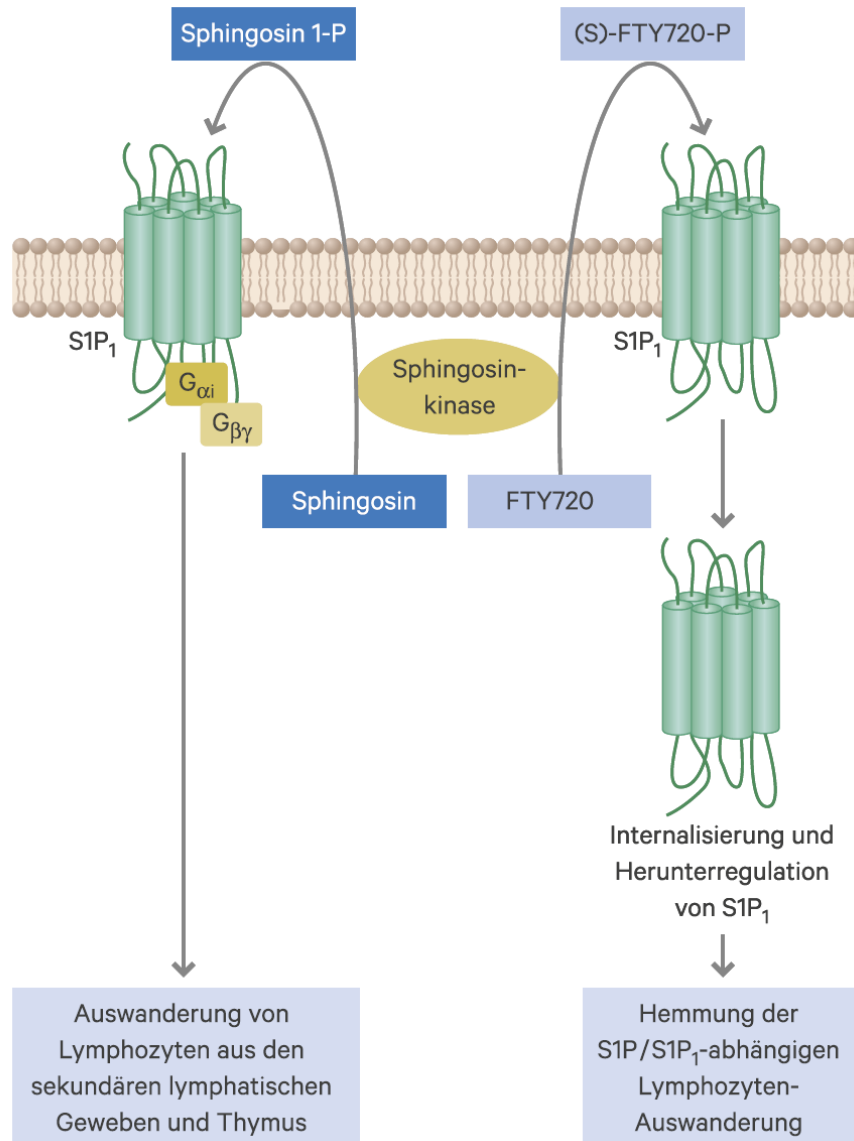
Inflammatory State



Upadacitinib



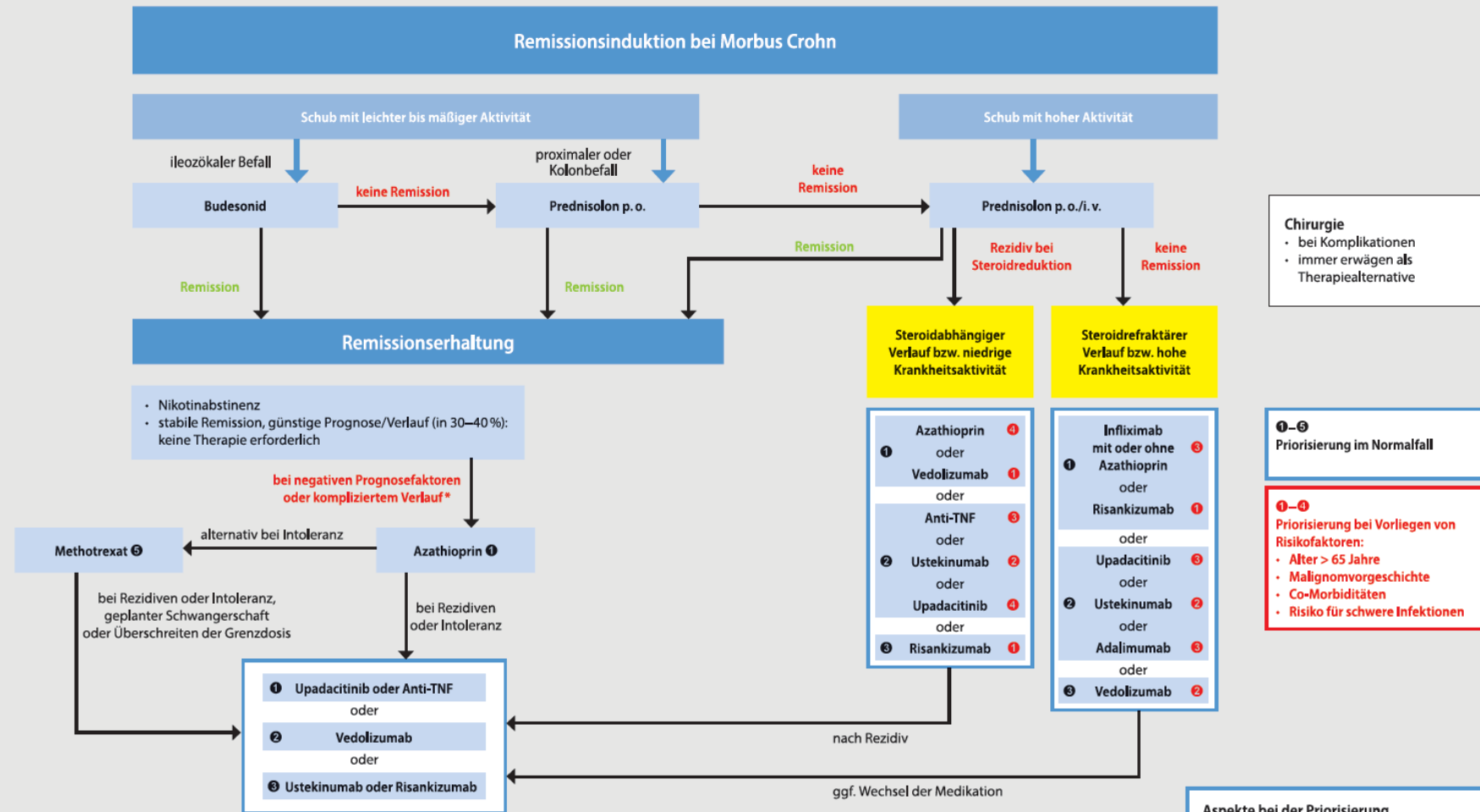
Arzneimittel bei CED (III) – S1PR-Modulatoren



Tab. 1. Übersicht zu den Arzneimitteln bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Wirkstoffgruppe	Arzneimittel	Wirkungsmechanismus	Typische Nebenwirkungen	Zulassung
Aminosalizylate	Mesalazin	Antiinflammatorisch	Pankreatitis, Nierenschädigung	MC, CU
	Sulfasalazin	Antiinflammatorisch	Pankreatitis, Nierenschädigung	MC, CU
Glucocorticoide	Budesonid	Lokal ileozökal	Cushingoid, Akne, Osteoporose, Wachstumshemmung, Katarakt, Diabetes, Psychosen, Infektionen	MC, MiC
	Budesonid-MMX	Lokal im Colon		CU, MiC
	Prednison u. a.	Systemisch		MC, CU
Thiopurine	Azathioprin	Immunsuppressiv	Leukopenie, Pankreatitis, Übelkeit, Hepatitis, opportunistische Infektionen, Lymphome, Nicht-Melanom-Hautkrebs	MC, CU
	Mercaptopurin	Immunsuppressiv		MC, CU
Biologika	Infliximab	Anti-TNF α	Infusionsreaktionen, opportunistische Infektionen (Tuberkulose), Psoriasis, Kardiotoxizität, Lymphome, malignes Melanom	MC, CU
	Adalimumab	Anti-TNF α		MC, CU
	Golimumab	Anti-TNF α		CU
	Vedolizumab	Anti-Integrin	Infusionsreaktionen, Nasopharyngitis, Atemwegsinfektionen, Myalgien, Arthralgien	MC, CU
	Ustekinumab	Anti-IL12/23	Infusionsreaktionen, Pruritus	MC, CU
	Risankizumab	Anti-IL23	Reaktionen an der Injektionsstelle	MC, CU
	Mirikizumab	Anti-IL23	Reaktionen an der Injektionsstelle	MC, CU
	Guselkumab	Anti-IL23	Reaktionen an der Injektionsstelle	MC, CU
JAK-Inhibitoren	Tofacitinib	Januskinase-Inhibition	Herpes zoster, Thrombosen, Lungenembolien, Infektionen, kardiovaskuläre Komplikationen	CU
	Filgotinib			CU
	Upadacitinib			MC, CU
S1PR-Modulatoren	Ozanimod	Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptormodulation	Lymphopenie, Bradykardien (z. B. AV-Block)	CU
	Etrasimod			CU

AV: atrioventrikulär; CU: Colitis ulcerosa, IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MC: Morbus Crohn, MiC: Mikroskopische Colitis, MMX: Multi-Matrix-System; S1PR: Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor; TNF: Tumornekrosefaktor



Negative Prognosefaktoren

Früher Krankheitsbeginn (A1, < 16 Jahren), ausgedehnter Befall, Befall der Perianalregion, extraintestinale Manifestationen, aktives Rauchen; postoperativ bei ausgeprägtem endoskopischen Rezidiv

Indikatoren für komplizierten Verlauf/Krankheitsschwere

Mukosale tiefe Ulzerationen, Perianalfisteln/Abszess, intestinale Resektionen, Stoma, Krankheitsausdehnung (> 40 cm Dünndarm, Pancolitis), Stuhlfrequenz, Strikturen, CRP, früher Biologikabedarf, Einschränkung der täglichen Aktivität, Albumin, Anämie, abdominelle Schmerzen, Steroidbedarf

Immunsystem des Körpers

Abwehr von **Krankheitserregern**, **entarteter Zellen** oder **artfremder Substanzen**, welche die natürlichen Barrieren d. Körpers (Haut, Schleimhäute) überwunden haben.

1. Angeborene (Unspezifische) Abwehrmechanismen

- ♦ wichtigster initialer Abwehrmechanismus gegen pathogene Mikroorganismen u. Viren; breites Wirkungsspektrum; schnell
- ♦ phylogenetisch alt
- ♦ nicht zielgerichtet (**unspezifische** Resistenz)

1.1. Angeborene humorale Abwehr

Komplementsystem: komplexe Kaskade aus etwa 20 Glykoproteinen

- ♦ **Aktivierung von Phagozyten**
- ♦ **Chemotaxis, Freisetzung von Mediatoren**
- ♦ **Opsonierung** und Verbesserung der antikörperabhängigen Phagozytose
- ♦ **Zytolyse**, d.h. Zerstörung von mit Antikörpern besetzten Zielzellen

Lysozym: wird beim Zerfall phagozytierender Zellen frei. Hydrolyse der bakteriellen Zellwand

Zytokine, Interferone (α , β , γ): Bildung v.a. in virusinfizierten Zellen

- ♦ Hemmung der Virus-Replikation, Hemmung der Zellproliferation
- ♦ Modulation der Immunantwort (Stimulation od. Hemmung)
- ♦ Aktivierung von NK-Zellen

1.2. Angeborene zelluläre Abwehr

- ◆ **Neutrophile und eosinophile Granulozyten, Makrophagen und Natürliche Killerzellen (NK-Zellen):**

→ Phagozytose / Elimination schädlicher Stoffe oder Zellen

- ◆ **Toll-like-Rezeptoren (TLR)** in Membran und Endosomen von Makrophagen und Granulozyten: Erkennung bakterieller (z.B. LPS) und viraler Bestandteile.
- ◆ **NOD-like Rezeptoren (NLR)** im Zyotosol erkennen mikrobielle Produkte, Aktivierung des „Inflammasoms“ → Bildung von IL-1
- ◆ **Nukleinsäure (DNA, RNA)-Sensoren:** TLR3/9, cGAS, STING, RIG-I, u.a.

2. Adaptive (spezifische) Abwehr

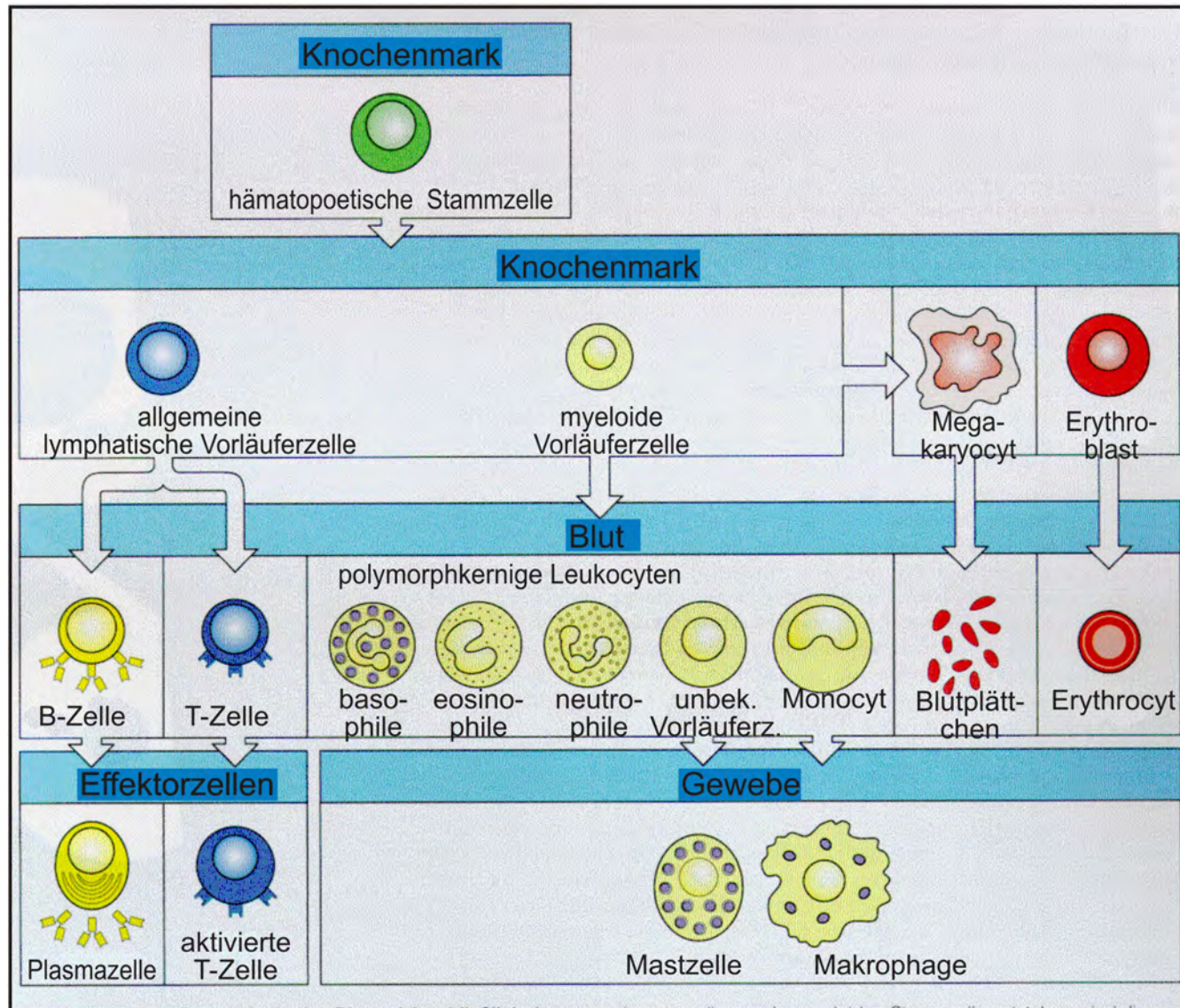
- ◆ phylogenetisch jung
- ◆ Latenzzeit durch Erkennungsphase
- ◆ Hohe Spezifität
- ◆ Entwicklung von Immunität (→ Gedächtnisfunktionen)
- ◆ beteiligte Zelltypen: Makrophagen, B-Lymphozyten, T-Lymphozyten

2.1. Humorale Abwehr: B-Lymphozyten-vermittelt / Immunglobuline

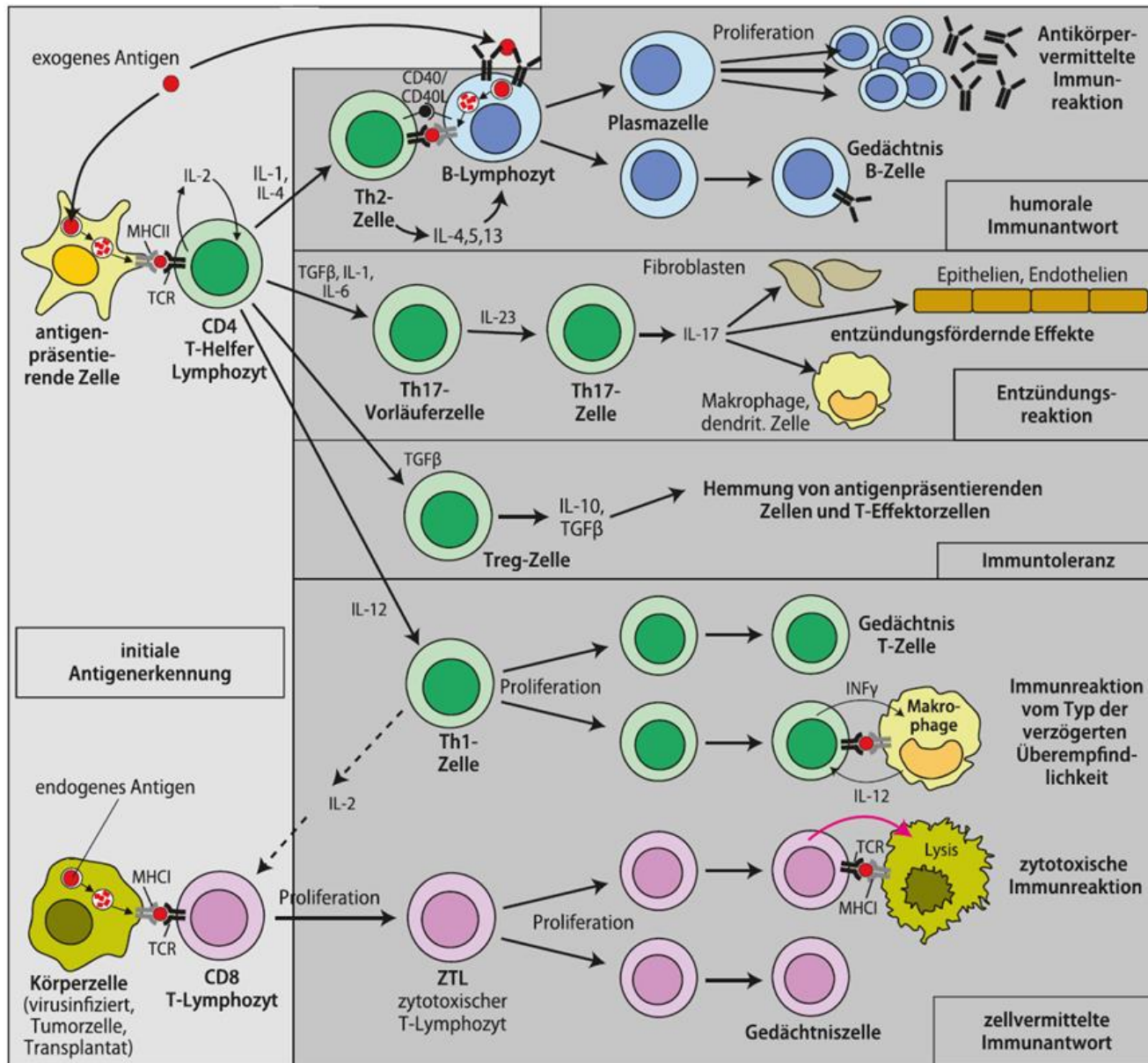
2.2. Zelluläre Abwehr: T-Lymphozyten-vermittelt

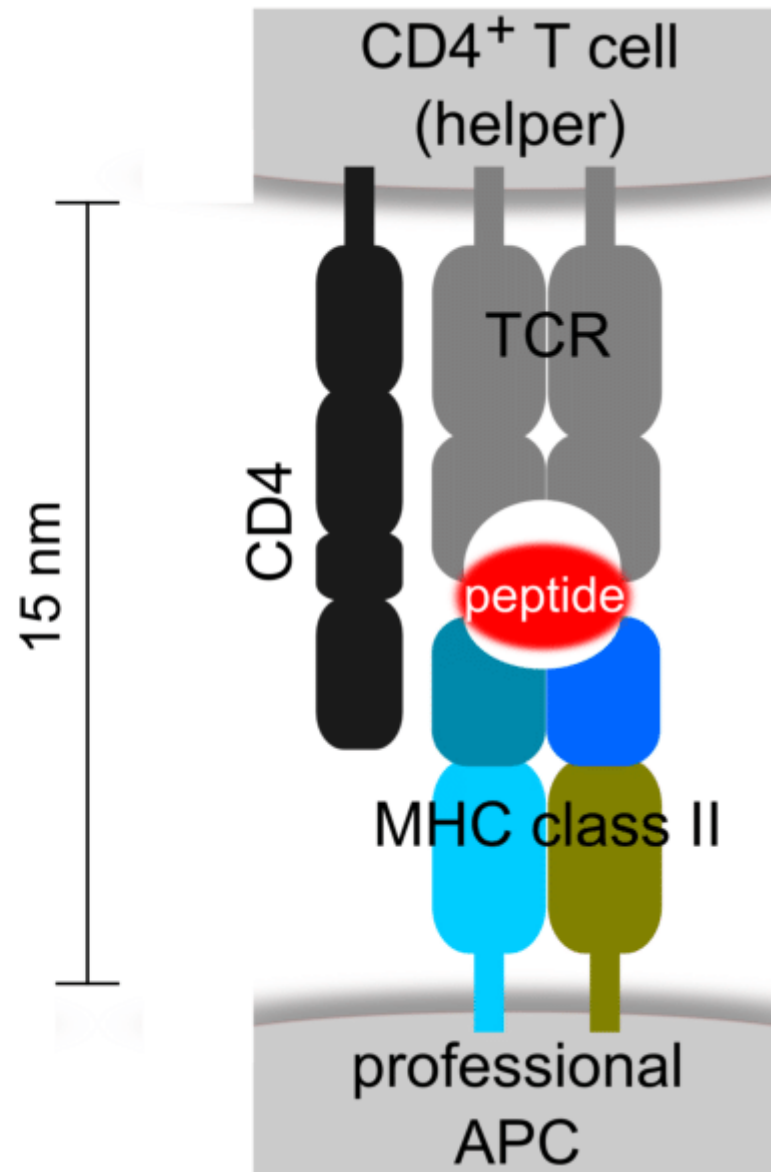
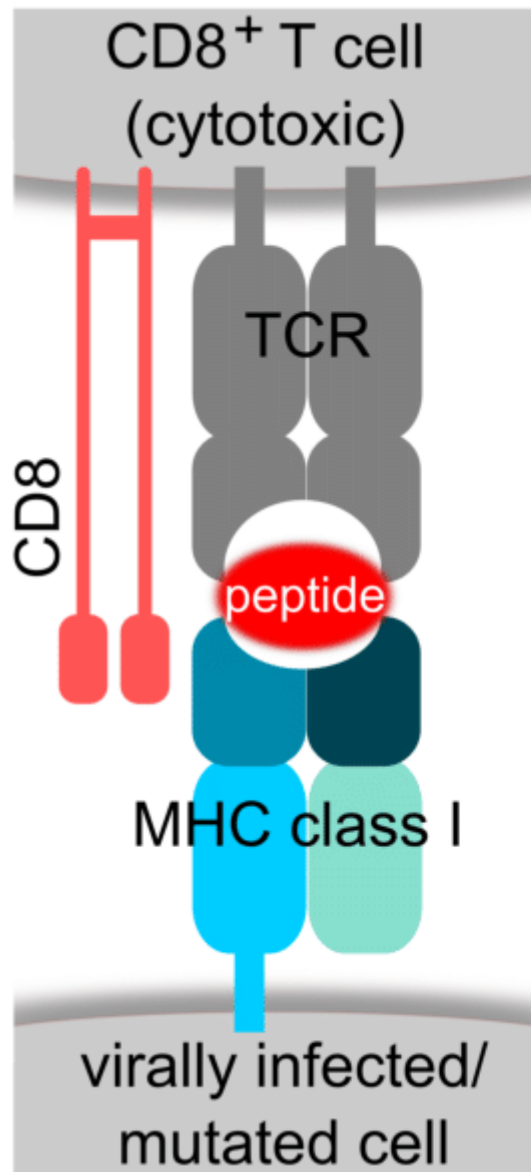
Zwischen unspezifischer und spezifischer Abwehr bestehen vielfältige Querverbindungen (arbeitsteilige Kooperation)

Entstehung von Blutzellen aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen



Prozesse der Lymphozytenaktivierung und -differenzierung



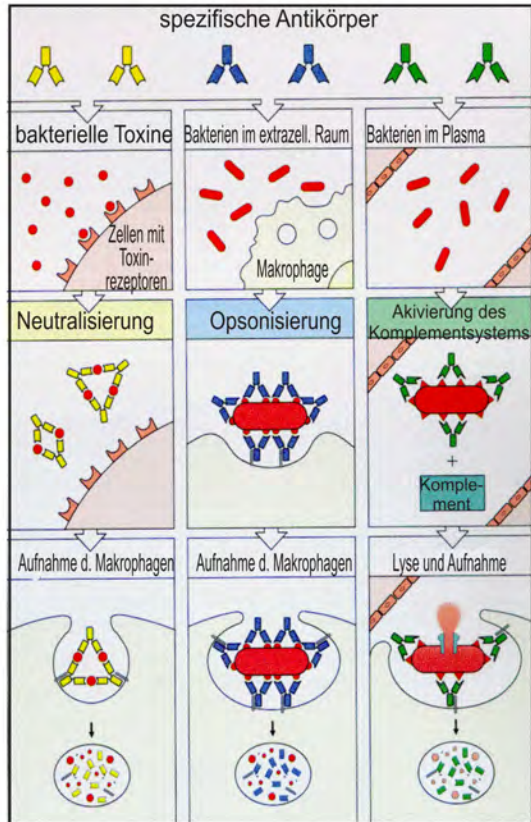


Die fünf Immunglobulinklassen

Klasse	Wirkungsort	Effektorfunktion
IgM	intravasal	Komplementaktivierung, Agglutinierung
IgG	intravasal	Komplementaktivierung
	interstitielle Flüssigkeit	Neutralisierung, Opsonisierung
	durch die Plazenta	Immunität von Neugeborenen
IgA	Luminale Sekrete	Neutralisierung an der Körperoberfläche
	Muttermilch	intestinale Immunität bei Neugeborenen
IgE	subkutan	Sensibilisierung von Mastzellen
	submucosal	Aktivierung eosinophiler Zellen
IgD	Oberfläche der B-Zellen	unbekannt

- Die Klassifizierung erfolgt aufgrund der konstanten Region in der schweren Kette: μ , γ ; α , ϵ und δ
- zwei Typen von leichten Ketten: λ und κ
- IgM und IgA können Polymere bilden

spezifische Antikörper



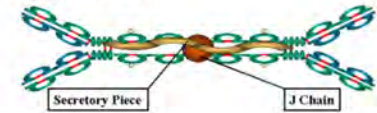
IgG

- Structure
 - Monomer (7S)



IgA

- Structure
 - Serum - monomer
 - Secretions (sIgA)
 - Dimer (11S)
 - J chain
 - Secretory component



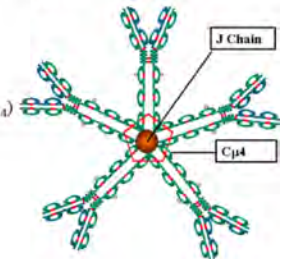
IgD

- Structure
 - Monomer
 - Tail piece



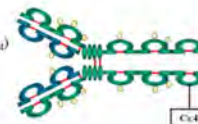
IgM

- Structure
 - Pentamer (19S)
 - Extra domain (C_{H4})
 - J chain

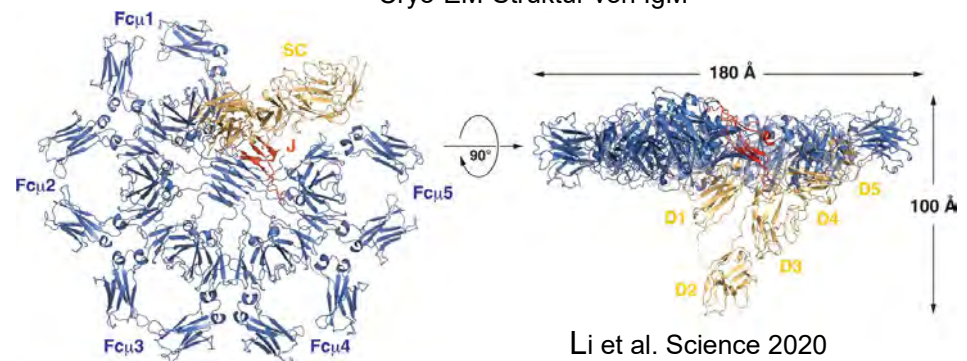


IgE

- Structure
 - Monomer
 - Extra domain (C_{H4})



Cryo-EM-Struktur von IgM



Li et al. Science 2020

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergie: veränderte Reaktionslage des Organismus gegenüber bestimmten Antigenen (Allergene). **Hyperergie**, (Hypoergie, Anergie).

1. Antikörper-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen

Typ I- (anaphylaktische) Reaktion

Immunkomponente: IgE-Antikörper

Antigen: löslich

Effektor: Aktivierung von Mastzellen od. von basophilen Granulozyten
z.B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale, anaphylaktischer Schock

Typ II-(zytotoxische) Reaktion

Immunkomponente: IgG-(IgM) Antikörper

Antigen: Protein auf Zelloberfläche

Effektor: Komplement, Phagozyten

z.B. Unverträglichkeitsreaktionen nach Transfusion gruppenungleichen Blutes (Agglutination u. Hämolyse v. Erythrozyten), Arzneimittel-induzierte allergische Leuko- od. Thrombopenien

Typ III-(durch Immunkomplexe ausgelöste) Reaktion

Immunkomponente: IgG-(IgM) Antikörper

Antigen: löslich, z.B. DNA, Ribonucleoproteine

Effektor: Ablagerung von Immunkomplexen in kleinen Gefäßen →
Komplementaktivierung, Phagozyten

z.B. Glomerulonephritis, Systemischer Lupus Erythematoses

2. T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion („zelluläre Überempfindlichkeit“). **Typ IV-Reaktionen**

IVa: zellassoziertes Antigen aktiviert **CD8**-positive-T_c-Lymphozyten, diese zerstören **direkt** allergentragende Zielzelle

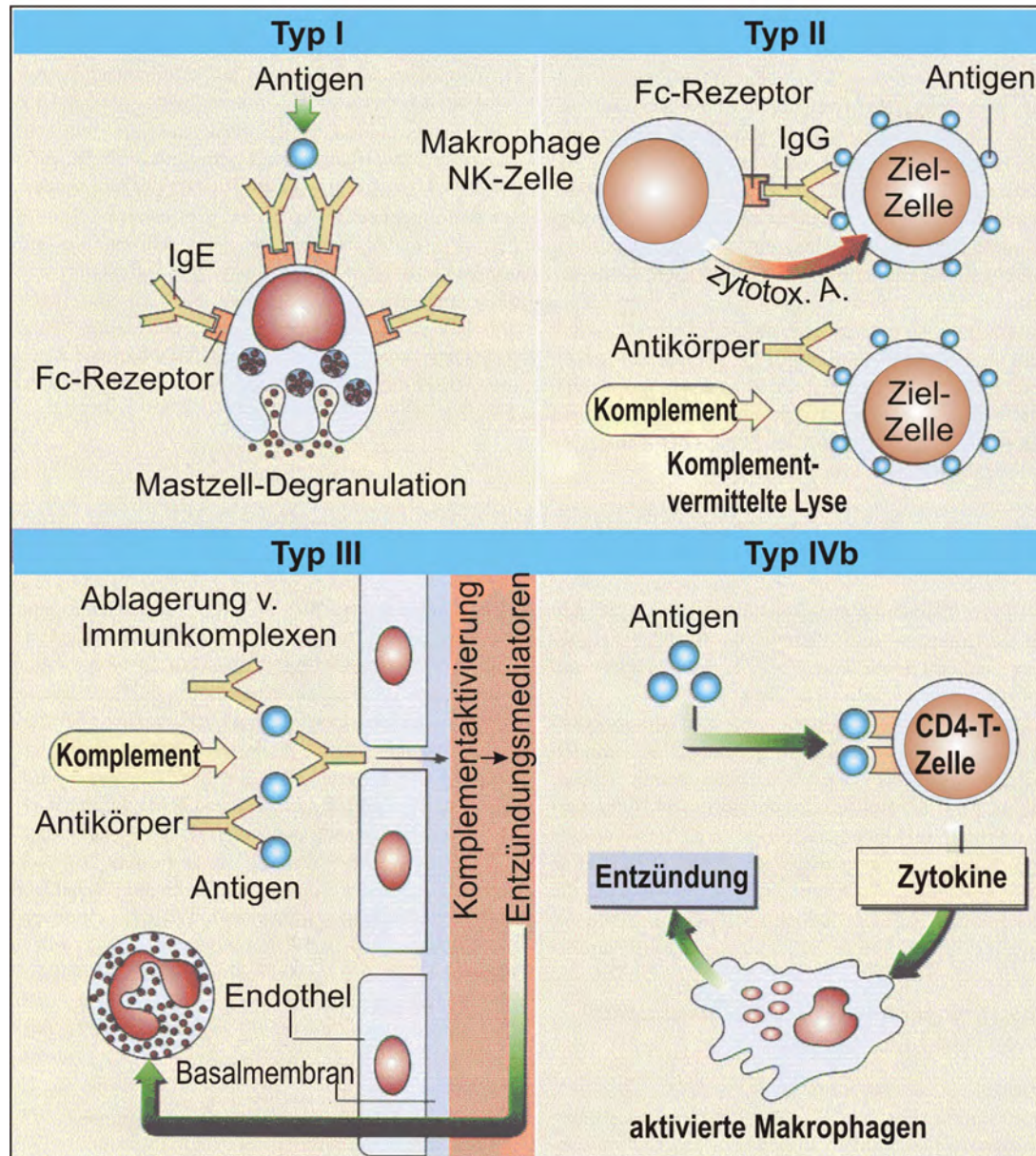
IVb: (verzögerter Typ → Spätreaktion, **delayed type hypersensitivity=DTH**)

Antigen aktiviert **CD4**-positive-T_h-Zellen, diese sezernieren **Zytokine** und aktivieren Makrophagen → Mediatorenfreisetzung, Entzündung.

Beispiele für Typ IV-Reaktionen

- ◆ Kontaktdermatitis (Chromate, Ni-Salze, etc.)
- ◆ akute Transplantatabstoßung
- ◆ Multiple Sklerose
- ◆ Diabetes mellitus Typ I
- ◆ Rheumatoide Arthritis

Die vier Typen der Überempfindlichkeitsreaktion



Transplantatabstoßung

Akute Abstoßung: etwa 1 Woche nach Transplantation

Typ-IV-Reaktion. Reaktion gegen fremde MHC-I-Moleküle auf Transplantatzellen.

Chronische Abstoßung: nach Monaten bis Jahren

wahrscheinlich Typ-III-Reaktion. Schädigung der Gefäße des transplantierten Organs (Transplantatvaskulopathie)

Graft-versus-host-Reaktion: zytotoxische T-Lymphozyten von transplantiertem Knochenmark attackieren Empfängerorganismus → destruktive Entzündungen von Haut, Darm, Leber.

Autoimmunkrankheiten (AIK)

Antikörperbildung gegen körpereigene Substanzen oder Gewebe (Autoantikörper, AAK).

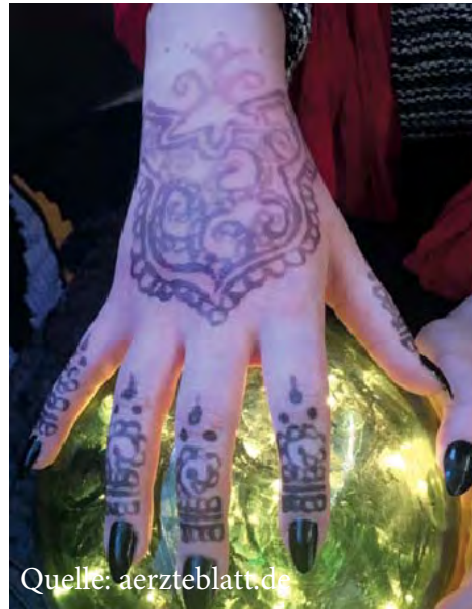
Typ-II-IV-Reaktionen

Organspezifische Autoimmunerkrankungen

- ◆ Myasthenia gravis
- ◆ M. Basedow
- ◆ Typ-I-Diabetes

Systemische Autoimmunerkrankungen

- ◆ rheumatoide Arthritis
- ◆ Lupus erythematodes

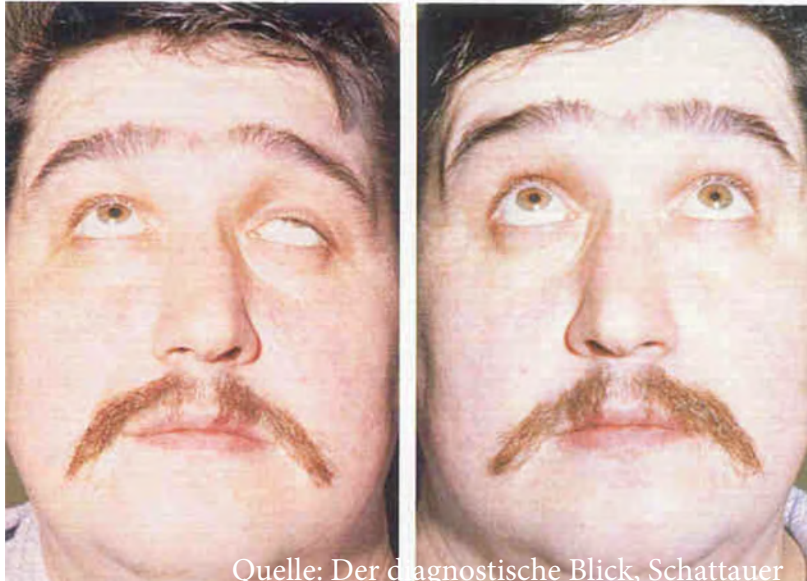




Quelle: rheuma-online.de



Quelle: ksw.ch



Quelle: Der diagnostische Blick, Schattauer



Quelle: nukmed.de

Vorkommen

1. Mastzellen (**Lunge, Haut, GI-Trakt**)
2. Basophile Granulozyten
in beiden Zelltypen Speicherung von Histamin in Granula zusammen mit **Heparin** und **basischem Protein**
3. Histaminozyten (ECL-Zellen) der Magenschleimhaut
4. Histaminerge Neurone des ZNS

Biologische Wirkungen

Haut: Subcutane Injektion von Histamin löst sog. „**triple response** aus“

- ♦ Rötung
- ♦ flüchtiges Erythem
- ♦ juckende Quaddelbildung

Bronchien: Konstriktion

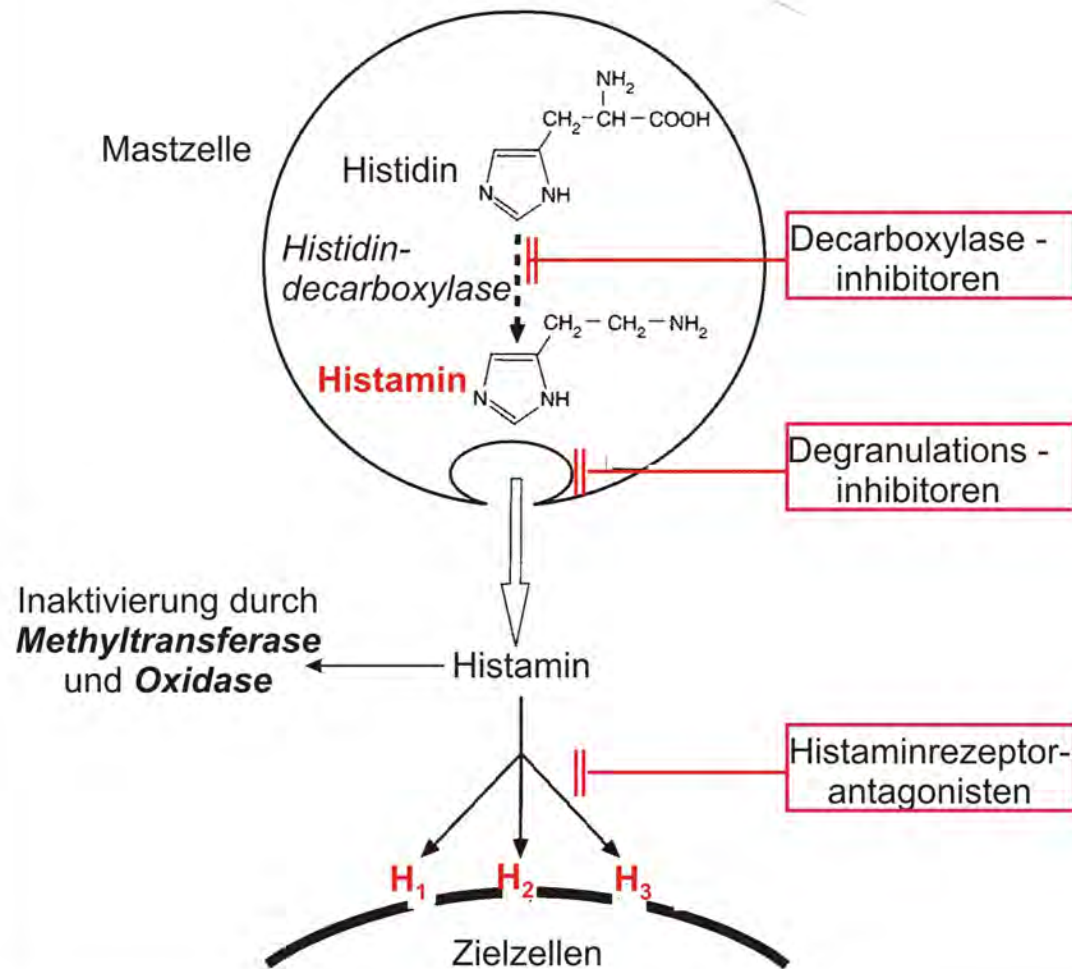
Herz-Kreislauf: Blutdrucksenkung, Ödembildung

Magen: Steigerung der Salzsäure- und Pepsinsekretion

Freisetzung von Histamin aus Mastzellen (Degranulation):

- ♦ Antigen-Antikörper (IgE)-Reaktion: anaphylaktische Reaktion
- ♦ Histamin-freisetzende Pharmaka (Histaminliberatoren): Tubocurarin, Morphin, Chloroquin u.v.a.m.

Bildung und Freisetzung von Histamin aus Mastzellen



Histaminwirkungen

Rezeptor / Signalweg	Vorkommen	Biologische Wirkung
H ₁ -R; IP ₃ /DAG (G _q)	Glatter Muskel ♦ Atemwege ♦ Darm ♦ Gefäße Endothel ZNS	Kontraktion Gefäßdilatation (via NO-Freisetzung) Steigerung der Gefäßpermeabilität Vigilanz ↑, Erbrechen
H ₂ -R; cAMP↑ (G _s)	Magen Glatter Muskel ♦ Atemwege ♦ Darm ♦ Gefäße Herz Immunkompetente Zellen	Steigerung d. HCl-Sekretion Relaxation positiv inotrop, chronotrop Unterdrückung zellulärer Funktionen
H ₃ -R; cAMP↓ (G _{i/o})	ZNS (präsynaptisch)	Hemmung der Freisetzung von Histamin und anderer Neurotransmitter
H ₄ -R; cAMP↓ (G _{i/o})	T-Lymphocyten Eosinophile	IL-16 Freisetzung Chemotaktische Wirkung

1. Degranulationsinhibitoren (Mastzellstabilisatoren)

Cromglicinsäure, Nedocromil

Wirkungsmechanismus

- ◆ Hemmung der IgE-vermittelten und nichtimmunologisch ausgelösten Mastzelldegranulation → Hemmung der Freisetzung von Histamin und anderer Mediatoren bei anaphylaktischen Prozessen
Cave: Dieser Mechanismus erklärt Wirkung nicht ausreichend.
- ◆ Hemmung sensorischer C-Fasern (Schmerzrezeptoren), Hemmung der Freisetzung von Zytokinen aus T-Zellen (?)

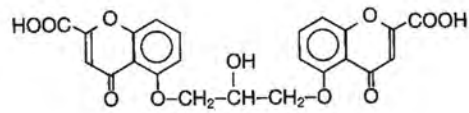
Anwendung

- ◆ praktisch nicht resorbierbar
- ◆ Lokale Anwendung: Prophylaxe bzw. Dauertherapie von Symptomen allergischer Erkrankungen des Typ I.
- ◆ Volle Wirksamkeit erst nach 1- 2 Wochen
- ◆ **Asthma bronchiale** (Inhal.) , **allergische Rhinokonjunctivitis** (Tropfen), **Nahrungsmittelallergien der Intestinalschleimhaut** (oral, Granulat).

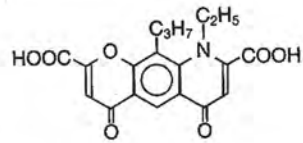
2. Antihistaminika (H₁-Rezeptorenblocker)

1. Generation: (sedierend): z.B. *Clemastin*, *Diphenhydramin*, *Chlorphenoxamin*
2. Generation: kaum-sedierend: z.B. *Cetirizin*

Degranulationsinhibitoren

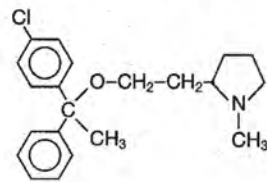


Cromoglicinsäure

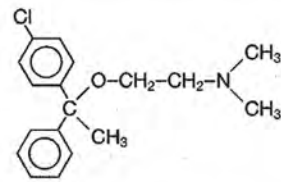


Nedocromil

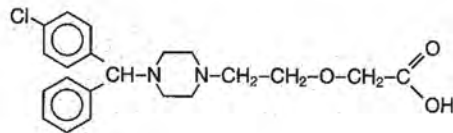
H₁-Rezeptorantagonisten



Clemastin

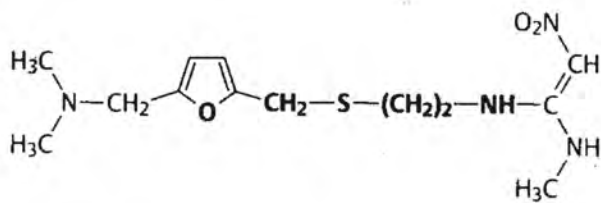


Chorphenoxamin

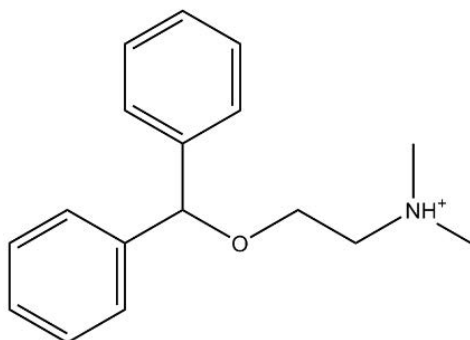


Cetirizin

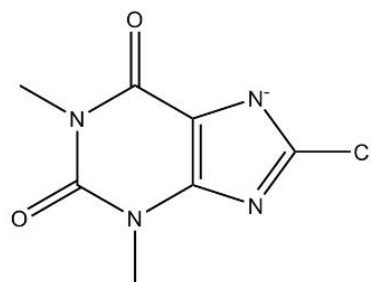
H₂-Rezeptorantagonisten



Ranitidin



Diphenhydramin



8-Chlorotheophyllin

= Dimenhydrinat
(e.g. Vomex A)

Wirkungen von Antihistaminika

H₁-Rezeptor-vermittelt:

- ♦ antiallergische Wirkung

5-HT-R-, α_1 -AR-, mAChR-vermittelt (v.a. ältere Antihistaminika):

- ♦ zentrale Sedation (→ Beeinträchtigung d. Vigilanz)
- ♦ anticholinerge Wirkung (siehe Atropin; Intoxikationen)
- ♦ antiserotonerge Wirkung
- ♦ lokalanästhetische Wirkung (→ Verringerung d. Juckreizes bei topischer Anwendung)
- ♦ antiemetische Wirkung
- ♦ einige 2. Generation Antihistaminika (Terfenadin, Astemizol):
Verlängerung d. **QT-Intervalls** bei systemischer Gabe (→ z.T. **lebensgefährliche Arrhythmien**) inbes. in Komb. mit anderen gleichsinnig wirkenden Pharmaka (z.B. Antiarrhythmika) oder mit Substanzen, die Metabolisierung durch P-450 hemmen (z.B. Azol-Antimykotika, Makrolide, Inhaltsstoffe d. Grapefruitsaftes)

Indikation

- ♦ Rhinokonjunktivitis, Urticaria

spezielle Indikation

- ♦ Sedativum (Diphenhydramin)
- ♦ Antiemetikum (Meclozin, Dimenhydrinat)

Kontraindikation

- ♦ 1. Trimenon d. Schwangerschaft, generell zurückhaltende Verordnung während d. Gravidität

Pharmakokinetik

- ♦ oral gut resorbierbar
- ♦ neue Substanzen zeigen langanhaltende Wirkung (1x Gabe pro d reicht aus).

Immunsuppressiva

Substanzen, die Immunreaktionen zu unterdrücken vermögen

Allergische Erkrankungen der Typen II-IV

Hauptangriffspunkt: Induktionsphase der Immunantwort →

Unterdrückung der Proliferation von Lymphozyten

Wirkungsmechanismen:

- ◆ Hemmung der IL2-Produktion oder Wirkung:

Hemmstoffe der Calcineurin-Aktivierung: *Ciclosporin, Tacrolimus (FK506), Pimecrolimus*

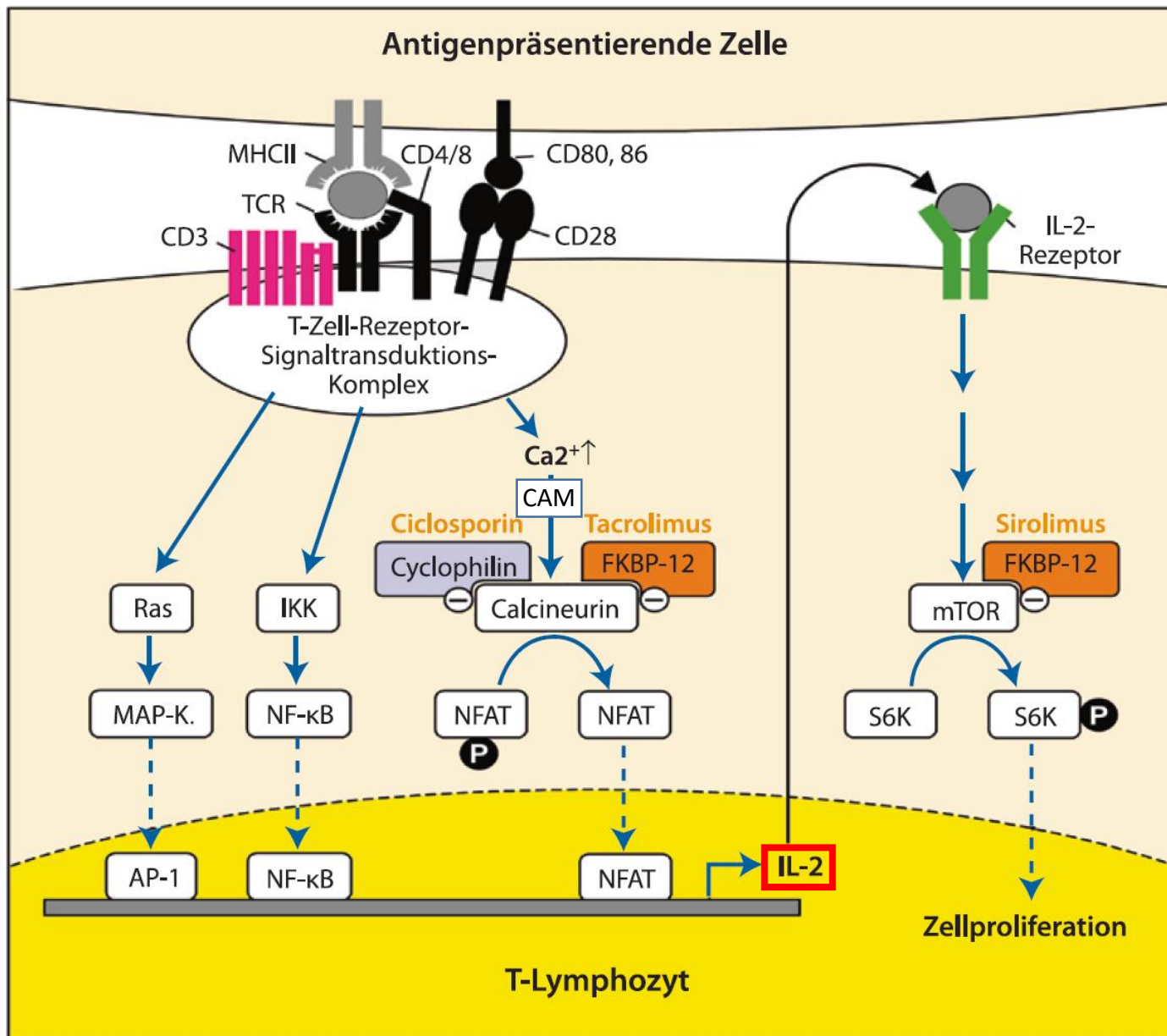
TOR Hemmer: *Sirolimus (Rapamycin), Everolimus*

- ◆ Hemmung der Expression von Zytokinen: z.B. *Glucocorticoide*
- ◆ Zytotoxische Wirkung: z.B. *Cyclophosphamid, Azathioprin*
Mycophenolatmofetil, Leflunomid
- ◆ Antikörper gegen Oberflächenproteine von T-Zellen: z.B. *ALG, OKT3*

Hauptanwendungsgebiete

- ◆ Autoimmunerkrankungen, atopisches Ekzem
- ◆ Organtransplantation

Molekularer Wirkmechanismus von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus



Ciclosporin

Zyklisches Polypeptid (11 AS) aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum*

D-Aminosäuren, N-Methylierte Aminosäuren

spezifische immunsuppressive Wirkung ohne direkten Effekt auf akute entzündliche Prozesse

Haupteffekt: Hemmung der Synthese von Interleukin-2

- ◆ verminderte klonale Proliferation und Differenzierung von T-Zellen
- ◆ Verminderte Bildung von CD8⁺ cytotoxischen T-Zellen (Killerzellen)
- ◆ leichte Verminderung der T-Zellen-abhängigen B-Zellen Aktivierung

Ciclosporin ist lipophil → orale Applikation möglich

- ◆ **Standardtherapie:** Prophylaxe von Rejektionen nach Organ- bzw. Knochenmarktransplantationen
- ◆ schwerste Formen der Psoriasis

NW:

- Nierenschädigung
- Hypertonie
- Leberschäden

Tacrolimus (FK506)

Makrolidantibiotikum aus *Streptomyces tsukubaensis*

gleicher Wirkmechanismus wie Ciclosporin

ähnliche Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie Ciclosporin

Sirolimus (Rapamycin)

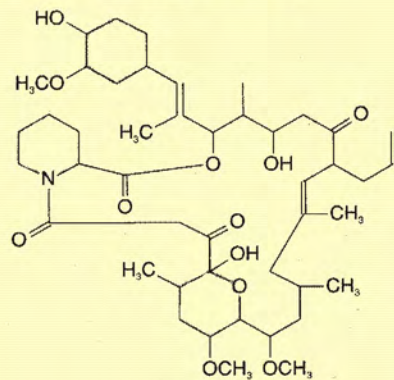
Makrolid aus *Streptomyces hygroscopicus*

Wirkungsmechanismus: TOR-Hemmer

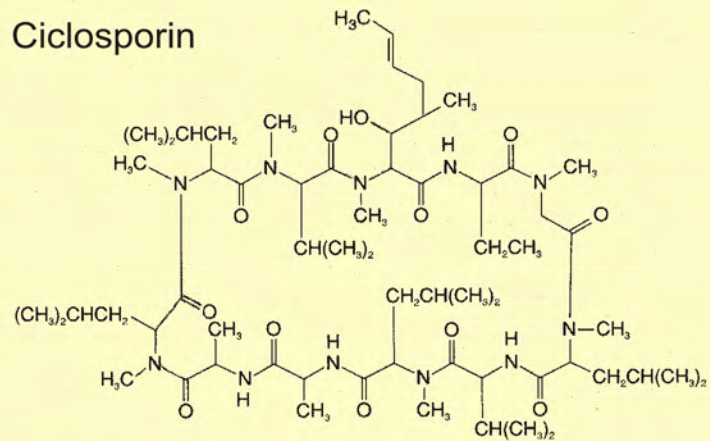
- ◆ Bindung an FKBP → FKBP-Sirolimus-Komplex hemmt TOR (target of rapamycin, Proteinkinase) → Hemmung von IL2-gesteuerten Signalkaskaden → Arretierung der Zellen in G1-Phase → Hemmung der Zellproliferation (insbes. **T-Zellen**, daneben B-Zellen und glatter Muskel).
- ◆ Rel. gut verträglich, deutlich **weniger nephrotoxisch** als Ciclosporin
- ◆ NW: **Hyperlipidämie** (kompensierbar durch Gabe von CSE-Hemmern)

Immunosuppressiva

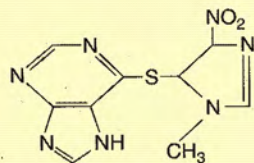
Tacrolimus (FK506)



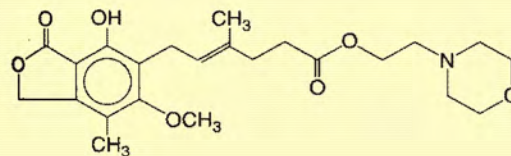
Ciclosporin



Azathioprin



Mycophenolatmofetil



Glucocorticoide

Prednison, Dexamethason

- ◆ Trans-Aktivierung: Aktivierung antiinflammatorischer Gene: $\text{IKB}\alpha$, Lipocortin etc.
- ◆ Trans-Repression: Inaktivierung inflammatorischer Transkriptionsfaktoren: NF-KB, AP-1, NF-AT etc.

Immunsuppressiv durch:

- ◆ verminderte Produktion von Cytokinen: IL-1, -2, -6, Interferone, TNF
→ Hemmung der T-Zellproliferation und -differenzierung
- ◆ Hemmung von Makrophagen (verminderte Produktion von Kollagenase, Elastase u.a.)
- ◆ temporäre Umverteilung zirkulierender Lymphozyten vom Blut ins lymphatische Gewebe
→ Verminderung der Lymphozytenzahl im peripheren Blut
- ◆ antiinflammatorische und antiadhäsive Wirkung (verminderte Einwanderung entzündlicher Zellen vom Blutkreislauf in das Gewebe)

Indikation

- ◆ Kombination mit anderen Immunsuppressiva bei Transplantationen
- ◆ Hohe Dosen zur Umkehrung einer akuten Abstoßungsreaktion
- ◆ Minimierung allergischer Reaktionen bei Gabe antilymphozytärer Immunglobuline

NW:

- ◆ Stammfettsucht, Vollmondgesicht
- ◆ Osteoporose
- ◆ diabetogene Wirkung
- ◆ Infektanfälligkeit

Zytotoxische Substanzen

Azathioprin

wird metabolisiert zu **Mercaptopurin**

Purinanalogon → Hemmung der Purinsynthese

zytotoxisch besonders auf sich teilende Lymphozyten

Indikation:

- ◆ in Kombination mit Ciclosporin oder Prednison zur Verhinderung von Transplantatabstoßung
- ◆ Autoimmunerkrankungen

NW:

- Übelkeit/Erbrechen
- Störung der Knochenmarksfunktion

Cyclophosphamid: sehr stark immunsuppressiv

Mycophenolatmofetil (Mycophenolat Mofetil)

2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure

Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase

→ Hemmung der de-novo Purinbiosynthese

- ◆ rel. Spezifität für T- und B-Lymphozyten, da andere Zellen Hypoxanthin-Guaninphosphoribosyltransferase-Nebenstoffwechselweg nutzen können.
- ◆ Hemmung der lymphozytären Proliferation
- ◆ Hemmung der Antikörperbildung in B-Zellen

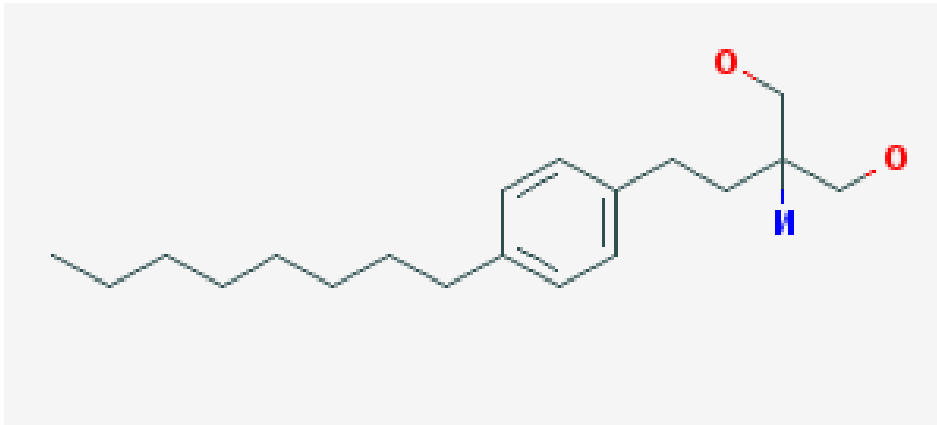
Indikation

Prophylaxe akuter Abstoßung nach (Nieren)Transplantation in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden

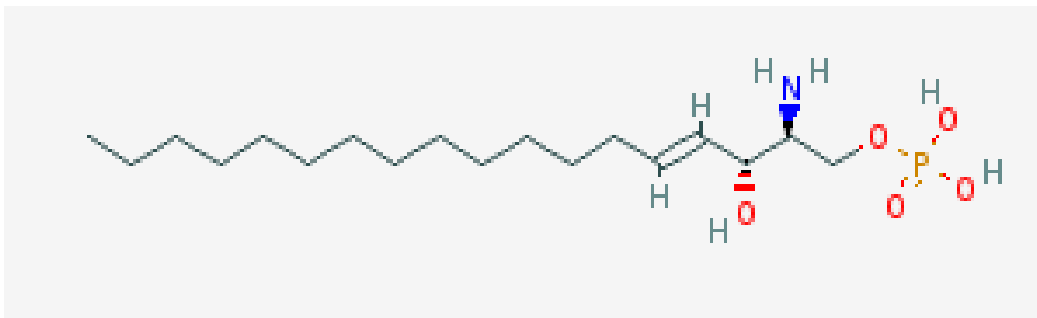
NW: siehe Azathioprin

Sphingosin-1-phosphat-Rezeptor-Modulatoren

Fingolimod (2011)



Sphingosin -1-Phosphat

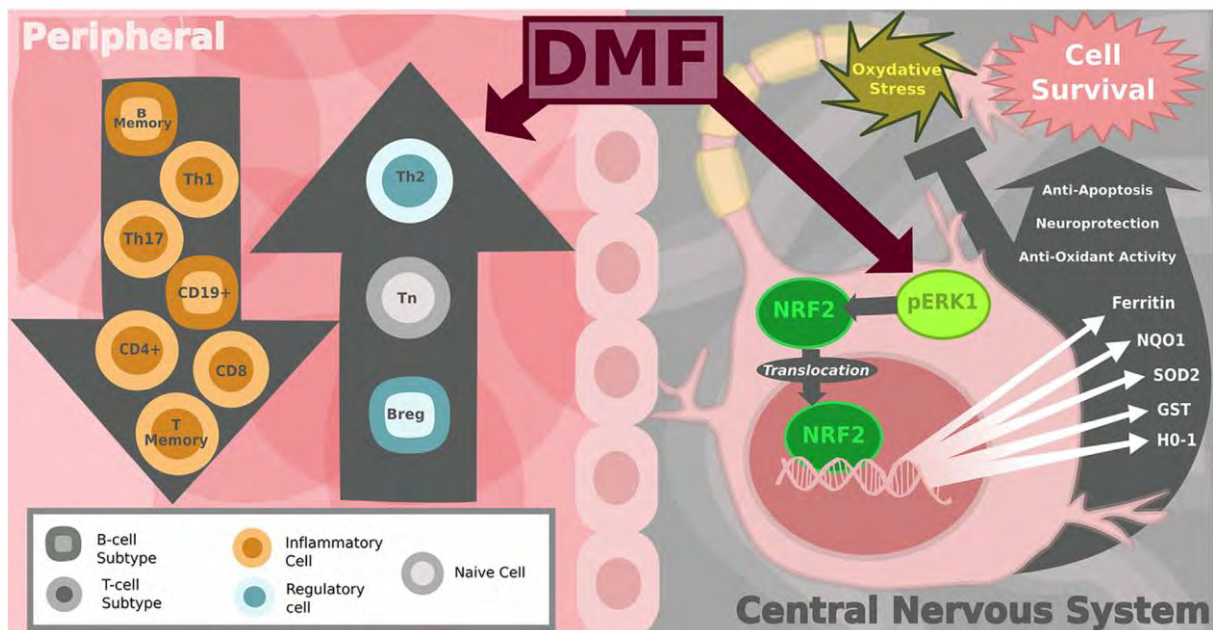


- ▶ Abgeleitet von Myriocin aus dem Pilz *Isaria sinclairii*.
- ▶ erstes perorales Medikament bei MS
- ▶ Fingolimod ist Agonist an S1P-Rezeptoren (S1P₁, 3, 4, 5: Klasse der GPCR) → Downregulation lymphozytärer S1P₁-R (d.h. funktioneller Antagonismus zu S1P).
- ▶ Blockade der Migration von Lymphozyten aus Lymphknoten
- ▶ Verminderte Infiltration pathogener Lymphozyten ins ZNS

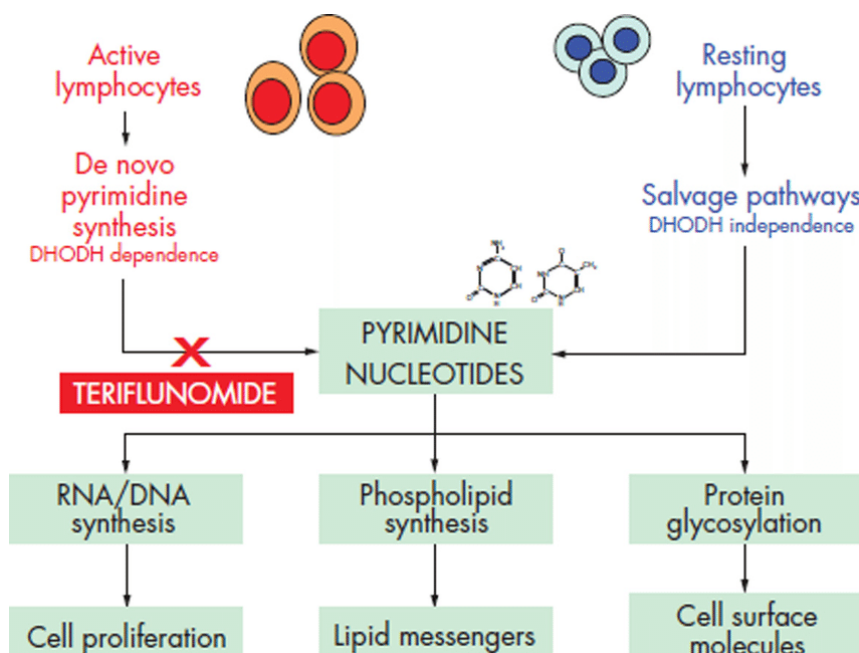
Folgesubstanzen: Siponimod, Ozanimod, Ponesimod

Dimethylfumarat (Tecfidera®)

- Therapie der **Psoriasis**
- Bei schubförmig-remittierender **MS**
- Mechanismus nur teilweise geklärt. Aktivierung des Transkriptionsfaktors **Nrf2**
- KI: Schwangerschaft + Stillzeit



Teriflunomid (AUBAGIO®): Aktiver Metabolit von **Leflunomid** (Basistherapie von rheumatischen Erkrankungen) bei schubförmig-remittierender **MS**



Entzündung

Def.: Komplexe, relativ **gleichförmige Reaktion** des Organismus auf eine durch eine endogene oder exogene Noxe hervorgerufene **Gewebeschädigung**, durch die der Organismus versucht, das schädigende Agens auszuschalten oder es in seiner Wirkung zu begrenzen.

Auslöser einer Entzündung

- ◆ Mikroorganismen: Bakterien, Viren, Pilze u.a.
- ◆ Fremdkörper: Fremdeiweiß (z.B. Pollen), Asbest- oder Silikat Kristalle
- ◆ Gewebeerstörung mit der Bildung von Gewebetrümmern durch mechanische Schädigung, chemische Noxen, physikalische Einflüsse, körpereigene Auslöser (Tumor, Harnsäurekristalle etc.)

Lokale Kardinalsymptome einer (akuten) Entzündung:

- ◆ Rötung (Rubor)
- ◆ Schwellung (Tumor)
- ◆ Überwärmung (Calor)
- ◆ Schmerz (Dolor)

Klassisches Allgemeinsymptom

- ◆ Fieber

Grundtypen der Entzündung

akute Entzündung: starke, zeitlich begrenzte Reaktion

chronische Entzündung: rel. langsame Entwicklung, lange andauernd

- ◆ aus akuten E. hervorgehende chronische E.
- ◆ primär chronische E.

Entzündungsformen

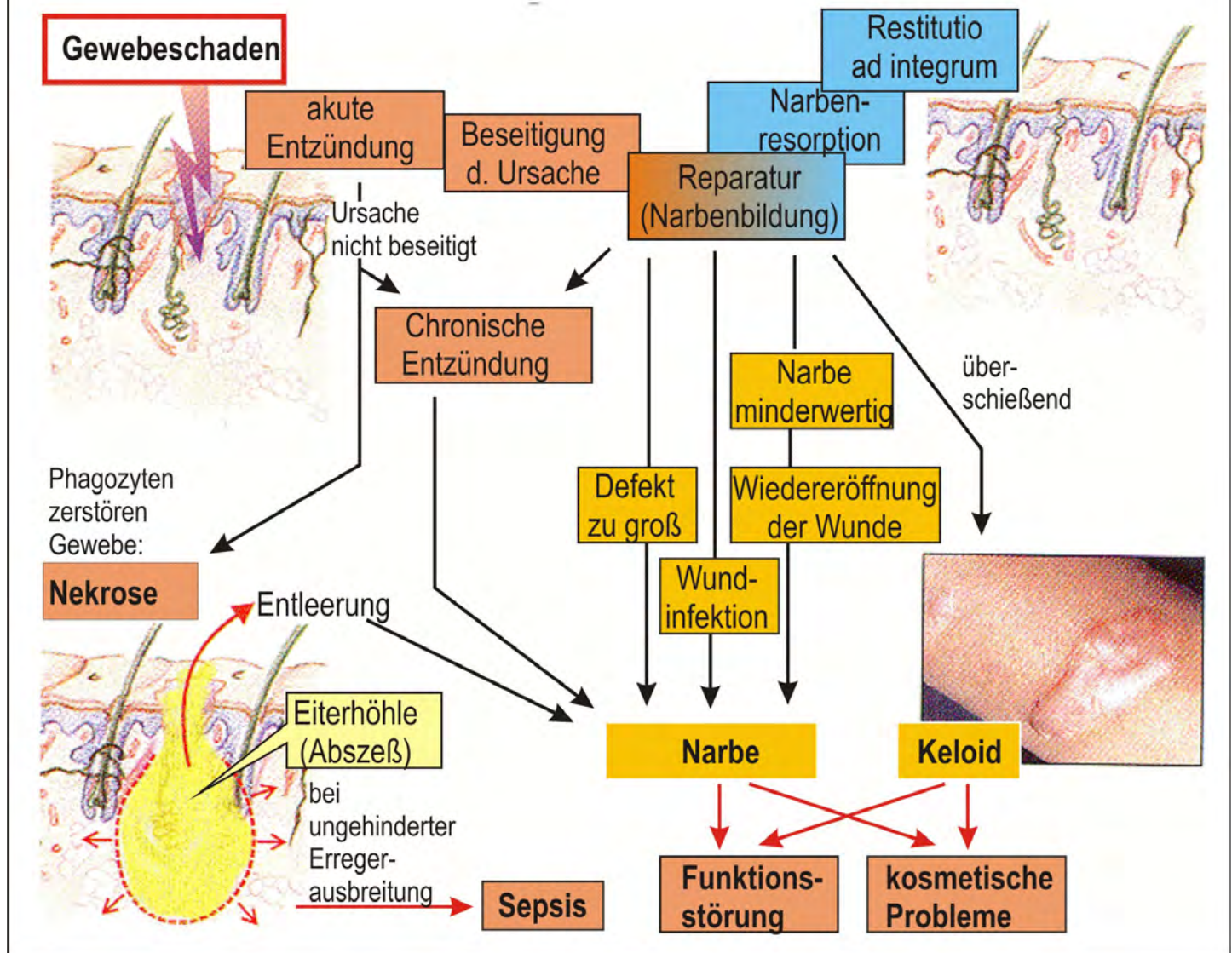
Exsudative Entzündung

- ◆ **seröse Entzündung:** seröses Exsudat
- ◆ **fibrinöse Entzündung:** Plasmaaustritt und Fibrinausfällung
- ◆ **eitrige Entzündung:** Eiter = Exsudat, das neben wenig Serum nekrotische Gewebetrümmer sowie vitale und abgestorbene Leukozyten und Eitererreger enthält
- ◆ **hämorrhagische Entzündung:** Austritt von Erythrozyten

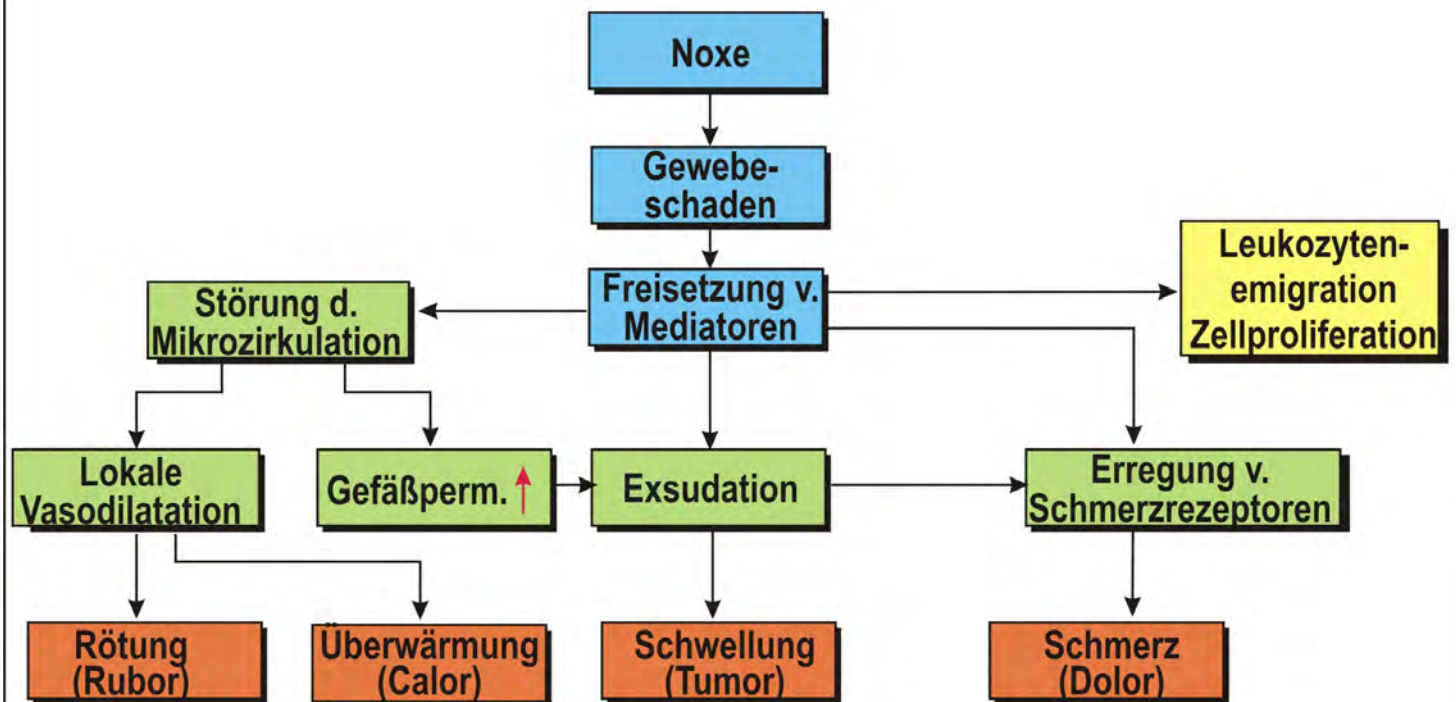
Proliferative Entzündung

Proliferation von Fibroblasten, Bildung von Bindegewebe (z.B. rheumatoide Arthritis)

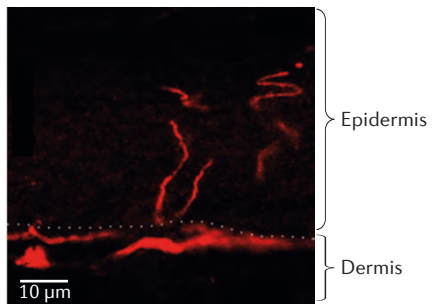
Entzündung: Störungen und Folgen



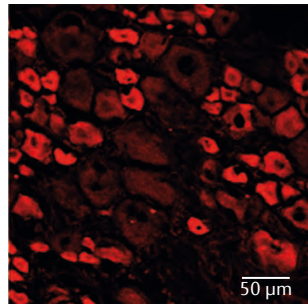
Pathogenese und Symptome der Entzündung



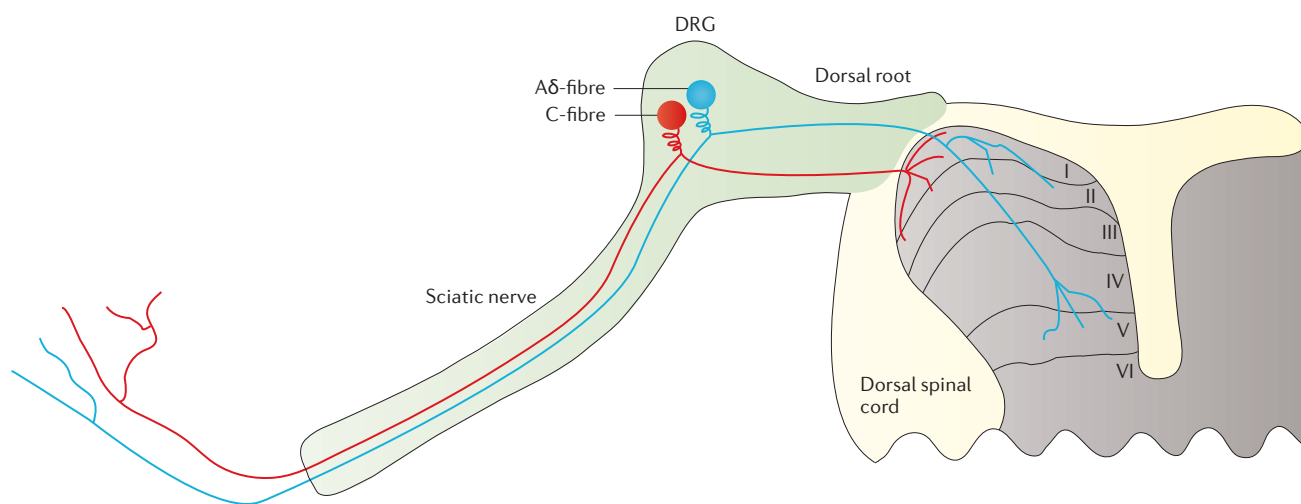
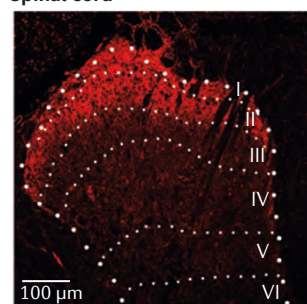
Skin



DRG

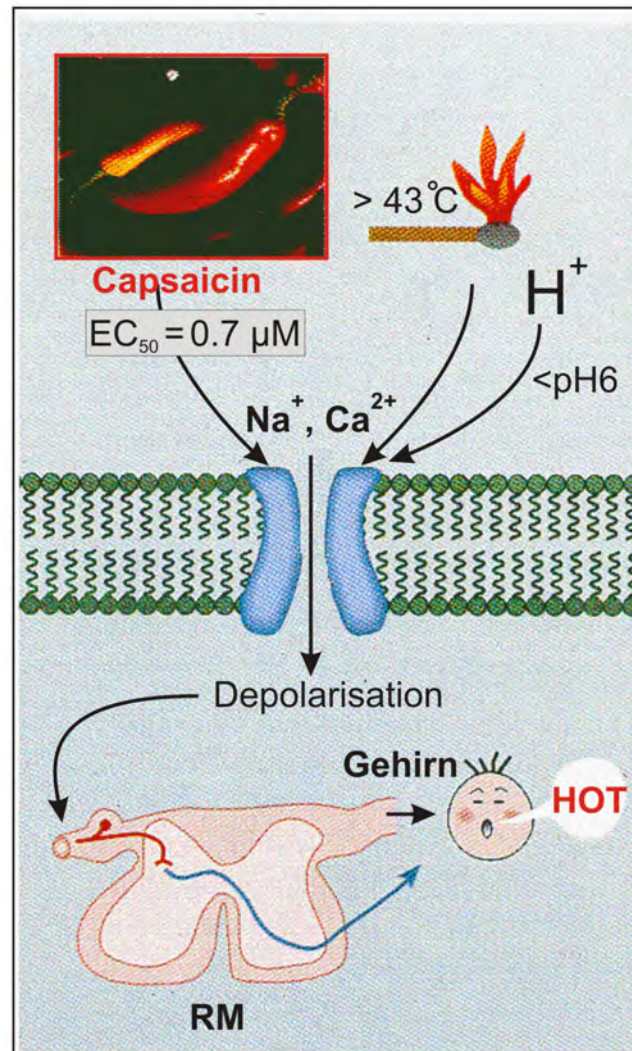


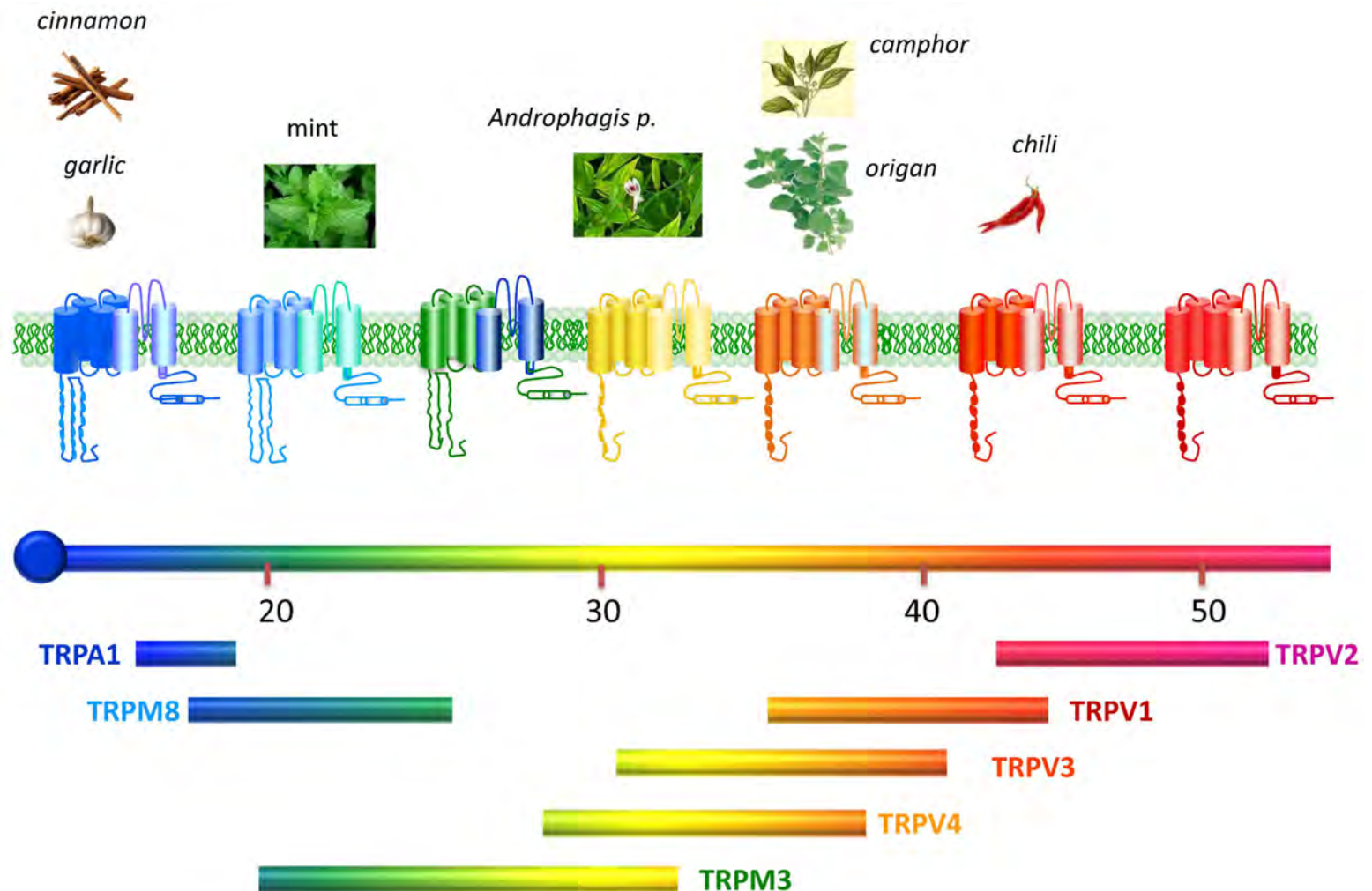
Spinal cord



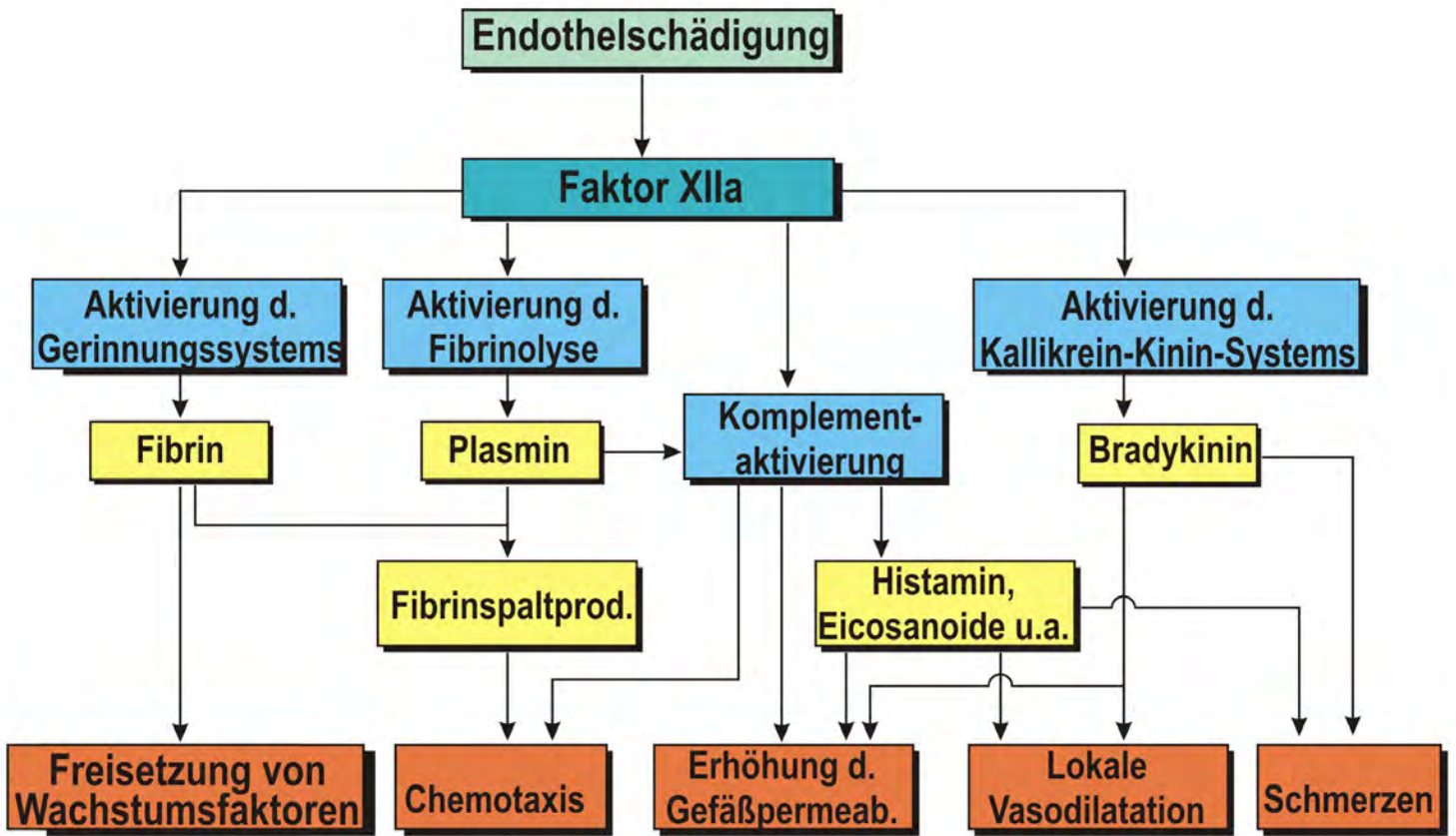
Dib-Hajj et al. Nature Reviews 2013

Hitze, H^+ und Capsaicin aktivieren den gleichen Rezeptor (Vanilloid-Rezeptor)

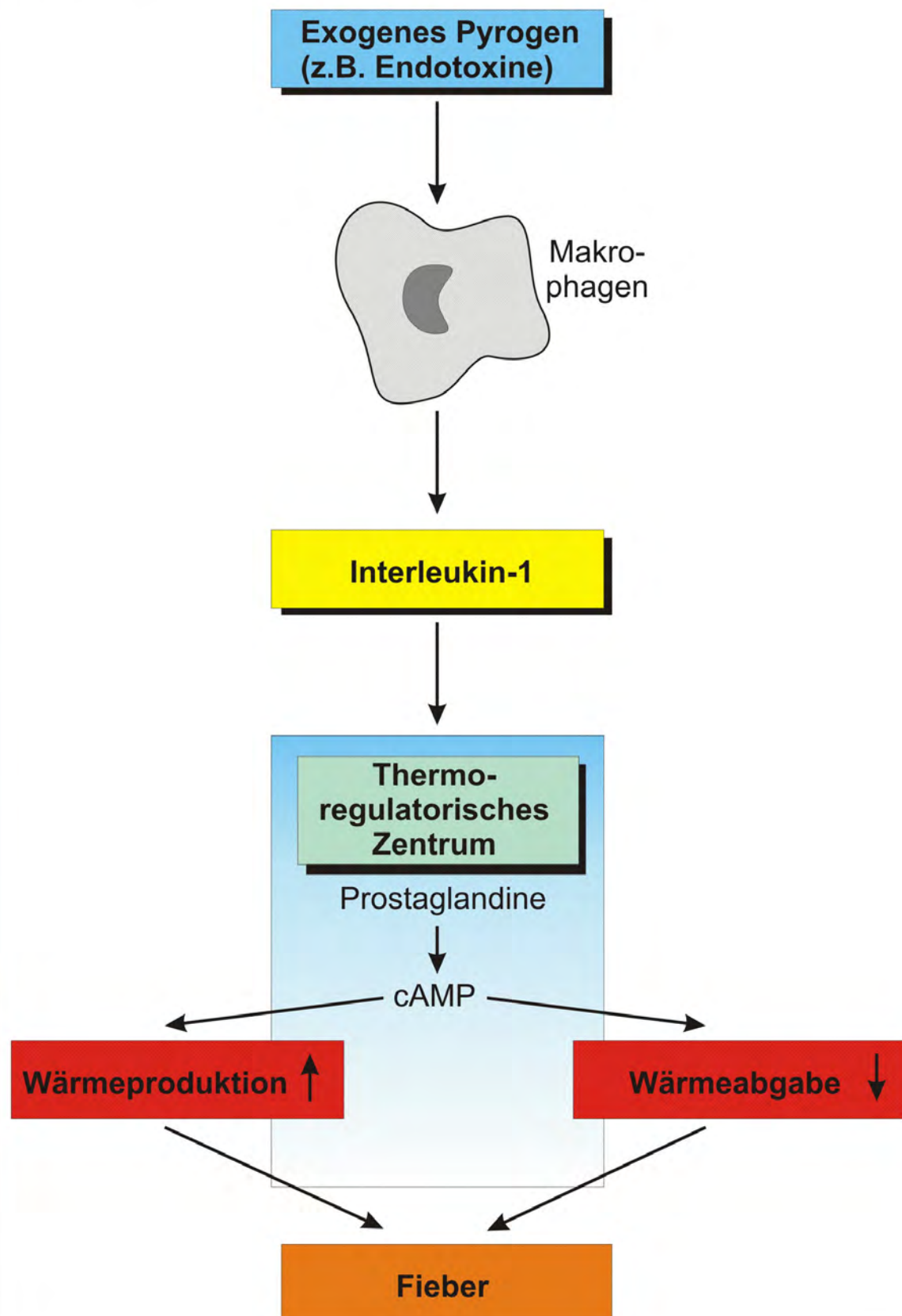




Aktivierung von Enzymsystemen und deren Folgen bei der lokalen Entzündung



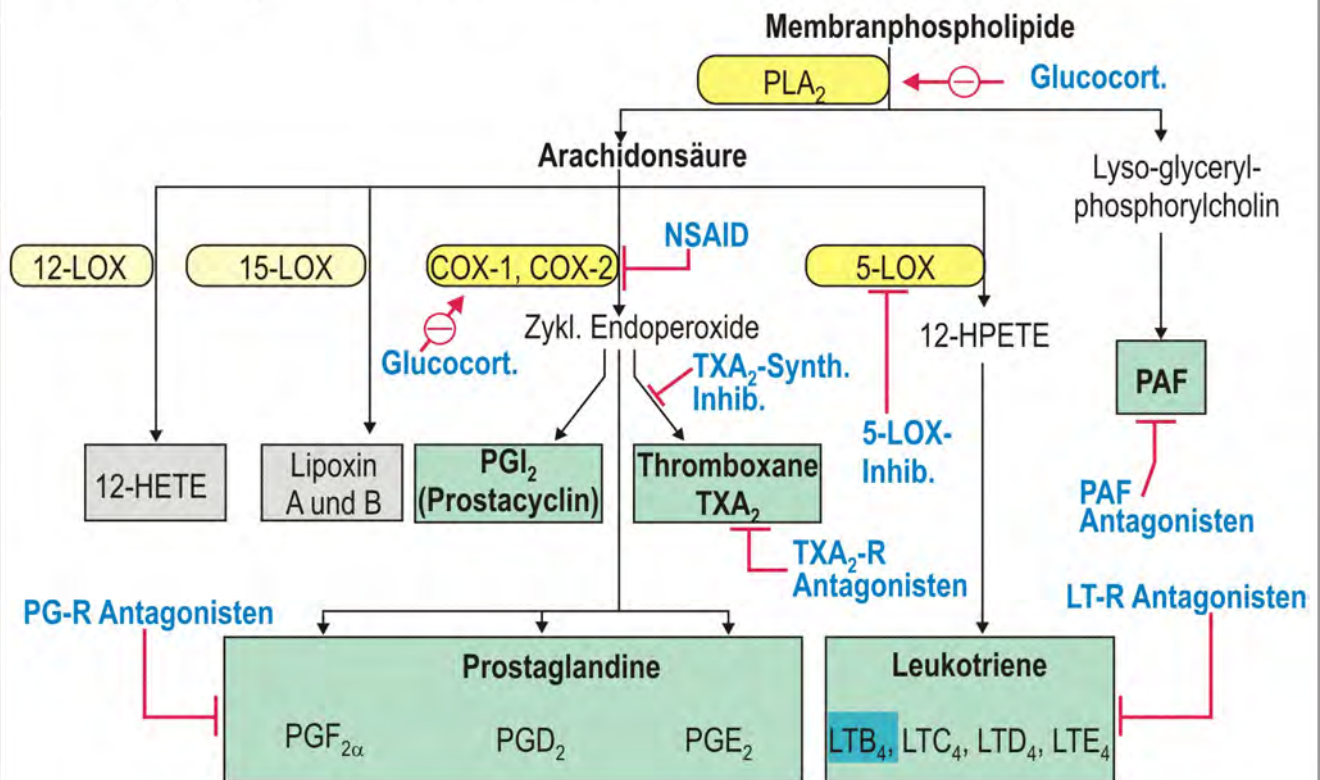
Pathogenese des Fiebers



Entzündungsmediatoren

Mediator	Herkunft	Hauptwirkungen
Histamin	<i>Mastzellen, basophile Granulozyten</i>	Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Schmerzstoff
Serotonin	<i>Thrombozyten</i>	Thrombozytenaggregation, komplexe Beeinflussung des Gefäßsystems, Schmerzstoff
Komplement-faktoren C3a, C5a	<i>Spaltprodukte des Komplement-systems</i>	Histaminfreisetzung aus Mastzellen, Chemotaxis, Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Bradykinin	<i>Spaltprodukt des Kallikrein-Kinin-Systems</i>	Vasodilatation, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Schmerzstoff
Prosta-glandine E ₂ , F _{2α}	<i>Granulozyten, Makrophagen, Endothelzellen</i>	Vasodilatation (PGE ₂); Vaso-konstriktion (PGF _{2α}), Schmerzsensibilisierung
Leukotriene	<i>Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen</i>	Chemotaxis, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Schmerzsensibilisierung
Plättchen-aktivierender Faktor	<i>Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen, Thrombozyten</i>	Aktivierung von Granulozyten und Thrombozyten, Chemotaxis, Erhöhung der Gefäßpermeabilität
Stickstoff-monoxid	<i>Makrophagen, Endothelzellen</i>	Vasodilatation, u. U. zytotoxischer Effekt
Aktive Sauerstoff-spezies	<i>Aktivierte Granulozyten, Makrophagen</i>	Abtötung von Bakterien, Zerstörung der Gewebematrix

Aus Phospholipiden abgeleitete Mediatoren

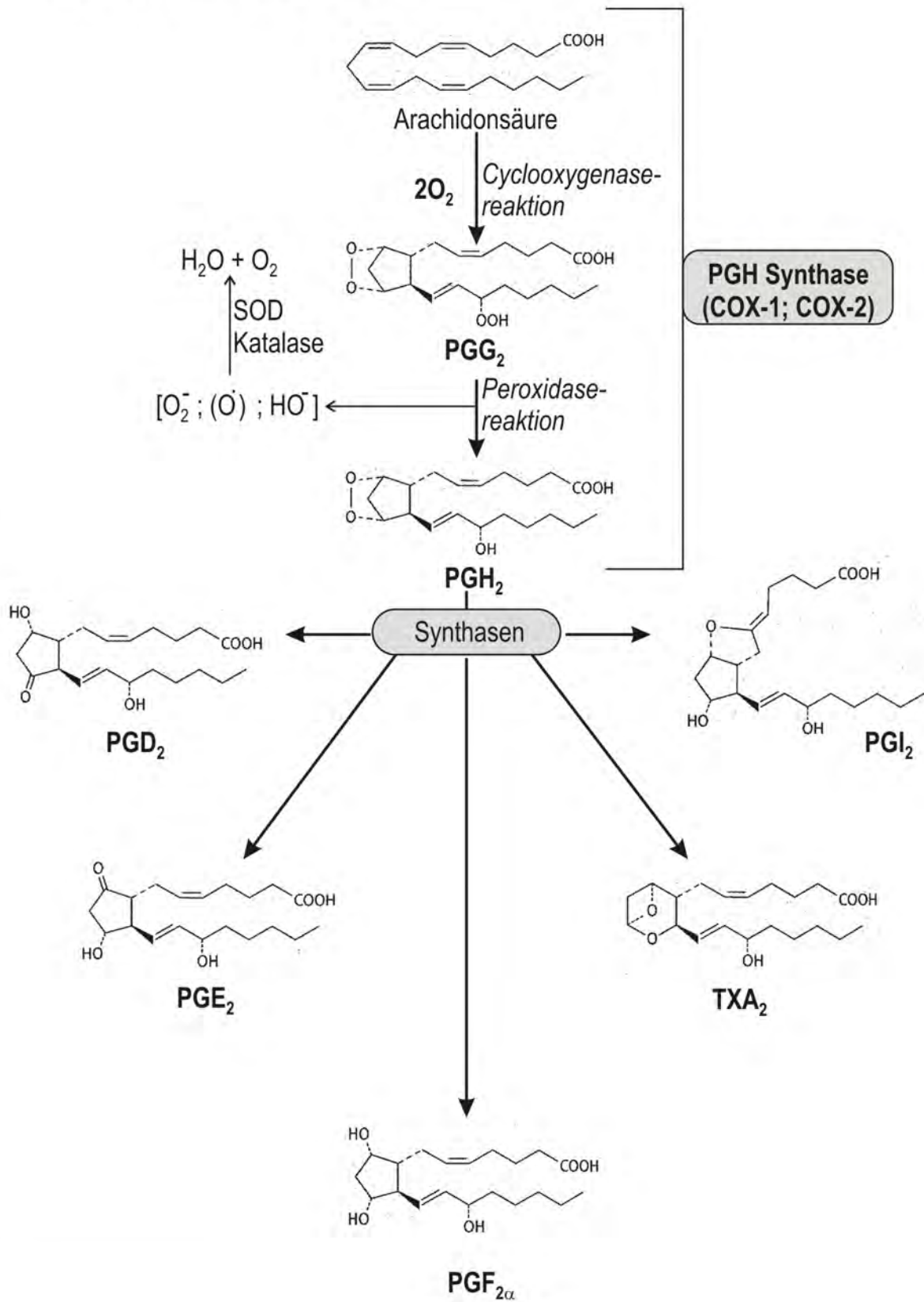


HETE= Hydroxyeicosatetraensäure

HPETE= Hydroperoxyeicosatetraensäure

PAF= Plättchenaktivierender Factor

Die Biosynthese der Prostanoiden



Cyclooxygenasen

Cyclooxygenase 1 (COX-1)

konstitutive Expression

◆ Thrombozytenaggregation ↑

◆ Magen:

Durchblutung ↑

Säureproduktion ↓

Schleimproduktion ↑

◆ Gefäße:

Vasodilatation ↑

◆ ZNS:

Schutz (O₂-Mangel)

Schmerzverstärkung

◆ Knochen:

Calciumeinlagerung (?)

Cyclooxygenase 2 (COX-2)

induzierbar (z.B. Zytokine)

◆ Hemmung der Induktion u. Expression durch Glucocorticoide

◆ Entzündungsgebiet:

Vasodilatation

Zellproliferation

Schmerzverstärkung

◆ Rückenmark:

Hyperalgesie

konstitutiv in Urogenitaltrakt, ZNS
(Fertilität, Nierendurchblutung)

Physiologische Rolle von COX-1 und COX-2

physiologische Stimuli



COX-1

konstitutiv exprimiert



Thrombozyten
Magen
Urogenitaltrakt
GI-Trakt



"house keeping functions"

Entzündung



COX-2

induzierbar
(in manchen Organen
in geringem Umfang
konstitutiv)



Fibroblasten
Makrophagen
(Nieren)
(ZNS)



Entzündung
Schmerz
Wundheilung
Elektrolythaushalt
Fertilität

— "klassische" NSAID —

selektive COX-2
Hemmer

Prostanoide

Substanzen, die über den **Cyclooxygenaseweg** aus Arachidonsäure entstehen. Schlüsselenzyme: **COX-1**, **COX-2** im ER

1. Prostaglandine: PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂

Rezeptoren: G-Protein-gekoppelt: EP₁₋₃-R; FP-R; DP-R

Vorkommen: ubiquitär

(Patho)physiologische Funktionen:

- ◆ Sensibilisierung d. Schmerzrezeptoren, Fieber, Entzündung (bes. PGE₂)
- ◆ Magensäure ↓
- ◆ Magenschleim ↑
- ◆ Kontraktion d. Uterusmuskulatur
- ◆ Vasodilatation
- ◆ Niere: Na⁺- und H₂O-Ausscheidung ↑

PGI₂ (Prostazyklin)

IP-Rezeptor (G-Protein-gekoppelt)

Vorkommen: Endothelzellen

- ◆ Vasodilatation
- ◆ Hemmung der Thrombozytenaggregation

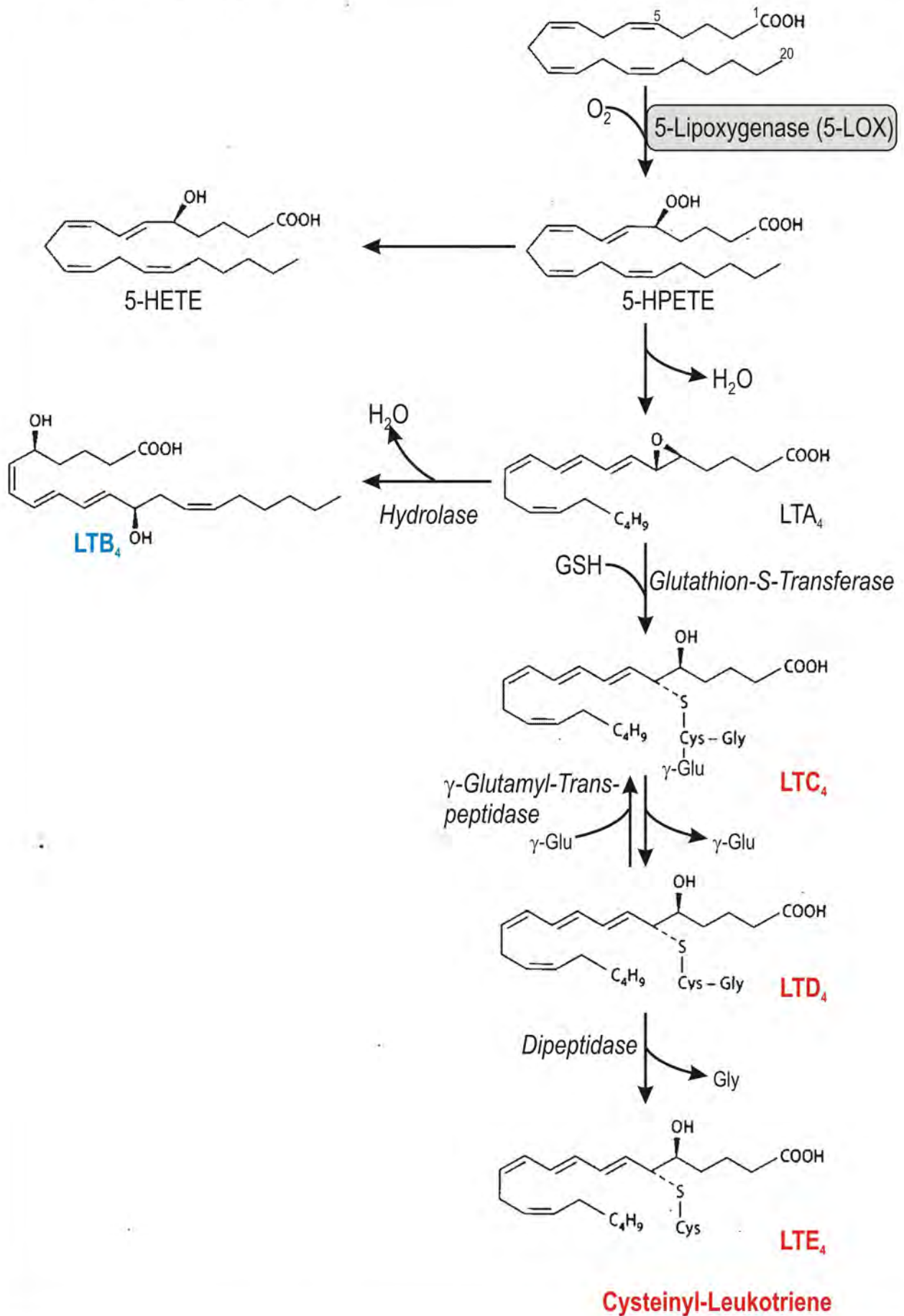
2. Thromboxane

TXA₂; TP-Rezeptor (G-Protein-gekoppelt)

Vorkommen: Thrombozyten

- ◆ Vasokonstriktion
- ◆ Förderung der Thrombozytenaggregation

Biosynthese der Leukotriene



- ◆ Synthese aus Arachidonsäure durch Vermittlung der 5-LOX
- ◆ Vorkommen: Lunge, Thrombozyten, Mastzellen, Leukozyten
- ◆ LTB₄: Neutrophile Granulozyten
- ◆ LTC₄-LTE₄: Cysteinyl-Leukotriene (alte Bez.: SRS-A: slow-reacting substance of anaphylaxis). Eosinophile G., Basophile G., Makrophagen, Mastzellen.

Wirkungen

LTB₄: BLT-Rezeptor: G-protein-gekoppelt

- ◆ Chemotaxis u. Aggregation von Neutrophilen und Makrophagen
- ◆ Stimulation d. Bildung von Sauerstoffradikalen und Zytokinen
- ◆ Stimulation der Proliferation v. Makrophagen

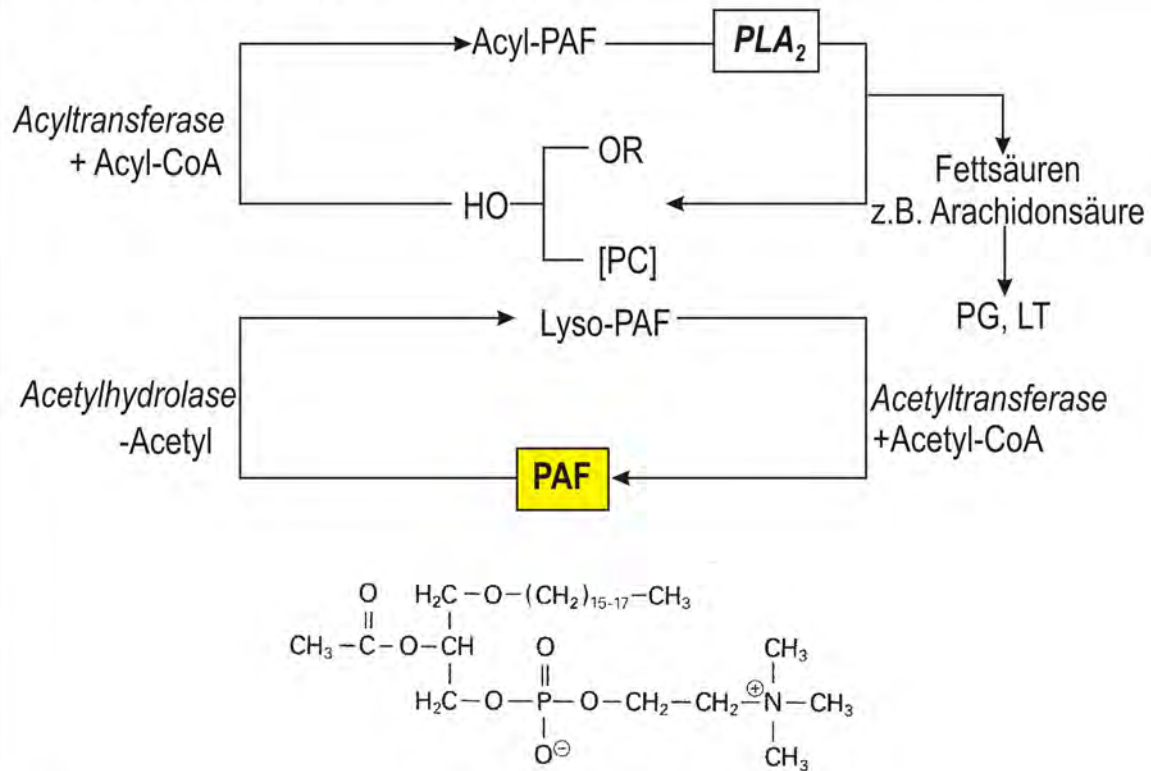
Cysteinyl-LT: CysLT1 und CysLT2-Rezeptor: G-protein-gekoppelt

- ◆ Respiratorisches System
Bronchokonstriktion (1000x effektiver als Histamin)
Steigerung d. Produktion von Bronchialschleim
- ◆ Herz-Kreislauf
Steigerung d. Gefäßpermeabilität (Ödeme)
Vasodilatation (meiste Gefäße), Kontraktion d. Koronarien
- ◆ Pathophysiologische Bedeutung
Beteiligung an entzündliche Prozesse
CysLT: **Asthma bronchiale**, allergische Reaktionen

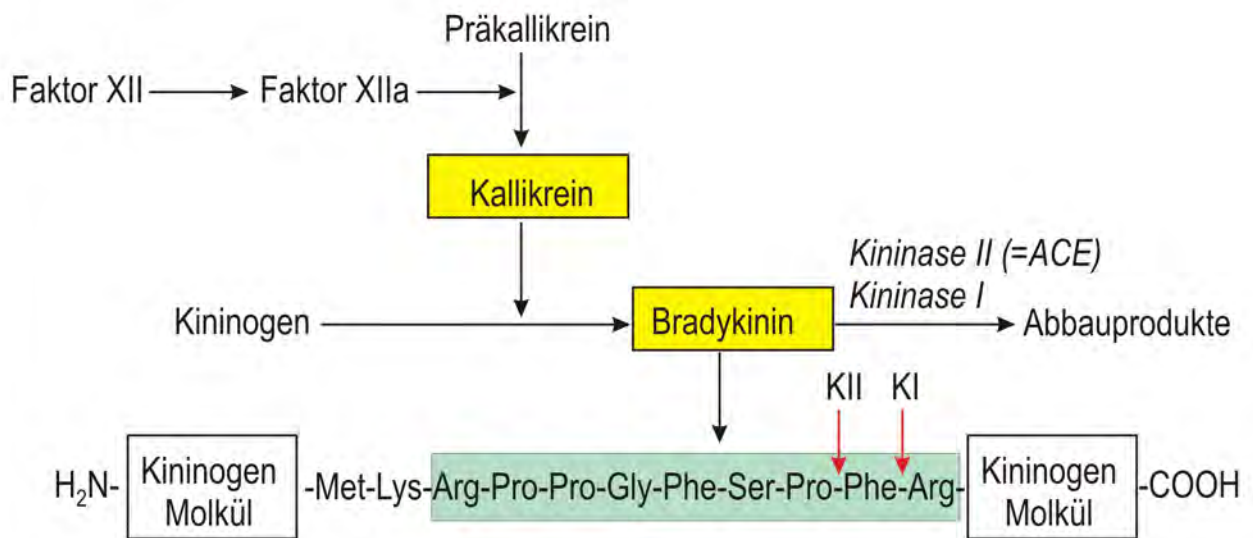
Pharmaka:

- ◆ CysLT-Rezeptorantagonisten (LT-Antagonisten): Montelukast
- ◆ Hemmstoffe d. 5-LOX: Zileuton

Bildung und Abbau von PAF



Bildung und Abbau von Bradykinin



Plättchenaktivierender Faktor (PAF)

- ◆ Bildung durch die Wirkung der PLA₂ bei Stimulation von Zellen (z.B. im Rahmen von Entzündungsprozessen)
- ◆ PAF Rezeptor (G-protein-gekoppelt)

Pharmakologische Wirkungen von PAF

- ◆ Vasodilatation
- ◆ Erhöhung der Gefäßpermeabilität
- ◆ Chemotaktische Wirkung auf Leukozyten
- ◆ Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten
- ◆ Spasmogene Wirkung am glatten Muskel (Bronchien, GI)

Bradykinin

- ◆ Nonapeptid, entsteht aus Kininogen (α -Globulin) durch die Wirkung von Kallikrein
- ◆ BK-Rezeptoren: B₁ und B₂ (G-Protein-gekoppelt)
- ◆ Abbau durch Kininase I und II (=ACE)

Pharmakologische Wirkungen von Bradykinin:

- ◆ Vasodilatation (Endothelvermittelt: 1.) Stimulation d. NO-Bildung und 2.) Aktivierung der PLA₂ → PGI₂)
- ◆ Erhöhung d. Gefäßpermeabilität
- ◆ Erregung von Schmerzrezeptoren
- ◆ Stimulation der Sekretion in Lunge und GI-Trakt
- ◆ Kontraktion der GI- und Uterusmuskulatur

Zytokine

- ♦ regulatorisch wirkende Proteine, steuern **Wachstums-** und **Differenzierungsvorgänge**, **Immunantwort**, beteiligt am **Entzündungsprozess**
- ♦ meist auto- oder parakrin, z.T. auch endokrine Wirkung (IL-1, $\text{TNF}\alpha$)
- ♦ sehr heterogene Gruppe: u.a. Interleukine, Interferone, CSFs, Wachstumsfaktoren, TGFs, TNFs u.a.

Proinflammatorische Zytokine

Interleukin-1: (Interleukine = Zytokine, die vorzugsweise Lymphozytenfunktion beeinflussen)

- ♦ in Makrophagen gebildet, fördert Proliferation von T- und B-Lymphozyten → Sekretion weiterer Interleukine.
- ♦ **endogenes Pyrogen (Fieberentstehung)**

$\text{TNF}\alpha$ (Tumornekrosefaktor)

- ♦ aus Makrophagen, T-Zellen, Fibroblasten, glatter Muskel
- ♦ stimuliert Synthese von IL-1, spielt zentrale Rolle bei entzündlichen Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis).

Antipyretische Analgetika

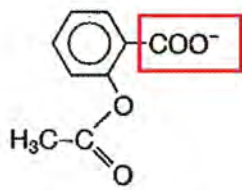
1. Antiphlogistische, antipyretische Analgetika (Nichtsteroidale-Antirheumatika, NSAID, NSAR)

- ◆ Säuren
- ◆ Leitsubstanz: Acetylsalicylsäure
- ◆ Reversible oder irreversible (ASS) Hemmung der COX1/2 und damit der Produktion proinflammatorischer Prostaglandine

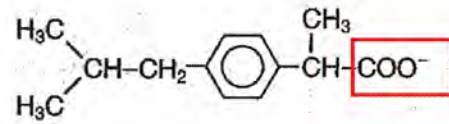
2. Nichtsaure Substanzen: nur antipyretisch und analgetisch, nicht oder nur sehr schwach antiphlogistisch wirksam

- ◆ Leitsubstanz: Paracetamol
- ◆ komplexer Wirkmechanismus, u.a. Hemmung der PG Produktion im Rückenmark (?)

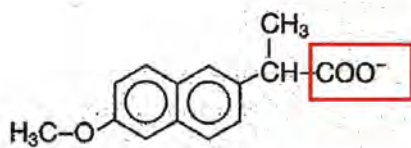
Saure Analgetika



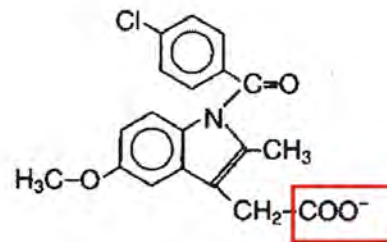
Acetylsalicylsäure



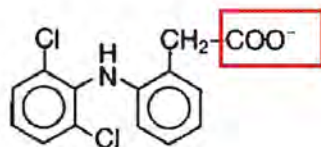
Ibuprofen



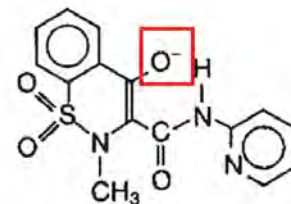
Naproxen



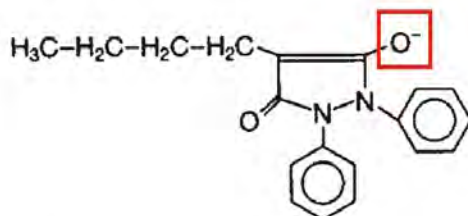
Indometacin



Diclofenac



Piroxicam



Phenylbutazon

Substanz	Mittl. Tagesdosis b. Erwachsenen [g] (a) analgetisch (b) antirheumatisch	HWZ [h]
Acetylsalicylsäure	(a) 2-3 Hemmung der Thrombozytenaggregation: 0,1 g	2-8
Diclofenac	(b) 0,15	2
Ibuprofen	(a) 1 (b) 2,4	2
Indometacin	(b) 0,1	2
Naproxen	(a) 0,5 (b) 1,25	13
Piroxicam	(b) 0,02	30
Phenylbutazon	(b) 0,4 für 5-7 d	70

COX-2/COX-1-IC₅₀-Quotient einiger NSAID

Substanz	Quotient	
Piroxicam	250	COX-1-Spez.
Acetylsalicylsäure	166	
Ibuprofen	15	
Naproxen	0,6	
Diclofenac	0,7	
Rofecoxib	< 0,01	↓ COX-2-Spez.

Saure Analgetika

Voraussetzung für Wirksamkeit

- ◆ Säurefunktion
- ◆ hydrophile, lipophile Polarität
- ◆ hochgradige Bindung an Albumine im Blut (je höher Bindung um so stärker ist antiphlogistische Wirkung)

Pharmakologisches Profil resultiert aus

- ◆ der Hemmung der Prostaglandinsynthese
- ◆ weiteren Angriffspunkten (z.T. substanzspezifisch)
- ◆ Anreicherung in Geweben mit niedrigem pH (Entzündung, Organselektivität)

Indikationen

Entzündliche Schmerzen

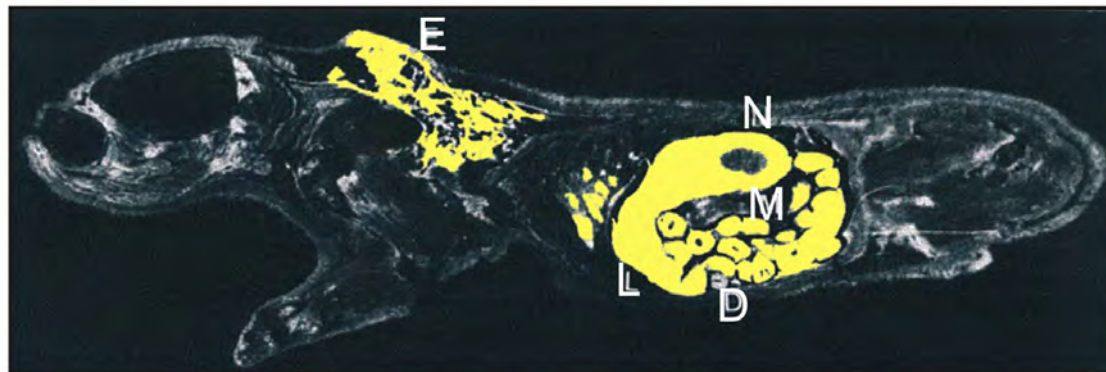
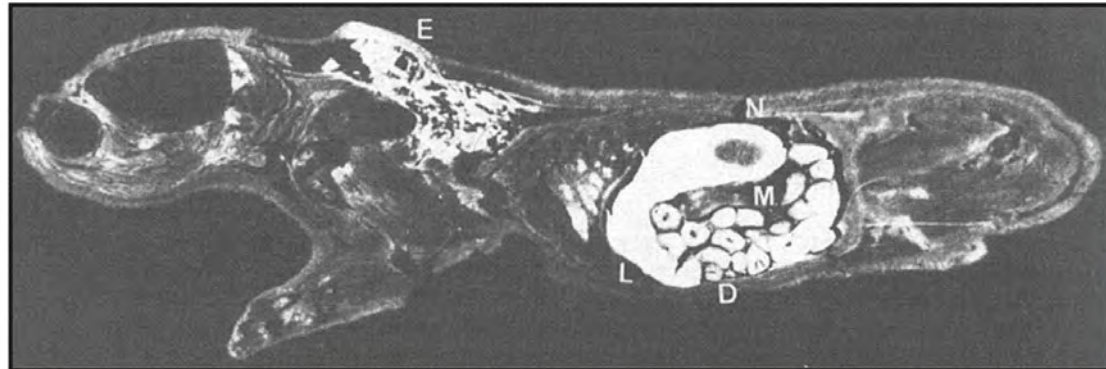
kurzwirksame Substanzen, passagere Gabe:

- ◆ u.a. Zahn-, Menstruations-, best. Kopfschmerzen, traumatische Schmerzen

langwirksame Substanzen oder kurzwirksame Substanzen entsprechend dosiert, chronische Gabe:

- ◆ rheumatische Erkrankungen
- ◆ zusätzlich bei ASS: Hemmung der Thrombozytenaggregation

Autoradiographie einer mit ^{14}C -Phenylbutazon behandelten Ratte



E, Entzündetes Gewebe weiß/gelb-Radioaktivität
N, Niere
L, Leber
M, Magenlumen
D, Darm

Ungleiche Verteilung im Organismus

hohe Konz.: Magenwand, Nieren, Leber, KM, entzündetes Gewebe.

Ursachen für selektive Anreicherung

- ◆ **Ionenfallenprinzip:** saurer pH im Extrazellularraum (Entzündungsbereich, Magensaft, distaler Tubulus) und (rel.) alkalischer pH im Intrazellularraum führen zur Anreicherung von Säuren durch nichtionische Diffusion.
Dieses Prinzip erklärt auch, daß Wirkungsdauer z.T. Plasmahalbwertszeit ist (→ „tiefes Kompartiment“)
- ◆ **Extravasation von Plasmaproteinen** incl. gebundener Pharmaka erfolgt verstärkt im Entzündungsbereich (Umverteilung in Intrazellularraum)
- ◆ **Fehlen einer geschlossenen Endothelschicht** in Leber, Milz, KM und hypothalamischer Areale (Thermoregulationszentrum).

Unerwünschte Wirkungen

- ◆ **GI-Trakt:** Übelkeit, Schmerzen, , **Ulzerationen mit Blutungen, Darmperforationen**
- ◆ **Niere:** Wasser und Salzretention (bes. bei Phenylbutazon). Hemmung der PGE₂- und PGI₂ vermittelten Vasodilatation → Überwiegen der ATII Wirkung → Vasokonstriktion → Nierenfunktion ↓
- ◆ Hemmung der Plättchenaggregation (bes. ASS): → Blutungen
- ◆ Bronchospasmus (Analgetikum-Asthma): Überwiegen der Leukotrienwirkung.
- ◆ **ZNS:** *bei Dauertherapie* (bes. Indometacin): Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen. *bei Überdosierung:* (bes. Salicylate, > 10 g ASS !): Hör-, und Sehstörungen, Fieber, Alkalose, Acidose, Koma (**Salicylismus**)

Absolute und relative Kontraindikationen

- ◆ akute Magen-Darm Ulzera
- ◆ bestehende Blutungsneigung
- ◆ Neigung zu allergischen Erkrankungen (Asthma, Heuschnupfen etc.)
- ◆ Nierenfunktionsstörungen
- ◆ Schwangerschaft
- ◆ Cave: Kinder unter 12 Jahren (→ Reye-Syndrom; insb. bei ASS)

Maßnahmen zur Verminderung gastraler Nebenwirkungen

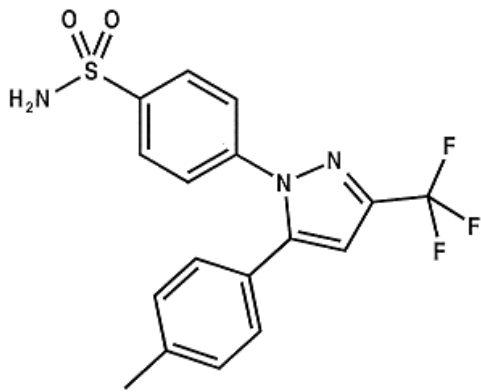
1. Prodrugs

2. Magensaftresistente Überzüge

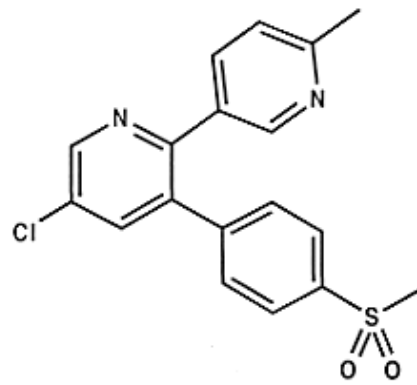
bei 1,2 ist therapeutische Überlegenheit nicht gesichert

3. Selektive COX-2-Inhibitoren (COXIBE): Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib

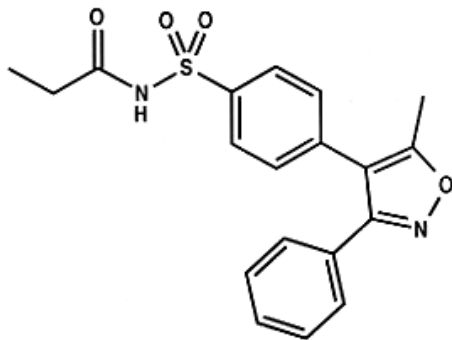
- ◆ signifikante (aber nicht vollständige !) Reduktion der Ulcusbildung
- ◆ Indikationen
 - 1.) Reizzustände bei degenerativen Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chron. Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) u. Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). **Celecoxib, Etoricoxib**
 - 2.) **Celecoxib**: Adjuvante Therapie bei familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP).
 - 3.) **Parecoxib** i.v., i.m.: Kurzzeitbehandl. von postoperativen Schmerzen



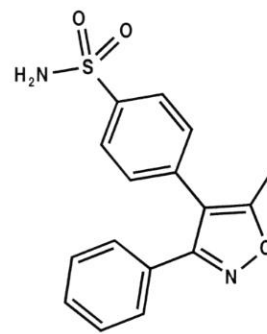
Celecoxib (Celebrex®)



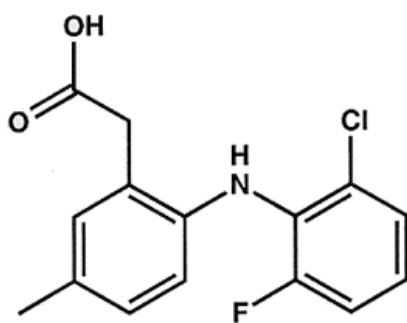
Etoricoxib (Arcoxia®)



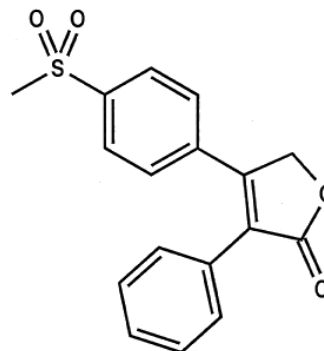
Parecoxib (Dynastat® Injektion)



Valdecoxib, Marktrücknahme wg. erhöhtem kard.vask.Risiko + Hautreaktionen (anaphylaktische Reaktionen, Angiödeme, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)



Lumiracoxib (Prexige®)
Marktrücknahme wg. Lebertoxizität



Rofecoxib (Vioxx®):
Marktrücknahme wg. erhöhtem kard.vask.Risiko

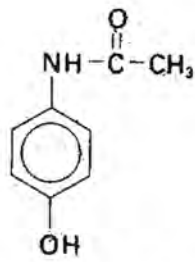
Risikopotential von Coxiben im Vgl. zu unselektiven NSAR

- ◆ Coxibe zeigen reduzierte gastrointestinale Aktivität, dennoch besteht weiterhin Gefahrenpotential bei Risikopatienten (KI bei Ulkus !)
- ◆ Unverändertes Risiko anderer NSAR-typischer UAW (Niere Leber, ZNS)
- ◆ Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Markrücknahme von Rofecoxib (Vioxx®), Valdecoxib). Vermutlicher Pathomechanismus: Verschiebung der TXA₂ /PGI₂-Balance zum TXA₂ → verstärkte Thrombozytenaggregation. Klasseneffekt der Coxibe ?

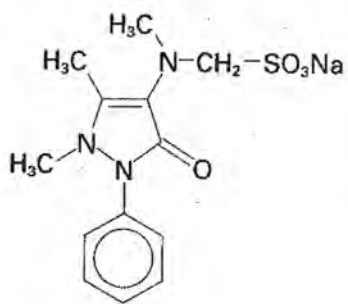
Daher Einschränkungen / Vorsichtsmaßnahmen:

- ◆ keine Anwendung bei kardiovaskulären Risikogruppen (KHK, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörungen u.a.). bei KHK + gastrointestinalen Risiko: klassische NSAR + niedrig dosiertes ASS + PPI
- ◆ Vorsicht bei Patienten über 65 Jahre (allg. erhöhtes kardiovaskuläres Risiko)
- ◆ zeitliche Begrenzung (nicht länger als in Studien untersucht anwenden. 3 – max. 6 Mon. Bisher keine Langzeitstudien ! CAVE: COX-2 KO Mäuse zeigen Fertilitätsstörungen, Fehlbildungen der Niere u.a.)

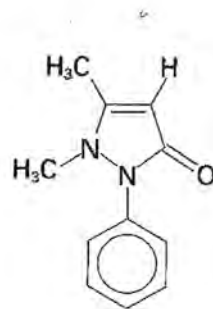
Nichtsaure antipyretische Analgetika



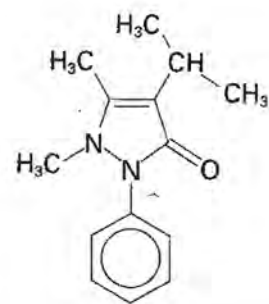
Paracetamol



Metamizol



Phenazon



Propyphenazon

Nichtsaure antipyretische Analgetika

Paracetamol (Anilinderivate)

Metamizol, Phenazon, Propyphenazon (Pyrazolonderivate)

- ◆ analgetisch, antipyretisch, praktisch **nicht** antiphlogistisch wirksam

Wirkungsmechanismus

- ◆ Unklar. Keine Hemmung d. peripheren PG-Synthese in therapeutischer Dosierung. Vermutung: Hemmung der PG-Synthese im **ZNS** und **RM**
- ◆ keine Anreicherung in bestimmten Körperregionen

Paracetamol

Indikation

- ◆ Schmerzen bei Erkältungen u. Infektionskrankheiten, Hals-, Zahn-, Nervenschmerzen, kleinere OP.
- ◆ Fieber
- ◆ Bei Kindern Analgetikum der Wahl

- ◆ gut verträglich; Intoxikation bei Erwachsenen bei > 8 g (Lebertoxizität)
- ◆ Nierenschädigung (interstitielle Nephritis) bei **jahrzehntelanger** Einnahme großer Dosen (*cave*: Paracetamol-haltige Kombinationspräparate).

Metamizol

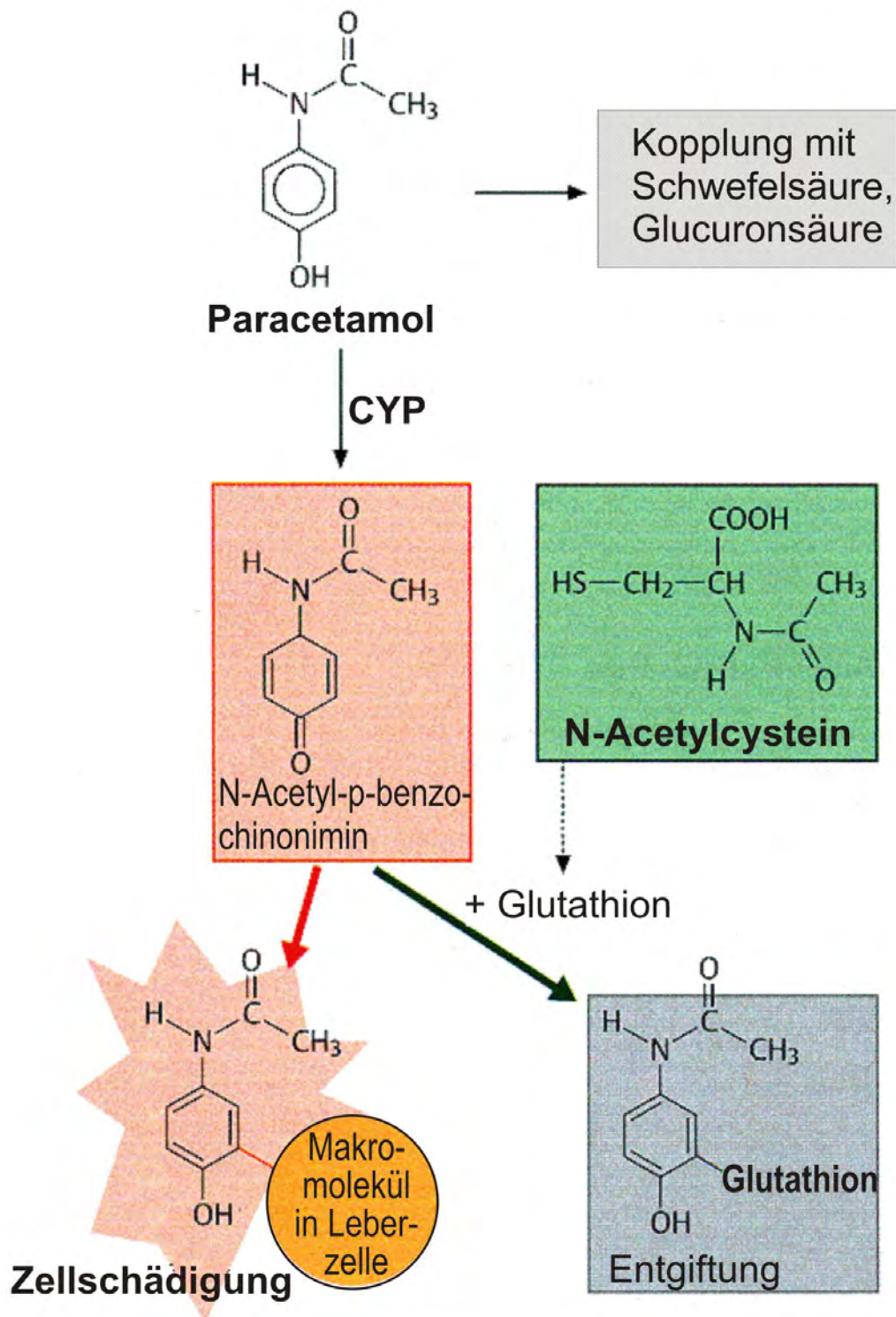
Indikation

- ◆ akute mittelstarke bis starke Schmerzen nach Verletzungen und OP
- ◆ Koliken (M. hat **spasmolytische** Komponente), Tumorschmerzen
- ◆ hohes Fieber

Nebenwirkungen

- ◆ Hautreaktionen (auch Lyell- und Stevens-Johnson-Syndrom)
 - ◆ Agranulozytose, Leukozytopenie, Thrombozytopenie
 - ◆ Blutdruckabfall bis Schock (bei i.v. Gabe hoher Dosen)
- strenge Indikationsstellung, Blutbildkontrolle bei längerer Anwendung
- langsame Injektion (1ml/min)

Metabolismus von Paracetamol



Analgetika-Kombinationen

Beispiele:

ASS / Paracetamol / Coffein

Paracetamol / Codeinphosphat / Coffein

Paracetamol / Propyphenazon / Ergotamintartrat

weitere Bestandteile: Vitamine, Sedativa u.a.

- ♦ **Coffein:** hat nachweislich **keinen** die analgetische Gesamtwirkung direkt verstärkenden Effekt. Wirkt stimmungshebend.
- ♦ Kombination von zentral und peripher wirksamen Analgetika soll Synergismus bewirken → klinisch bisher nicht belegbar
- ♦ insgesamt besteht **Gefahr** der **Abhängigkeitsentwicklung**

Mögliche Folgen des Analgetikum-Abusus

- ♦ Malgenulcera
- ♦ Urothel-Karzinome
- ♦ Psychische Störungen ("Analgetika-Syndrom")
- ♦ Analgetika-Nephropathie: chronische interstitielle Nephritis und Papillenspitzennekrose. In Deutschland 15 % aller chronischen Dialysepatienten (Schätzung etwa 5.000-30.000 Patienten)
Cave: Insbesondere bei Kombinationspräparaten mit Paracetamol

Pharmakotherapie rheumatischer Erkrankungen

Oberbegriff für Erkrankungen, die sich vor allem im Bereich der Gelenke und der sie umgebenden Weichteile manifestieren. Häufig Systemerkrankungen des Bindegewebes.

1. Entzündliche rheumatische Erkrankungen

z.B.

- ◆ (Akutes) Rheumatisches Fieber
- ◆ Rheumatoide Arthritis (1% der erwachsenen Bevölkerung)
- ◆ Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)
- ◆ Arthritis psoriatica
- ◆ Infektarthritiden (z.B. Lyme-Arthritis)
- ◆ Kollagenosen (Lupus erythematoses, Sklerodermie)
- ◆ Vaskulitiden

2. Degenerativ rheumatische Erkrankungen

z.B.

- ◆ Arthrosis deformans
- ◆ Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule

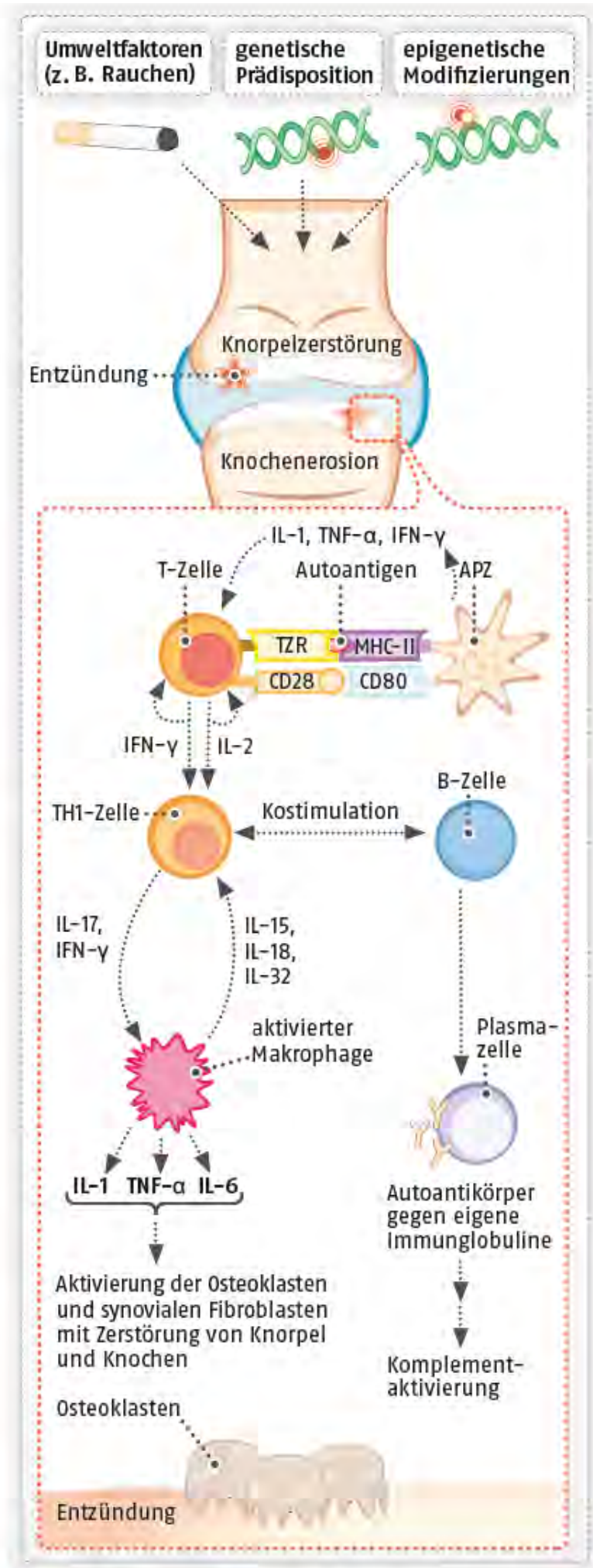
3. Extraartikuläre Rheumaformen

z.B.

- ◆ Muskelrheumatismus
- ◆ Bursitis







Vorstellungen zur Pathogenese der rheumatoiden Arthritis.

APZ Antigen-präsentierende Zelle, IFN- γ Interferon- γ , IL Interleukin, TNF- α Tumornekrosefaktor- α , TZR T-Zell-Rezeptor

Quelle: Mutschler , 11. Auflage

Pharmakotherapie rheumatischer Erkrankungen

1. Kausaltherapie: Beseitigung der Infektion beim akuten rheumatischen Fieber mit **Antibiotika**

2. Symptomatische Therapie: Unterdrückung der entzündlichen Reaktion: **Glucocorticoide, NSAID, Immunsuppressiva**

3. Langfristig wirkende Antirheumatika (LWAR, syn. SAARD = slow acting antirheumatic drugs, „Basistherapeutika“, „Remissionsinduktoren“)

Therapieziele

- ◆ Linderung von Schmerz und Entzündung
- ◆ Erhaltung der Gelenkbeweglichkeit
- ◆ Verhinderung von Gelenkdeformationen

Rheumatisches Fieber

- ◆ Befällt überwiegend Kinder und Jugendliche
- ◆ Primärinfektion mit β -hämolytischen Streptokokken der Gruppe A (häufig von Tonsillen ausgehend)
- ◆ Klinisches Bild 2-3 Wochen nach Primärinfektion:
Autoimmunreaktion nach Sensibilisierung gegen Membransubstanzen der Streptokokken

Zum Krankheitsbild zählen:

- ◆ akute Polyarthrit
 - ◆ Endo-, Myokarditis
 - ◆ Erytheme
 - ◆ Chorea minor
-
- ◆ 95 % d. Fälle klingen innerhalb von 3-6 Monaten spontan ab
 - ◆ **cave:** Hohe Rezidivrate u. Gefahr einer irreversiblen Schädigung d. Herzens

Pharmakotherapie des akuten rheumatischen Fiebers

1. Antibakterielle Therapie während der akuten Phase

- ◆ **Phenoxymethylpenicillin** (Pen V) oral

Oder

- ◆ **Penicillin G** i.v.

Für 10 d

Bei Penicillin-Allergie: **Makrolide** (z.B. Erythromycin)

2. Antibakterielle Rezidivprophylaxe nach rheumatischem Fieber

Cave: Mit jedem Rezidiv steigt Risiko eines Herzklappenfehlers !

- ◆ Depotpenicillin (z.B. **Benzathin-Penicillin G** alle 4 W i.m.).

Therapiedauer: mindestens 5 – 10 Jahre.

Antiphlogistische Therapie

3. Glucocorticoide: immer indiziert bei schweren Verläufen mit Herzbeteiligung (bei Erwachsenen etwa 50 % der Fälle); bei Kindern grundsätzlich, da > 80 % der Fälle mit Herzbeteiligung

Standardtherapie

Prednisolon, initial 60-100 mg/d oral (bei Kindern 1-2 mg/kg/d) oder eine entsprechende Äquivalenzdosis eines anderen Glucocorticoids im Gegensatz zur Therapie chronischer Erkrankung möglichst konstanter Plasmaspiegel wünschenswert (3-4 x tägliche Applikation)

→vollständige Suppression der endogenen Cortisol-Sekretion (ca. 25 mg/24h)

Therapiedauer: mindestens 6 W

Beendigung der Hoch-Dosis-Therapie

schrittweise Dosisreduktion: Reduktion um 5 mg Prednisolon jeden 3.Tag, später um 2.5 mg jeden 3.Tag. Ab 5 mg Prednisolon (≈ Äquivalent der endogenen Cortisolproduktion) sehr vorsichtige Reduktion. Hemmung des CRH→ACTH→Cortisol-Regelkreises um so nachhaltiger, je länger exogene Glucocorticoid-Gabe andauerte.

Alternative bei fehlender Herzbeteiligung: hohe Dosen eines NSAID: z.B. **ASS, Indometacin**

Therapie chronisch-rheumatischer Erkrankungen

1. NSAID

Auswahlkriterien

1. Eliminationshalbwertszeiten

Kurz (bis 4h): ASS, Diclofenac, Indometacin, Ibuprofen: z.B. bei temporären Schmerzen (morgendliche Gelenksteife)

Mittellang (4-20h): Naproxen

Lang (>20h): Piroxicam, Tenoxicam: bei auch nachts persistierenden Schmerzen (z.B. M. Bechterew)

2. Spezifität für COX-2

COX-2 spezifische Substanzen: **Celecoxib, Parecoxib, Etoricoxib**

Arylessigsäure-Derivate (Diclofenac, Indometacin)

UW

- ◆ Gastro-intestinale Störungen (10-20%), < 1‰ davon lebensbedrohlich
- ◆ ZNS-Wirkungen (bes. Indometacin): Schwindel, Kopfschmerz

Arylpropionsäure-Derivate (Ibuprofen, Naproxen)

Oxicame (Piroxicam)

- ◆ lange HWZ: günstig zur Verminderung des **nächtlichen Rückenschmerzes**, aber auch erhöhte **Kumulationsgefahr** und Tendenz zur Bildung von **Magen-Darm-Ulzera**

Phenylbutazon

Strenge Indikation: Therapie von akuten Schüben des **M. Bechterew** und beim **akuten Gichtanfall**

- ◆ Eliminationshalbwertszeit: 70 -140 h
- ◆ viele Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen

UW

- ◆ toxische Knochenmarksdepression mit Granulozytopenie, Thrombozytopenie und Agranulozytose
- ◆ Ulcusaktivierung mit Blutungs- und Perforationsgefahr
- ◆ Natrium- und Wasserretention (→ Hypervolämie)

2. Glucocorticoide

- ◆ Indikation: chronische Polyarthrit, Kollagenosen, Vaskulitiden
- ◆ Dosierung so niedrig wie möglich
- ◆ Langfristige Gabe nur in Ausnahmefällen
- ◆ Anwendung bei degenerativen Gelenkerkrankungen umstritten

Kombination: Glucocorticoide + NSAID

- ◆ individuell festlegen, keine fixen Kombinationen
- ◆ **Ziel:** Reduktion der Glucocorticoid- und NSAID-Dosis. Zeitlich versetzte Gabe: z.B. Glucocorticoid morgens, NSAID: abends

Lokale Anwendung von Glucocorticoiden

- ◆ intraartikuläre Anwendung: z.B. Hydrocortison oder Prednisolon als Kristallsuspension.
- ◆ bei hoher Dosierung systemische Wirkung möglich
- ◆ Gefahr der Gelenkinfektion (lokale Abwehrschwäche)
- ◆ lokale Schädigungen (Osteoporose, Knorpelzerstörung)

Basistherapeutika: LWAR, DMARD (**D**isease-**M**odifying **A**nti**R**heumatic **D**rugs)

- ◆ Indikation: gesicherte chronisch-entzündliche Rheumaformen, insbes. chronische Polyarthrit
- ◆ Verzögerung der Krankheitsprogression
- ◆ frühzeitiger Therapiebeginn sinnvoll. Besonders bei Frühindikatoren für ungünstigen Krankheitsverlauf z.B. **früher Beginn bei Frauen, frühe Gelenkserosionen, positiver Rheumafaktor, starke serologische Entzündungserscheinungen, positives HLA-DR₄**
- ◆ sehr heterogene Gruppe: Methotrexat, Chloroquin, Sulfasalazin, D-Penicillamin, Azathioprin, Cyclosporin, Leflunomid, (Goldpräparate), biologische DMARD (bDMARD)

Methotrexat (MTX)

- ◆ Folsäureantagonist, Hemmung der DHFR
- ◆ Gesicherte chronische Polyarthrit, auch als Initialtherapie, Psoriasis-Arthritis. **1. Wahl**
- ◆ schneller Wirkungseintritt (2-4 W)
- ◆ gut steuerbar
- ◆ einmal wöchentliche Gabe (**7.5** - 25 mg oral), Beibehalten über 6 Mon.
- ◆ danach: bei stabiler klinischer und serologischer Entzündungssituation schrittweise Dosisanpassung alle 3 Monate um 2.5 mg nach unten
- ◆ Kombination mit Glucocorticoiden sinnvoll (vor allem in Initialphase)
- ◆ i.A. gut verträglich, rel. selten Therapieabbruch.

UW

- ◆ Blutbildveränderungen (→ regelmäßige Kontrolle)

- ◆ Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen (→ Metoclopramid-Gabe)
- ◆ Teratogenität (bei Frauen nur in Komb. mit Kontrazeption !)

Chloroquin und Hydroxychloroquin

Chronische Polyarthritis; milde Verlaufsformen des Lupus erythematodes (Remissionserhaltung).

- ◆ Wirkungseintritt nach 3- 6 Monaten, Wirkungsmechanismus unklar
- ◆ bei 70 % der Patienten partielle Besserung
- ◆ relativ gut verträglich
- ◆ Kombination mit wirksameren DMARD (z.B. Methotrexat) möglich

UW

- ◆ dosisabhängig: reversible Hornhauttrübung, selten: irreversible Retinopathie (Frühsymptom: Ausfall des Rotsehens)
- regelmäßige augenärztliche Kontrolle

Sulfasalazin

- ◆ Chronische Polyarthritis mit mäßiger systemischer Entzündungsaktivität (siehe auch M. Crohn, C. ulcerosa)
- ◆ Wirkungseintritt nach 2-3 Monaten
- ◆ Kombination mit wirksameren DMARD (z.B. Methotrexat) möglich

D-Penicillamin

Mittel der **zweiten Wahl**, da sehr viele UW (insbes. Nierenschädigung)
Wirkungsbeginn nach 3-6 Monaten

Azathioprin, Ciclosporin, bei chronischer Polyarthritis u.a. rheumatischen Erkrankungen, wenn andere Basistherapeutika unwirksam oder nicht anwendbar sind. Spezielle Indikationen.

Hochaktive Fälle, insbesondere bei hohem Glucocorticoidbedarf.

Leflunomid

- ◆ Hemmung der Proliferation aktivierter Lymphozyten und der T-Zell abhängigen Autoantikörperbildung in B-Lymphozyten
- ◆ Wirkungseintritt nach 4-6 Wochen
- ◆ Indikation: RA, Psoriasis-Arthritis

Wirkungsmechanismus:

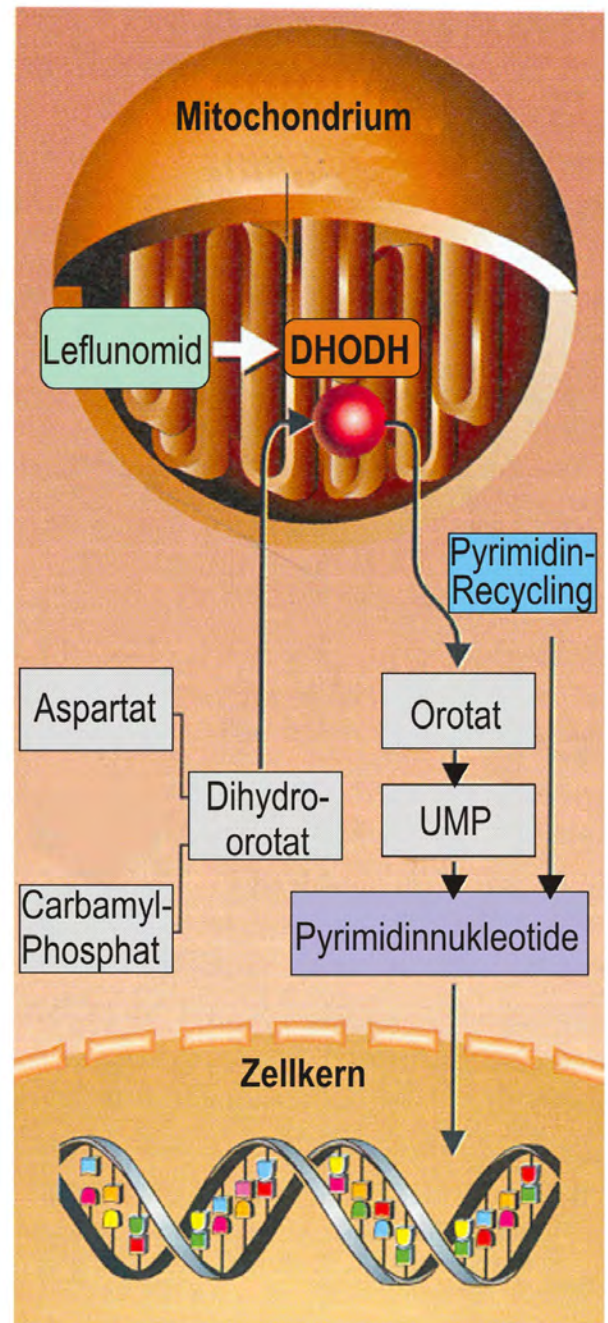
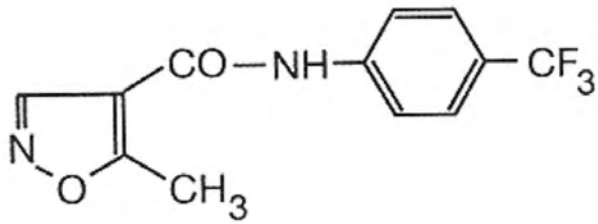
- ◆ Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase und damit der De-Novo Pyrimidinsynthese
- ◆ weitere Mechanismen postuliert

Organische Gold-Verbindungen

Auranofin (29 % Gold, oral); Natriumaurothiomalat (46 % Gold-Gehalt i.m.)

- ◆ Wirkung tritt nach 4-6 Monaten ein, unbekannter Mechanismus
- ◆ weitgehend obsolet

Wirkungsmechanismus von Leflunomid



Biologische DMARD (bDMARD)

Monoklonale Antikörper zur Behandlung allergischer und (Auto) Immunerkrankungen (Auswahl)

Name	Target	Indikation
Adalimumab	TNF- α	RA, AS, PsA, Psoriasis, M.Crohn, CU
Infliximab	TNF- α	RA, AS, PsA, Psoriasis, M.Crohn, CU
Alemtuzumab	CD52	MS
Ocrelizumab	CD20	MS
Basiliximab	CD25 (IL-2R)	Nierentransplantation
Secukinumab	IL-17A	Psoriasis
Brodalumab	IL-17R	Psoriasis
Guselkumab	IL-23	Psoriasis
Dupilumab	IL-4/13-R	Neurodermitis
Ustekinumab	IL-12/23	Psoriasis, PsA
Tocilizumab	IL-6R	RA
Mepolizumab	IL-5	Eosinophiles Asthma
Benralizumab	IL-5R	Eosinophiles Asthma
Omalizumab	IgE	Allergisches Asthma
Tezepelumab	TSLP (epitheliales Zytokin)	Add-on Erhaltungstherapie von schwerem Asthma
Natalizumab	α 4-Integrin	MS
Vedolizumab	α 4 β 7-Integrin	M.Crohn, CU

RA, Rheumatoide Arthritis. AS, Ankylosierende Spondylitis. MS, Multiple Sklerose.
PA, Psoriasis Arthritis. CU, Colitis ulcerosa.

TNF- α -Rezeptor-Fusionsprotein: Etanercept

- ◆ aktive rheumatoide Arthritis beim Erwachsenen
- ◆ juvenile chronische Arthritis bei Kindern im Alter von 4 - 17 Jahren
- ◆ Gabe: 2 x wöchentlich s.c.

Antikörper gegen TNF- α : Infliximab (i.v. alle 8 W), **Adalimumab** (s.c. jede 2. W)

NW

- Haut,- Infusionsreaktionen
- erhöhte Infektgefahr (u.a. Reaktivierung von Tuberkulose)
- vermehrtes Auftreten von Malignomen (?)

Humaner IL-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra): Anakinra (s.c. 1x d)

- ◆ bisher nur in Kombination mit Methothrexat zugelassen
- ◆ NW: Hautreaktion, Kopfschmerzen

Immunmodulatoren

<u>Crovalimab (Piasky® / 2024)</u> <u>Danicopan (Voydeya® / 2024)</u> <u>Efbemalenograstim alfa (Ryzneuta® / 2024)</u> <u>Etrasimod (Velsipity® / 2024)</u> <u>Iptacopan (Fabhalta® / 2024)</u> <u>Rozanolixizumab (Rystiggo® / 2024)</u> <u>Ublituximab (Briumvi® / 2024)</u> <u>Zilucoplan (Zilbrysq® / 2024)</u> <u>Deucravacitinib (Sotyktu® / 2023)</u> <u>Lebrikizumab (Ebglyss® / 2023)</u> <u>Mirikizumab (Omvoh® / 2023)</u> <u>Ritlecitinib (Litfulo™ / 2023)</u> <u>Spesolimab (Spevigo® / 2023)</u> <u>Sutimlimab (Enjaymo® / 2023)</u> <u>Voclosporin (Lupkynis® / 2023)</u> <u>Anifrolumab (Saphnelo® / 2022)</u> <u>Avacopan (Tavneos® / 2022)</u> <u>Diroximelfumarat (Vumerity™ / 2022)</u> <u>Efgartigimod alfa (Vyvgart® / 2022)</u> <u>Inebilizumab (Uplizna® / 2022)</u> <u>Pegcetacoplan (Aspaveli® / 2022)</u> <u>Bimekizumab (Bimzelx® / 2021)</u> <u>Imlifidase (Idefirix® / 2021)</u> <u>Ofatumumab (Kesimpta® / 2021)</u> <u>Ponesimod (Ponvory® / 2021)</u> <u>Satralizumab (Enspryng® / 2021)</u> <u>Tralokinumab (Adtralza® / 2021)</u> <u>Ozanimod (Zeposia® / 2020)</u> <u>Siponimod (Mayzent® / 2020)</u> <u>Ravulizumab (Ultomiris® / 2019)</u> <u>Risankizumab (Skyrizi® / 2019)</u> <u>Ropeginterferon (Besremi® / 2019)</u> <u>Ocrelizumab (Ocrevus® / 2018)</u> <u>Tildrakizumab (Ilumetri® / 2018)</u> <u>Baricitinib (Olumiant® / 2017)</u> <u>Brodalumab (Kyntheum® / 2017)</u> <u>Dupilumab (Dupixent® / 2017)</u>	<u>Guselkumab (Tremfya® / 2017)</u> <u>Sarilumab (Kevzara® / 2017)</u> <u>Ixekizumab (Taltz® / 2017)</u> <u>Daclizumab (Zinbryta® / 2016)</u> <u>Apremilast (Otezla® / 2015)</u> <u>Secukinumab (Cosentyx® / 2015)</u> <u>Abatacept (Orencia® / 2007)</u> <u>Alemtuzumab (Lemtrada® / 2013)</u> <u>Dimethylfumarat (Tecfidera® / 2014)</u> <u>Peginterferon-β-1a (Plegridy® / 2014)</u> <u>Vedolizumab (Entyvio® / 2014)</u> <u>Lipegfilgrastim (Lonquex / 2013)</u> <u>Teriflunomid (Aubagio® / 2013)</u> <u>Ipilimumab (Yervoy® / 2011)</u> <u>Belatacept (Nulojix™ / 2011)</u> <u>Belimumab (Benlysta® / 2011)</u> <u>Fingolimod (Gilenya® / 2011)</u> <u>Pirfenidon (Esbriet® / 2011)</u> <u>Histamindihydrochlorid (Ceplene® / 2010)</u> <u>Canakinumab (Ilaris® / 2009)</u> <u>Golimumab (Simponi® / 2009)</u> <u>Eculizumab (Soliris® / 2007)</u> <u>Natalizumab (Tysabri® / 2006)</u> <u>Everolimus (Certican® / 2004)</u> <u>Pegfilgrastim (Neulasta® / 2003)</u> <u>Adalimumab (Humira® / 2003)</u> <u>Pegyliertes Interferon alfa-2α (Pegasys® / 2002)</u> <u>Anakinra (Kineret® / 2002)</u> <u>Glatirameracetat (Copaxone® / 2001)</u> <u>Sirolimus (Rapamune® / 2001)</u> <u>Pegyliertes Interferon alfa-2b (Pegintron® / 2000)</u> <u>BDaclizumab (Zenapax® / 1999)</u> <u>Infliximab (Remicade® / 1999)</u> <u>Palivizumab (Synagis® / 1999)</u> <u>Interferon alfacon-1 (Inferax® / 1999)</u> <u>Basiliximab (Simulect® / 1998)</u> <u>Interferon beta-1a (Avonex® / 1997)</u>
--	--

„Rheumasalben“

Entzündungshemmende Substanzen

NSAIDs: z.B. Ibuprofen, Diclofenac. Kutane Bioverfügbarkeit abhängig von Substanz und Zubereitung (Durchschnitt: ca. 10 %)
eventuell höheres Risiko allergischer Komplikationen als bei peroraler Gabe

Glucocorticoide: z.B. Dexamethason

Probleme bei langandauernder Anwendung:

- ◆ Corticoid-Atrophie der Haut
- ◆ Erhöhte Infektanfälligkeit

Substanzen, die lokale Hyperämisierung der Haut bewirken

- ◆ Heparin
- ◆ Gefäßerweiternd wirkende Stoffe: **Salicyl- Nicotinsäureester**
- ◆ Ätherische Öle: Campher, Menthol

Degenerative Gelenkerkrankungen

- ◆ überwiegend nicht - entzündliche Prozesse → Gabe von Antiphlogistika umstritten
- ◆ eventl. Gabe nicht-antiphlogistischer Analgetika (z.B. Paracetamol)
- ◆ Bisher keine Kausaltherapie ! Wirkungsnachweis von sog. Chondroprotektiva bisher nicht erbracht.

Asthma bronchiale

chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege mit bronchialer Hyperreaktivität und variabler Atemwegsobstruktion

Symptome

- ◆ Husten
- ◆ anfallsartige Atemnot vor allem mit erschwerter Expiration, insbesondere nachts und am frühen Morgen
- ◆ Produktion eines viskösen Bronchialschleimes (Dyskrinie)

Exogen-allergisches Asthma: ausgelöst durch inhalierte Allergene (Typ I-Reaktion, Sofort-Typ)

Endogenes Asthma: ohne erkennbare kausale Faktoren

Belastungsasthma: ausgelöst durch körperliche Belastungen

Iatrogenes Asthma: z.B. NSAID, β -Blocker

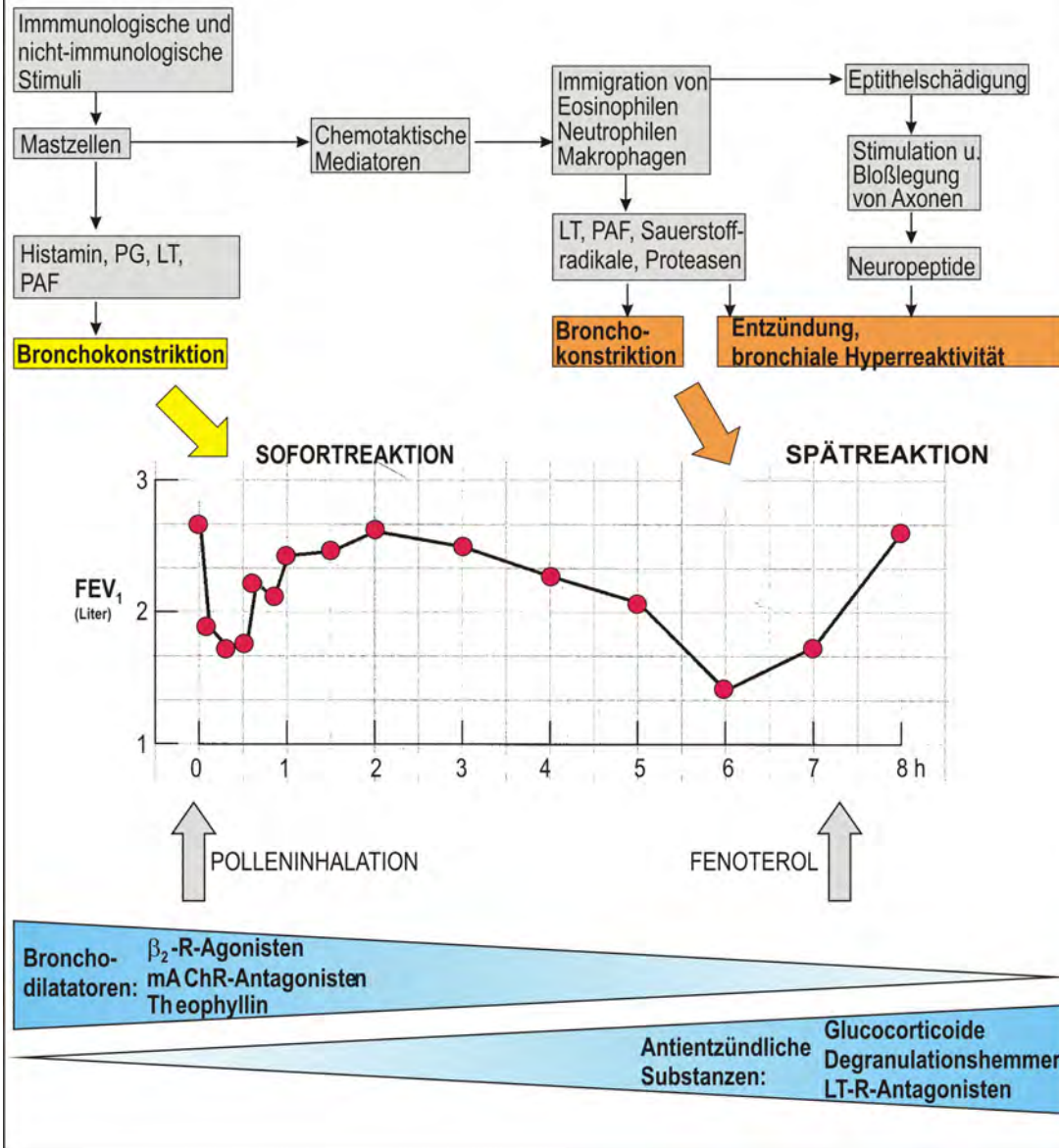
Spirometrische Parameter

- ◆ Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV_1)
- ◆ Maximale expiratorische Atemstromstärke (Peak (expiratory) flow=P(E)F)

Therapieprinzipien

1. Ausschaltung auslösender Noxen: Allergenkarenz, Rauchen, Infektbekämpfung, Psychosomatische Komponenten, **Pharmaka**
2. Hyposensibilisierung
3. Entzündungshemmung und Bronchospasmolyse

Pathophysiologische und therapeutische Prinzipien beim Asthma



1. β_2 -Adrenozeptor-Agonisten

Kurzwirkenden Substanzen: Terbutalin, Fenoterol und Salbutamol

- ♦ Rascher Wirkungseintritt, Wirkdauer 4-6 h
- ♦ **Inhalative** Gabe zur bedarfsorientierten Behandlung einer akuten Bronchialobstruktion.

Langwirkende Substanzen: Formoterol, Salmeterol

- ♦ Wirkungsverlängerung (ca. 12 h) durch erhöhte Lipophilie (Anreicherung in Zellmembran: Formoterol, Salmeterol) oder prodrug-Prinzip: (Bambuterol, Vorstufe von Terbutalin)
- ♦ **Perorale** oder **inhalative** Gabe, Basismedikation bei schwerem Asthma

Wirkungen

1. Bronchospasmolyse **unabhängig** von Genese des Spasmus
2. Förderung der Tätigkeit des Flimmerepithels
3. Hemmung der Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen

Unerwünschte Wirkung

1. systemische Wirkungen (bei Inhalation gelangen max. 30 % ins Bronchialsystem!!): Tremor, Tachykardie, Hyperglykämie

2. mAChR-Antagonisten

Ipratropium, p.inhal.

- ♦ Hemmung der vagusvermittelten Reflexbronchokonstriktion nicht aber der durch Mediatoren ausgelösten Reaktion
- ♦ Indikation: chronisch obstruktive Bronchitis
- ♦ Wirkdauer: 4-6 h. Häufig kombiniert mit β_2 -Agonisten
- ♦ geringe Nebenwirkungen (Mundtrockenheit)
- ♦ wird wegen hoher Polarität (quartäres Amin) nicht oral resorbiert

Bronchodilatoren

3. Theophyllin

Wirkungen

- ◆ Bronchospasmolyse

[◆ Hemmung der Mediatorenfreisetzung aus Mastzellen]

Wirkungsmechanismus:

- ◆ nicht geklärt
- ◆ Hemmung von cAMP- und/oder cGMP-Phosphodiesterasen
→ cAMP ↑, cGMP ↑
- ◆ Blockade von Adenosin (A₁-)-Rezeptor (G_i gekoppelt an Adenylatcyclase).

Applikation

i.v. oder orale Gabe einer Lösung bei akuten Asthmaanfällen

prophylaktisch in retardierter Form

sehr geringe therapeutische Breite (therapeutischer Plasmaspiegel: 5-15 µg/ml, mit Nebenwirkungen muß schon ab 15-20 µg/ml gerechnet werden!)

Nebenwirkungen

Herz: Tachykardie, Arrhythmien

ZNS: Erregtheit, Schlafstörungen (Psychostimulans!)

Magen: Übelkeit, Erbrechen

Antientzündliche Substanzen

1. Glucocorticoide

Hemmung der allergischen Spätreaktion durch

- ◆ Verminderte Bildung von Zytokinen, Prostaglandinen und Leukotrienen
- ◆ Verminderte Aktivierung von inflammatorischen Zellen

Wichtigste Basistherapie beim Asthma bronchiale aller Schweregrade außer sporadischem Asthma

Beclometason, Budesonid, Fluticason, Flunisolid, per inhalationem.

- ◆ Rascher Abbau in Leber verhindert systemische Wirkung weitgehend
- ◆ Lokale Nebenwirkungen: bei 5 % d. Patienten Candidabesiedlung im Mund-Rachen-Bereich und/oder Heiserkeit (dosisabhängig). Prophylaxe durch Mundspülen nach d. Inhalation und richtige Inhalationstechnik

Ciclesonid: „on-site activation“ in Lungenepithel

Cave: p.o. Gabe nur wenn Inhalation nicht mehr erfolgreich ist

2. Hemmstoffe der Mediatorenfreisetzung

Cromoglicinsäure, Nedocromil

- ◆ Inhalativ zur Anfallsprophylaxe bei leichtem Asthma
- ◆ Wirkungsbeurteilung erst nach 4 - 6 wöchiger Behandlung möglich

Cave: **keine** bronchospasmolytische Wirkung (nicht bei Atemnot indiziert !)

Antileukotriene

Cyst-LT-Rezeptor-Antagonisten: Montelukast, Zafirlukast

- ◆ Hemmung der Wirkung von LTC₄-E₄ auf glatte Muskelfasern, Endothelien und Schleimdrüsen
- ◆ Gabe p.o.; gut verträglich
- ◆ kombinierbar mit anderen Antiasthmatica: Reduktion der benötigten Glucocorticoid- und Beta-2-Sympathomimetikum-Dosis
- ◆ Indiziert bei Asthma d. Schweregrades 2-3, wenn Patient trotz Gabe von Glucocorticoid/Beta-2-Sympathomimetikum symptomatisch bleibt

5-Lipoxygenasehemmstoffe: Zileuton

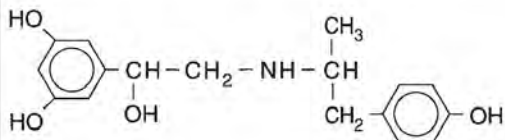
- ◆ Hemmung der LT-Bildung
- Inhibition der LTC₄-D₄-Wirkung wie Montelukast
- zusätzlich Hemmung der LTB₄-Wirkung (Chemotaxin)

PDE-Inhibitoren (hpts. COPD)

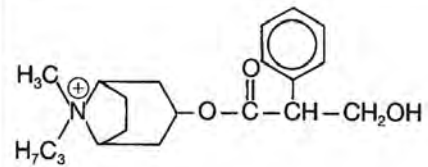
Roflumilast (PDE-IV Inhibitor): antiinflammatorische Wirkung

Sildenafil: (PDE V Inhibitor): COPD mit sekundärer pulmonaler Hypertonie

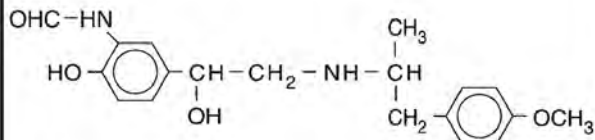
Substanzen zur Behandlung des Asthma Bronchiale



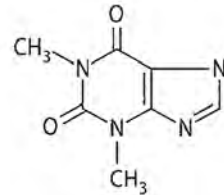
Fenoterol



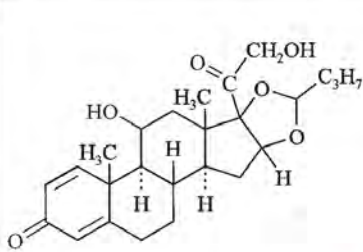
Ipratropium



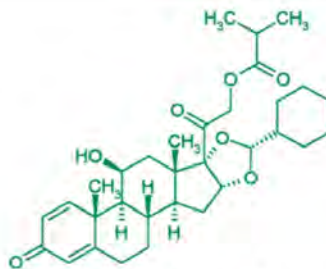
Formoterol



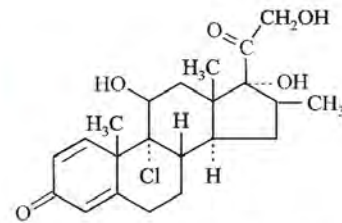
Theophyllin



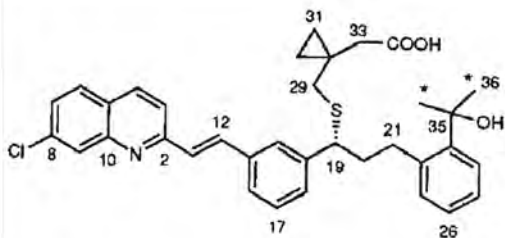
Budesonid



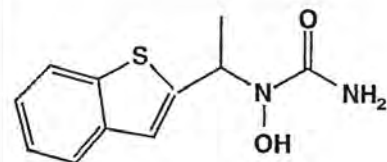
Ciclesonid



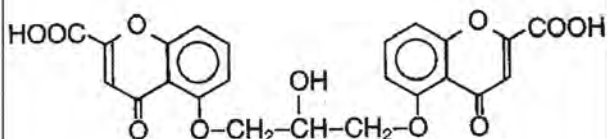
Beclometason



Montelukast



Zileuton



Cromoglicinsäure

Stufenschema der medikamentösen Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen

Ziel ist die Asthmakontrolle (=kontrolliertes Asthma)
das heißt:

- ≤ 2x Symptome /W
- ≤ 2x Verwendung einer Bedarfsmedikation /W
- Keine Symptome bei Nacht
- Keine Einschränkung alltäglicher Aktivitäten
- Normale Lungenfunktion (FEV₁, PF)

Therapieintensivierung, wenn nötig

Therapiereduktion, wenn möglich

Medikamentöses Stufenschema ERWACHSENE					
Langzeittherapie					Stufe 5
					– ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA*
					– Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und
					– Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)-Antikörper
	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	
		– ICS niedrigdosiert	– ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mitteldosiert	– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA*	
Alternativen in begründeten Fällen:					
	– ICS niedrigdosiert	– LTRA	– ICS niedrigdosiert + LAMA* oder – ICS niedrigdosiert + LTRA	– ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder – ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA*	– OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	– SABA		– SABA oder – Fixkombination aus ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt		
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten					
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)					
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie).					
* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2018)					
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, IL-5: Interleukin 5, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika					

Behandlung des Status asthmaticus

= anhaltend schwere Atemwegsobstruktion, lebensbedrohlich

- O₂ (2-4l/min) per Nasensonde
- 2-4 Hübe eines SABA (in Intervallen von 10-15')
- Glucocorticoid i.v. (z.B. 50 -100 mg Prednisolon in 4-6h Abständen)
- Ipratropiumbromid (p.inhal.)

Bei unzureichendem Ansprechen Einweisung ins Krankenhaus:

- Parenterale Gabe eines β_2 -Sympathomimikums (z.B. Terbutalin s.c.)
- Theophyllin i.v.

Asthma und Schwangerschaft

- ◆ topische Anwendung von Glucocorticoiden, Cromoglicinsäure (strenge Indikationsstellung im 1. Trimenon) und β_2 - Sympathomimetika sind unbedenklich
- ◆ Perinatal keine Gabe von β_2 - Sympathomimetika (Tokolyse !)
- ◆ Theophyllin und systemische Glucocorticoide nur bei klarer Indikationsstellung
- ◆ Teratogene Schäden sind nicht bekannt aber Gefährdung d. Gravidität durch ungenügende Asthmakontrolle !!

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronisch obstruktive Bronchitis)

- häufigste chronische Lungenerkrankung mit progredienter Atemwegsobstruktion.
Einteilung in 4 Schweregrade
- in Deutschland 4. häufigste Todesursache
- Ausschlussdiagnose (Asthma, Bronchial-CA, Linksherzinsuffizienz u.a.)
- Pathomechanismus unklar (Entzündung / sek. bakterielle Infektion durch H. influenzae, Pneumokokken u.a.)

So unterscheiden sich Asthma und COPD		
Merkmale	Asthma	COPD
Alter bei Erstdiagnose	Variabel, häufig: Kindheit, Jugend	Meist 6. Lebensdekade
Tabakrauchen	Kein direkter Kausalzusammenhang, Verschlechterung durch Tabakrauchen möglich	Direkter Kausalzusammenhang
Allergie / Atopie	Häufig	Selten
Hauptbeschwerden	Anfallsartig auftretende Atemnot (auch nachts)	Atemnot bei Belastung
Verlauf	Variabel, episodisch	Progredient
Obstruktion	Variabel	Persistierend
Reversibilität der Obstruktion	$\Delta FEV_1 \geq 15\%$	$\Delta FEV_1 < 15\%$
Bronchiale Hyperreaktivität	Regelhaft vorhanden	Möglich
Ansprechen auf Kortikosteroide in der Langzeittherapie	Regelhaft vorhanden	Gelegentlich
Quelle: Der Pneumologe 6, 2007, 439		Grafik: ÄRZTE+ZEITUNG

Pharmakotherapie

- **Muscarinrezeptor (M3)-Antagonisten** (Tiotropium-, Acclidiumbromid):
Monotherapie oder in Komb. mit β 2-Sympathomimetika.
- Theophyllin (schwere Formen der COPD)
- Glucocorticoide bei schweren Formen (individuelles Austesten erforderlich)
- Roflumilast (PDE4-Hemmer) bei schweren Formen
- antibiotische Therapie von Superinfektionen. Influenza/Pneumokokken Impfung
- Lungentransplantation

Analgetika

1. Antipyretische Analgetika

Unterdrückung der Erregung von Nozizeptoren und der Weiterleitung dieser Erregung durch Angriff in der Peripherie und im Rückenmark.

Antipyretische Wirkung

- NSAID

- nicht-antiphlogistisch wirksame antipyretische Analgetika

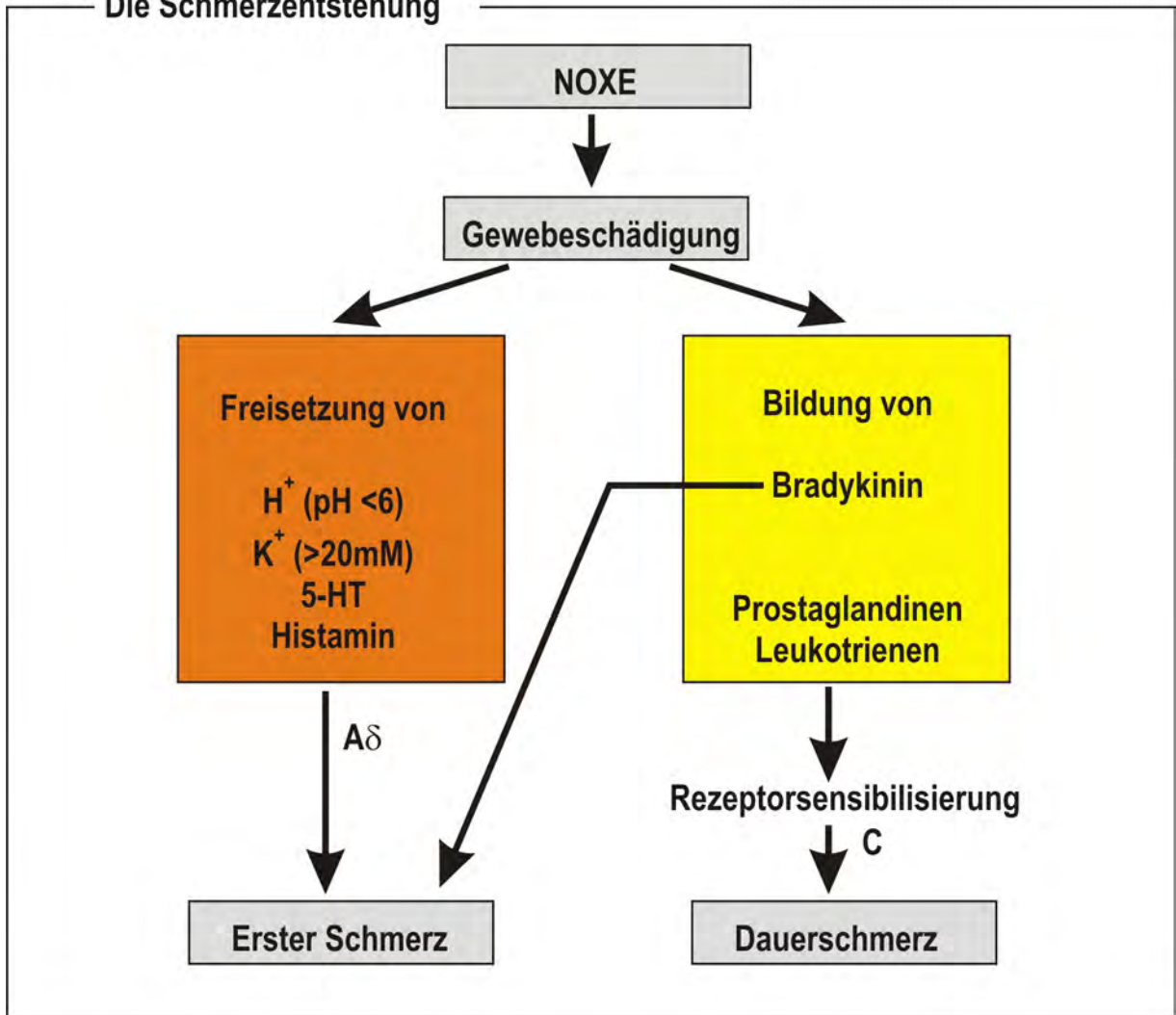
2. Hypnotische / Narkotische Analgetika

Beeinflussung der Schmerzverarbeitung durch Angriff im Gehirn und Rückenmark

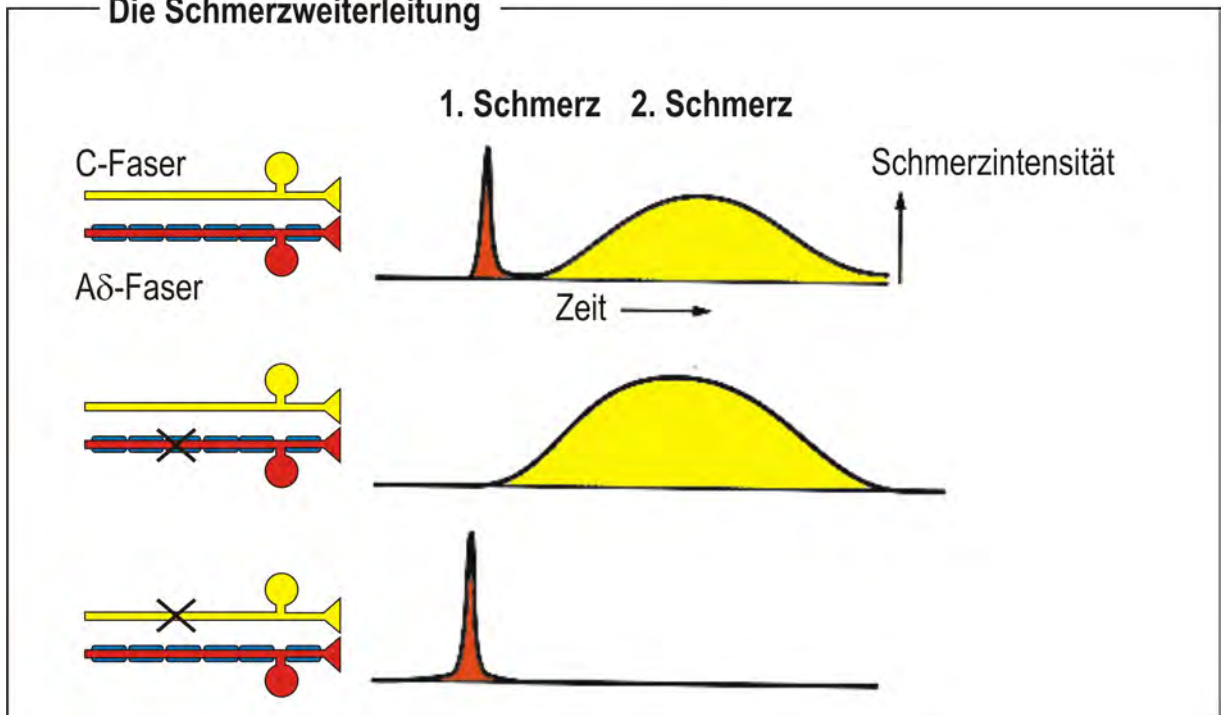
erzeugen außerdem: Sedation, Euphorie, Abhängigkeit

Opiate, Opioide

Die Schmerzentstehung



Die Schmerzweiterleitung



Schmerz: unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das i.d.R. durch eine Gewebeschädigung (allg. Noxe) ausgelöst wird

Nozizeption: Weiterleitung und zentrale Verarbeitung von Schmerzimpulsen

Schmerzqualitäten

1. Somatischer Schmerz

1.1. *Oberflächenschmerz*: Haut (z.B. Wunde, Nadelstich); biphasisch (1. + 2. Schmerz)

1.2. *Tiefenschmerz*: Muskel, Bindegewebe, Knochen, Gelenke (z.B. Muskelkrampf, Kopfschmerz)

2. Viszeraler Schmerz: Eingeweide (Ulcusschmerz, Koliken, Appendizitis Schmerz)

Zentrale Schmerzverarbeitung

- ◆ Rückenmark: Nozizeptive Reflexe
- ◆ Thalamus: Schmerzerkennung
- ◆ Cortex: Schmerzlokalisierung, Affektive Beurteilung d. Schmerzes

- ◆ Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem (ARAS): Alarmreaktion
- ◆ Limbisches System (Hippocampus): Affektive Beurteilung d. Schmerzes
- ◆ Hypothalamus: vegetative Schmerzreaktionen

Schmerzreaktionen

Vokalisation, Schutzreflexe

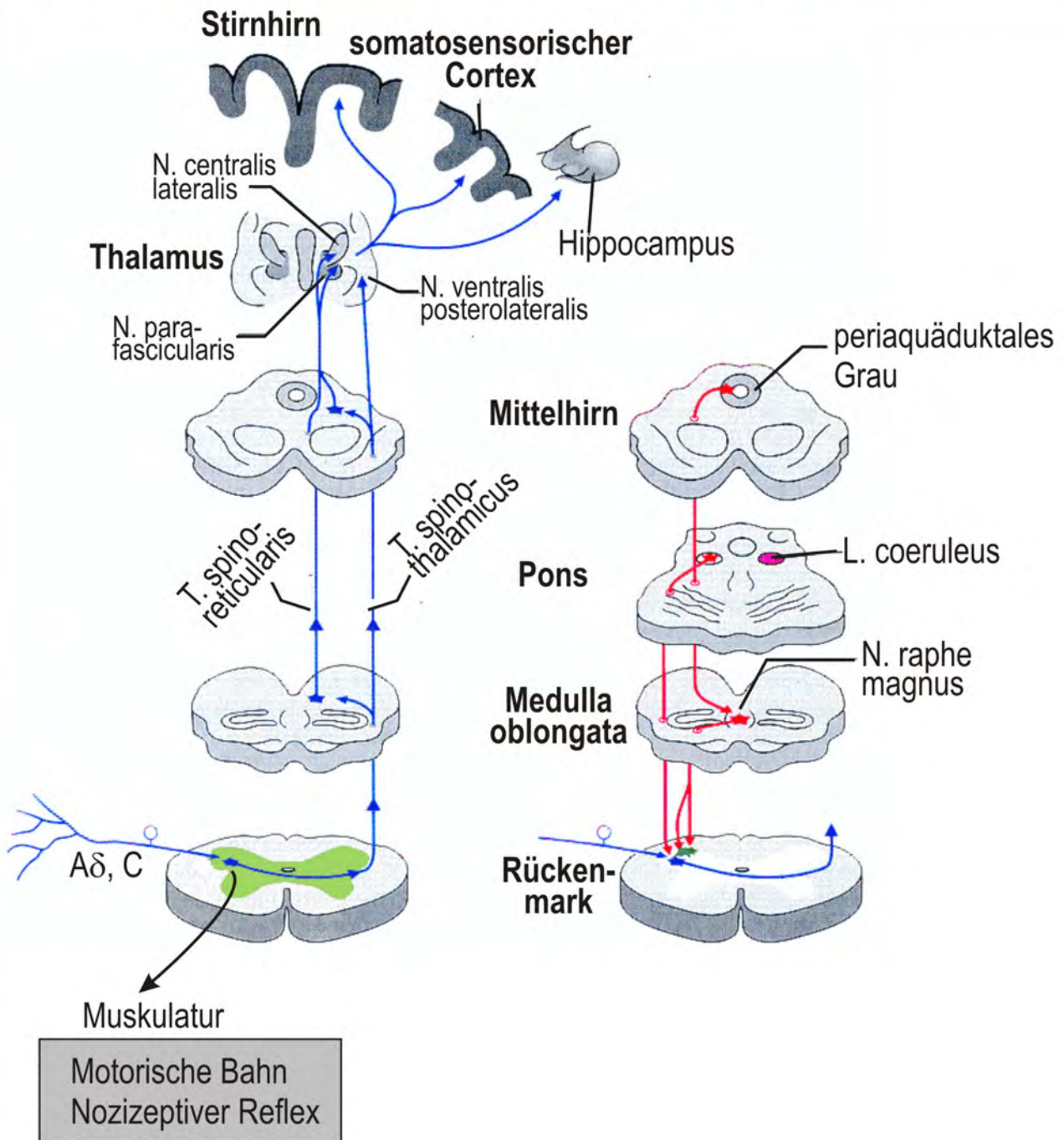
Aktivierung des Sympathicus, Ausschüttung von Adrenalin:

- ◆ Schweißsekretion
 - ◆ Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, Atmung, weite Pupille
- Extremsituationen: Kurzfristige Ausschaltung d. Schmerzempfindung durch starke Aktivierung des antinozizeptiven Systems

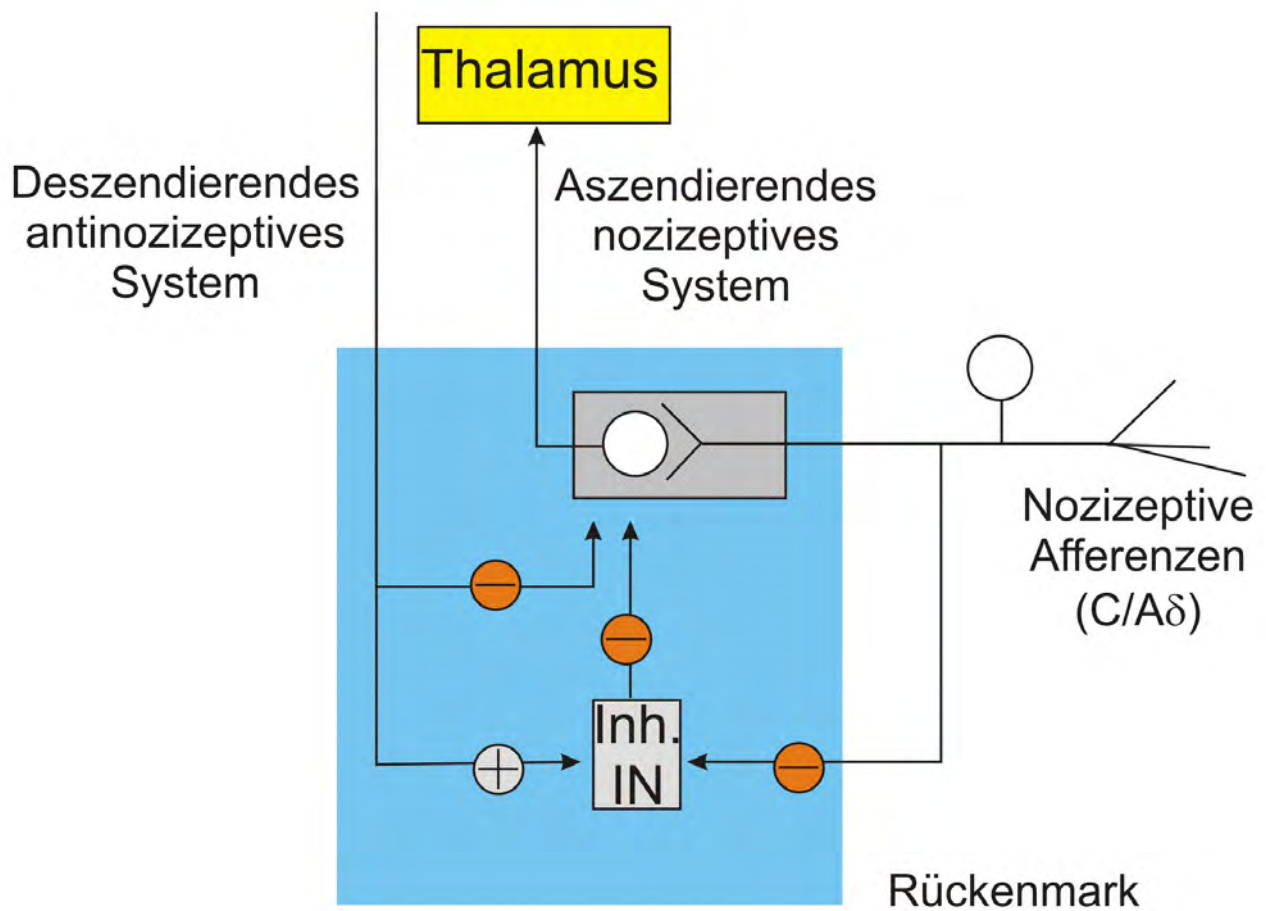
Das Nozizeptive System

Aufsteigende Bahnen: Nozizeption

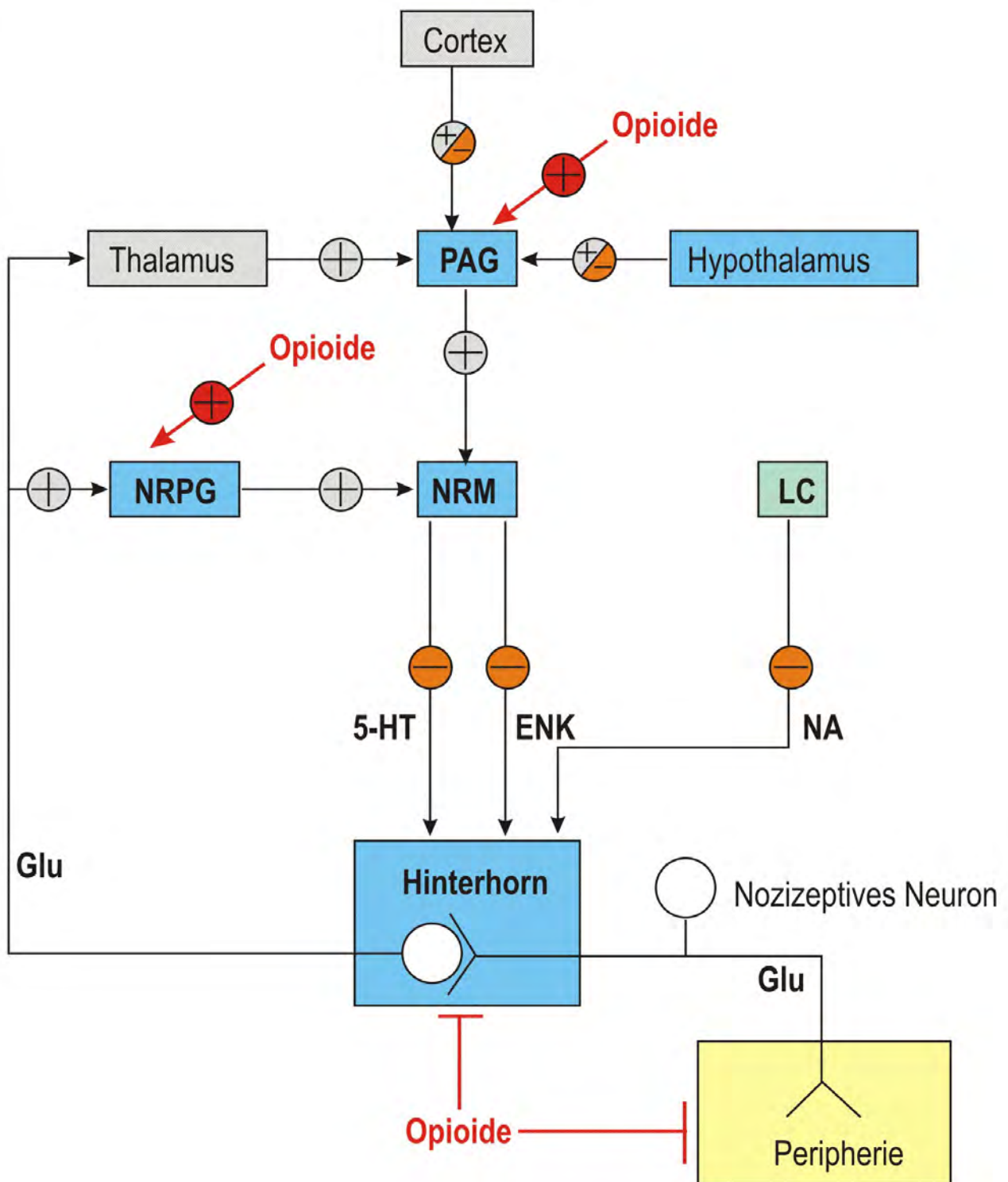
Absteigende Bahnen: Schmerzhemmung



Schmerzverarbeitung: Gate-Control-System



Das deszendierende antinozizeptive System



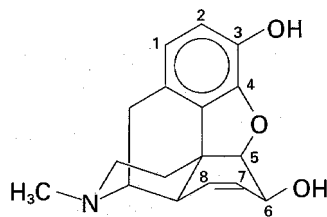


Opium

Der eingetrocknete Milchsaft des Schlafmohns (*P. somniferum*),
Alkaloidgemisch

<i>Alkaloid</i>	<i>% d. Trockengewichts</i>
Morphin	10.0
Codein	0.5
Papaverin	1.0

- ◆ Bekannt seit mindestens 3.000 v. Chr. (Sumerer)
- ◆ 1806 Sertürner, Isolierung des „schlafmachenden Prinzips“ aus Opium: Morphin (Morpheus, Gott der Träume)
- ◆ 1925 Strukturaufklärung von Morphin durch Robinson

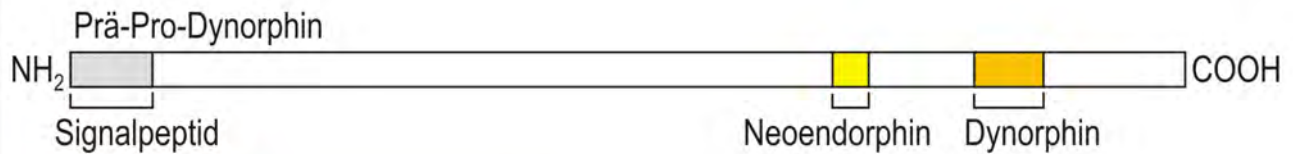
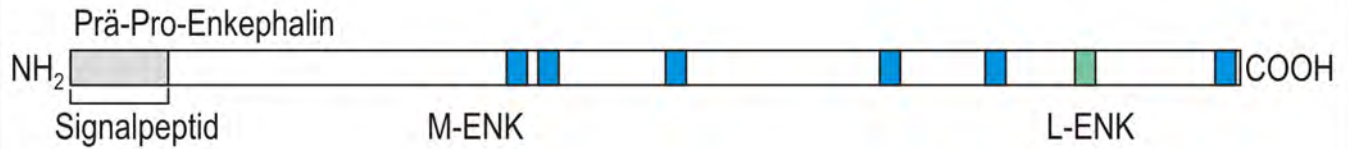
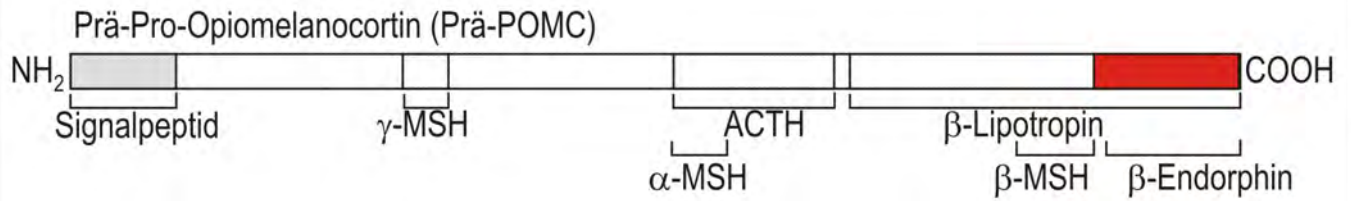


Morphin

Klassische Opiumwirkungen

- Analgesie
- Sedation
- Euphorie
- Dämpfung des Hustenzentrums
- Abhängigkeitsentwicklung
- Obstipation
- Atemdepression
- Übelkeit, Erbrechen

Opioide Peptide



β-Endorphin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys- + 22 Reste

Met-Enkephalin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

Leu-Enkephalin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Dynorphin A

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg- + 8 Reste

α-Neoendorphin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys

Endomorphin 1

Tyr-Pro-Trp-Phe

Opioid-Rezeptoren

μ (**M**orphin): MOR

κ (**K**etocyclazocin): KOR

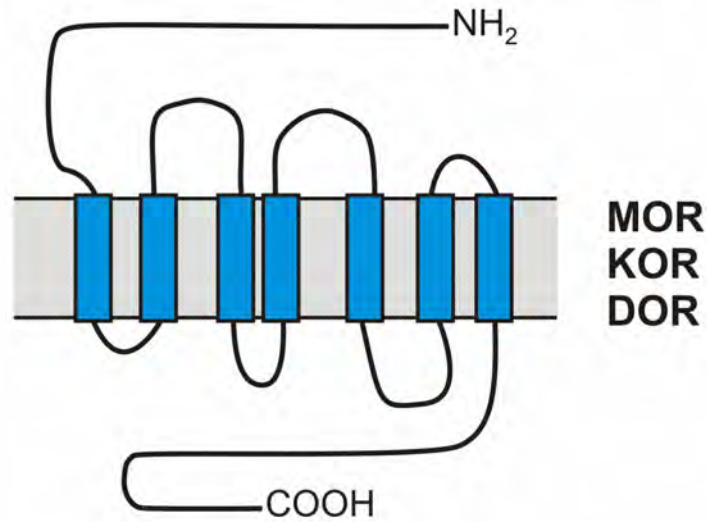
δ (vas **d**eferens): DOR

	MOR	DOR	KOR
Analgesie			
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Atemdepression	+++	++	-
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sedation	++	-	++
Physische Abhängigkeit	+++	-	+

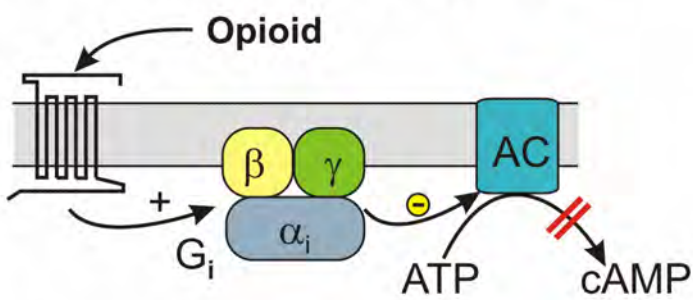
	MOR	DOR	KOR
Endogene Opioide			
β-Endorphin	+++	+++	+++
Enkephaline	+	+++	-
Dynorphine	++	+	+++
Endomorphine	+++	-	-
Agonisten			
Morphin	+++	+	+
Methadon	+++	-	-
Fentanyl	+++	+	-
AG/pAG/Ant			
Pentazocin	Ant+	AG+	AG++
Buprenorphin	pAG+++	-	Ant++
Antagonisten			
Naloxon	Ant+++	Ant+	Ant++

pAG, partieller Agonist; AG, Agonist; Ant, Antagonist

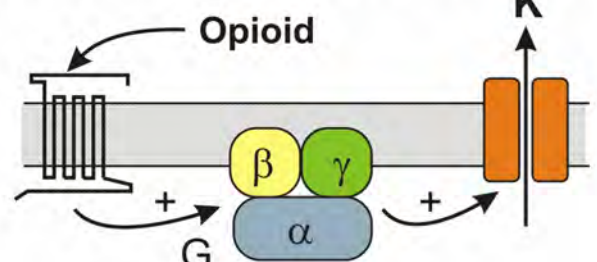
Signaltransduktionswege von Opioidrezeptoren



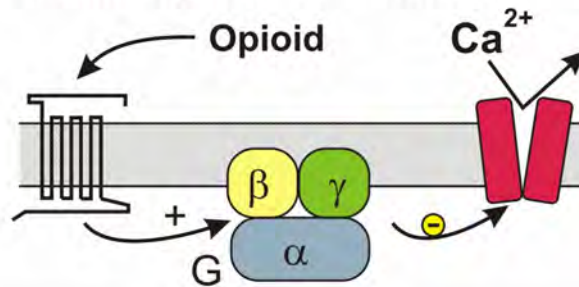
Hemmung der Adenylatcyclase



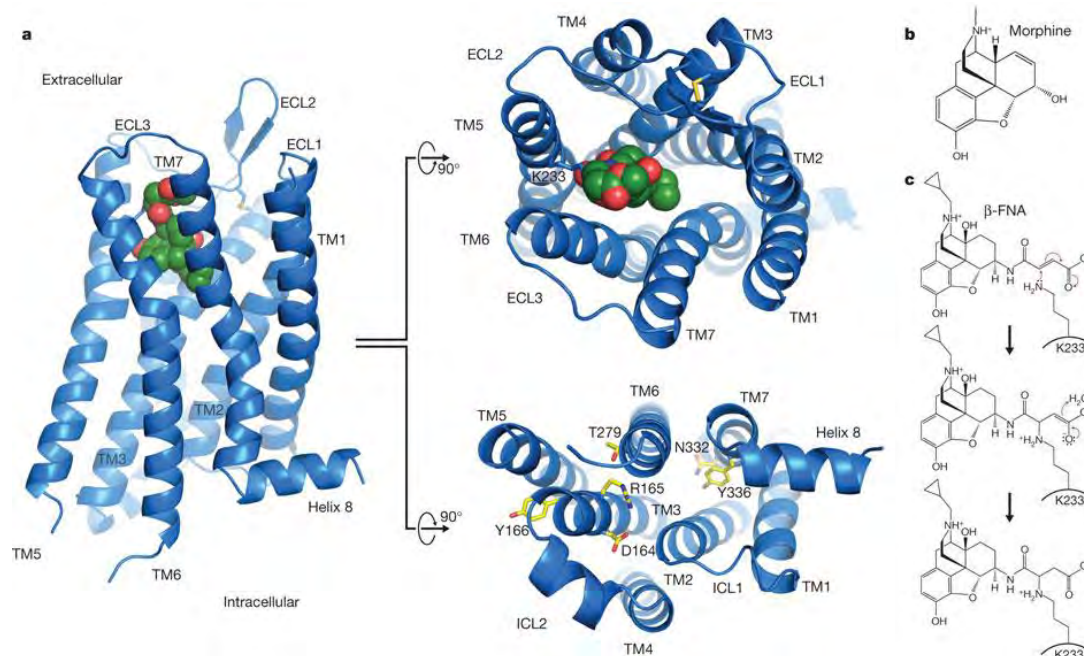
Aktivierung von K⁺-Kanälen



Hemmung von Ca²⁺-Kanälen



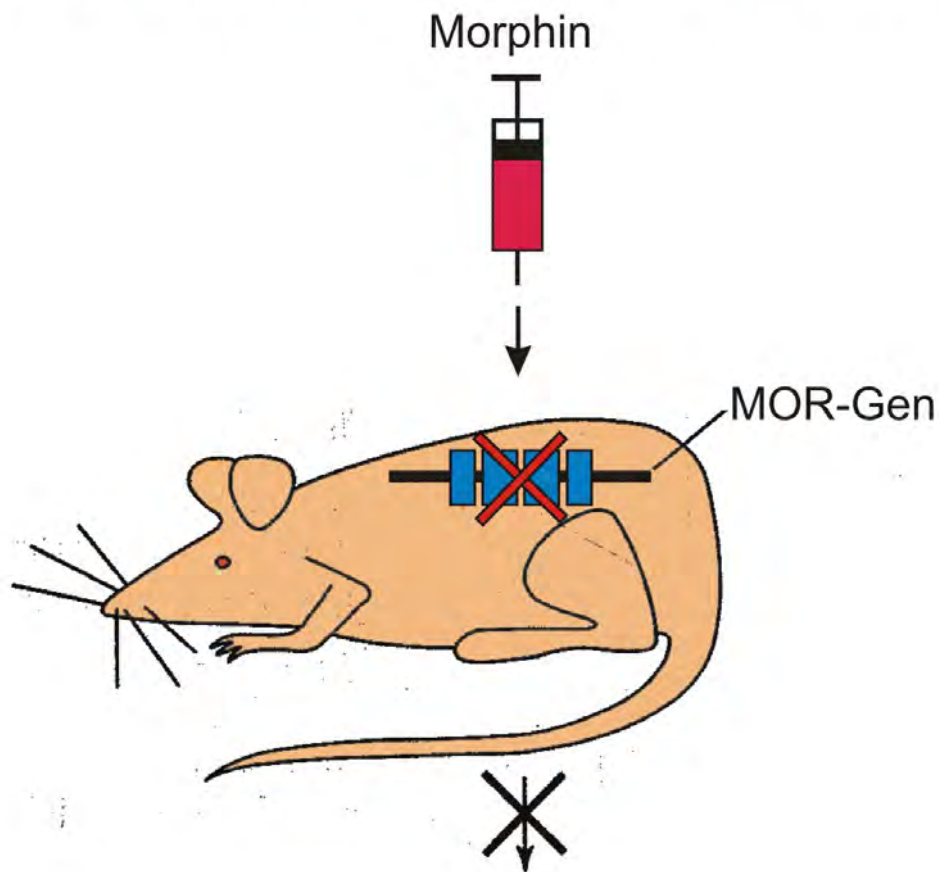
Overall view of the μ -OR structure.



A Manglik *et al.* *Nature* **000**, 1-6 (2012) doi:10.1038/nature10954

nature

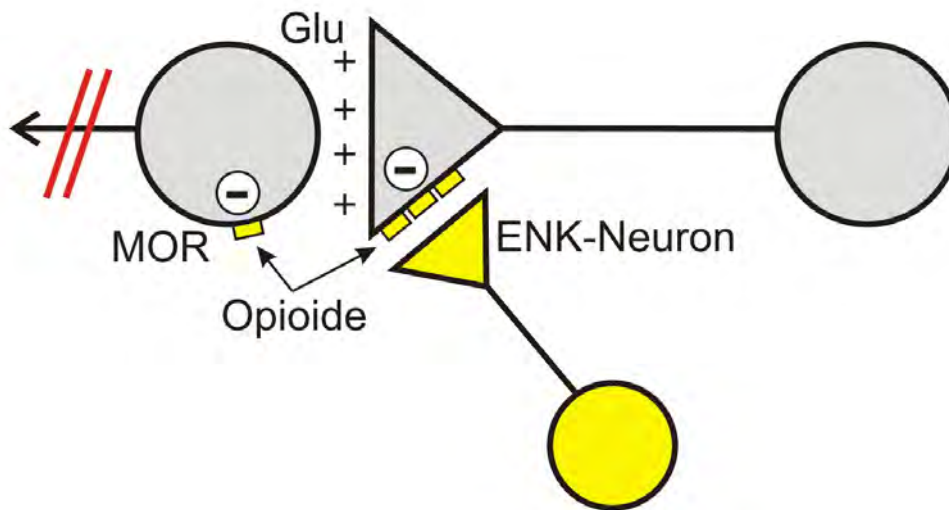
MOR-Defiziente Mäuse zeigen keine Morphin-Effekte



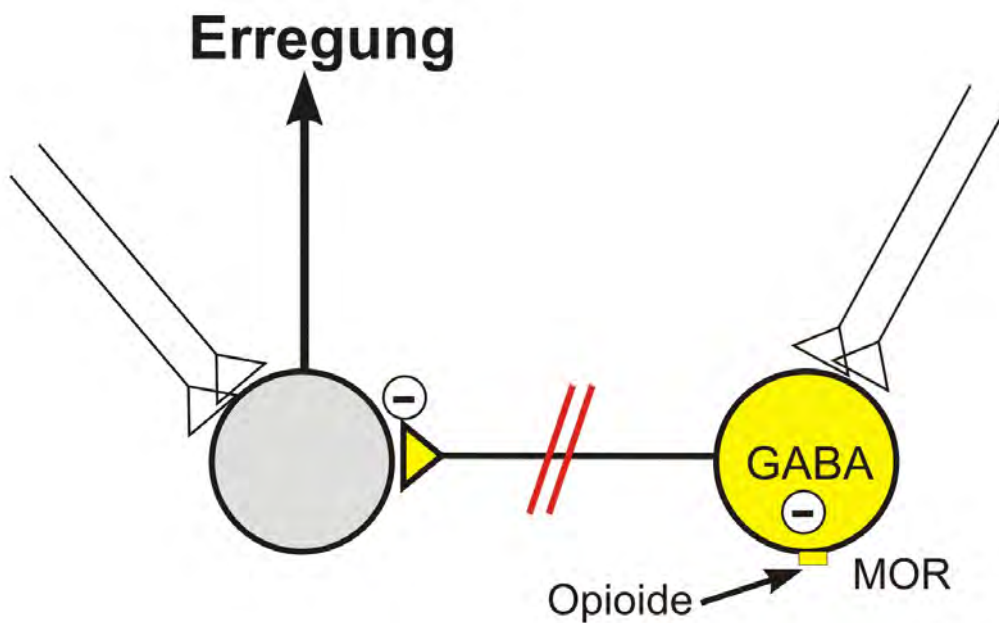
- Analgesie
- Abhängigkeitsentwicklung
- Entzugerscheinungen
- Atemdepression
- Obstipation

Wirkungen von Opiaten

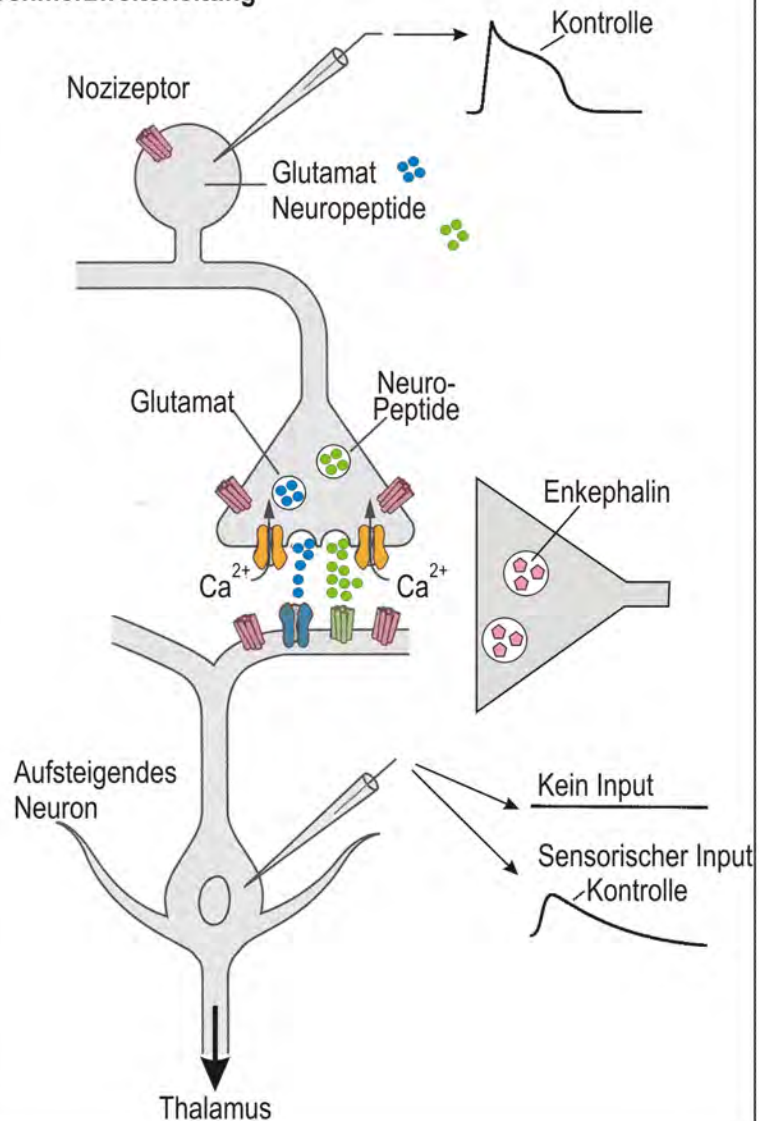
Dämpfende Wirkung: Hemmung erregender Neurone



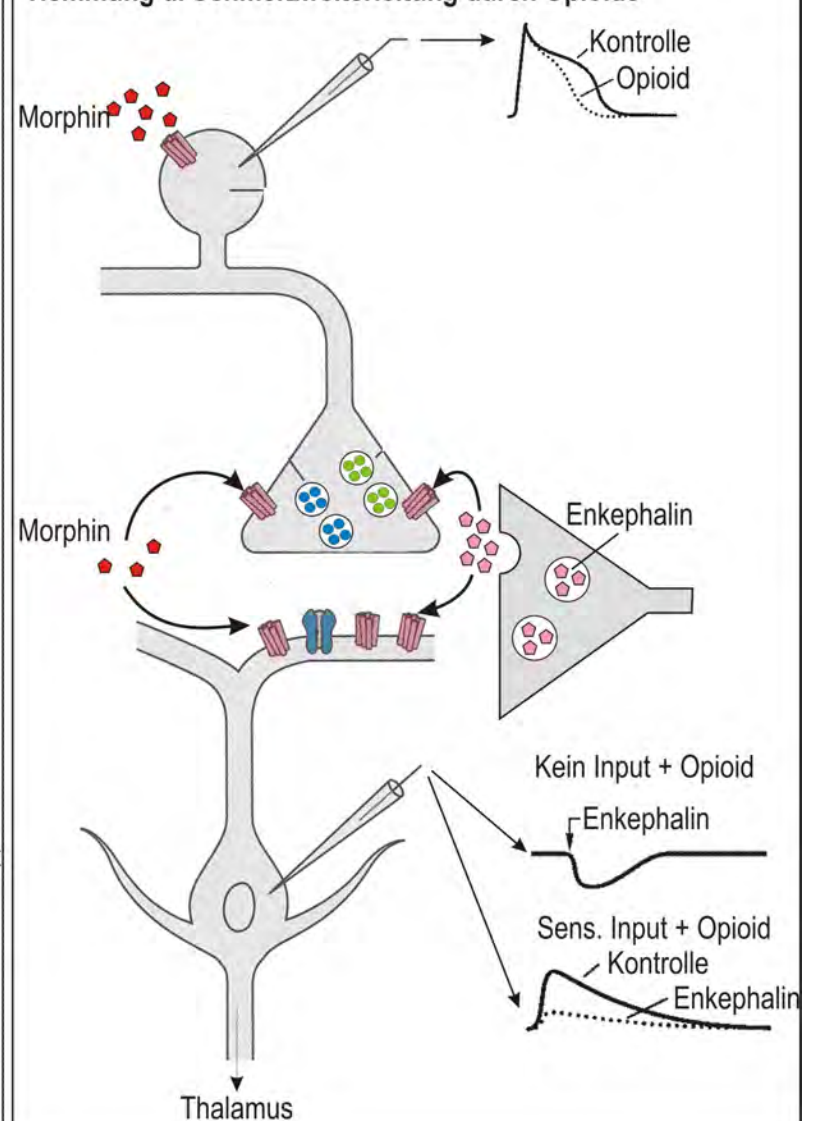
Erregende Wirkung: Hemmung inhibitorischer Neurone (Disinhibition)



Schmerzweiterleitung



Hemmung d. Schmerzweiterleitung durch Opiode



Morphin

Pharmakokinetik

- ◆ rasche Resorption nach parenteraler Applikation
- ◆ orale Applikation: gute Resorption
30-50 % d. 1.Pass eliminiert → 3 fach höhere Dosierung wie bei parenteraler Applikation
- ◆ Wirkungsdauer: 2-8 h je nach Applikationsart (i.v. → p.o.retardiert)
- ◆ Metabolisierung: Glucuronidierung oder Sulfatierung
Morphin-6-Glucuronid (10%) ist Agonist an MOR und ist ZNS-gängig ! Morphin-3-Glucuronid (55%) ist analgetisch unwirksam.

Therapeutische Verwendung

Akute und chronische schwere und schwerste Schmerzzustände

Akute Morphinvergiftung

Typische Trias

- ◆ Miosis (präfinal → Mydriasis)
- ◆ Atemdepression (Tod durch Atemstillstand)
- ◆ Koma

Gegenmaßnahmen

- ◆ Beatmung
- ◆ Schockbekämpfung
- ◆ MOR-Antagonisten (Naloxon)

Morphinwirkungen

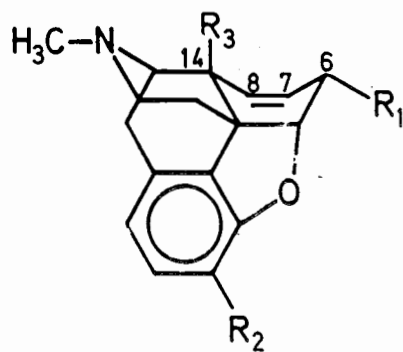
Zentrale Wirkungen

- ◆ Analgesie (spinal, supraspinal, zentral) und Hemmung spinaler Fluchtreflexe
- ◆ Sedativ-Hypnotische Wirkung
- ◆ Rigidität der Skelettmuskulatur
- ◆ Euphorie, z.T. auch Dysphorie, Anxiolyse
- ◆ Erniedrigte Krampfschwelle
- ◆ Körpertemperatur ↓
- ◆ Veränderte Hormonfreisetzung (z.B. GnRH↓, CRH ↓, ACTH, ↓, ADH↑)
- ◆ Miosis
- ◆ Atemdepression (Rhythmus, Minutenvolumen ↓, Frequenz ↓)
- ◆ Antitussive Wirkung
- ◆ Emesis (individueller Früheffekt) und antiemetische W. (Späteffekt)
- ◆ Orthostasie
- ◆ Bradykardie

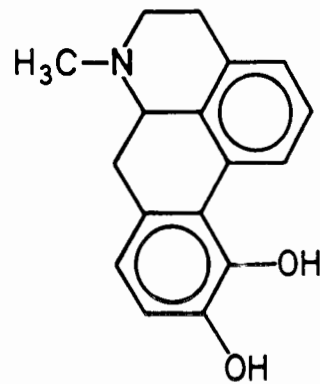
Periphere Wirkungen

- ◆ Verzögerte Magenentleerung
- ◆ Harn- und Galleverhalt, spastische Obstipation
- ◆ Wehenhemmung
- ◆ Bronchosekretion↑
- ◆ Bronchokonstriktion, Hemmung d. Zilienbewegung
- ◆ Blutdruckabfall

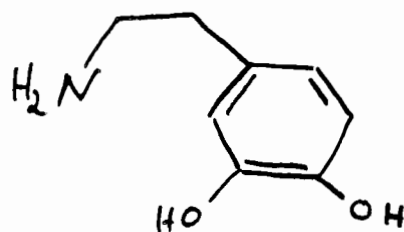
Die emetische Wirkung von Morphin und Apomorphin erklärt sich aus ihrem agonistischen Angriff an Dopaminrezeptoren der chemorezeptiven, emetischen Triggerzone der Medulla oblongata.



Morphin

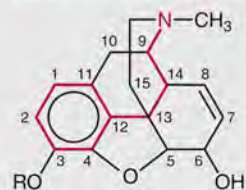


Apomorphin



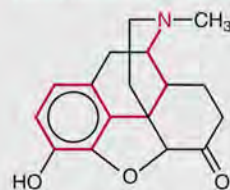
Dopamin

Natürliche Opiate/Agonisten

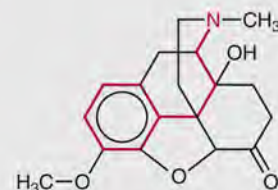


R = H Morphin
R = CH₃ Codein

Halbsynthetische Opiate/Agonisten

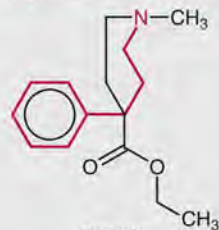


Hydromorphon

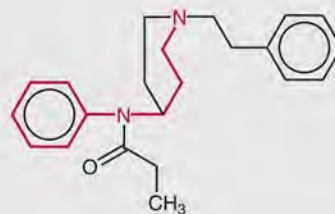


Oxycodon

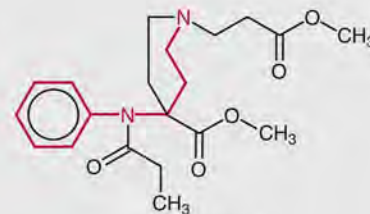
Synthetische Opiate/Agonisten



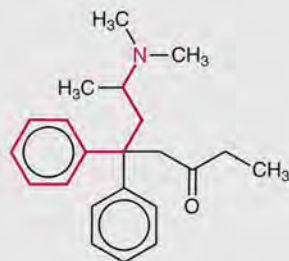
Pethidin



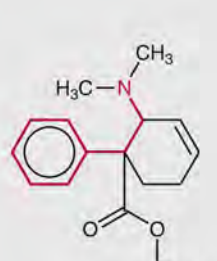
Fentanyl



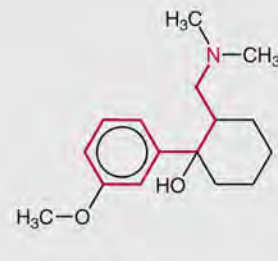
Remifentanyl



Levomethadon

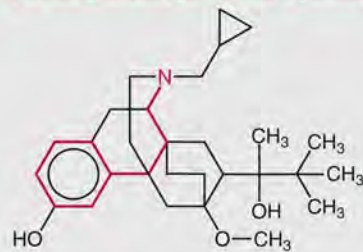


Tilidin

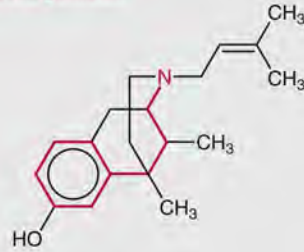


Tramadol

Partialagonisten/gemischte Agonisten/Antagonisten

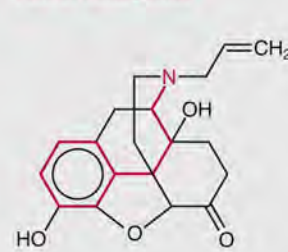


Buprenorphin



Pentazocin

Reiner Antagonist



Naloxon

Therapeutisch verwendete Opioidanalgetika

	Potenz	Wirkungsdauer
Schwach wirksame Opiode		
Tramadol	0,07	1-3 h
Tilidin+Naloxon	0,09	1-3 h
Pethidin	0,1	1-4 h
Codein	0,1	4 h
Stark wirksame Opiode		
Morphin	1	4 h
Levomethadon	2	5-7 h
Buprenorphin	30-40	6-8 h
Fentanyl	100	20 – 30 min
Sufentanil	1000	30 – 60 min

Codein: Antitussivum, Demethylierung zu Morphin (Wirkform)

Pethidin: Atropinartige Wirkkomponente, Obstipation und Atemdepression weniger ausgeprägt als bei Morphin → Gabe bei Kolik- und Geburtsschmerzen

Fentanyl, Sufentanil : i.v. zur Anästhesie, transdermal bei schweren chronischen Schmerzen

Tramadol: Opiode und nicht-opioiden Wirkkomponente. Geringeres Suchtpotential, weniger Atemdepression und Obstipation als Morphin

Tilidin/Naloxon: bei *p.o.* Gabe: Naloxon wird präsystemisch eliminiert, Tilidin wirkt. Bei *mißbräuchl. i.v.* Gabe: Naloxon hebt Tilidin-Wirkung auf.

Buprenorphin: partieller Agonist. Wirkung nicht durch Naloxon aufhebbar. Geringeres Suchtpotential, weniger Obstipation

Toleranzentwicklung (Gewöhnung)

Zum Erreichen des gleichen Effekts (Analgesie, Euphorie) werden im Laufe der Zeit höhere Dosen nötig

- ◆ Steigerungsraten bis zum 100 fachen
- ◆ betrifft alle Opioidwirkungen außer Obstipation und Miosis
- ◆ pharmakodynamische Toleranz: Entkopplung MOR/G-Protein

Sucht

- ◆ Euphorisierender Effekt nach Opioid-Zufuhr vs. Entzugssymptome nach Unterbrechen der Zufuhr → Opioid-Hunger (craving)
- ◆ Euphorisierender Effekt um so stärker, je schneller Opioid im ZNS anflutet

Σ **Psychische** und **physische** Abhängigkeit

Entzugssymptomatik bei Opioiden (am Beispiel von Heroin)

Frühphase (8-12 h nach letzten Injektion):

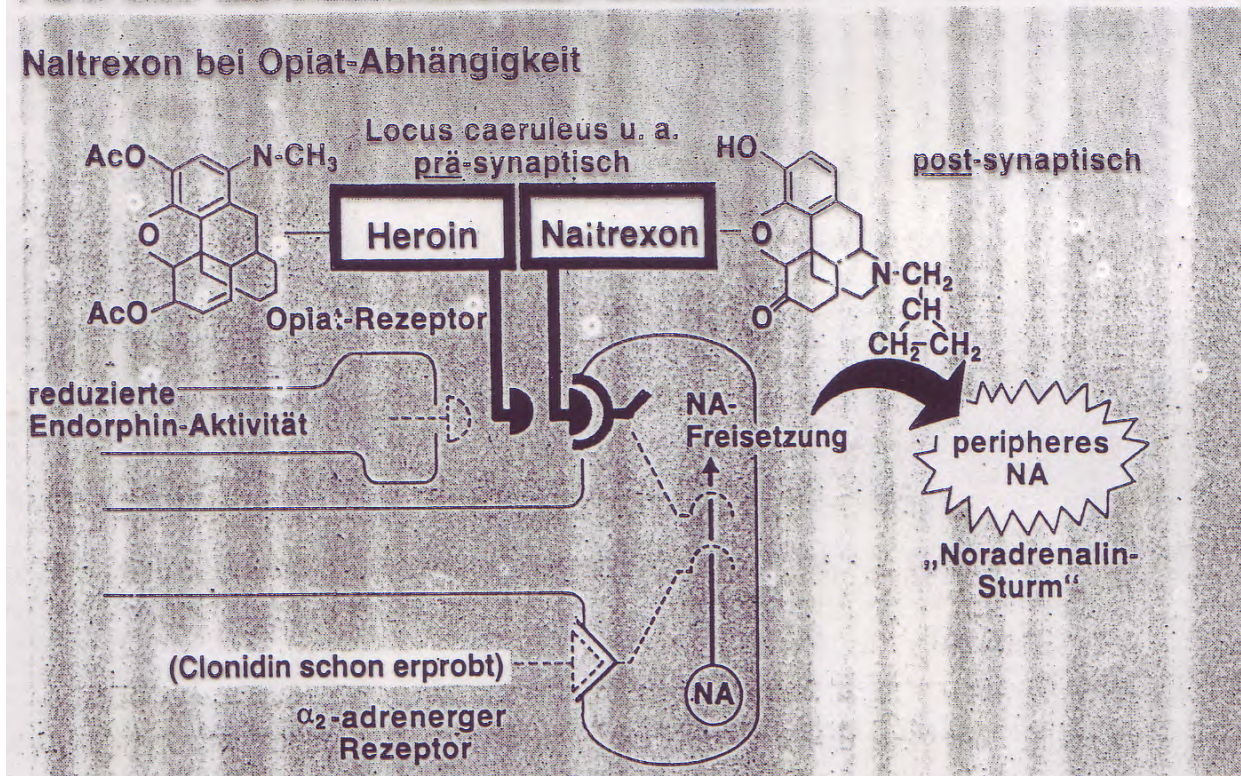
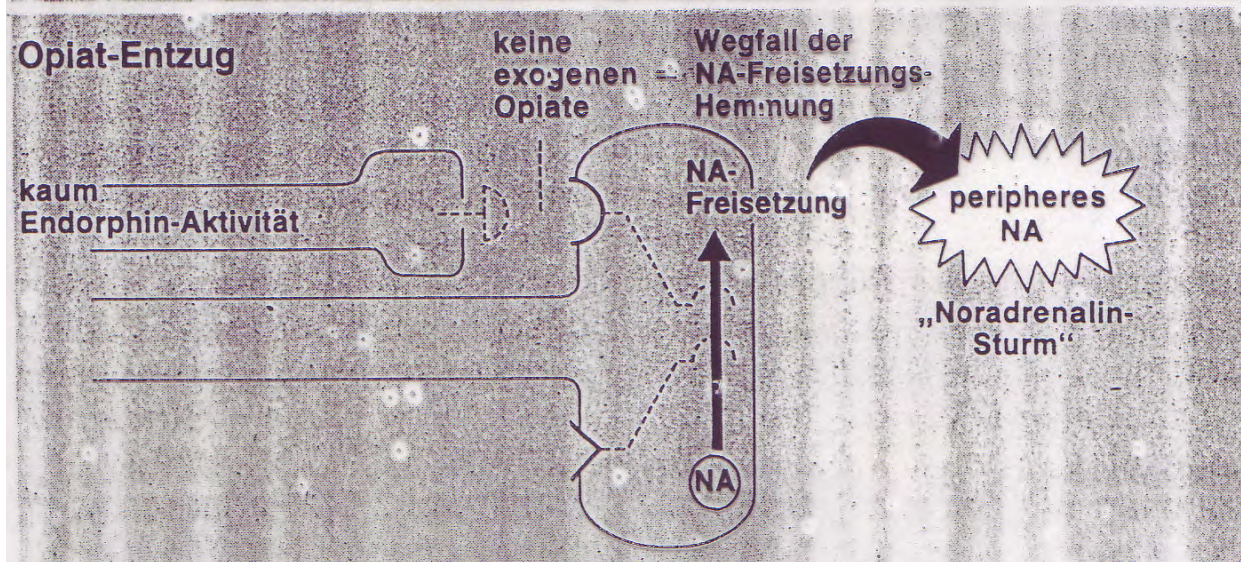
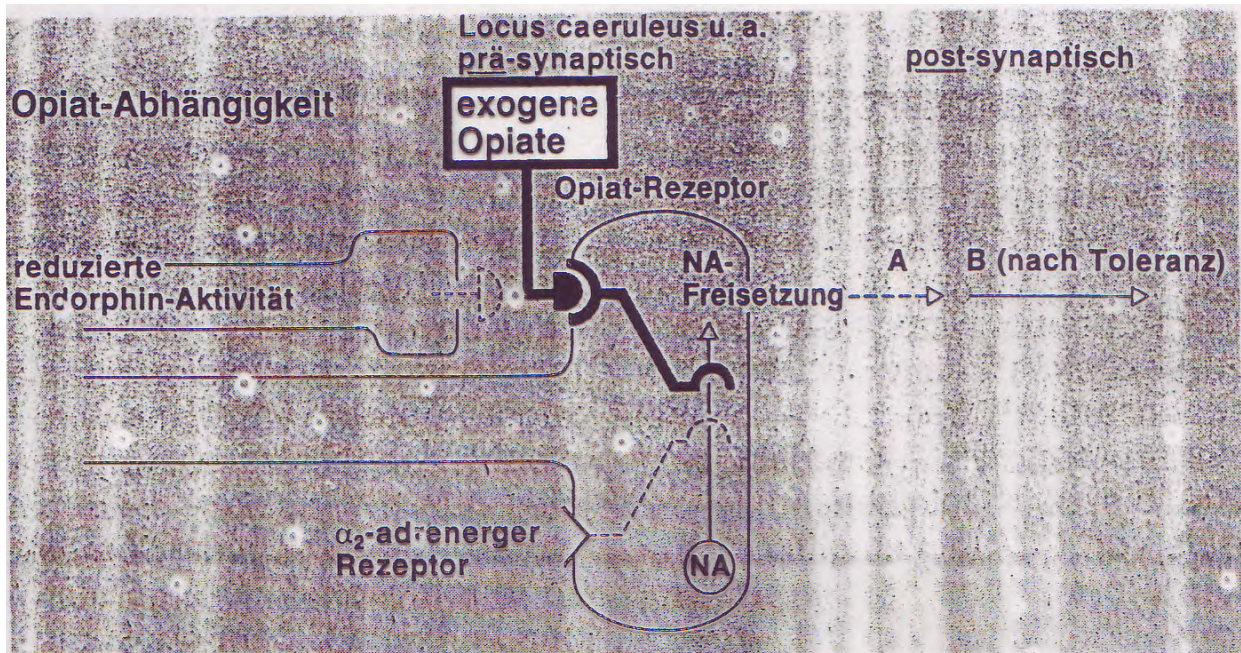
- ◆ *Subjektive Beschwerden*: Angst, Beklommenheit, Schwächegefühl, Opioid-Hunger
- ◆ *Objektivierbare Symptome*: Husten, Tränenfluß, Schnupfen, Niesen, Gähnen, Frösteln, kalter Schweiß

Zwischenphase: Unruhiger Schlaf

Kritische Phase (20-30 h nach letzten Injektion)

- ◆ *Subjektive Beschwerden*: Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, **Bauchschmerzen**
- ◆ *Objektivierbare Symptome*: Körpertemperatur↑, Blutdruck ↑, Diarrhö, **Krämpfe**, Paresen u.v.a.m.

Symptome halten in abgeschwächter Form über Wochen an



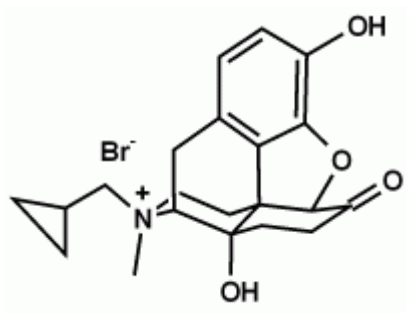
MOR Antagonisten zur Behandlung der opioidinduzierten Obstipation (OIC)

Zielgruppe: Patienten unter chronischer Opioid-Therapie (z.B. Palliativmedizin), die unzureichend auf Laxanzen ansprechen

Strategie: Reduktion der ZNS-Gängigkeit von MOR Antagonisten durch chemische Modifikation

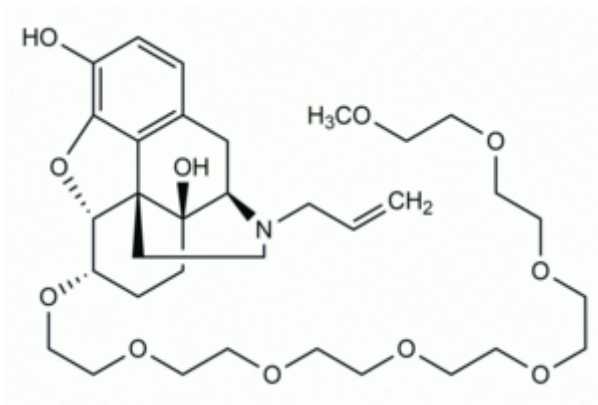
→ Blockade peripherer (intestinaler) MOR

1. Methylnaltrexon



N-methylierteres Naltrexon, s.c. Gabe

2. Naloxegol



Pegyliertes Naloxon, orale Gabe (1x d)

Schmerztherapie mit Opioiden

Akute Schmerzen

- ◆ Gefahr der Entwicklung psychischer Abhängigkeit besteht bei drogenunerfahrenen Patienten kaum
- ◆ Gefahr der Atemdepression bei richtiger Dosierung gering. Schmerz ist der natürliche Antagonist der Atemdepression !

Chronische Schmerzen

- ◆ Atemdepression und psychische Abhängigkeit können bei adäquater Therapieführung (zeitkonstante Einnahme, individuelle Dosistitrierung) weitgehend vermieden werden
- ◆ Physische Abhängigkeit entwickelt sich stets, ist bei Fortführung der Therapie von untergeordneter Bedeutung

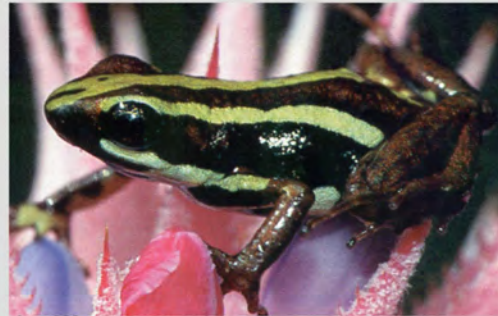
Anforderungen an ideales Analgetikum

- analgetische Wirksamkeit wie Opioide
- keine Toleranzentwicklung
- keine Abhängigkeitsentwicklung
- geringe Toxizität, große therapeutische Breite

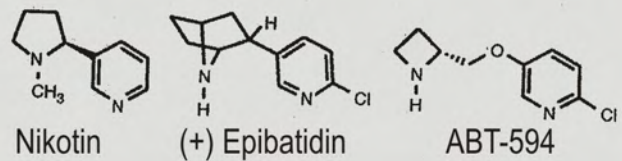


ω -**Conotoxin** MVIIA (Ziconotid)
Conus spec.

Peptid, 25 Aminosäurereste
Blocker des N-Typ-Calciumkanals



Epipedobates tricolor

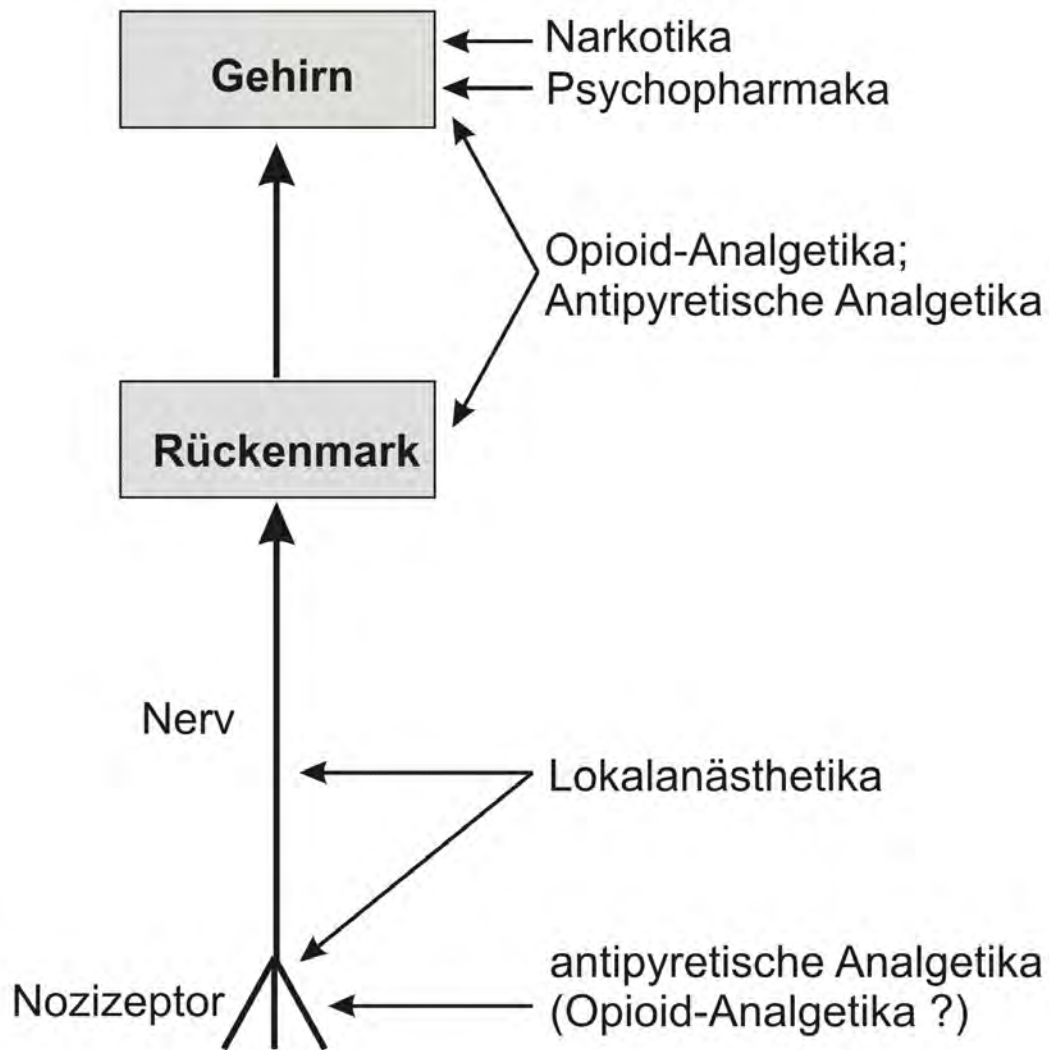


Agonisten am nAChR

Epibatidin ist 200xstärker analgetisch als Morphin
Epibatidin bindet an versch. nAChR-Typen (ZNS, Ganglien, mot. Endplatte), daher sehr toxisch

ABT-594 zeigt hohe Selektivität für nAChR des ZNS, z.Z. in klinische Studien getestet

Medikamentöse Möglichkeiten der Schmerzbeeinflussung



Antitussiva

Wirkung: Hemmung des Hustenreflexes durch Angriff in der Medulla oblongata.

Indikation: trockener Reizhusten (z.B. bei akuter Bronchitis), nicht dagegen beim Vorliegen größerer Mengen an Bronchialsekret

1. Codein

Die antitussive Wirkkomponente steht bei Codein im Vordergrund, alle Opiatwirkungen sind aber prinzipiell vorhanden.

Pharmakokinetik

oral gute Resorption. Metabolisierung zu Morphin (Wirkform?) und Glucuroniden.

2. Weitere Verbindungen

Dihydrocodein (vergleichbar mit Codein)

Hydrocodon (BtM !!): nur in therapieresistenten und schweren Fälle (z.B. Hustenanfälle bei Bronchialkarzinom)

Noscapin: Opiumalkaloid, gehört strukturell nicht zu Opiaten. Keine analgetische, atemdepressive und obstipierende Wirkung

Pentoxyverin: molekularer Mechanismus unklar (zentrale + periphere Wirkung)

Dextrometorphan: rechtsdrehendes Enantiomer des Opioids Levomethorphan. Bei therapeutischer Dosierung keine opioiderge Wirkung. Hemmung von NMDA Rezeptoren (→ Therapie d. neuropath. Schmerz)

Expektorantien

Def.: Substanzen, die die Entfernung von Bronchialsekret aus den Bronchien und der Trachea erleichtern bzw. beschleunigen.

- ◆ Mukolytika, Sekretolytika, Sekretomotorika
- ◆ Wirkungsmechanismen vielfach unklar
- ◆ Therapeutischer Wert vielfach zweifelhaft

Ind.: Kurzandauernde Anwendung bei Hinweisen auf Sekretstau im Rahmen einer Bronchitisexazerbation. **Cave:** Ausreichend Flüssigkeitszufuhr !

- ◆ **Saponinhaltige Drogen**
- ◆ **Emetisch wirkende Drogen**
- ◆ **etherische Öle**
- ◆ **NH₄Cl; KI**

wirken überwiegend reflektorisch über Stimulation afferenter parasympathischer Fasern z.T. auch Schleimverflüssigung und direkte Wirkung auf Schleimzellen.

- ◆ **Bromhexin**

Steigerung der Schleimproduktion seröser Drüsenzellen
vermehrte Freisetzung lysosomaler Enzyme
→ Abnahme der Sputumviskosität (Mukolytikum)

- ◆ **Ambroxol**

Hauptmetabolit von Bromhexin
zusätzliche Wirkung: Erniedrigung der Oberflächenspannung durch Stimulation der Bildung von Surfactant → Adhäsion des Schleims am Bronchialepithel nimmt ab.

- ◆ **N-Acetylcystein**

Aktiver Metabolit Cystein
Erniedrigung der Viskosität des Bronchialschleims durch Spaltung von Disulfidbrücken im Proteinanteil der Schleimmoleküle
(siehe auch Verwendung von N-Acetylcystein als Antidot)

Surfactant

Gemisch von Phospholipiden (Phosphatidylcholin und -glycerol) und neutralen Lipiden und Proteinen

Senkt die Oberflächenspannung des die Alveolen bedeckenden Flüssigkeitsfilms um etwa Faktor 10

- schützt die Lungenbläschen vor Kollabieren am Ende der Ausatmung
- ermöglicht homogene Belüftung
- erleichtert den Austausch von O_2 und CO_2
- verbessert Schleimtransport

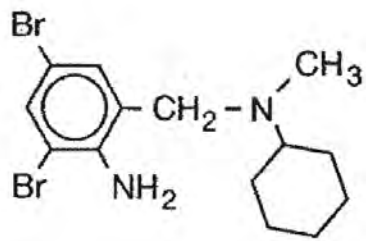
Mangel an pulmonalem Surfactant ist Ursache für Entstehung des Atemnotsyndroms bei unreifen Neugeborenen:

- ◆ schwere postpartale Atemstörungen
- ◆ hohe Mortalität
- ◆ besonders gefährdet sind Kinder mit sehr niedrigem Geburtsgewicht (< 1500 g) und Geburt vor der 30. Schwangerschaftswoche.

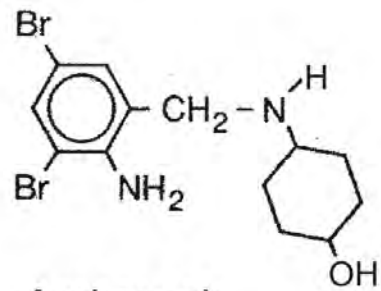
Substitutionstherapie

1. Surfactant aus Rinderlunge
 2. synthetisches Dipalmitoylphosphatidylcholin
- ◆ intratracheale Gabe innerhalb der 1. Stunde nach der Geburt. Falls erforderlich kann die Gabe von Surfactant wiederholt werden

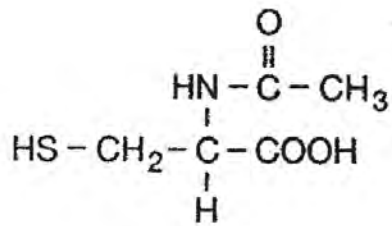
Expektorantien



Bromhexin

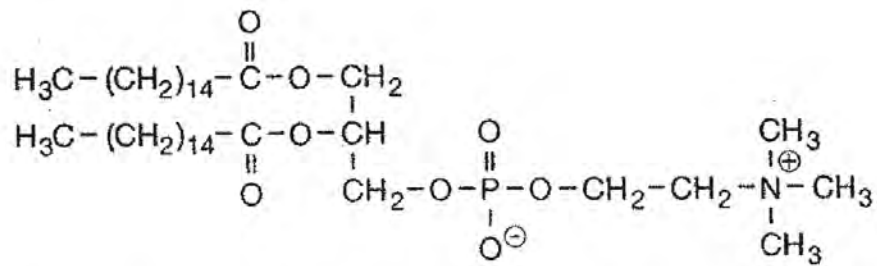


Ambroxol



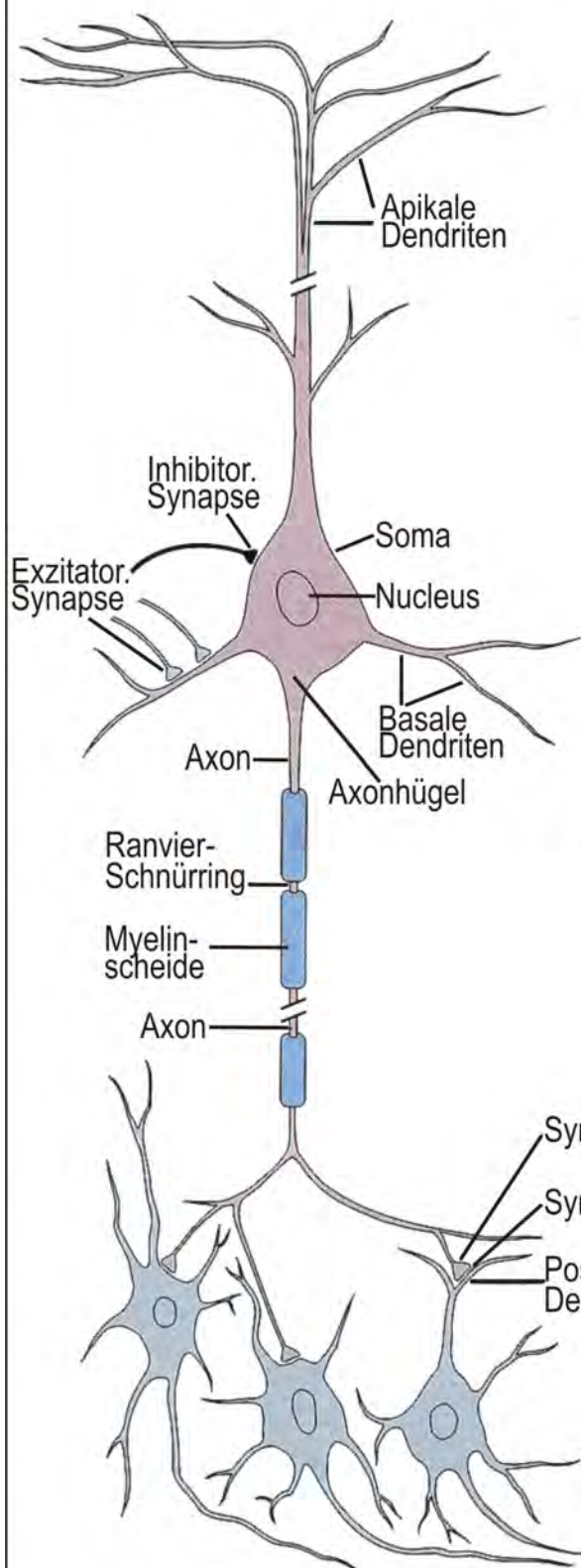
Acetylcystein

Surfactant

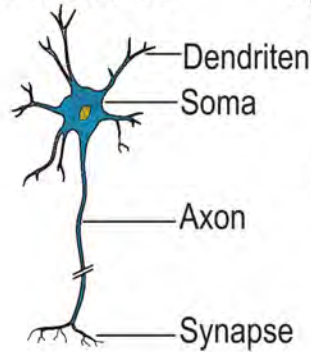


Dipalmitoylphosphatidylcholin

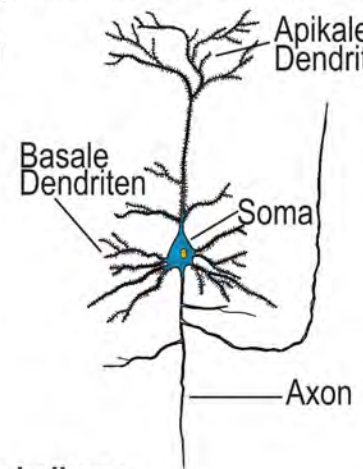
Aufbau des Neurons und einige Neuronentypen



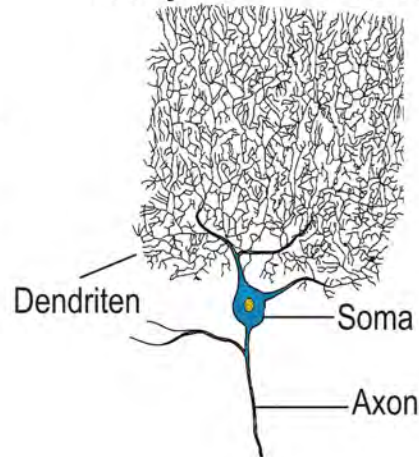
Motoneuron



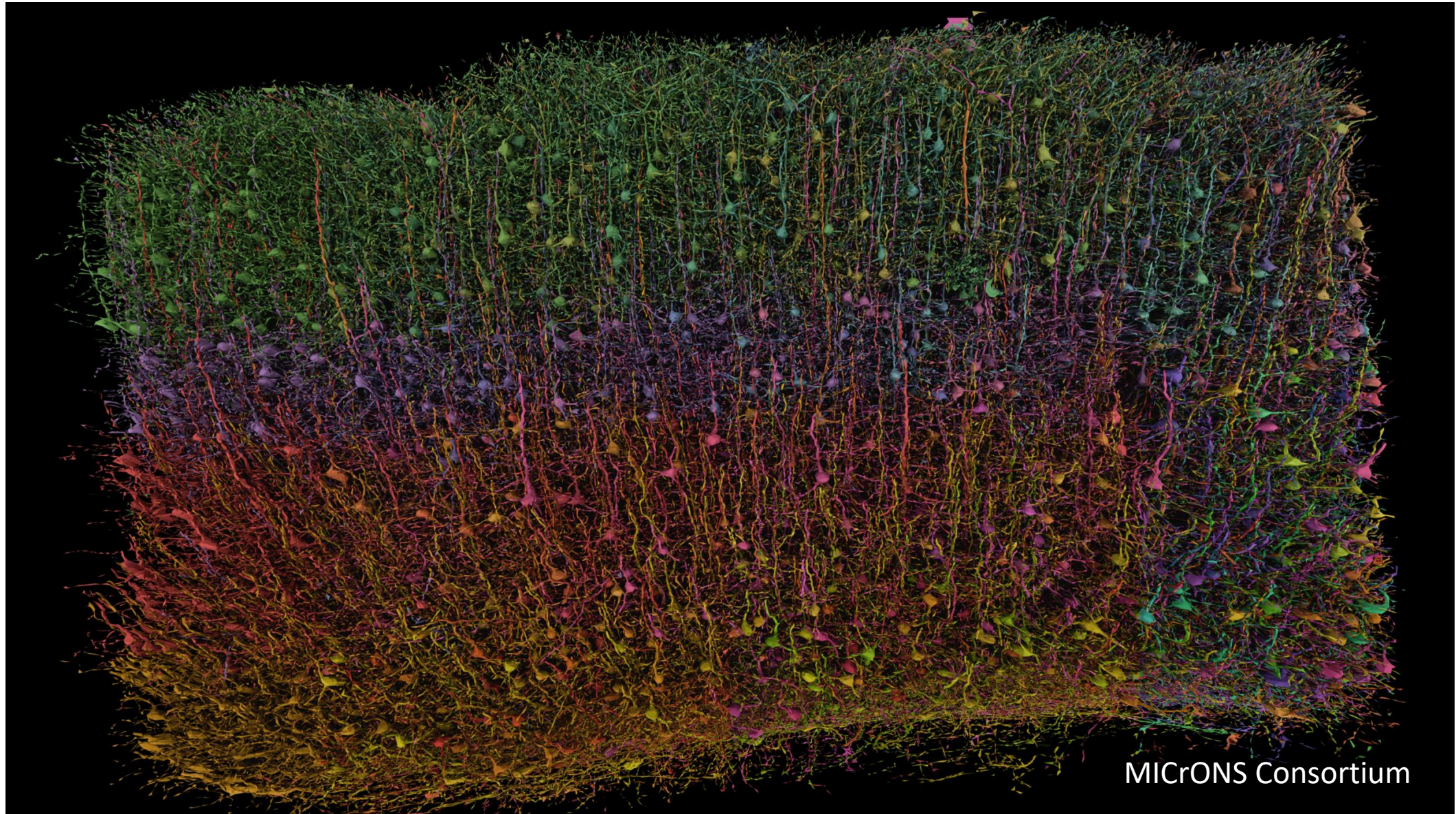
Pyramidenzelle d. Hippocampus

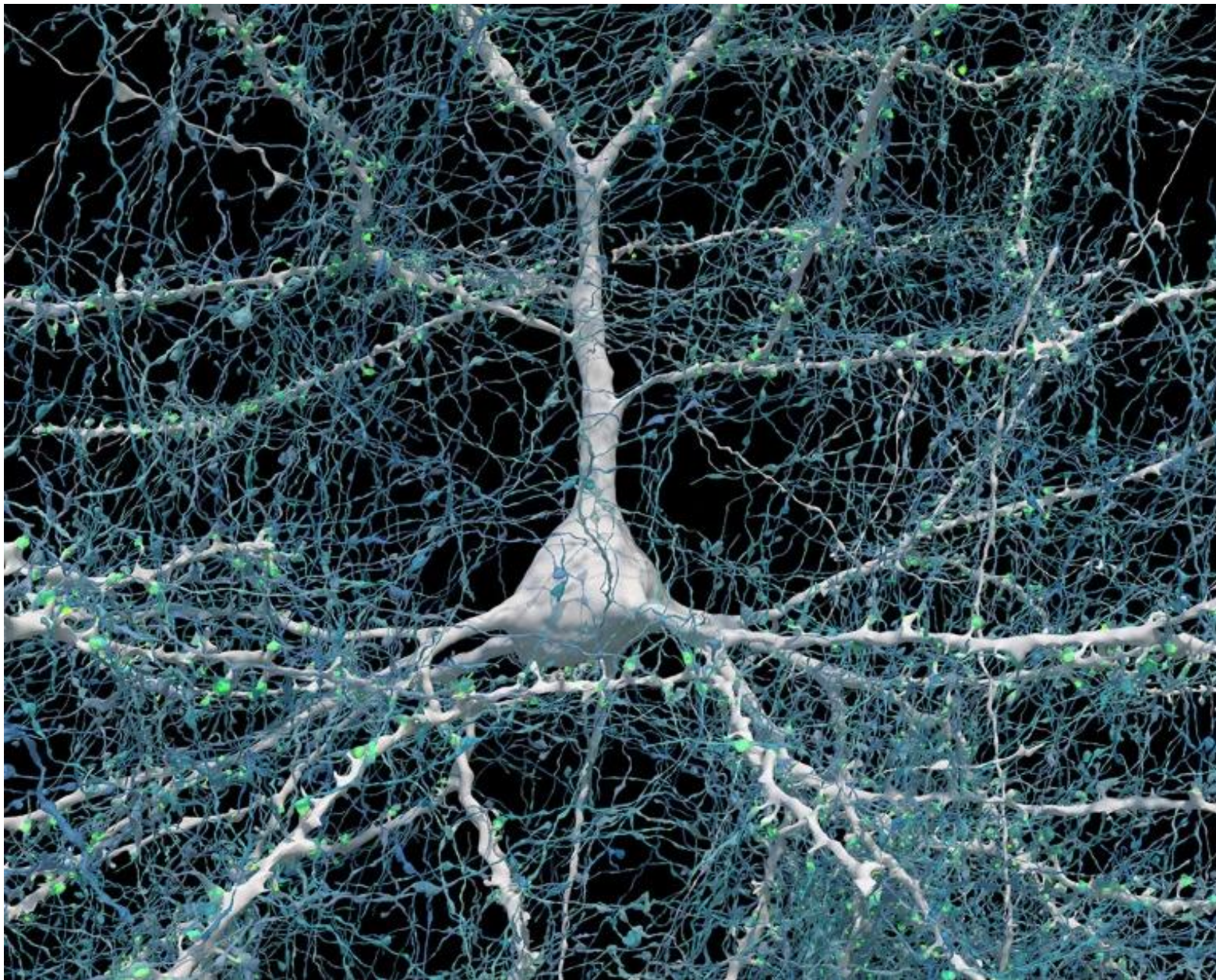


Purkinjezelle d. Cerebellums

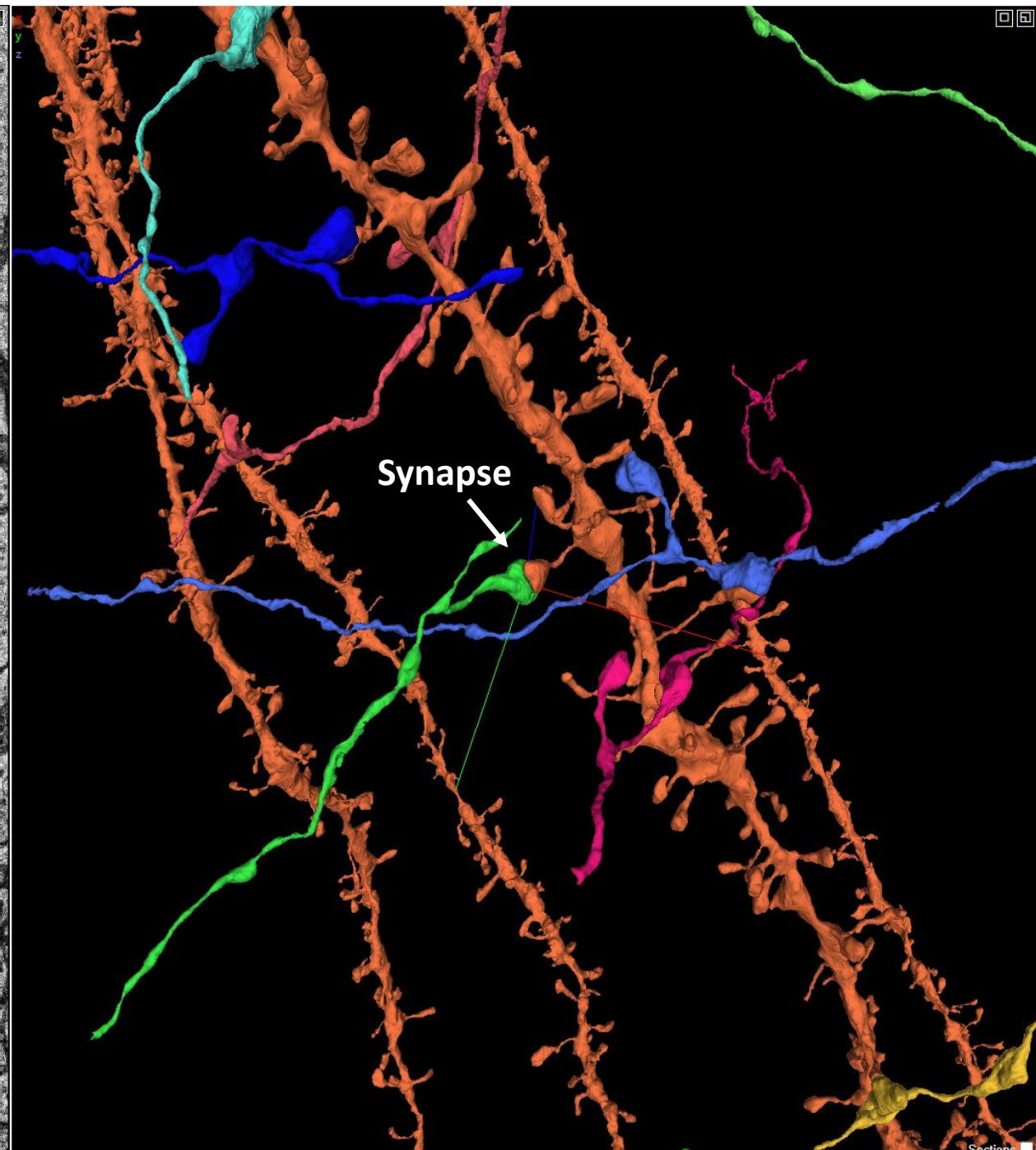
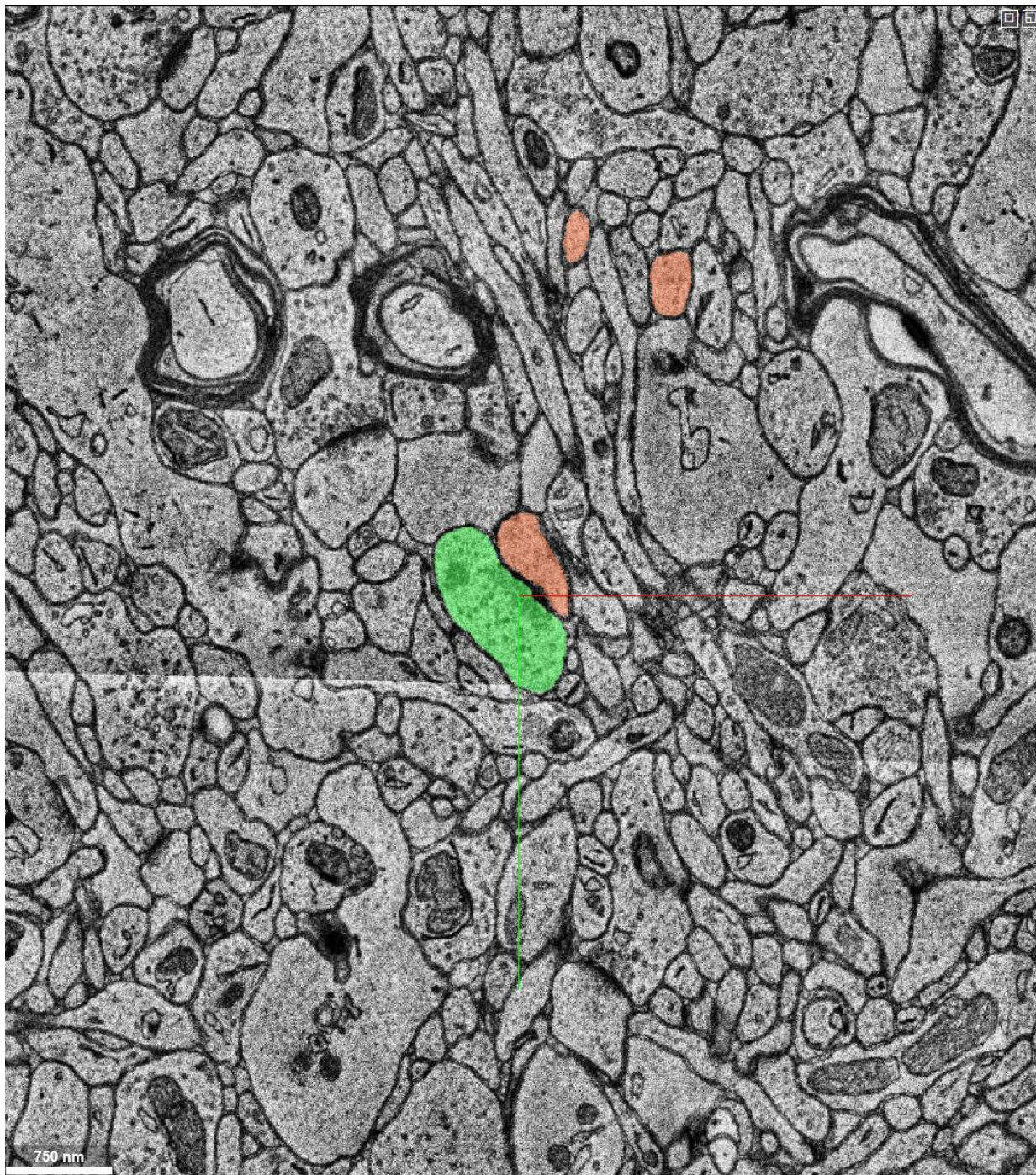


A functional connectome containing **200,000 cells (including 75,000 neurons)** and **523 million synapses (i.e. 7.000 per neuron)**. This resource provides interactive visualizations of anatomical and functional data that span all 6 layers of mouse primary visual cortex within a **cubic millimeter** volume.

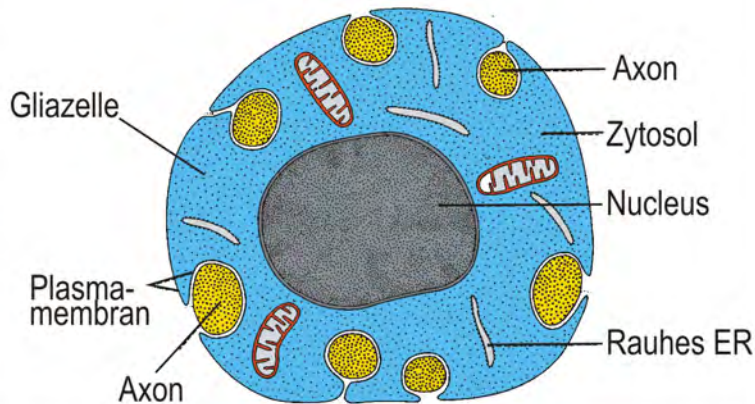




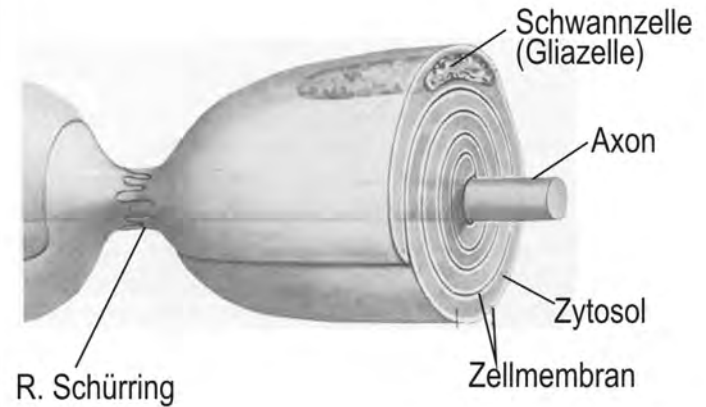
A single neuron (white) shown with 5,600 of the axons (blue) that connect to it. The synapses that make these connections are shown in green. Credit: Google Research & Lichtman Lab (Harvard University). Renderings by D. Berger (Harvard University)



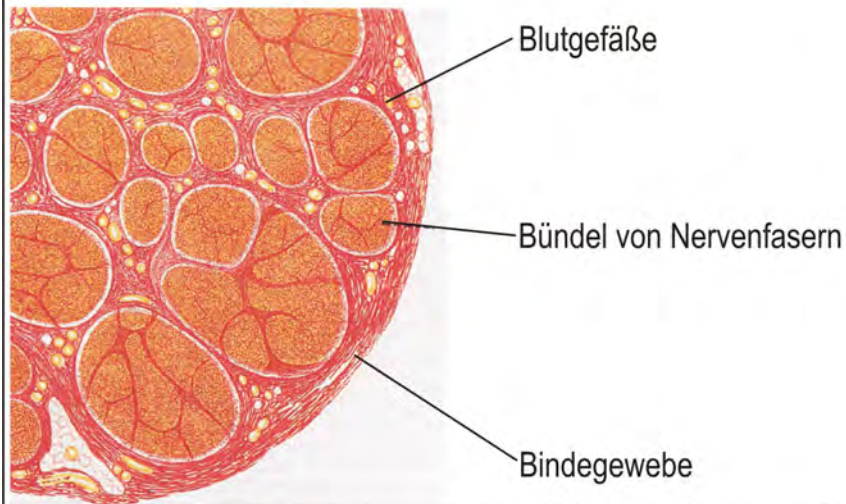
Marklose Nervenfaser



Markhaltige Nervenfaser



Querschnitt durch einen Nerv



Gliazellen

Schwannzellen (Makscheiden im peripheren NS)

Oligodendrozyten (Makscheiden im ZNS)

Astrozyten

Mikroglia

Klassifikation der Nervenfasern

Fasertyp	Funktion, z.B.	Mittlerer FD	Mittlere LG
Aα	Primäre Muskelspindelafferenzen motorisch zu Skelettmuskel	15 μm	100 m/s
Aβ	Hautafferenzen für Berührung u. Druck	8 μm	50 m/s
Aγ	Motorisch zu Muskelspindeln	5 μm	20 m/s
Aδ	Hautafferenzen für Temperatur und Schmerz	< 3 μm	15 m/s
B	Sympathisch präganglionär	3 μm	7 m/s
C	Hautafferenzen für Schmerz, sympathisch postganglionäre Efferenzen	1 μm marklos !	1 m/s

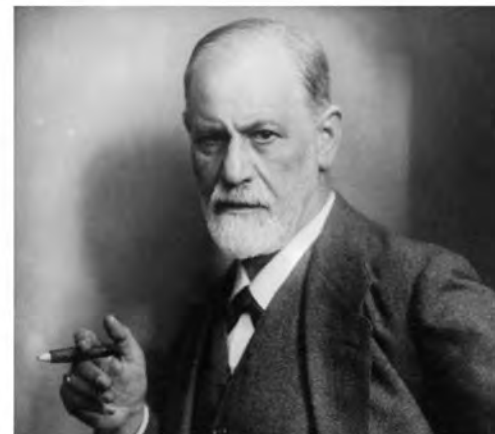
FD, Faserdicke; **LG**, Leitungsgeschwindigkeit



Albert Niemann (1834-1861)



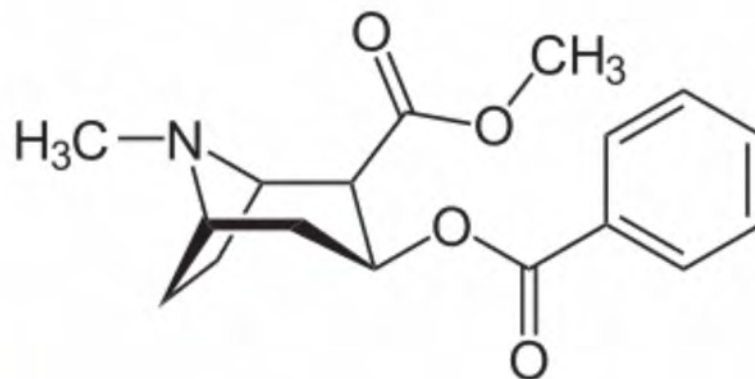
Karl Koller (1857-1944)



Sigmund Freud (1856-1939)



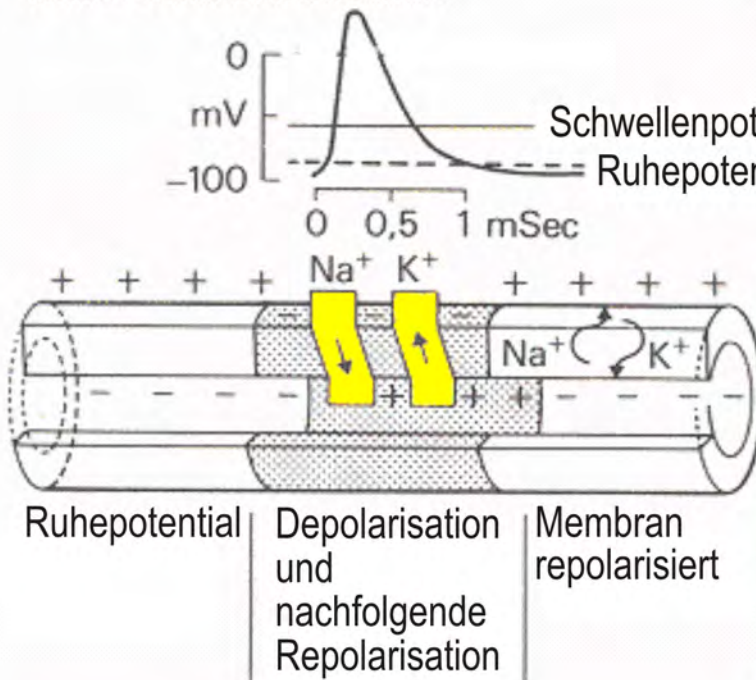
Erythroxylum coca



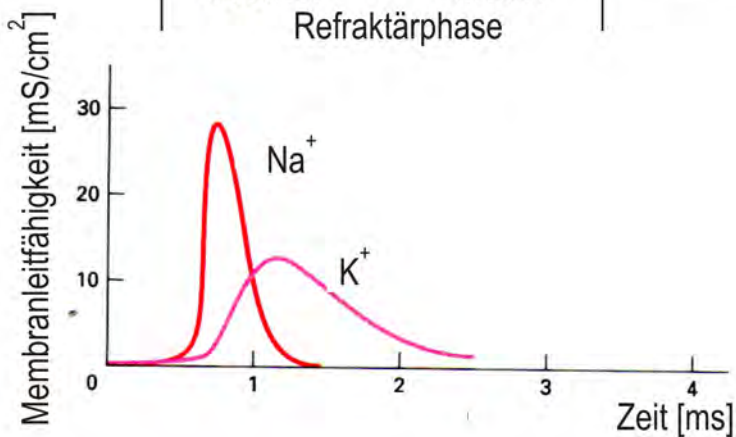
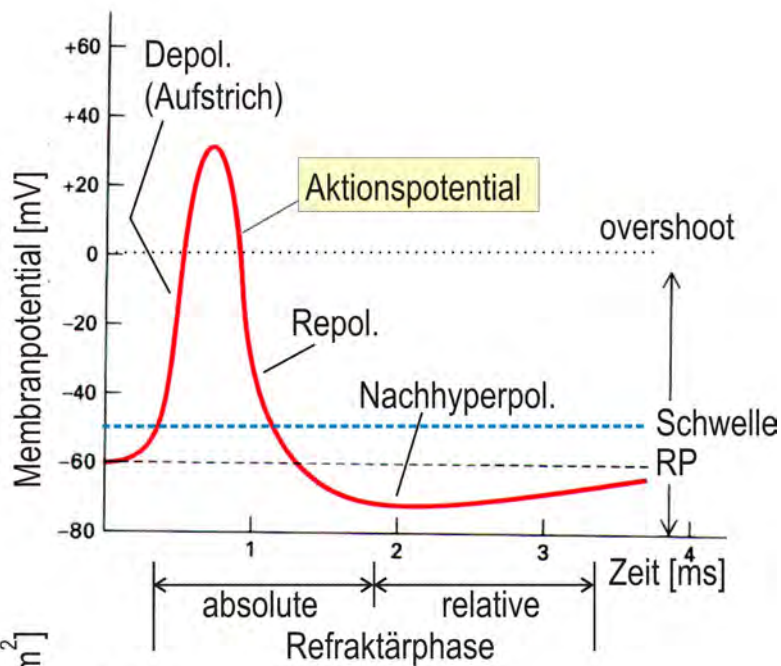
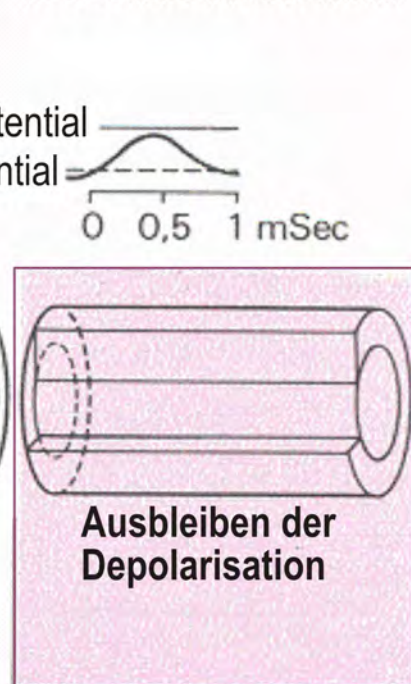
Cocain

Wirkungsmechanismus von Lokalanästhetika

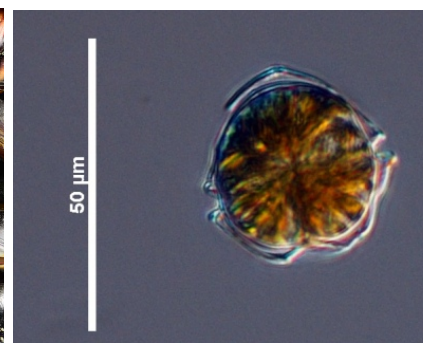
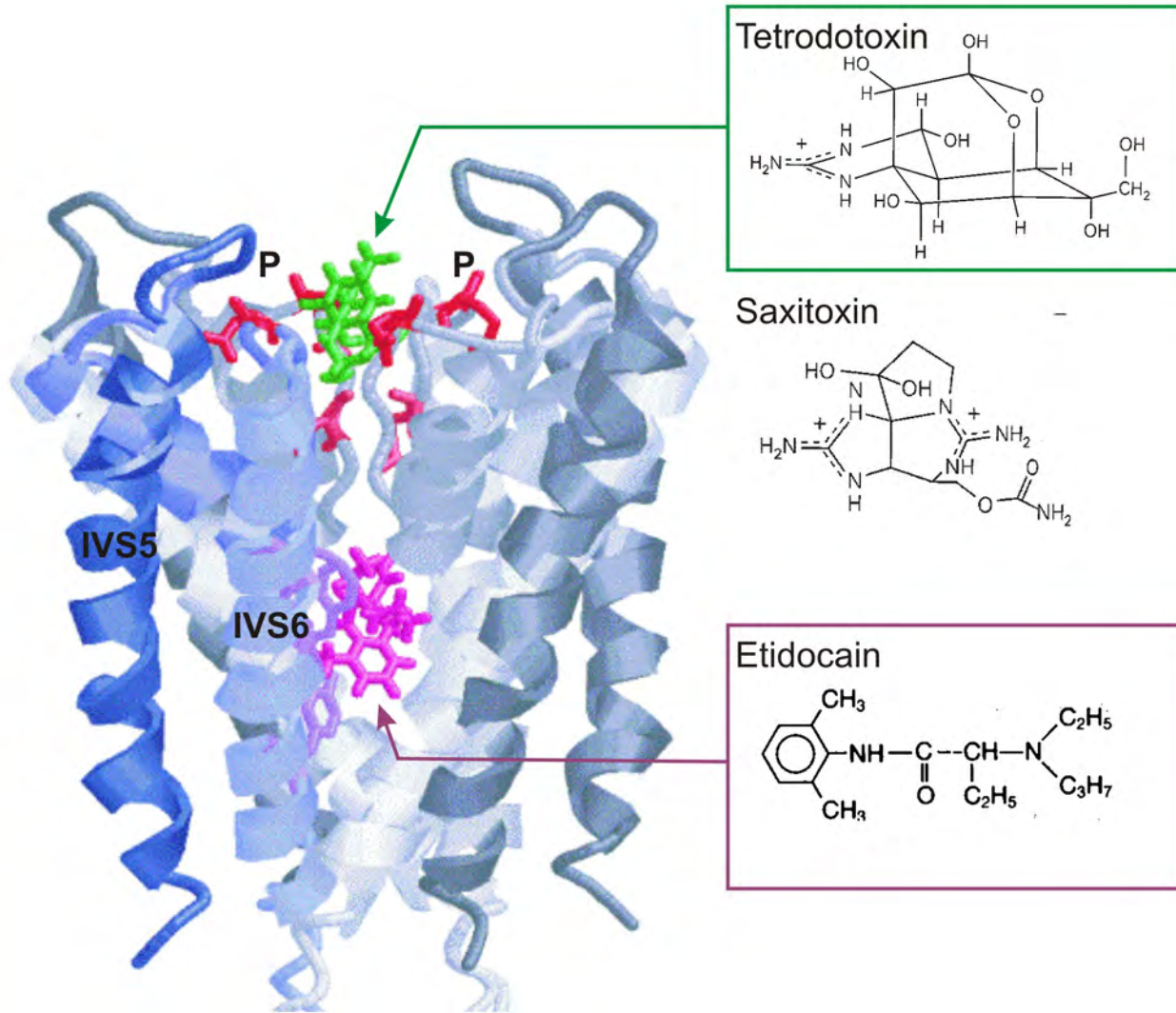
Ohne Lokalanästhetikum



Mit Lokalanästhetikum



Blockade der Pore des Natriumkanals durch Lokalanästhetika und Toxine

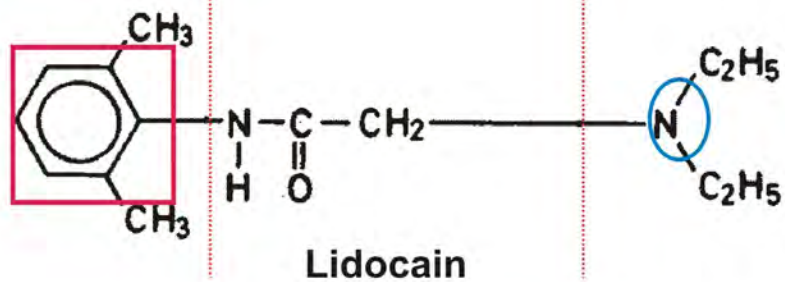
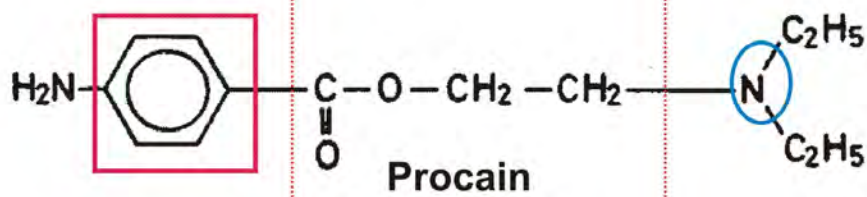
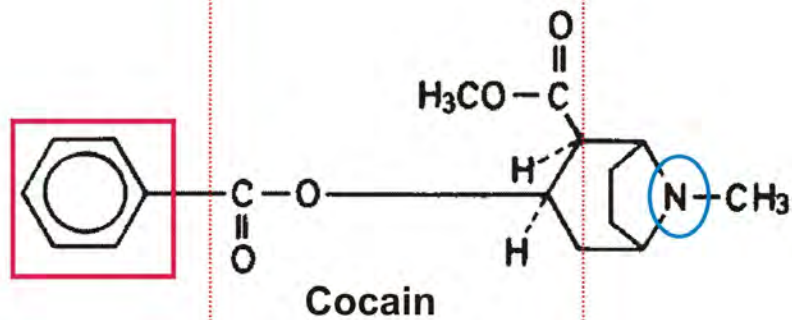


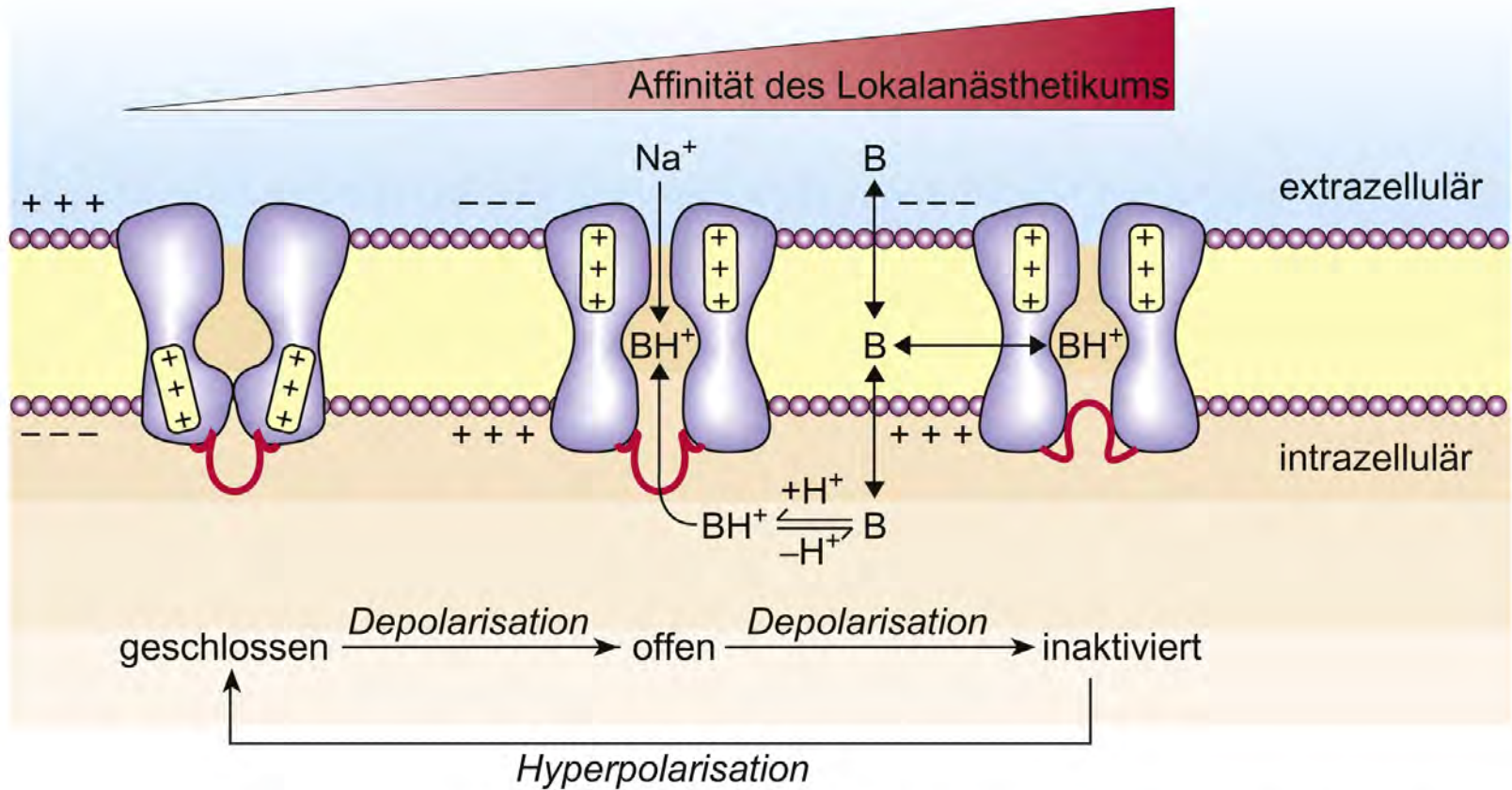
Grundstruktur der Lokalanästhetika

**Aromatischer Rest
(lipophiler Anteil)**

Zwischenkette

**Aminogruppe
(hydrophiler Anteil)**





Lokalanästhesie: örtlich begrenzte, reversible Ausschaltung der Schmerzrezeptoren bzw. der ihnen zugehörigen afferenten Nervenfasern

Lokalanästhetika hemmen reversibel und örtlich begrenzt die Erregbarkeit der schmerzvermittelnden sensiblen Endorgane und das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern

→ Hemmung der Schmerzweiterleitung

Struktur von Lokalanästhetika

- ◆ amphiphile Substanzen: Wirkform: Kation, Penetrationsform: freie Base. Verbindungen vom Estertyp (z.B. Procain) und Amidtyp (z.B. Lidocain)
- ◆ andere Substanzen mit lokalanästhetischer Wirkung: p-Aminobenzoessäureethylester (Benzocain, Oberflächenanästhetikum), DMSO u.a.

Mechanismus

- ◆ **Blockade des spannungsabhängigen Natriumkanals (use-dependent)**
- ◆ In höheren Dosen z.T. Hemmung von K⁺-Kanälen und Beeinflussung weiterer membranständiger Proteine
- ◆ Systemische Wirkungen am Herzen (AV-Block, Herzstillstand) und im Gehirn (Krämpfe, Atemstillstand) sowie an motorischen Neuronen
- ◆ Sensitivität der Nervenfaser gegenüber LA ist umgekehrt proportional zum Faserdurchmesser
- ◆ Wirkung ist abhängig vom pH-Wert

Anwendungsarten von Lokalanästhetika

1. Oberflächenanästhesie: Topische Anwendung auf Schleimhäuten od. Wundflächen

2. Infiltrationsanästhesie

Injektion des LA in das Gewebe. Hemmung der sensiblen Endorgane und der feinen Äste der afferenten Nerven

3. Leitungsanästhesie

Gezielte Ausschaltung bestimmter Nerven

Rückenmarknahe Leitungsanästhesie

- ◆ Spinalanästhesie (Injektion des LA in Liquor cerebrospinalis)
- ◆ Epiduralanästhesie (syn. Periduralanästhesie, PDA). Injektion des LA in Epiduralraum. z.B. bei Geburt

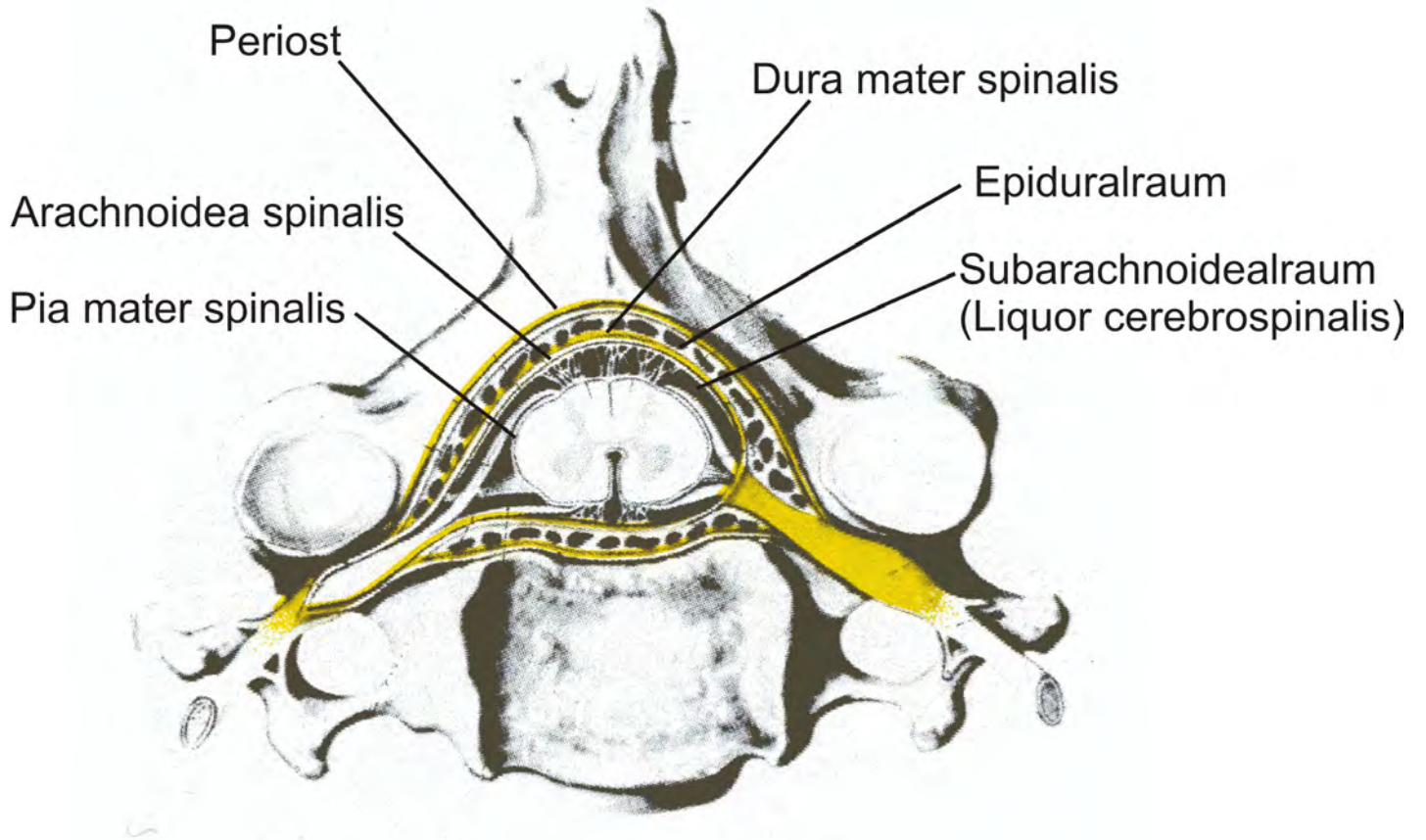
4. Intravenöse Regionalanästhesie: Injektion in abgeschnürte Vene

Vasokonstriktorisches Zusätze

- ◆ meisten LA wirken vasodilatatorisch (Ausnahme Cocain !). Zusatz von Vasokonstriktoren (Nor)adrenalin, Felypressin (Vasopressinanalogen)
 - Erhöhung der Wirkdauer des LA
 - Verminderung der Systemtoxizität
 - schwach durchblutetes Operationsgebiet

Cave: kein Zusatz von Vasokonstriktoren bei stark durchbluteten Organen (Kopf-, Hals-, Urogenital-, Analbereich → erhöhte systemische Wirkung) und an den Akren (Finger, Zehen, Nase, Kinn → Gefahr der Gangrän)

Lage des Rückenmarks im Wirbelkanal



Lokalanästhetika-Klassen

1. Lokalanästhetika vom Estertyp

- ◆ Cocain: weitgehend obsolet, nur noch zu Eingriffen am Kopf (20 % Lösung oder 2 % Salbe): BtM !

Benzocain

- ◆ geringe Wasserlöslichkeit, daher ausschließlich als Oberflächenanästhetikum (Salben, Halstabletten u.a.)
- ◆ Allergenes Potential („para-Gruppen-Allergie“)

Procain

- ◆ gut wasserlöslich
- ◆ Infiltrations- und Leitungsanästhesie
- ◆ rasche Spaltung durch Gewebsesterasen

2. Lokalanästhetika vom Amidtyp

längere Wirkdauer als Esterverbindungen, da keine Hydrolyse am Wirkort.

Lidocain

- ◆ schneller Wirkeintritt
- ◆ Oberflächen-, Infiltrations- und Leitungsanästhesie
siehe auch Verwendung als Antiarrhythmikum
- ◆ Metabolisierung (Leber): 1.) Oxid. Desalkylierung, 2.) Hydrolyse

Bupivacain (v.a. Leitungsanästhesie bei chronischen Schmerzzuständen), **Articain**

Komplikationen im Rahmen der Lokalanästhesie

1. Intoxikation durch Überdosierung des LA

- ◆ **Zentralnervöse Erregung** (Hemmung inhibitorischer Neurone: Unruhe, Tremor, Angst, Krämpfe) bis zu **Lähmung** des ZNS (Tod durch Atemlähmung)
- ◆ **Hemmung der Herztätigkeit:** Bradykardie, AV-Block, Herzstillstand

Gegenmaßnahmen

- ◆ Sauerstoffbeatmung
- ◆ Herzmassage bei Herzstillstand, Adrenalin i.v. oder intratracheal
- ◆ Diazepam

2. Allergische Reaktionen (Urtikaria → anaphylaktischer Schock)

3. Intoxikation durch zugesetztes Vasokonstrigens

Allgemeinanästhesie (Narkose)

Reversible Ausschaltung der **Schmerzempfindung**, des **Bewußtseins** und der **Abwehrreflexe** durch Lähmung von Teilen des ZNS

Allgemeinanästhetika (Narkotika): Stoffe, mit denen Narkose durchgeführt werden kann:

1. Inhalationsanästhetika: Aufnahme über Atemluft

2. Injektionsanästhetika: i.v. Applikation

Reihenfolge der neuronalen Hemmung

Großhirnrinde → Basalganglien → Cerebellum → RM → Vegetative Zentren der Medulla oblongata (Atmung !)

Narkosestadien

I. Analgesiestadium: 3 Stufen. Zunehmender Verlust der Schmerzempfindung und des Bewußtseins (Hirnrinde !); Reflexe bleiben erhalten

II. Exzitationsstadium: Erregungszustände. Patient kann lachen, schreien, um sich schlagen. Gesteigerte Reflexe (wg. Hemmung höherer motorischer Zentren), unregelmäßige Atmung, Muskeltonus, Blutdruck und Herzfrequenz steigen, Erbrechen kann vorkommen. Sollte rasch durchlaufen werden.

III. Toleranzstadium (chirurgische Narkose): 4 Stufen. Beurteilung der Narkosetiefe nach Charakter der Atmung, Grad der Muskelrelaxie, Ausfall bestimmter Reflexe und Pupillengröße

IV. Asphyxie- oder Paralysestadium: Lähmung der Medulla oblongata. Beginnt mit Aussetzen der Atmung und endet mit Kreislaufstillstand.

Bei Erwachen werden Stadien in umgekehrter Reihenfolge durchlaufen.

Klassische Narkosestadien (Ethernarkose)

Stadien		Stufen	Bewußtsein	Atmung		Augen- bewegungen	Pupillenweite	Verlauf der Reflexe							Tonus		Herzfrequenz	Blutdruck	Thermoregulation
				diaphragmal	thorakal			Lid	Konjunktiva	Kornea	Husten	Licht	Schlucken	Erbrechen	Skelettmuskel	Bauchmuskel			
I. Analgesie	1.																		
	2.																		
	3.																		
II. Exzitation					++++														
III. Toleranz	1.				++++ ++++ ++++ ++														
	2.																		
	3.																		
	4.																		
IV. Asphyxie																			

Ziele der Narkose

- ◆ Bewußtlosigkeit
- ◆ Analgesie
- ◆ Unterdrückung der Schmerzreflexe
- ◆ Muskelrelaxation

Theorien zur Erklärung der Wirkung von Narkotika

1. Lipid-Theorie

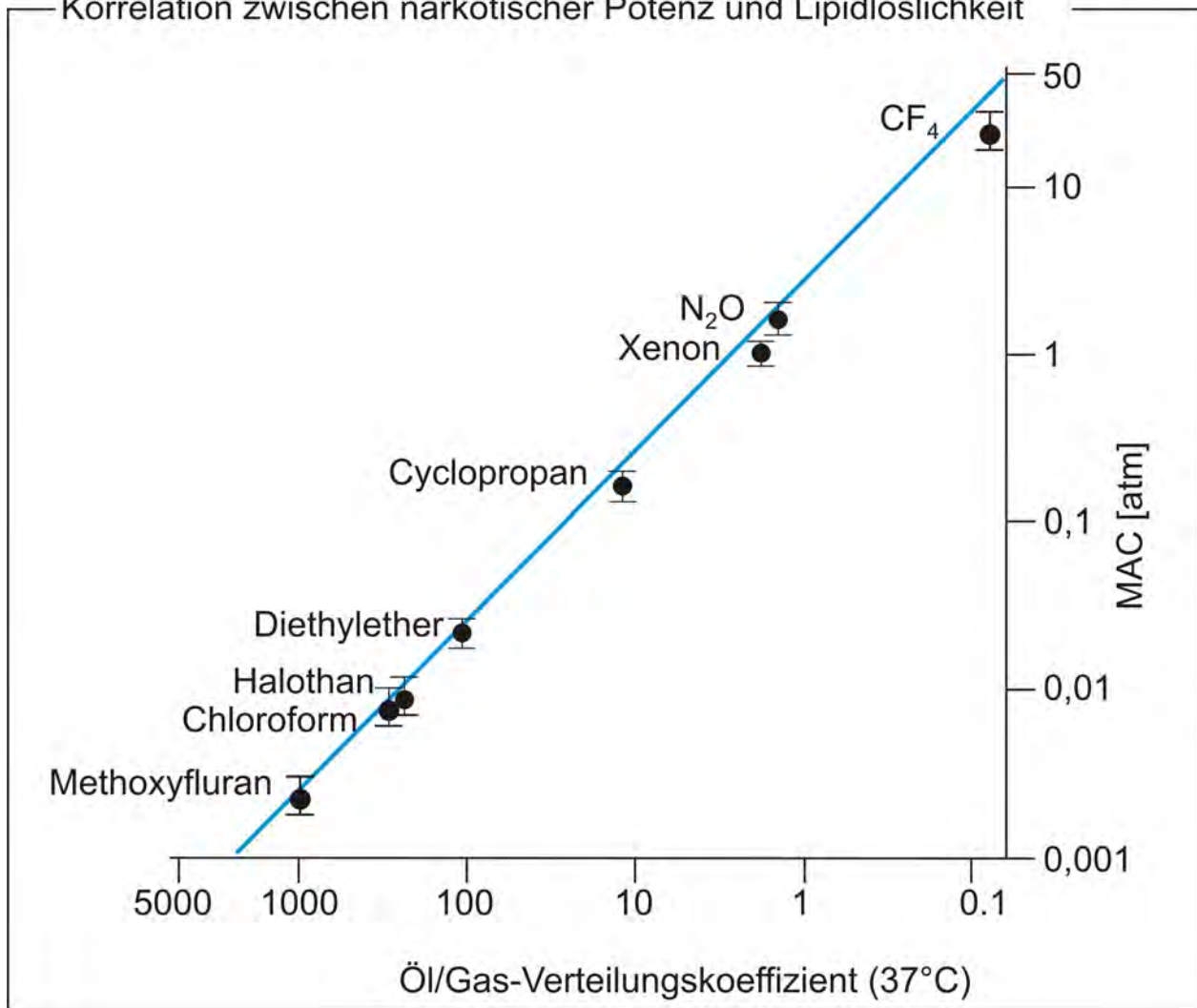
- ◆ Grundlage: Korrelation zwischen Wirksamkeit eines Narkotikums und seiner Fettlöslichkeit
- ◆ Veränderung der Struktur von Lipidmembranen (Volumenexpansion) durch Einlagerung des Narkotikums → Änderung der Membranfunktion

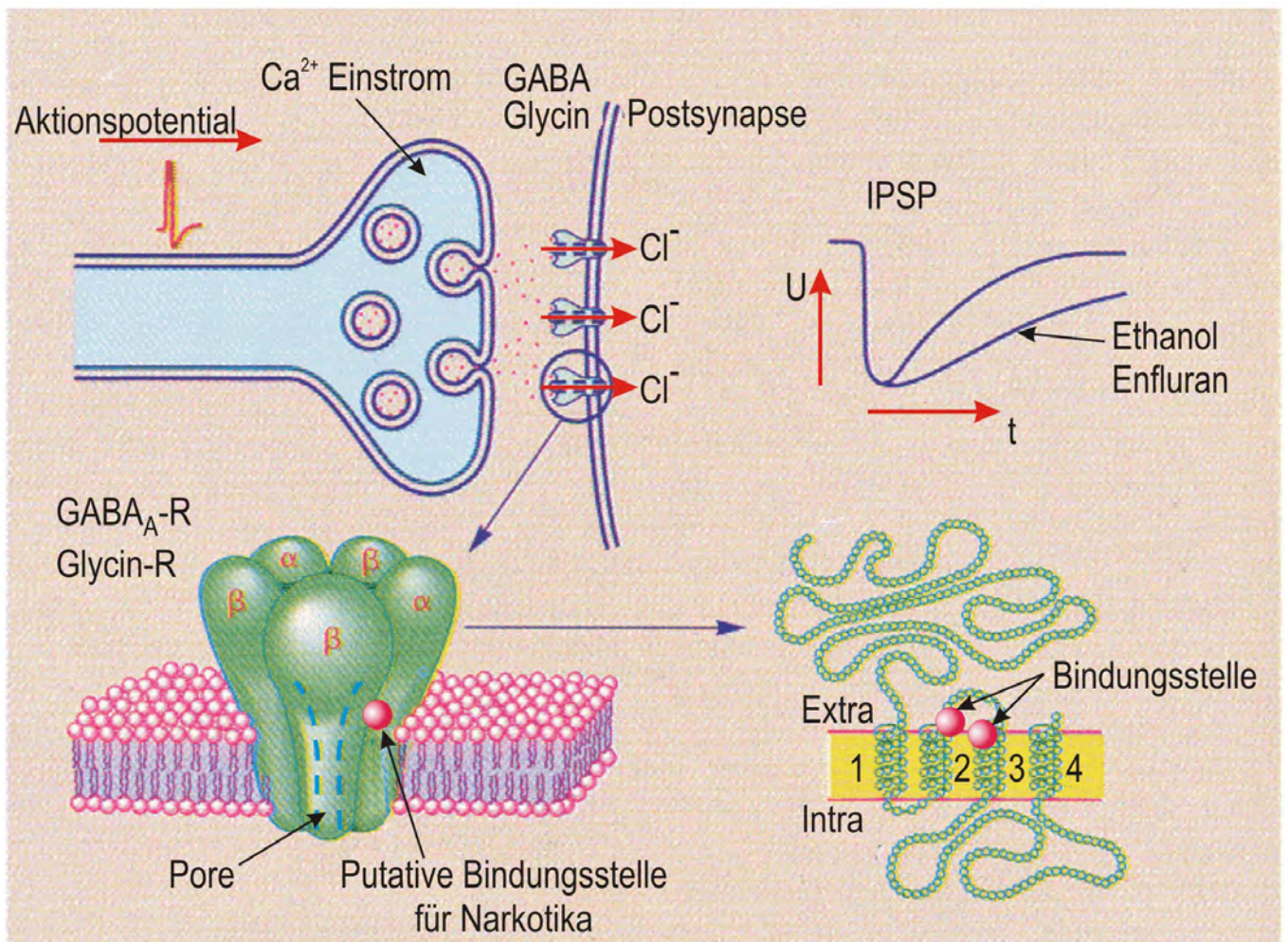
2. Theorie der Rezeptor-vermittelten Narkotikawirkung

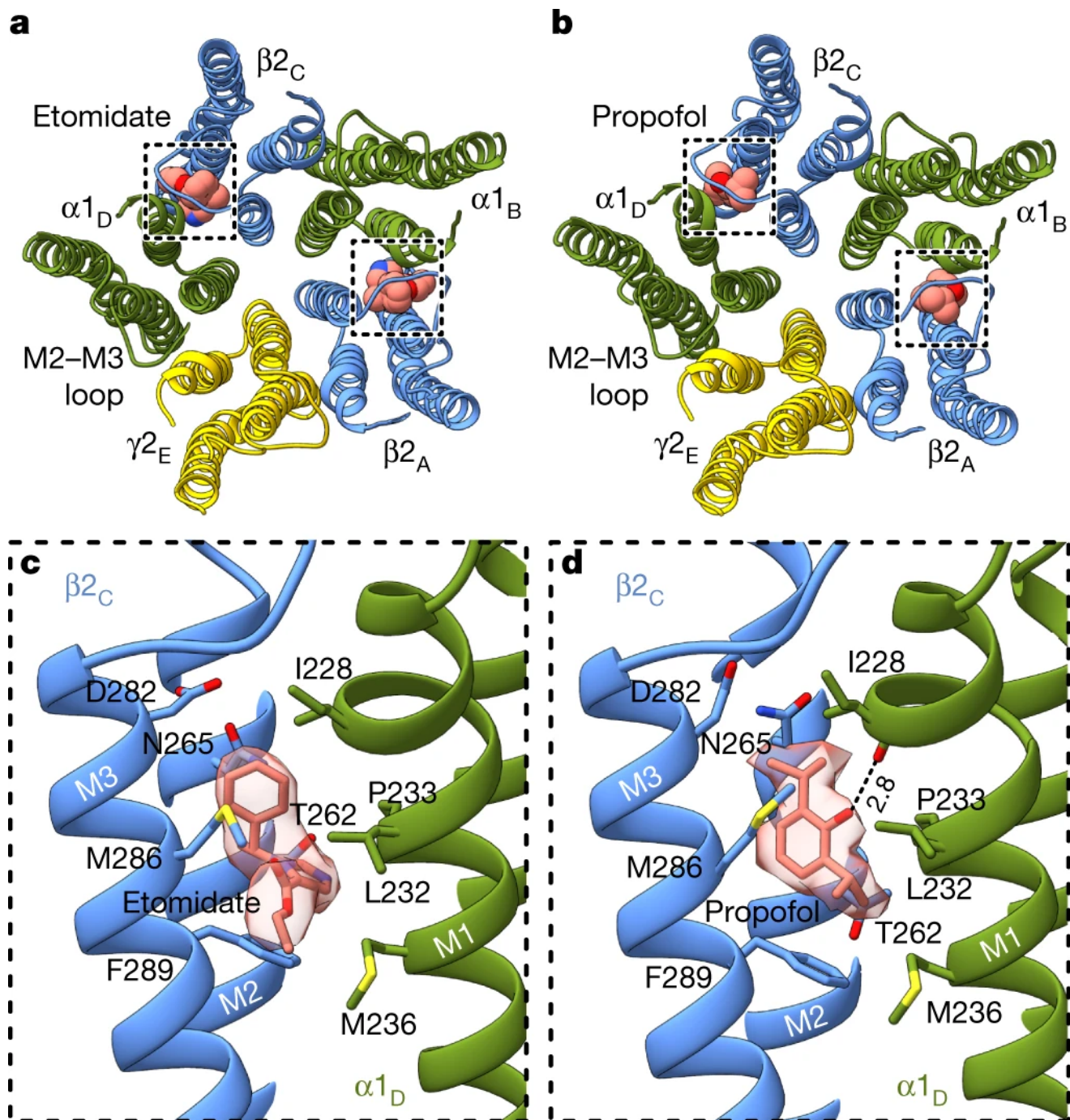
Narkotika hemmen exzitatorische Rezeptoren (NMDA) oder aktivieren inhibitorische Rezeptoren durch direkte Bindung an Rezeptoren

- ◆ Agonisten an GABA_A und Glycin-Rezeptoren: EtOH, Halogenierte KW, Barbiturate (GABA_A), Etomidat / Propofol (GABA_A)
- ◆ Antagonisten an NMDA-Rezeptor: Ketamin, N₂O (?), Xe (?)

Korrelation zwischen narkotischer Potenz und Lipidlöslichkeit







Kim, J.J., Gharpure, A., Teng, J. et al. **Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines.** Nature 585, 303–308 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2654-5>

Kombinationsnarkose

- ◆ Kombination mehrerer Substanzen, die die gewünschten Einzelwirkungen (Ausschaltung d. Bewußtseins, Analgesie, Muskelrelaxation) möglichst unabhängig von den anderen herbeiführen
- ◆ Vorteile: besser steuerbare Narkose, geringeres Risiko für den Patienten
- ◆ Opioide der Fentanylgruppe: Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil. Gute Steuerbarkeit, keine Kumulation bei kontinuierlicher Infusion oder wiederholter Gabe, schnelle metabolische Inaktivierung

Balancierte Anästhesie

- ◆ **Opioid** der Fentanylgruppe + **Inhalationsanästhetikum** + **Hypnotikum** (Midazolam) ± **nichtdepolarisierendes Muskelrelaxans**

Total intravenöse Anästhesie

- ◆ Verzicht auf volatiles Anästhetikum. z.B. Propofol / Remifentanil

Prämedikation

- ◆ Pharmakotherapeutische Maßnahmen zur Vorbereitung und Unterstützung einer Narkose

Mögliche Komponenten

- ◆ Tranquillanzien und Antipsychotika: Benzodiazepine
- ◆ Opioide
- ◆ Parasympatholytika
- ◆ Antiemetische Antihistaminika

Inhalationsanästhetika

Anforderung

- ◆ gute Steuerbarkeit (kurze An- und Abflutzeit)
- ◆ hohe Wirksamkeit (möglichst geringer % Anteil im Gasgemisch)
- ◆ große therapeutische Breite (Narkosebreite)
- ◆ Mischbarkeit mit O₂ ohne Explosionsgefahr
- ◆ Stabilität

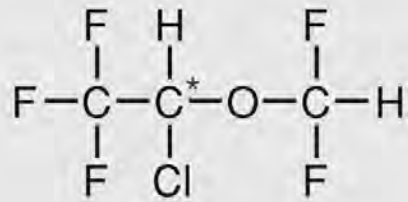
Aufnahme ins Gehirn hängt ab von

- ◆ Konzentration im Atemgemisch
- ◆ Atemfrequenz und –tiefe
- ◆ Permeabilität der Alveolarkapillarmembranen
- ◆ Durchblutung von Hirn und Lunge
- ◆ Löslichkeit im Blut
- ◆ Verteilungskoeffizient Blut/ZNS

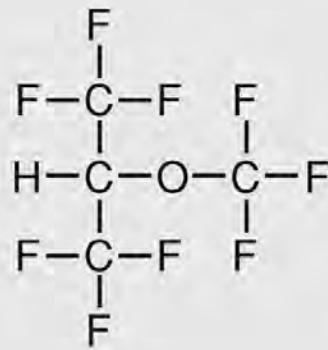
Minimale alveoläre Konzentration von Inhalationsanästhetika

(MAC): Alveoläre Konz. des Anästhetikums (in % von 1 atm), bei der unter Gleichgewichtsbedingungen 50 % aller Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Halothan: 0,75 % atm; Enfluran: 1,7 % atm; N₂O 105 % atm (!)

Isofluran



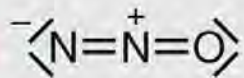
Sevofluran



Desfluran



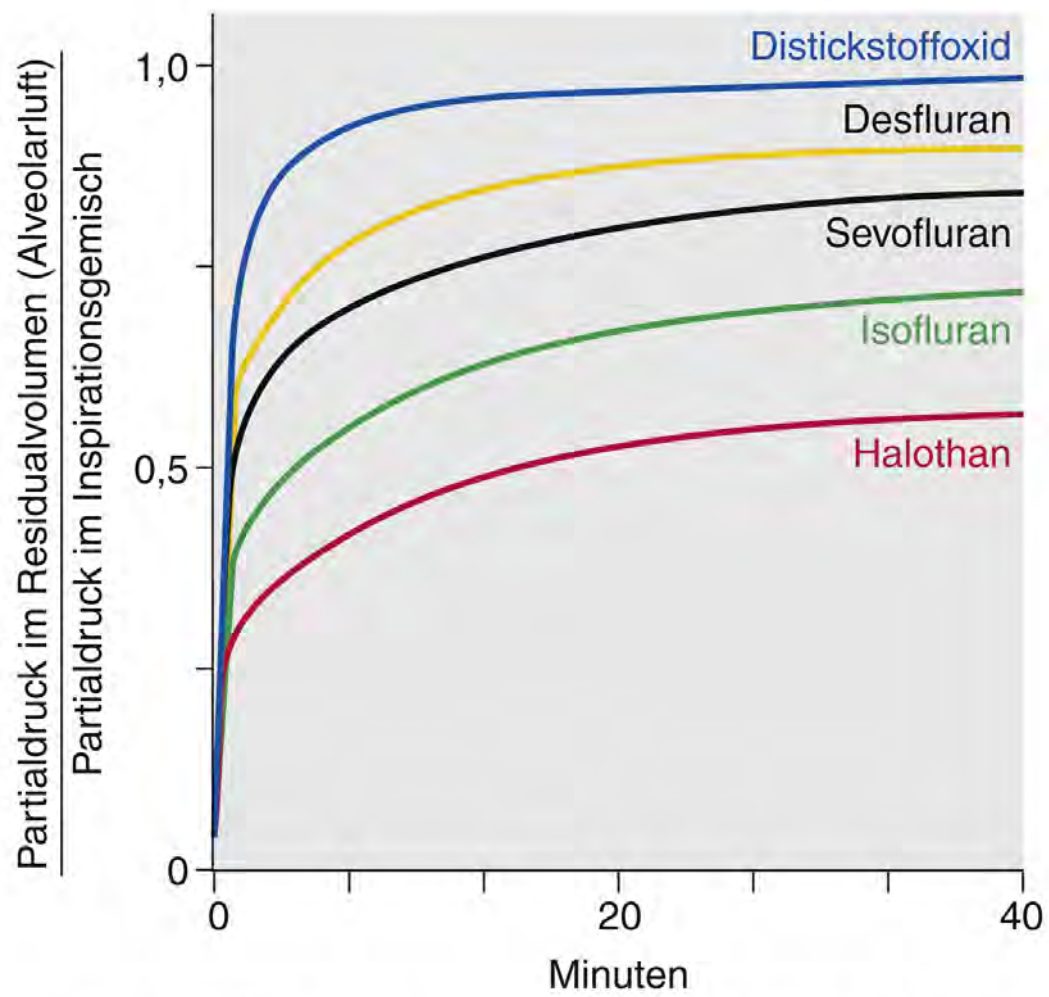
Distickstoffmonoxid



Xenon



* Chiralitätszentren



Halogenierte Ether (Desfluran, Sevofluran, (*Isofluran*, *Enfluran* veraltet))

◆ **Standard-Anästhetika, auch in ambulanter Chirurgie**

- ◆ bilden keine explosiven Gemische
- ◆ schnelles An- und Abfluten
- ◆ verstärken Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien
- ◆ geringe Biotransformation und Toxizität

- ◆ atemdepressiver Effekt
- ◆ negativ inotrop, Senkung des peripheren Gefäßwiderstands

Distickstoffoxid (N_2O , Stickoxydul, Lachgas)

- ◆ früher Standard-Narkotikum, heute selten verwendet
- ◆ stark analgetisch, schwach narkotisch, nicht-muskelrelaxierend
- ◆ bei 70 % atm wird Toleranzstadium nicht erreicht → Kombination mit anderen Narkosemitteln erforderlich
- ◆ sehr gut steuerbar
- ◆ sehr geringe Toxizität

Halogenierte Kohlenwasserstoffe: Halothan

- ◆ in Deutschland nicht mehr verwendet
- ◆ stark wirksam (therap. Bereich: 0,5 –1 % atm)
- ◆ geringe Narkosebreite
- ◆ dosisabhängiger Blutdruckabfall
- ◆ Sensibilisierung des Myokards gegen Katecholamine (Tachyarrhythmien)
- ◆ zu 15 –20 % metabolisiert (u.a. Bildung von Br^-)
- ◆ Halothan-Hepatitis

Injektionsnarkotika

Lipophile Stoffe, die nach i.v. Injektion sehr rasch in das Gehirn diffundieren und dort eine narkotische Wirkung entfalten

- ◆ sofortiger Wirkeintritt (psychische Schonung d. Patienten), geringe Steuerbarkeit
- ◆ Indikation: Narkoseeinleitung

1. Thiopental (Thiobarbiturate)

- ◆ Aktivierung von GABA_A Kanälen → Membranhyperpolarisation, Hemmung des aufsteigenden retikulären Systems (siehe Hypnotika)
- ◆ Dosisabhängig werden alle Narkosestadien durchlaufen
- ◆ keine analgetische Wirkung, sogar Hyperalgesie
- ◆ negativ inotrope Wirkung

Sehr schnelle Kinetik:

- ◆ Innerhalb 1 min nach Injektion Bewußtlosigkeit
- ◆ Innerhalb von 20 –30 min Rückkehr des Bewußtseins
- ◆ Elimination in Leber

2. Etomidat

- ◆ Ko-Agonist an GABA_A-Rezeptoren, die $\beta 3$ Untereinheit enthalten
- ◆ größere therapeutische Breite als Barbiturate (da geringere Beeinflussung der Atmungs- und Kreislauffunktion)
- ◆ kurze Wirkungsdauer durch Umverteilung
- ◆ keine Analgesie
- ◆ Hemmung der Cortisolsynthese

3. Propofol

- ◆ Ko-Agonist an GABA_A-Rezeptoren
- ◆ sehr rasche Umverteilung und metabolische Inaktivierung ($t_{0.5} = 2 \text{ min}$)
keine Kumulation und Hang-Over-Effekt
- ◆ nicht analgetisch wirksam
- ◆ Blutdrucksenkung
- ◆ zur Narkoseeinleitung und längerfristigen Narkose (Nachinjektion)
- ◆ Kombination mit Opioiden aus den Fentanylgruppe zur vollständigen Narkose („totale intravenöse Anästhesie“)

4. Ketamin

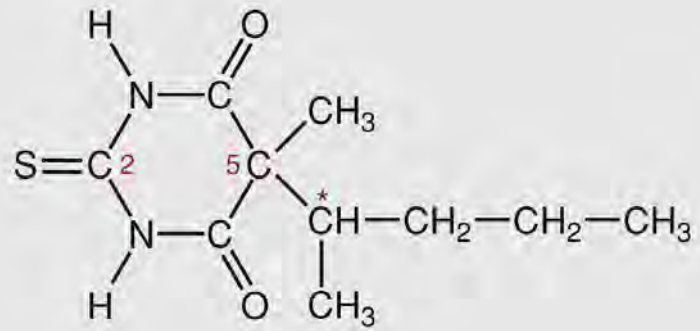
Hemmstoff des NMDA-Rezeptors

- ◆ erzeugt Zustand der Immobilität und Amnesie (sog. „dissoziative Anästhesie“). Narkosedauer: ca. 15 min nach i.v. Gabe
- ◆ starke analgetische Wirkung (30 – 60 min nach i.v. Gabe)
- ◆ Indikationen:
kurzzeitige und schmerzhaft Eingriffe (insbes. bei Kindern)
Narkoseeinleitung und Allgemeinnarkose in Komb. mit N₂O
- ◆ Unerwünschte Wirkungen:
Zu Beginn: Katecholaminausschüttung (Blutdruck + Herzfrequenz ↑)
In der Aufwachphase: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen,
Psychische Erscheinungen: Verwirrtheit, Halluzinationen (z.T. noch Tage nach der Injektion)

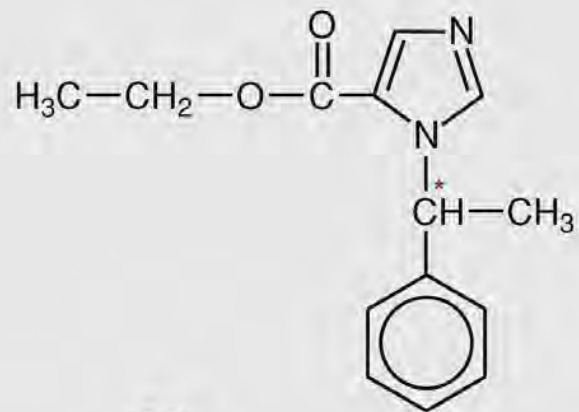
5. Midazolam

- ◆ kurzwirksames Benzodiazepin zur Narkoseeinleitung und Prämedikation
- ◆ zur kontinuierlichen Sedierung beatmeter Patienten auf der Intensivstation

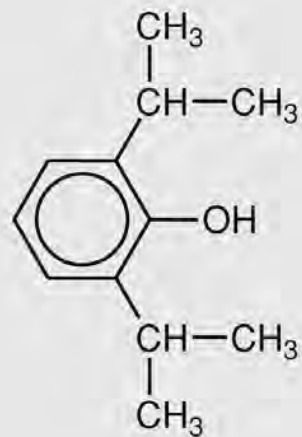
Thiopental



Etomidat

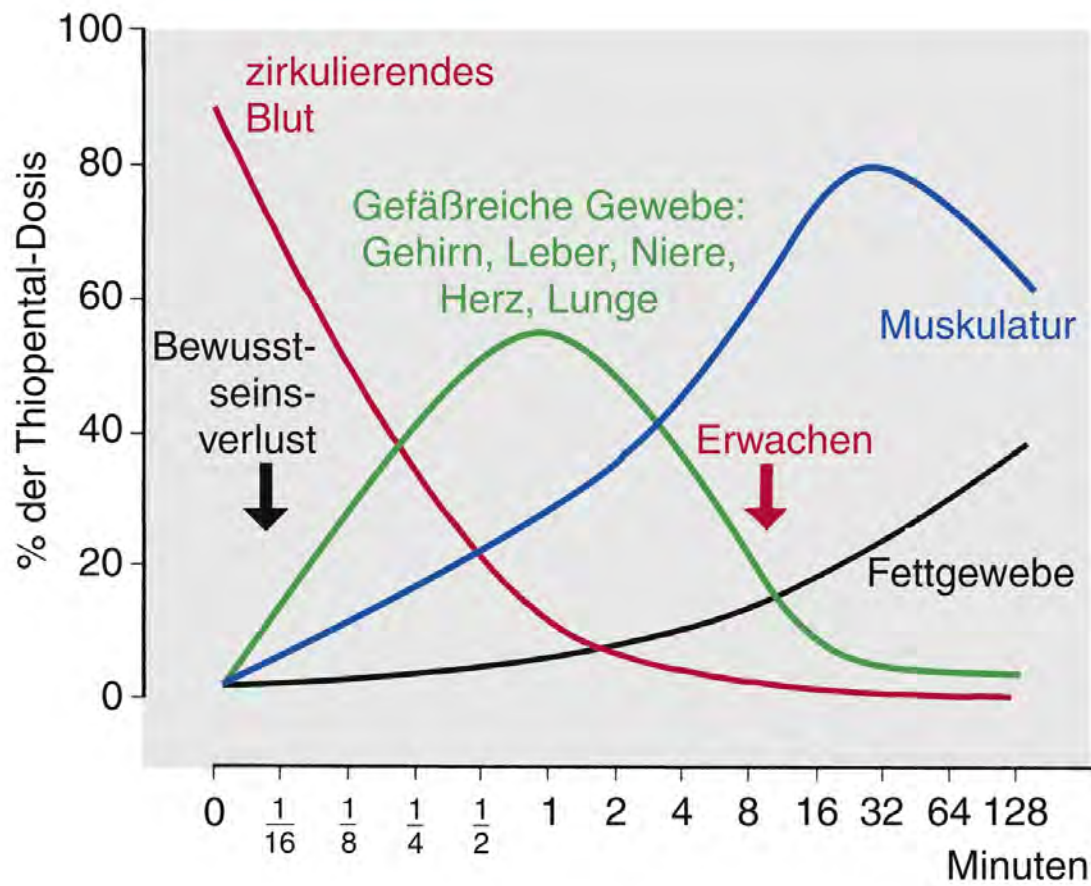


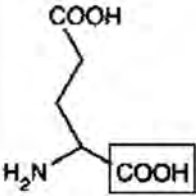
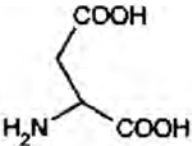
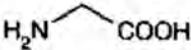
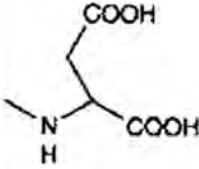
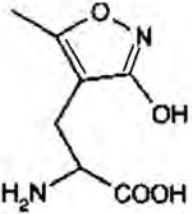
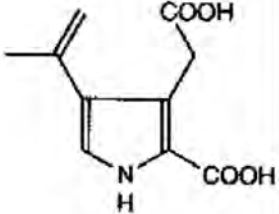
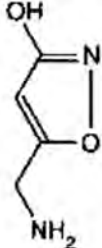
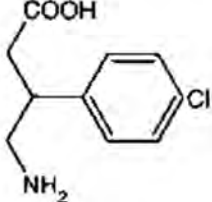
Propofol



Ketamin



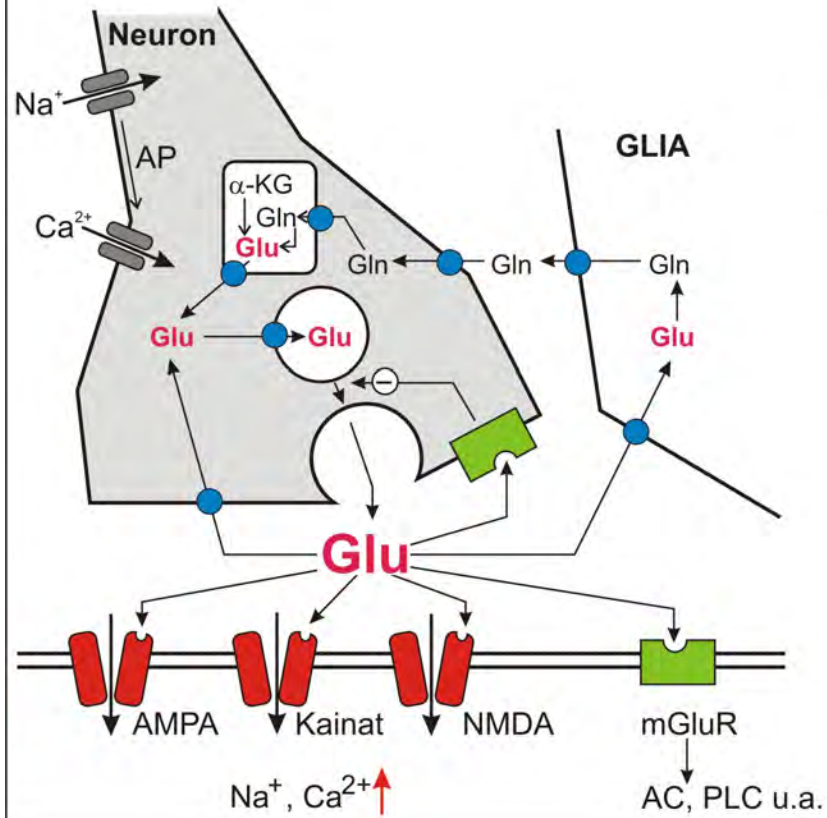


	Exzitatorisch	Inhibitorisch
Neurotransmitter	Glutamat  Aspartat 	GABA  Glycin  γ-Amino Butyric Acid
Agonist	   NMDA AMPA Kainat α-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isooxazol-Propionic Acid	 

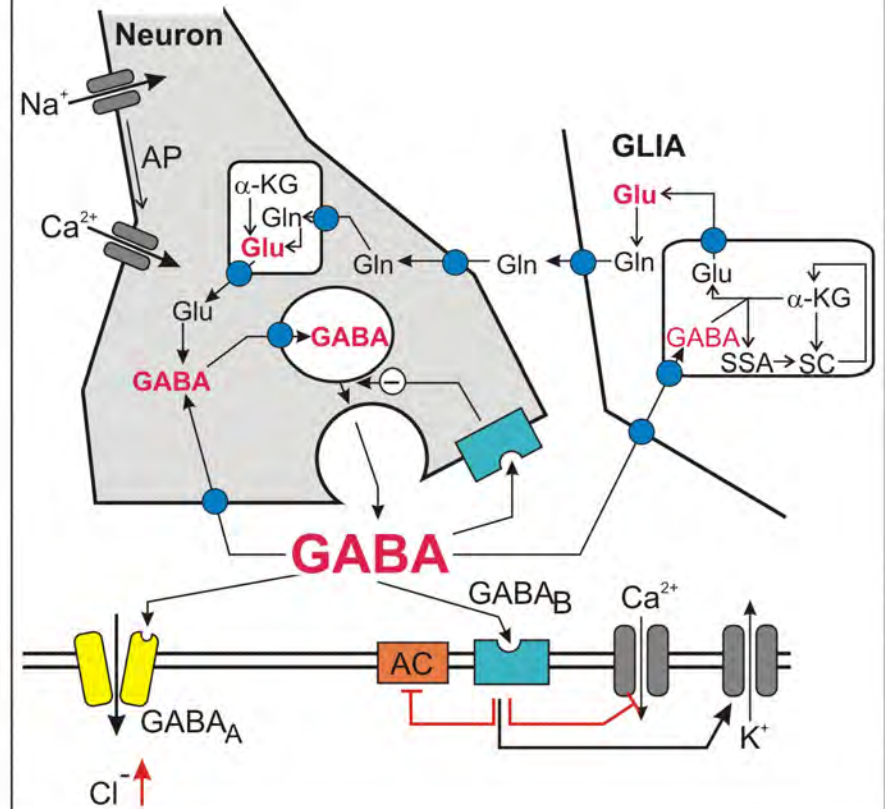
Muscimol

Baclofen

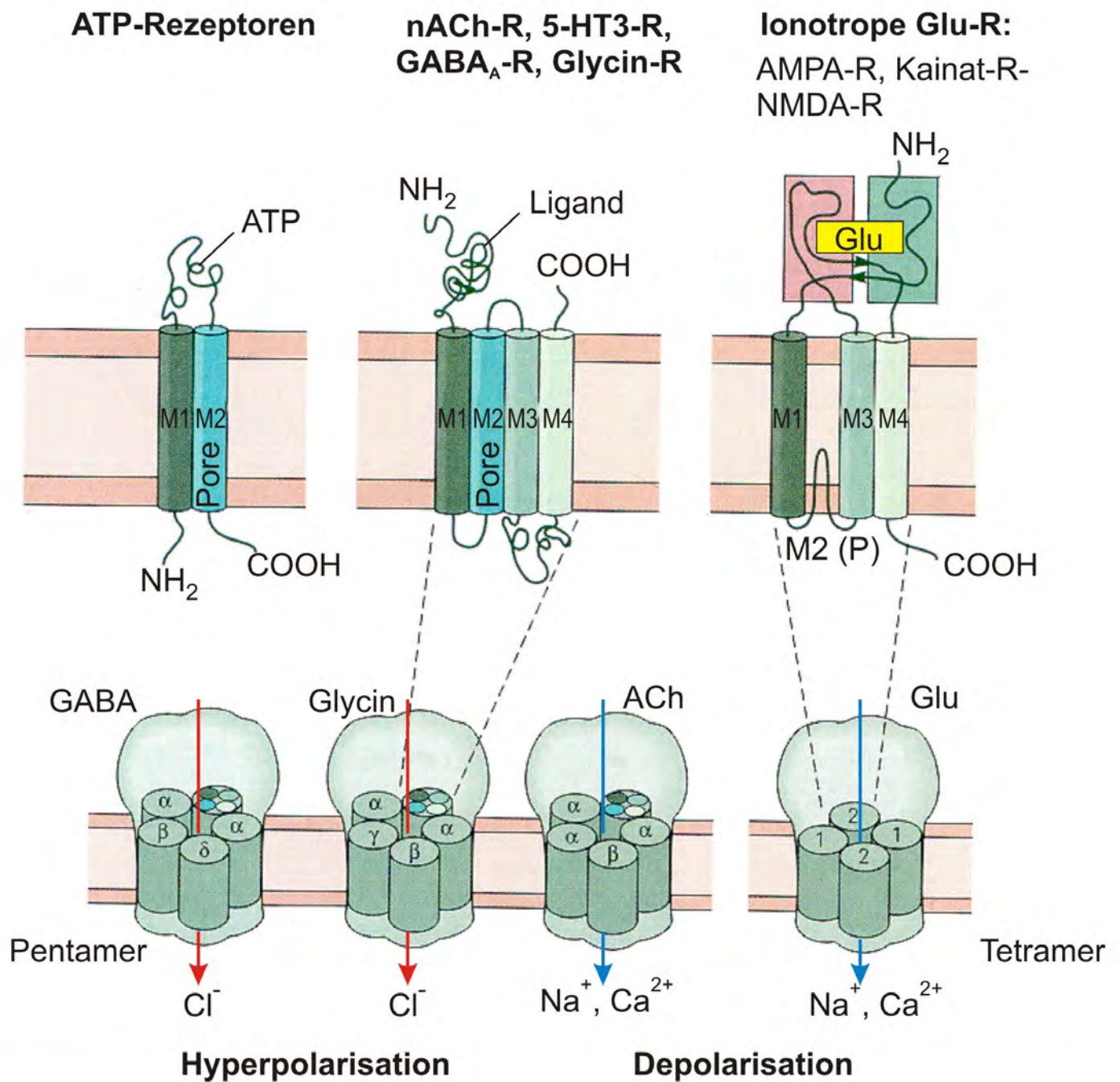
Glutamaterge Synapse: exzitatorisch



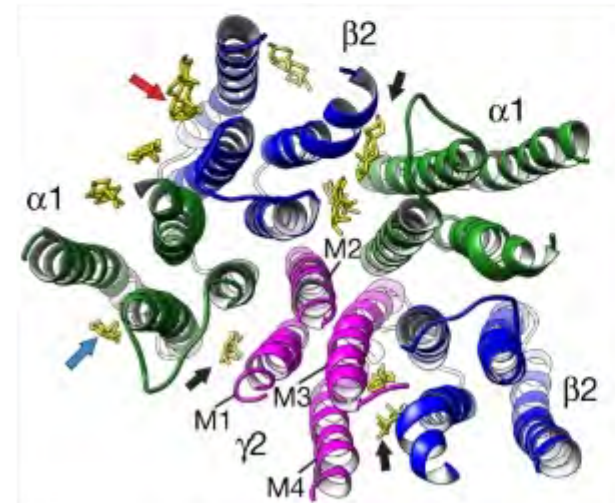
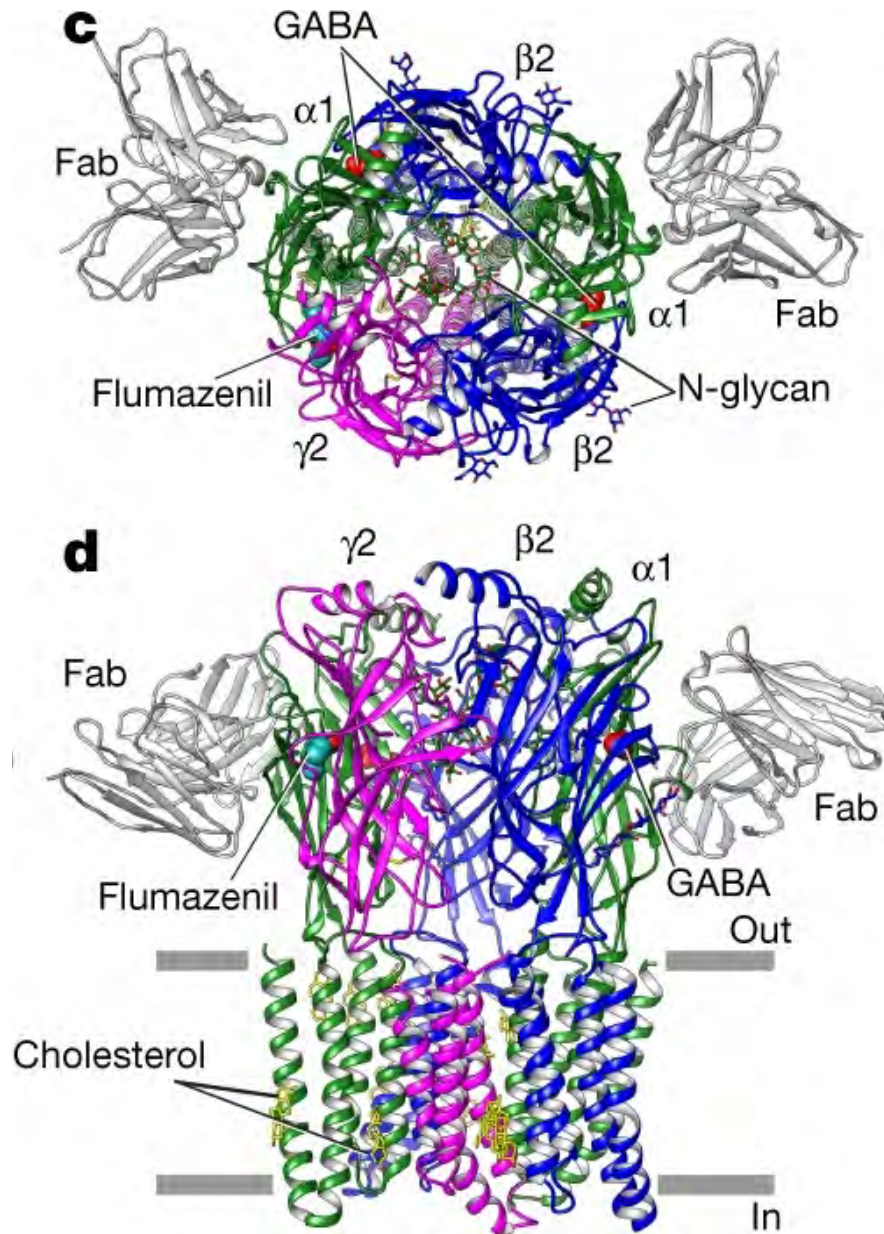
GABAerge Synapse: inhibitorisch



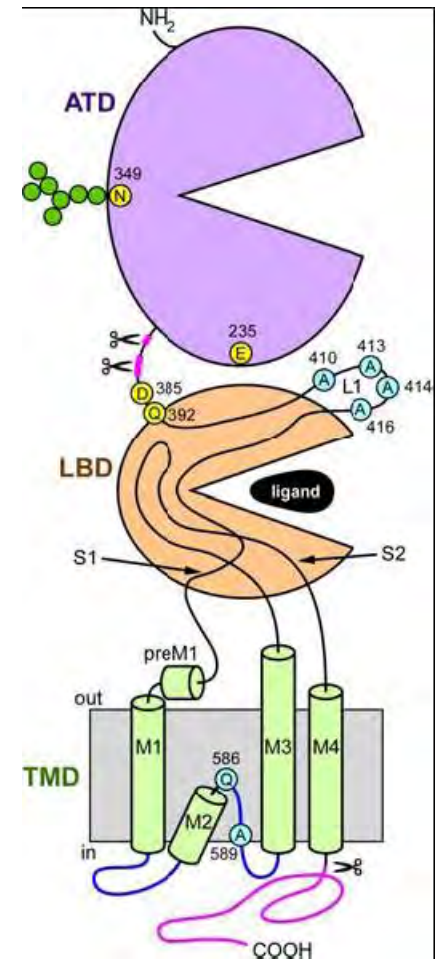
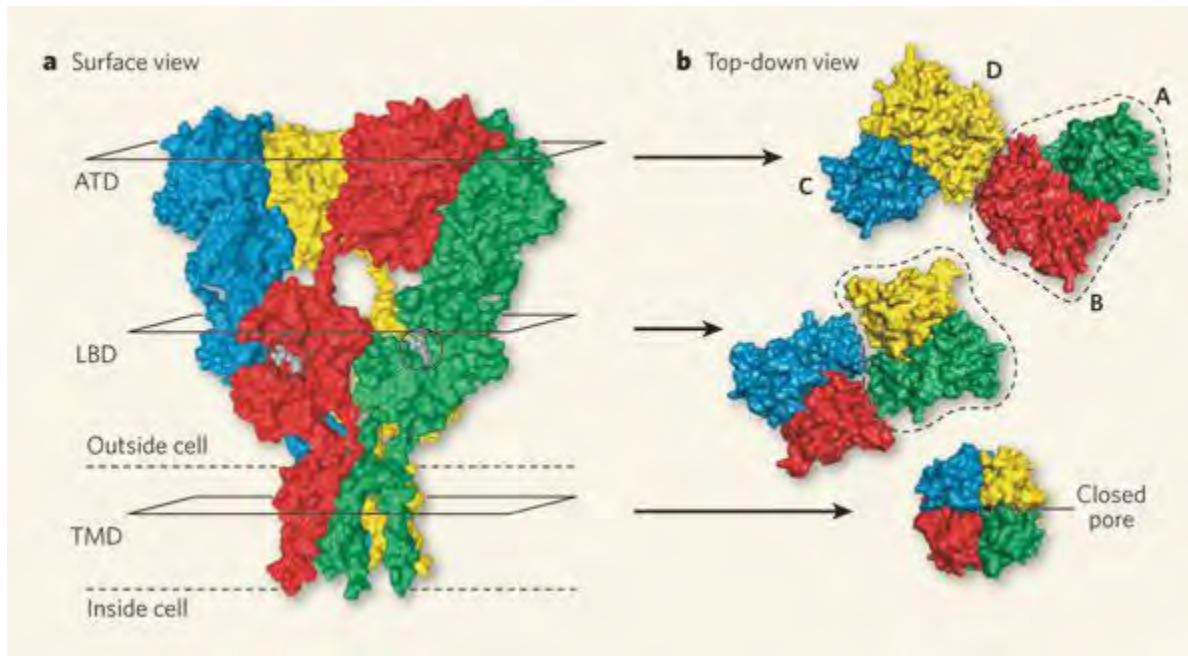
Liganden-gesteuerte Ionenkanäle



Struktur des humanen GABA_A Rezeptors



Architecture of homomeric rat GluA2 receptor.



Al Sobolevsky *et al.* *Nature* **000**, 1-12 (2009) doi:10.1038/nature08624

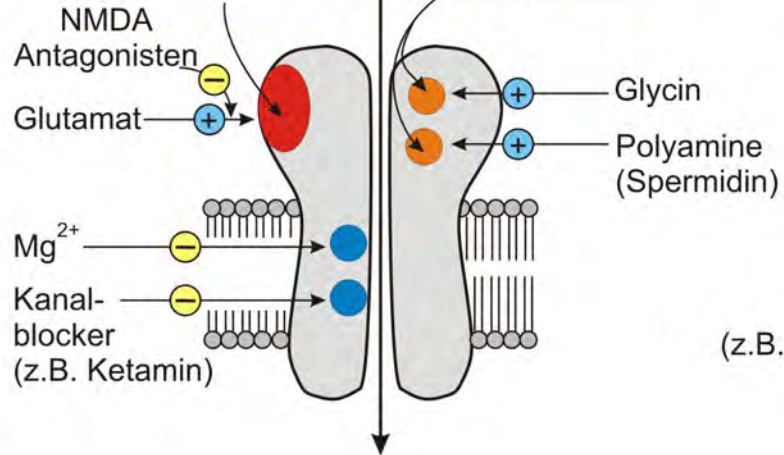
nature

NMDA-Rezeptor

Na^+ , Ca^{2+}

Neurotransmitter
Bindungsstelle

Modulatorische
Bindungsstellen

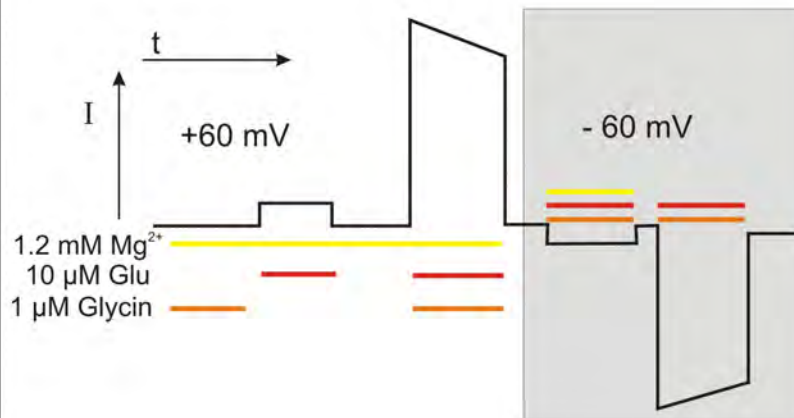
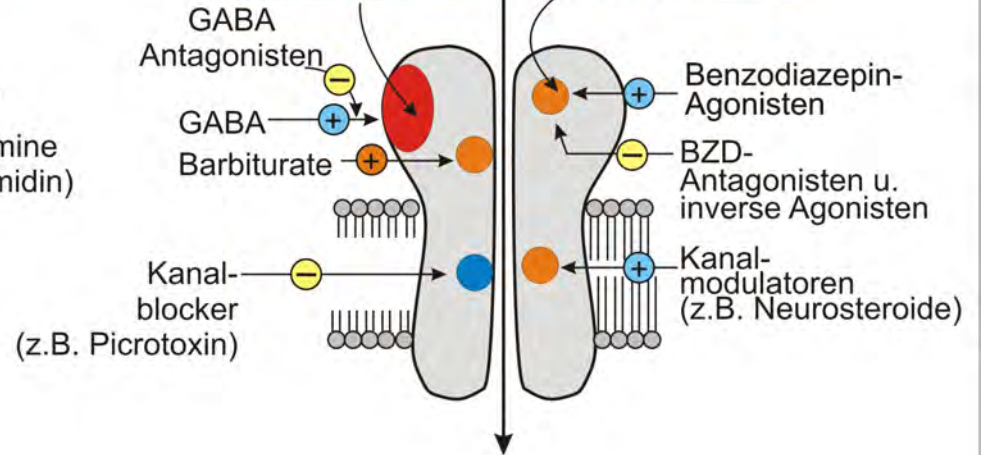


GABA_A-Rezeptor

Cl^-

Neurotransmitter
Bindungsstelle

Modulatorische
Bindungsstellen



Epilepsie

Oberbegriff für anfallartig auftretende, chronisch rezidivierende Krankheiten, die auf einer gesteigerten Erregbarkeit zentraler Neurone und damit auf einer Erniedrigung der Krampfschwelle beruhen

- ◆ Häufigkeit: 1-2 % d. Bevölkerung
- ◆ Ausgangspunkt: Gruppe übererregbarer Neurone (**epileptischer Fokus**) → spontane (paroxysmale), **synchronisierte** Depolarisation der epileptischen Neurone
- ◆ epileptischer Anfall: Ausbreitung der Erregung → je nach Lage des Fokus lokalisierte oder generalisierte Aktivierung → Beeinflussung motorischer, sensorischer, vegetativer oder kognitiv-emotionaler Funktionen

Ursachen

- ◆ frühkindliche Hirnschäden (z.B. Geburtstraumen)
- ◆ Hirnverletzungen -tumoren, -narben, -tumoren
- ◆ Intoxikationen (Alkohol!), Entzündungen
- ◆ genetische Defekte: Na^+ -, K^+ -, Ca^{2+} -Kanäle

Neuronale Mechanismen der Epilepsieentstehung

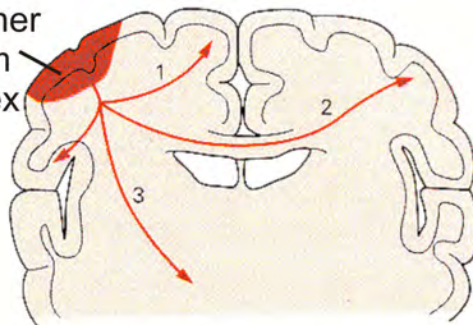
- ◆ gesteigerte Aktivität erregender Synapsen (insbes. glutamaterge Synapsen: NMDA-Rezeptoren)
- ◆ Verminderte Aktivität inhibitorischer Synapsen (GABAerge Synapsen)

Ausbreitung der neuronalen Erregung bei epileptischen Anfällen

A.) Fokaler Anfall

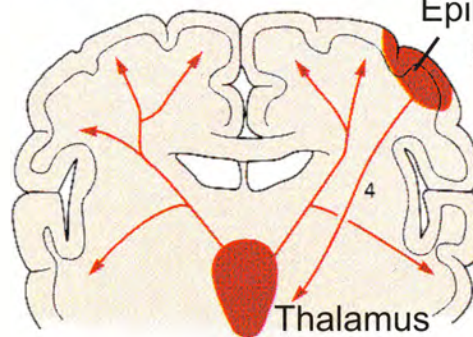
Einfach fokal

Epileptischer
Fokus im
Neocortex

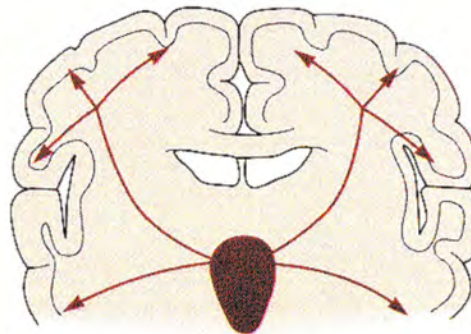


Sekundär generalisiert

Epileptischer
Fokus

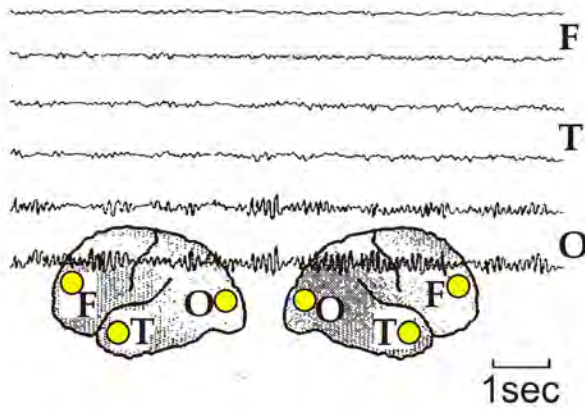


B.) Primär generalisierter Anfall

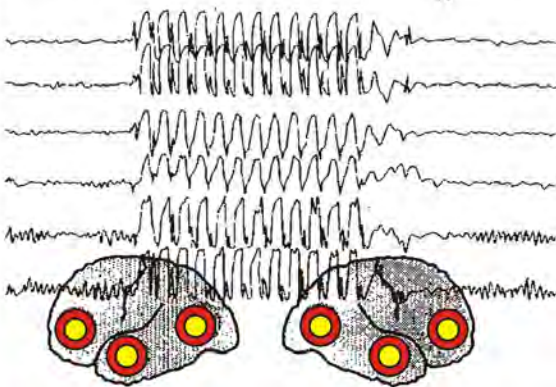


EEG bei verschiedenen Epilepsieformen

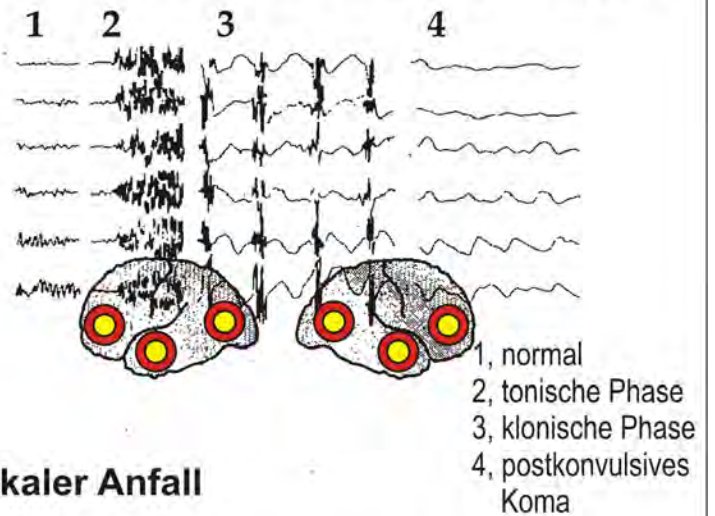
Normal



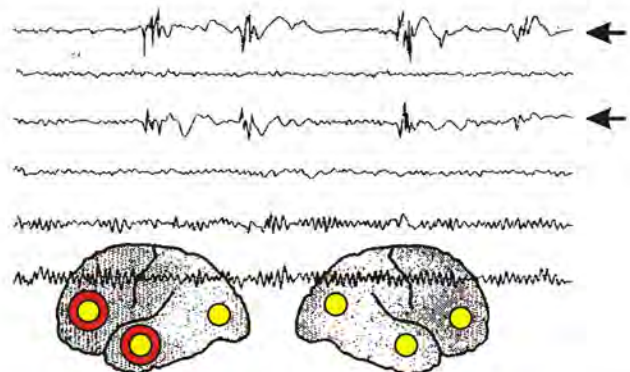
Absence (generalisierter Anfall)



Generalisierter tonisch-klonischer Anfall



Fokaler Anfall



Klassifikation von epileptischen Anfällen, ungefähre relative Häufigkeit der wichtigsten Formen und klinische Beispiele.

fokal	einfache fokale Anfälle (Bewußtsein erhalten), 4%	z.B. klinische Zuckungen der linken Hand mit Jackson-typischer Ausbreitung auf den linken Arm
	komplexe fokale Anfälle (Bewußtsein verändert oder aufgehoben), 16%	z.B. zusammenhangloses Auf- und Zuknöpfen des Hemdes und Schmatzen, keine postiktale Erinnerung and den Anfall (Amnesie)
	sekundär generalisierte (fast immer tonisch-klonische) Anfälle mit fokalem Beginn (Bewußtsein im Generalisationsstadium aufgehoben), 36%	z.B. olfaktorische Halluzinationen, der einfache fokale Beginn des Anfalls, an den sich der Kranke postiktal erinnert; dann Initialschrei, Sturz, tonische und klonische Krampfphase; hierfür Amnesie
primär generalisiert	Absencen (Bewußtsein kurzfristig aufgehoben), 1%	z.B. völlige geistige Abwesenheit für 20 sec mit stierem Blick und "Schreibpause" beim Diktat in der Schule; keine exakte postiktale Erinnerung
	myoklonische Anfälle (Bewußtseinsausfall wegen kurzer Dauer kaum wahrnehmbar), 1%	z.B. symmetrische klonische Zuckungen der Arme mit Fallenlassen der Zahnbürste beim morgendlichen Zähneputzen, keine exakte postiktale Erinnerung
	generalisierte tonische und/oder klonische Anfälle (Bewußtsein aufgehoben), 33%	z.B. plötzlicher Sturz zu Boden ohne vorausgehende Aura, tonische und klonische Krampfphase, Zugenbiß und kurzer Terminalschlaf, Amnesie
	atonische Anfälle (Bewußtseinsausfall wegen kurzer Dauer kaum wahrnehmbar) < 1%	z.B. plötzliches zu Boden-Sinken oder -Stürzen wegen generalisierten Verlusts des Muskeltonus, keine exakte postiktale Erinnerung
nicht klassifizierbar	< 8%	

Tonisch-klonischer Grand-mal-Anfall

Prodromalstadium



tonische Phase

starr-gestreckte Körperhaltung,
Kopf rekliniert, verzerrtes Gesicht

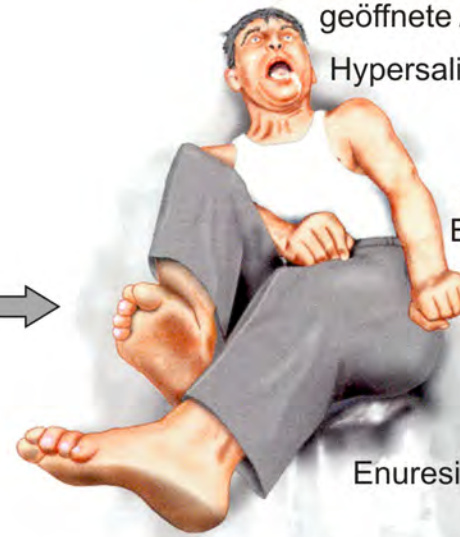


klonische Phase

geöffnete Augen

Hypersalivation, Zungenbiß

symmetrische klonische
Extremitätenbewegungen



Enuresis, Enkopresis



Terminalschlaf

1. Verstärkung der GABAergen Neurotransmission

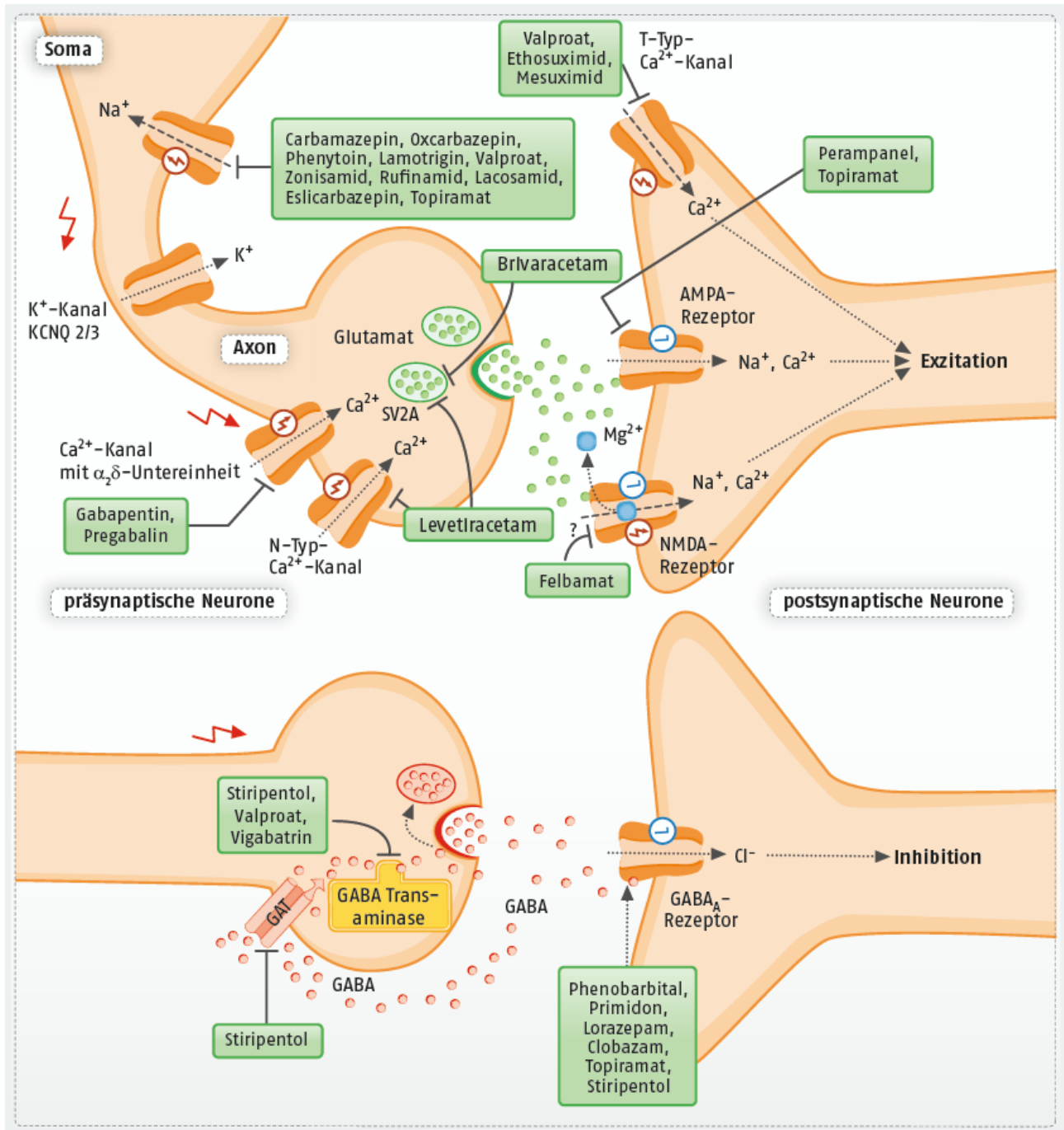
- ◆ **Benzodiazepine, Phenobarbital, Cenobamat (2021):** Aktivierung von GABA_A-Rezeptoren
- ◆ **Vigabatrin:** Hemmung der GABA-Transaminase (GABA-Abbau)
- ◆ **Tiagabin, Stiripentol:** Hemmung des GABA-Reuptake

2. Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle

- ◆ **Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Valproat, Cenobamat:** Unterdrückung hochfrequenter neuronaler Aktivität ("use-dependence")

3. Andere Wirkungsmechanismen

- ◆ **Valproat** (Na-Kanal-Hemmung, GABAerge Mechanismen ?)
- ◆ **Felbamat** (Antagonist an Glycin-Bindestelle des NMDA-R ?)
- ◆ **Ethosuximid** (Blocker des T-Typ-Calciumkanals)
- ◆ **Zonisamid** (Blocker des T-Typ-Calciumkanals)
- ◆ **Pregabalin, Gabapentin** (Blocker neuronaler Calciumkanäle (Bindung an α_2 - δ Untereinheit))
- ◆ **Topiramat:** ?
- ◆ **Perampanel:** nicht-kompetitiver Blocker von AMPA Rezeptoren
- ◆ **Retigabin:** Stabilisiert Offenzustand von Kv7 Kanälen (KCNQ2 und KCNQ3) im ZNS (→ Hyperpolarisation). KCNQ2 und KCNQ3 sind mutiert bei manchen erblichen Formen der Epilepsie



aus Mutschler 11. Auflage

1. Carbamazepin

- ◆ **Ind:** fokale Anfälle, primär- und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, positive Begleiteffekte auf Stimmung und Ausgeglichenheit. Neuralgische Schmerzzustände (Trigeminus-Neuralgie) Alkoholentzugssyndrom. **Nicht bei Absencen**
- ◆ **Enzyminduktor:** Erhöht eigenen Metabolismus und Abbau von Kontrazeptiva, Phenytoin und Valproat
- ◆ **UAW:** Zentralnervöse Störungen (Ataxie, Schwindel), Wasserretention
- ◆ **Analogon: Oxcarbazepin.** Geringere Stoffwechselinduktion

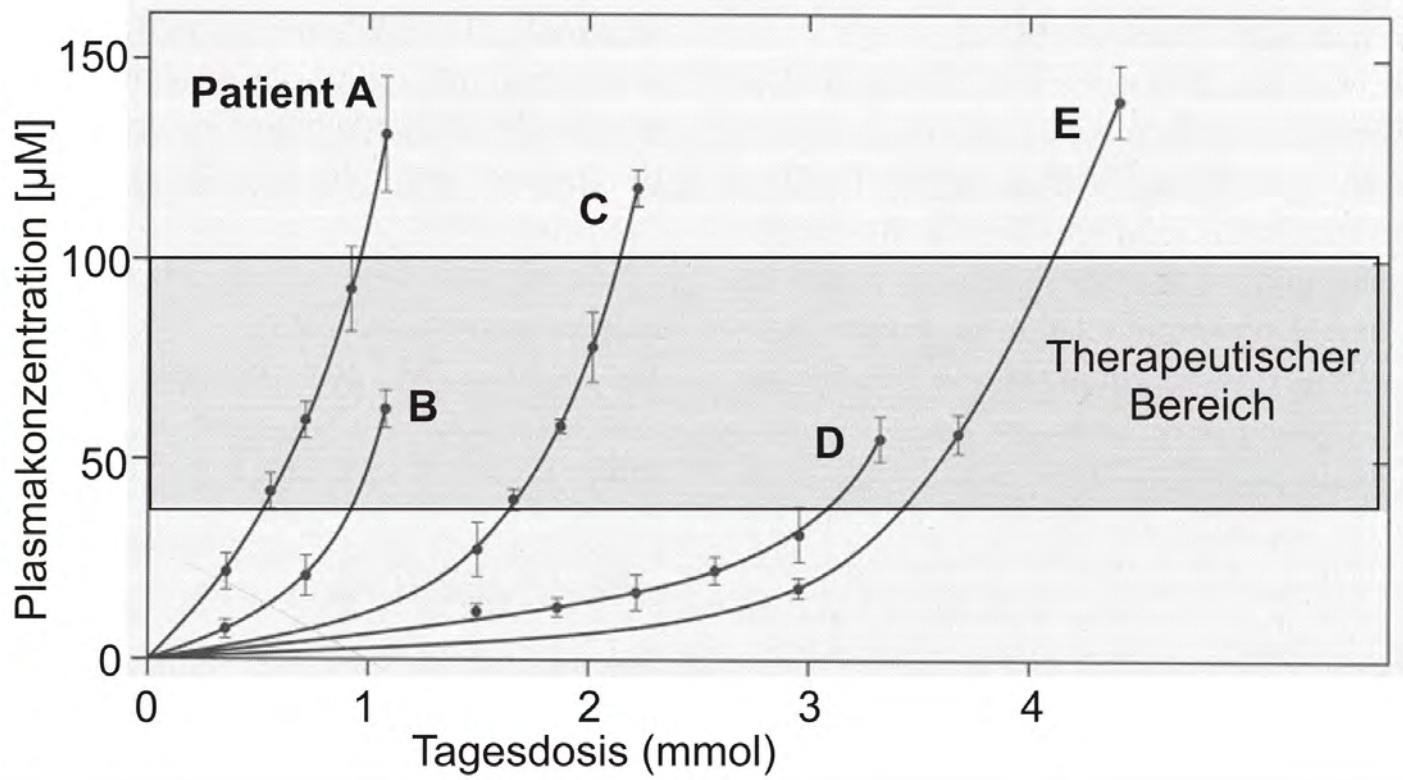
2. Valproat

- ◆ **Ind:** breites antiepileptisches Spektrum: primär- und sekundär generalisierte Anfälle (v.a. bei Kombination von konvulsiven und nicht-konvulsiven Anfällen), **unklassifizierte Anfälle**, fokale Anfälle
- ◆ Verdrängung von **Phenytoin** aus Plasmaeiweißbindung. Inhibition des hepatischen Abbaus von **Phenobarbital**
- ◆ **UAW:** Tremor, Unruhe, Gewichtszunahme, Leukopenie, **Teratogen** (bei Frauen im gebärfähigen Alter nur wenn alternativlos + in Kombi mit Kontrazeption)

3. Phenytoin

- ◆ **Ind:** primär- und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, fokale Anfälle. **Nicht** bei Absencen.
- ◆ nichtlineare Dosis-Konzentrationsbeziehung (Sättigungskinetik) → Kontrolle d. Plasmaspiegels
- ◆ Metabolismus durch andere Antikonvulsiva beeinflussbar (*Beschleunigung* durch Phenobarbital, Carbamazepin; *Verzögerung* durch Valproat)
- ◆ **UAW:** ZNS: Benommenheit, Ataxie; **Gingivahyperplasie**; Hypertrichose, Osteomalazie (beschleunigter Vit. D3-Abbau!)

Sättigungskinetik von Phenytoin



4. Ethosuximid

- ◆ **Ind:** Absencen (vor allem bei Kinder). Nicht bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

5. Benzodiazepine

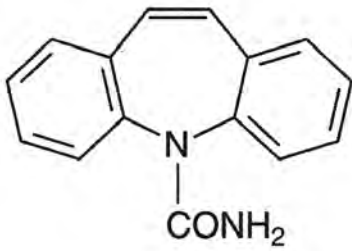
- ◆ **Diazepam:** i.v. zur Behandlung eines Status epilepticus
- ◆ **Clonazepam** und **Nitrazepam:** Absencen und myoklonische Anfälle im Kindesalter
- ◆ **Clonazepam, Clobazam:** Zusatztherapie, wenn Standardtherapie nicht ausreicht

6. Phenobarbital und Primidon (Vorstufe von Phenobarbital)

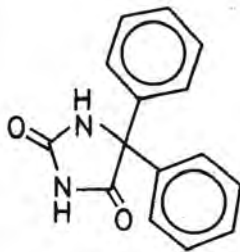
- ◆ primär und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, Fokale Anfälle. Nicht bei Absencen
- ◆ **starke Sedierung**, Enzyminduktor, Toleranzentwicklung

Antikonvulsiva

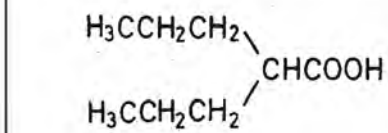
Na-Kanalblocker



Carbamazepin



Phenytoin

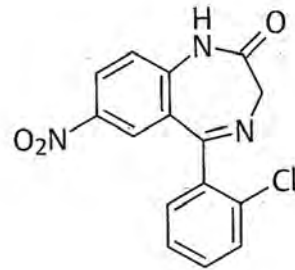


Valproinsäure

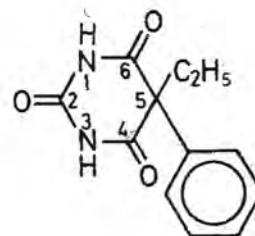


Lamotrigin

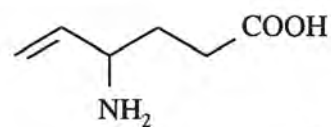
GABAerge Mechanismen



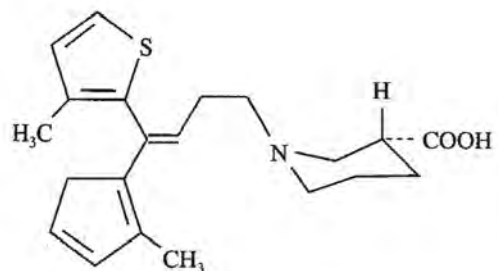
Clonazepam



Phenobarbital

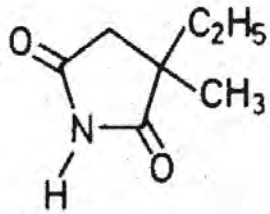


Vigabatrin

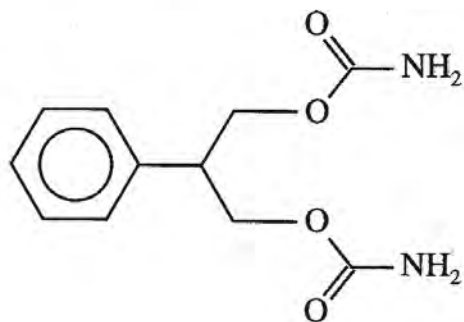


Tiagabin

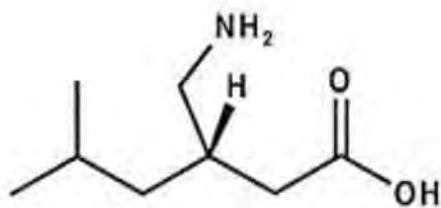
Antikonvulsiva



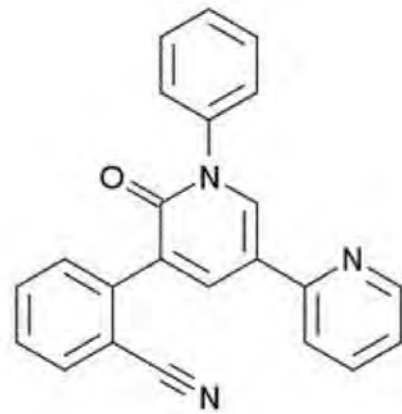
Ethosuximid



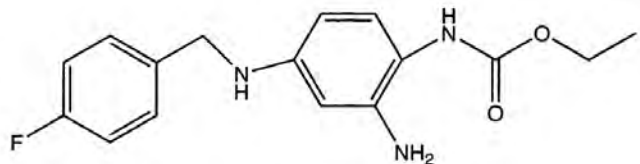
Felbamat



Pregabalin



Perampanel



Retigabin

Substanzen, die die Krampfbereitschaft erhöhen können

Ethanol	fallende Alkoholspiegel sowie alkoholbedingte Schlafstörungen können Krämpfe begünstigen; eine mäßige Menge ist bei den meisten Anfallskranken unschädlich
Antidepressiva Neuroleptika	Phenothiazine und Thioxanthene, TAD
Corticosteroide	steigern die Erregbarkeit von Neuronen
Isoniazid	
Penicillin	v.a in parenteralen Höchstdosen und intrathekal; bes. bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz, ZNS-Läsion oder Hyponatriämie
Pethidin	

Therapie des Status epilepticus

- ◆ rasche Folge zahlreicher Anfälle, zwischen denen Bewußtsein nicht wiedererlangt wird
- ◆ Mißverhältnis zwischen niedrigem zerebralem O₂ Angebot bei gleichzeitigem maximalen Verbrauch. Entwicklung eines Hirnödems, Azidose; lebensbedrohlich

Therapie:

- ◆ unverzügliche Klinikeinweisung !!
- ◆ **Benzodiazepine: Lorazepam i.v.**, alternativ: Midazolam (intranasal, bukkal), Diazepam (rektal)
- ◆ bei Erfolglosigkeit **Phenytoin i.v.** od. **Phenobarbital i.v.**
- ◆ ultima ratio: Intubation + Narkose
- ◆ bei Status von Absencen oder Myoklonien: **Valproat p.o.** (Sirup) oder i.v. Nicht geeignet ist Phenytoin !

Neuropathischer Schmerzen

Entstehen nach einer Schädigung nozizeptiver Systeme in der Peripherie oder im ZNS (z.B. durch mechanische, metabolische, toxische und entzündliche Verletzungen)

- ▶ Postzosterische Neuralgie
- ▶ Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie
- ▶ Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen (posttraumatische Neuropathie)
- ▶ Schmerzen nach ischämischen Hirninfarkten, MS, oder RM Verletzungen

Charakteristika

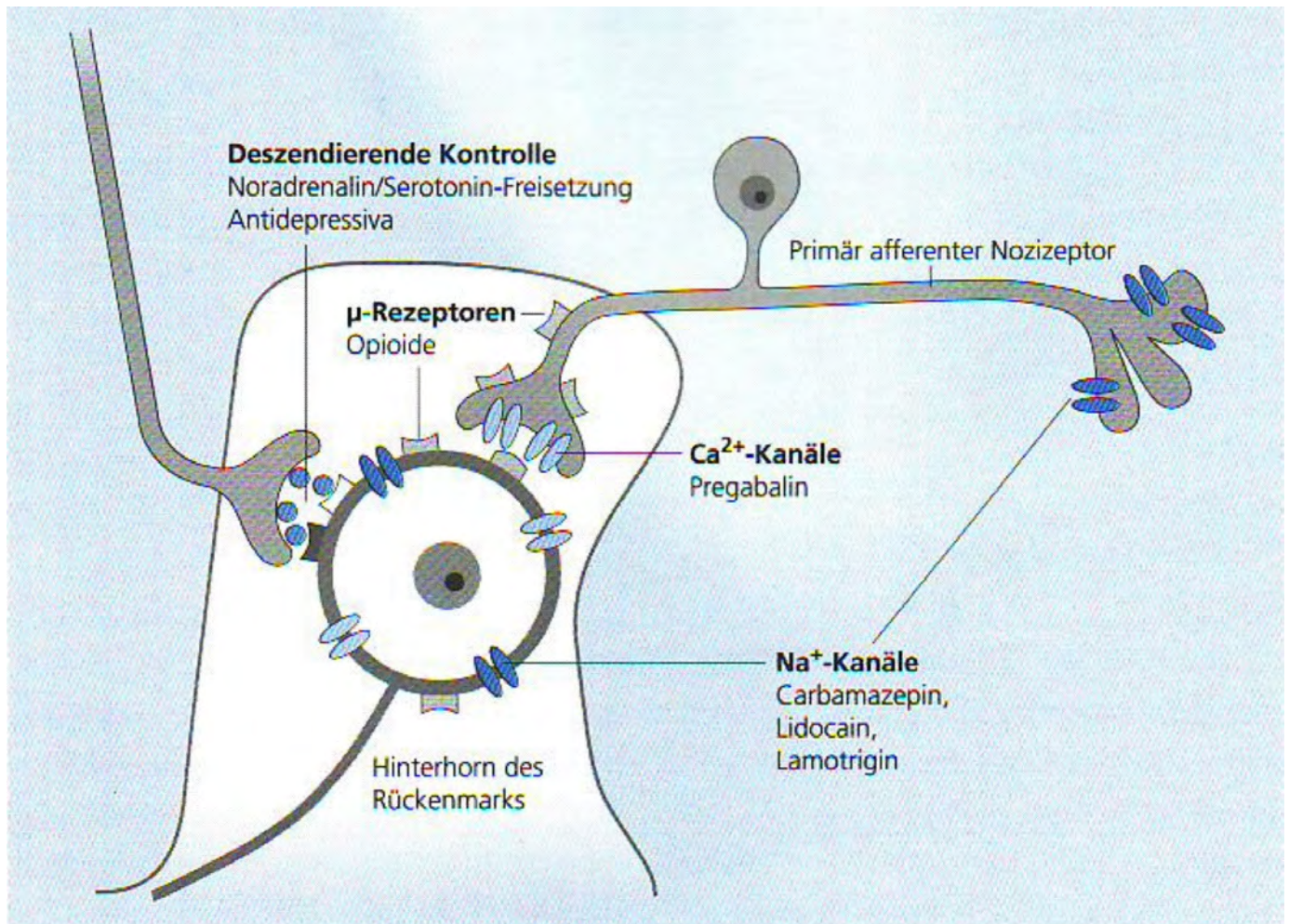
- ▶ Spontane, brennende Schmerzen
- ▶ Einschießende Schmerzattacken
- ▶ Hyperalgesie und/oder Allodynie

Ursachen

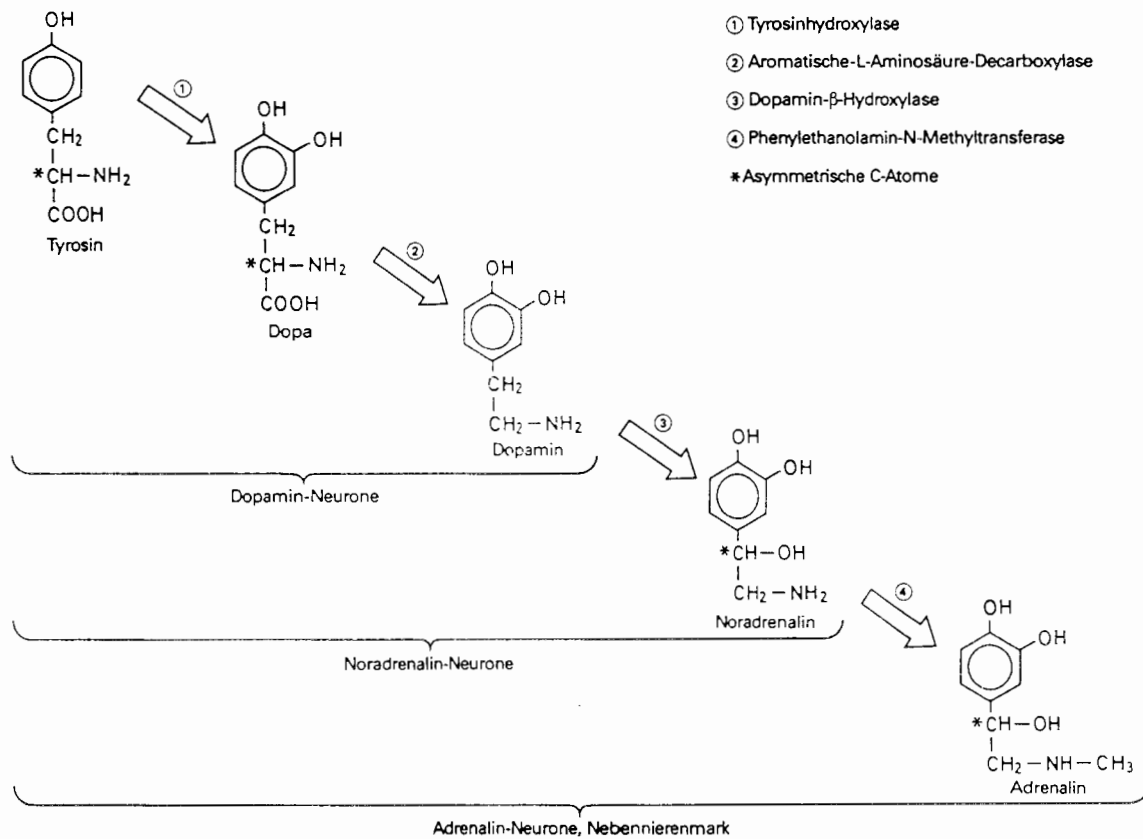
- ▶ Periphere und zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems (Pathologische Expression von Ionenkanälen/Rezeptoren führt zur Generierung spontaner, ektooper Nervenimpulse)
- ▶ Zu geringe Aktivität des antinozizeptiven Systems

Therapie

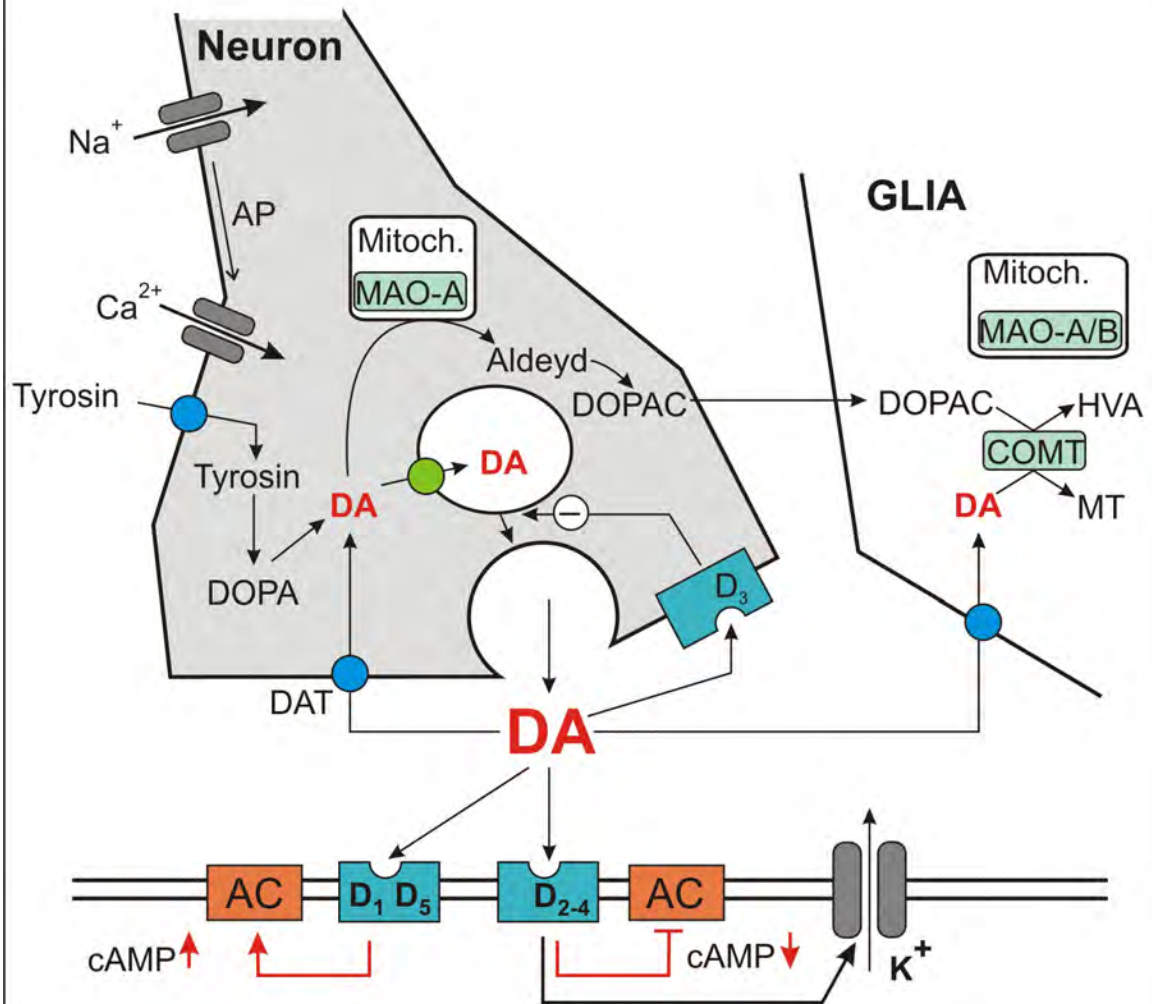
- ▶ NSAIDs, Metamizol, Paracetamol nur wenig wirksam
- ▶ Langwirksame Opioide (über 50 % der Patienten sprechen an)
- ▶ Na⁺-Kanal-Blocker (Carbamazepin, Lamotrigin, Lidocain)
- ▶ Ca²⁺-Kanalblocker (Pregabalin), ω -conotoxin
- ▶ NA, 5HT Re-uptake Inhibitoren (TADs)



Synthese der Katecholamine

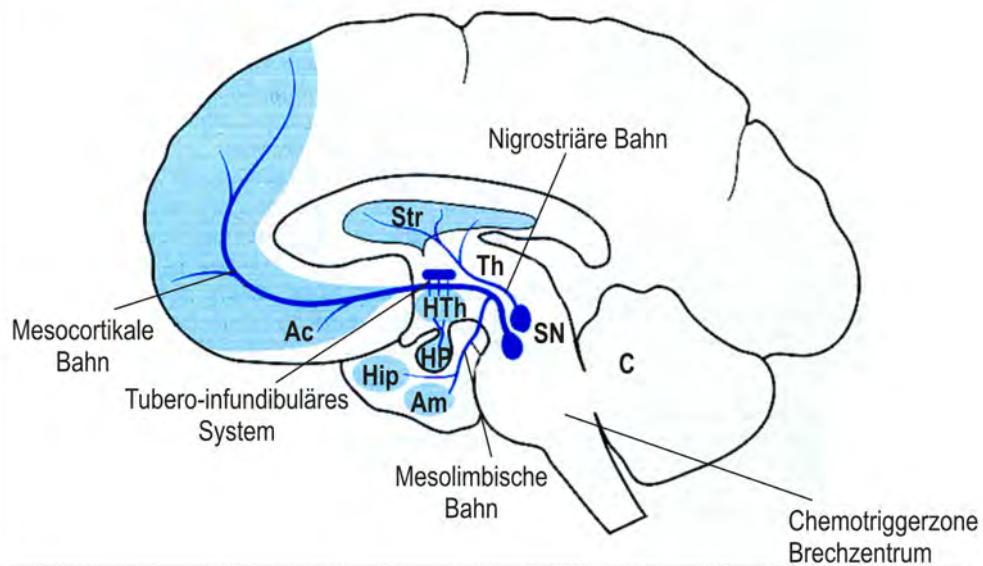


Synaptische Übertragung durch Dopamin



DOPAC, Dihydroxyphenylelessigsäure
MT, Methoxytyramin
HVA, Homovanillinsäure

Dopaminerge Bahnen im ZNS

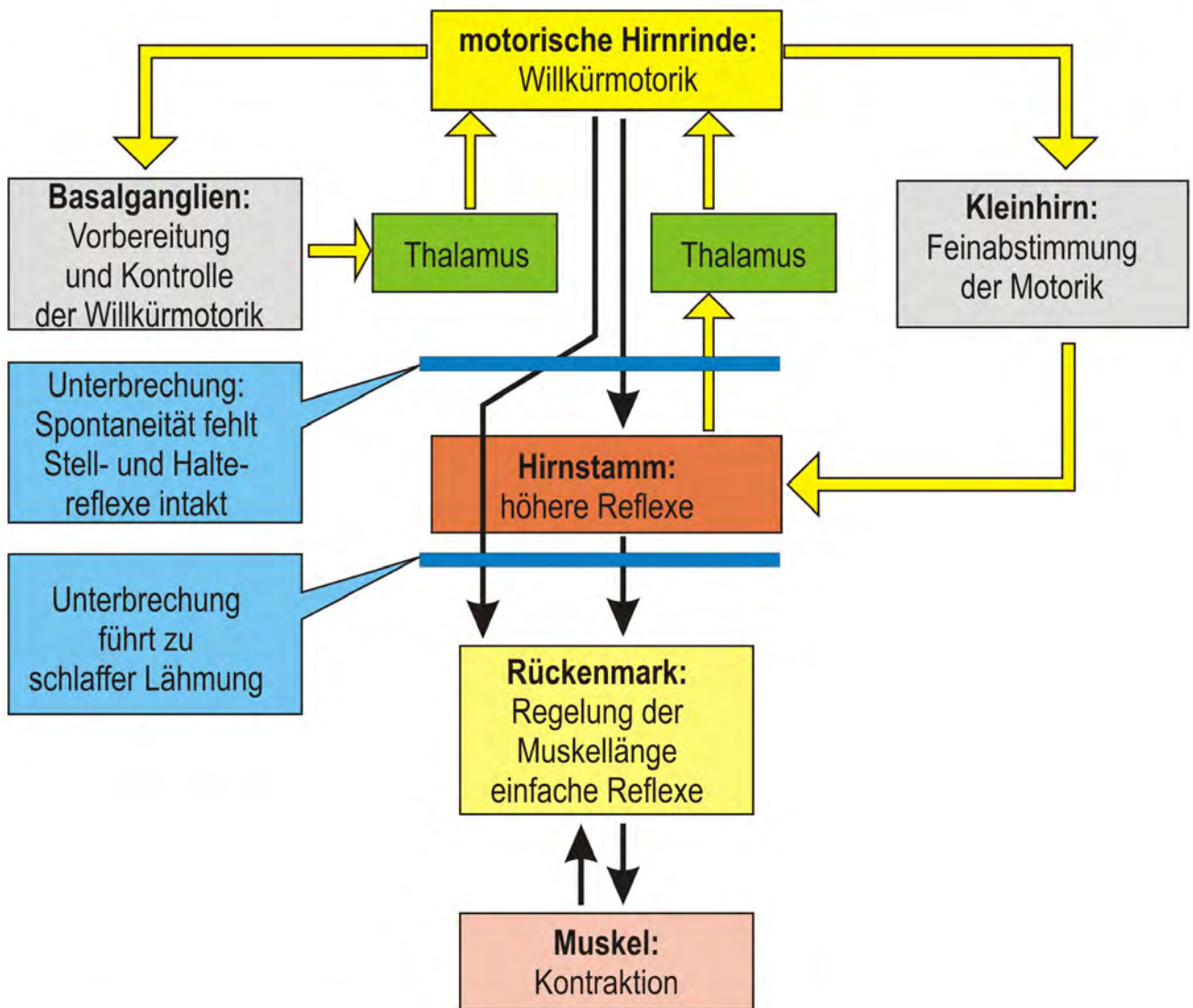


Dopaminrezeptor	D1-Familie		D2-Familie		
	D1	D5	D2	D3	D4
Second Messenger	cAMP ↑		cAMP ↓ K ⁺ -Kanal ↑		

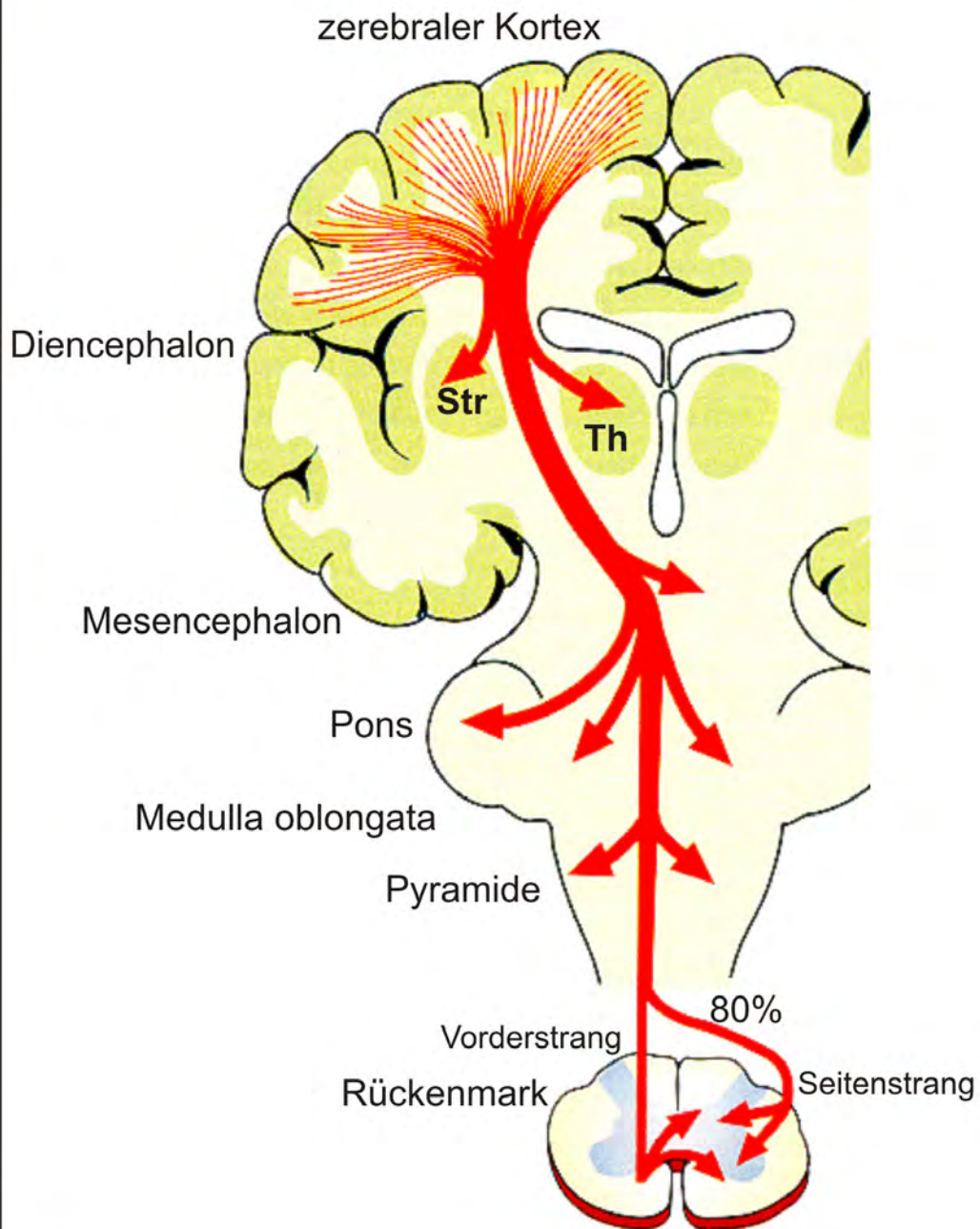
Lokalisation und Funktion ZNS

Cortex	++	-	++	-	-
Limbisches System (Simmung, Gefühle)	+++	-	+++	+	+
Corp. Striatum (Motorik)	++	+	+++	+	+
Hypothalamus (endokrine Steuerung)	++	+	-	-	-
Hypophyse (Hormone)	-	-	+++	-	-
Brechzentrum, Chemotriggerzone (Erbrechen)			++		

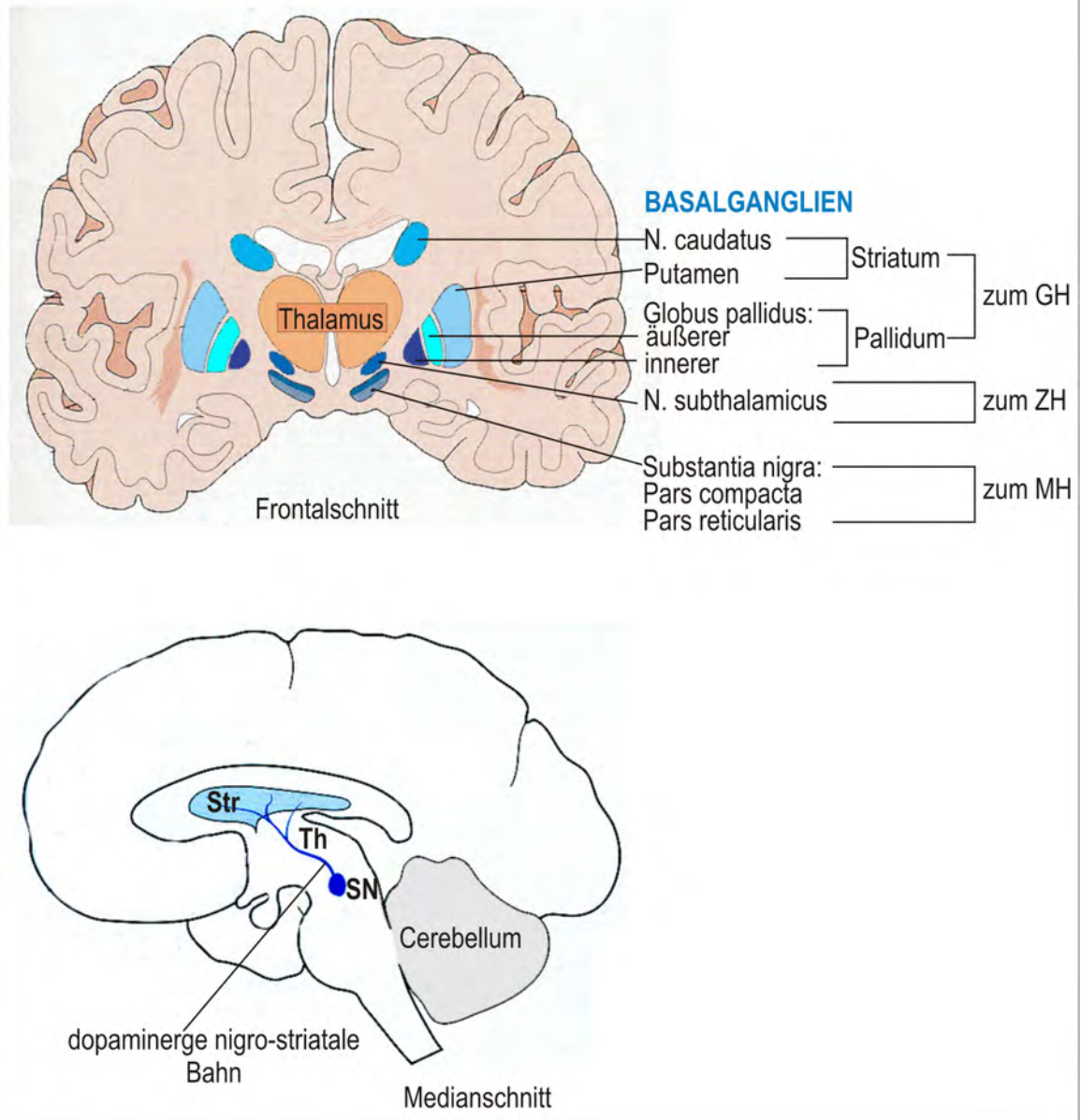
Hierarchische Kontrolle der Motorik



Absteigende Bahnsysteme



Lage der Basalganglien im Gehirn



Parkinson Krankheit (Parkinson-Syndrom)

Progredient verlaufende, degenerative Systemerkrankung der Basalganglien. Typische Erkrankung des höheren Alters: Prävalenz in Gesamtbevölkerung 0,1 %, bei über 65 Jährigen: 1 %

meist idiopathisch, seltene vererbbaare Formen

Kardinalsymptome:

- ◆ Bradykinese, Hypokinese, Akinese
- ◆ Tremor
- ◆ Rigor

Begleitsymptome:

- ◆ Verhaltensänderungen: Depression, Angst, Demenz, Halluzinationen
- ◆ Vegetative Symptome: Hypotonie, Obstipation u.a.
- ◆ Sensorische Symptome: Schmerzen, Mißempfindungen

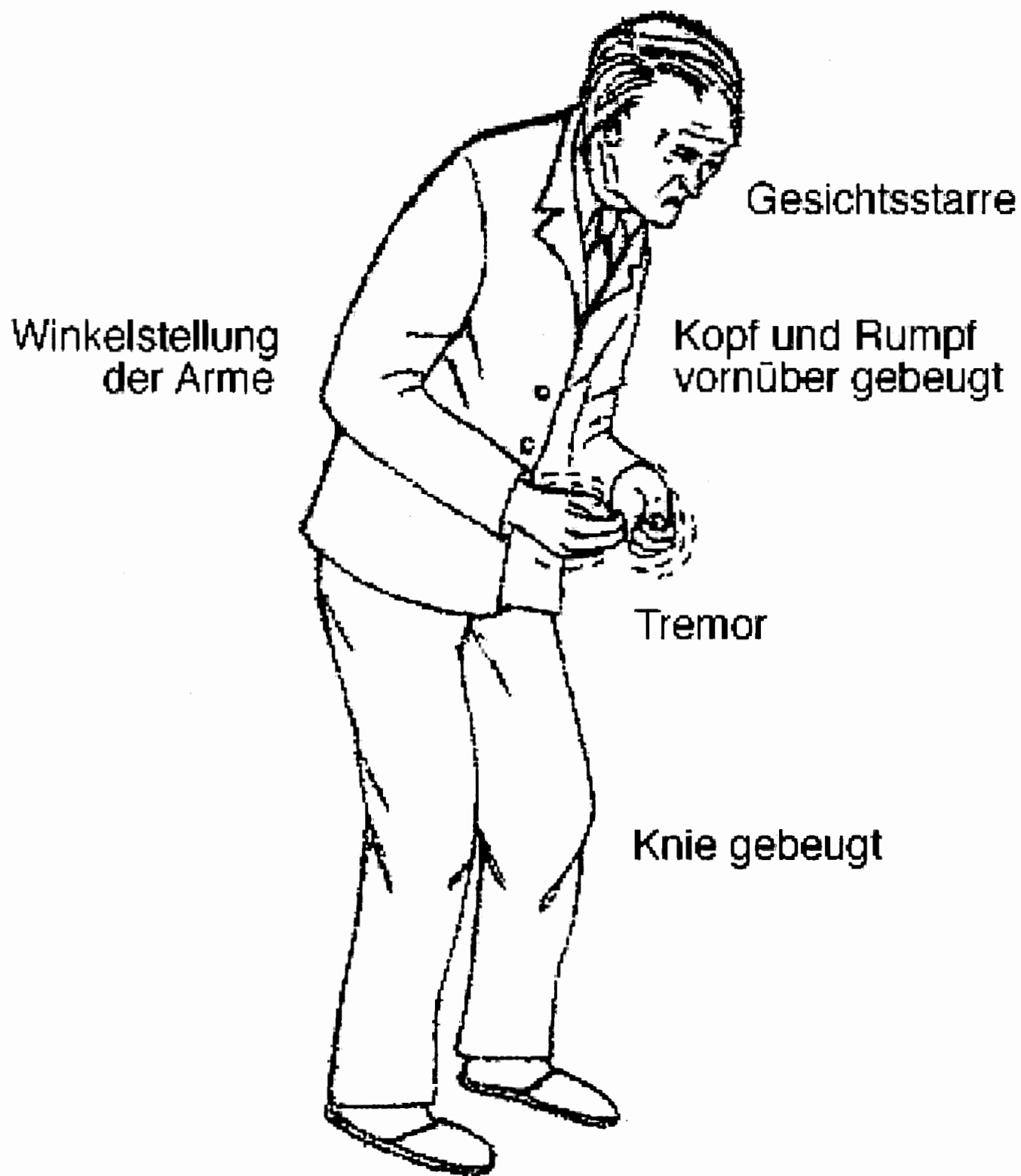
Histologie:

- ◆ Depigmentierung der Substantia nigra
- ◆ Lewy-Körperchen in zugrunde gehenden Neuronen

Ätiologie

Degeneration der zum Striatum projizierenden dopaminergen Neurone.
→ Dopaminmangel im Striatum → Überwiegen cholinerg Bahnen,
Verminderte Aktivität thalamocortikaler Projektionen.

- ◆ Mol. Ursache des Untergangs dopaminerg Neurone ist unbekannt
- ◆ **Hypothese:** PK durch Kombination aus 1.) Besonderer Anfälligkeit dopaminerg Neurone für **oxidativen Stress** (Bildung toxischer Radikale im Dopaminstoffwechsel und durch (Umwelt)Toxine)) und 2.) **genetischer Disposition**



The "Frozen" Addicts, 1982

«Ich weiss nicht, was mit mir passiert. Ich weiss nur, dass ich nicht normal funktionieren kann. Ich kann mich nicht richtig bewegen. Ich weiss, was ich tun will. Es kommt einfach nicht richtig heraus.»

George Carillo



bild: mmcneuro.wordpress.com

^{18}F -FDG PET

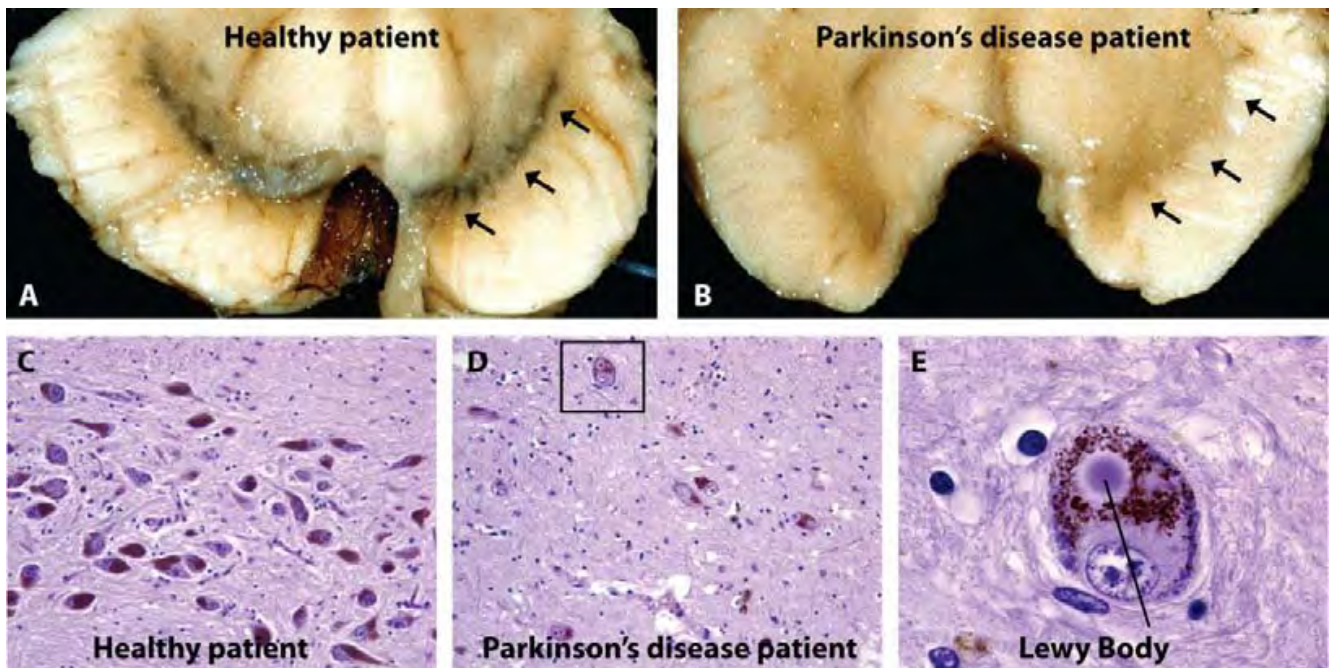
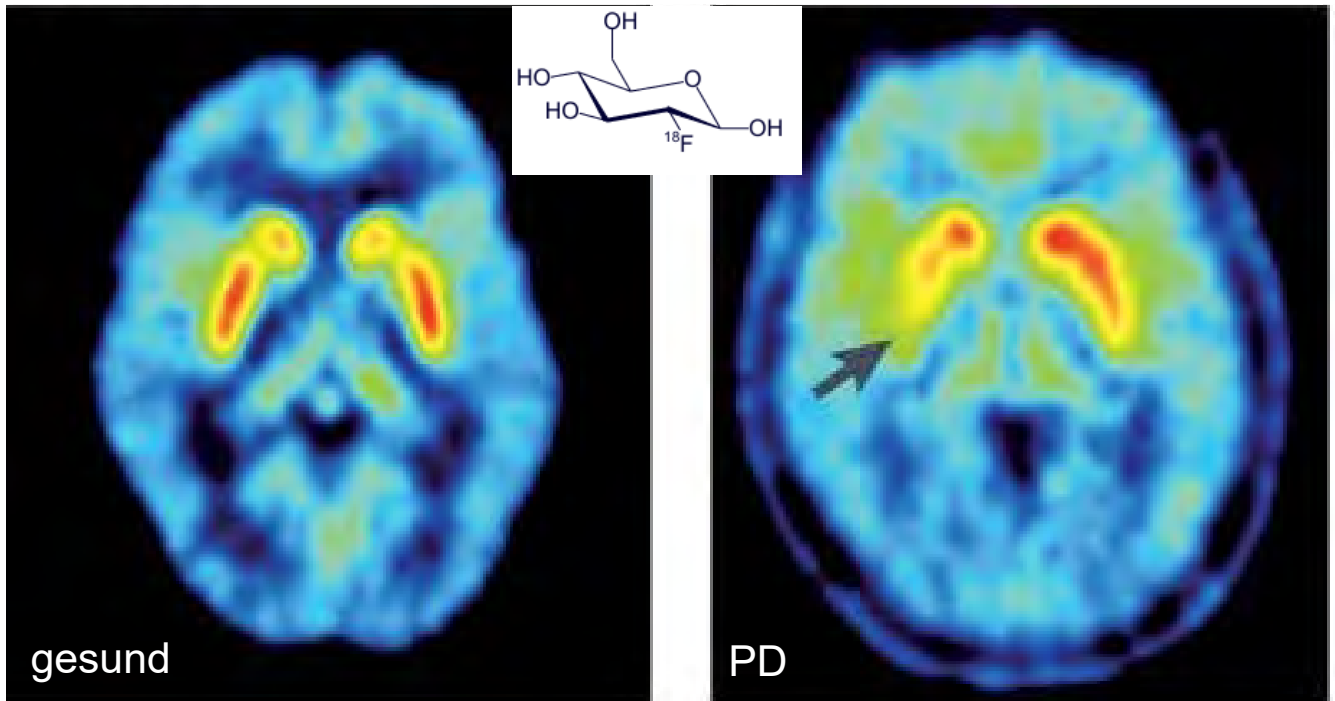
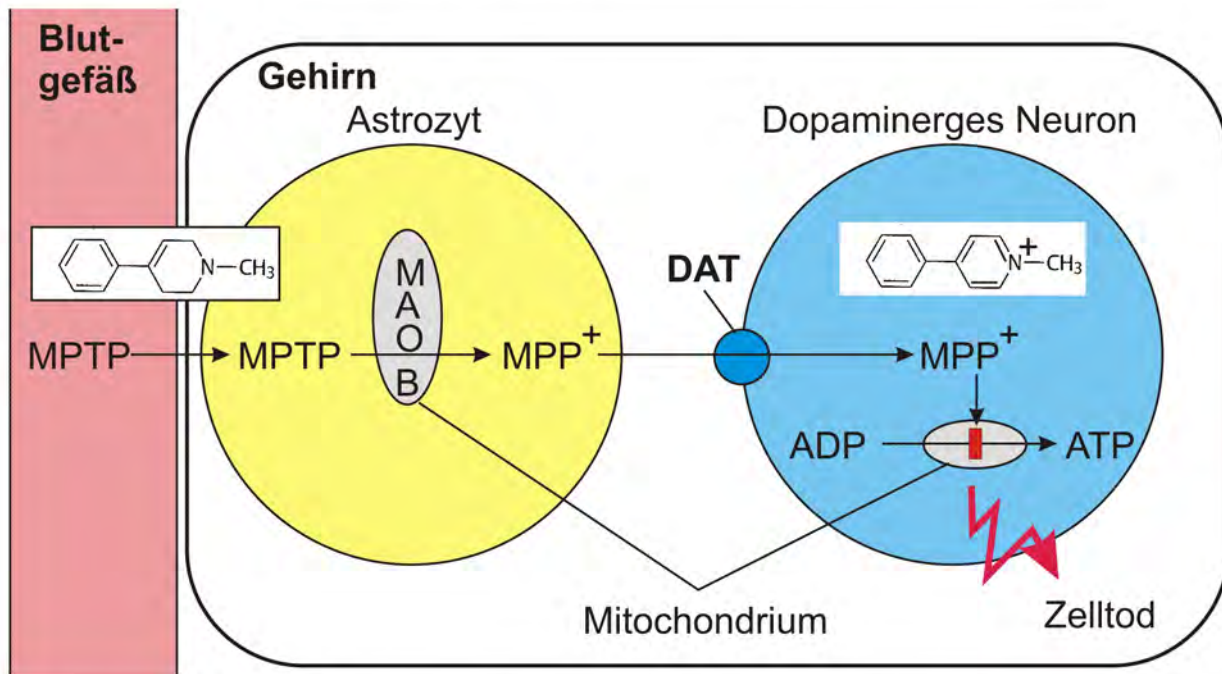


Fig. from L. Aron 2009

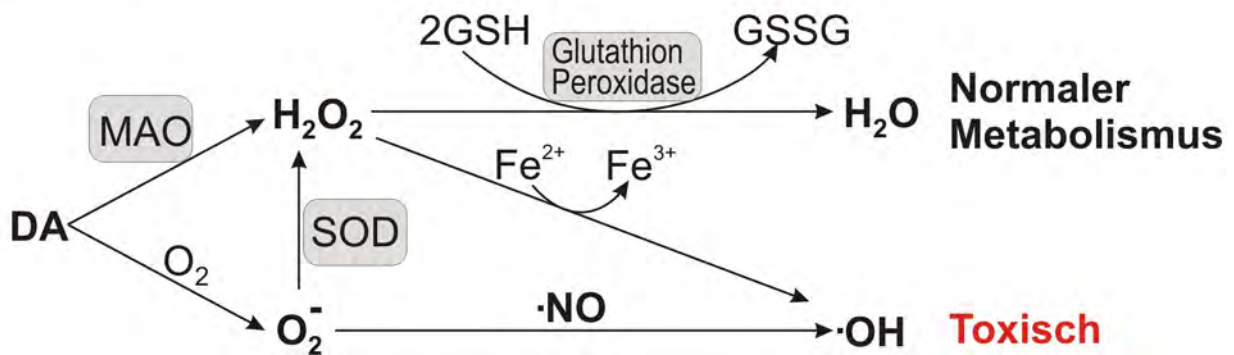
Wirkungsmechanismus von MPTP



1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin

1-Methyl-4-phenylpyridinium

Entstehung freier Radikale im Dopaminstoffwechsel



Therapie der Parkinson-Krankheit

Symptomatische Pharmakotherapie

A) Substitution von Dopamin oder Stimulation von Dopaminrezeptoren im Striatum

- ◆ L-DOPA / + Decarboxylasehemmstoffe
- ◆ Hemmstoffe des Dopamin-Abbaus: MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer
- ◆ Dopaminrezeptoragonisten

B) Unterdrückung der cholinergen Einflüsse im Striatum: zentral wirksame mAChR-Antagonisten

C) NMDA-Rezeptor Antagonisten

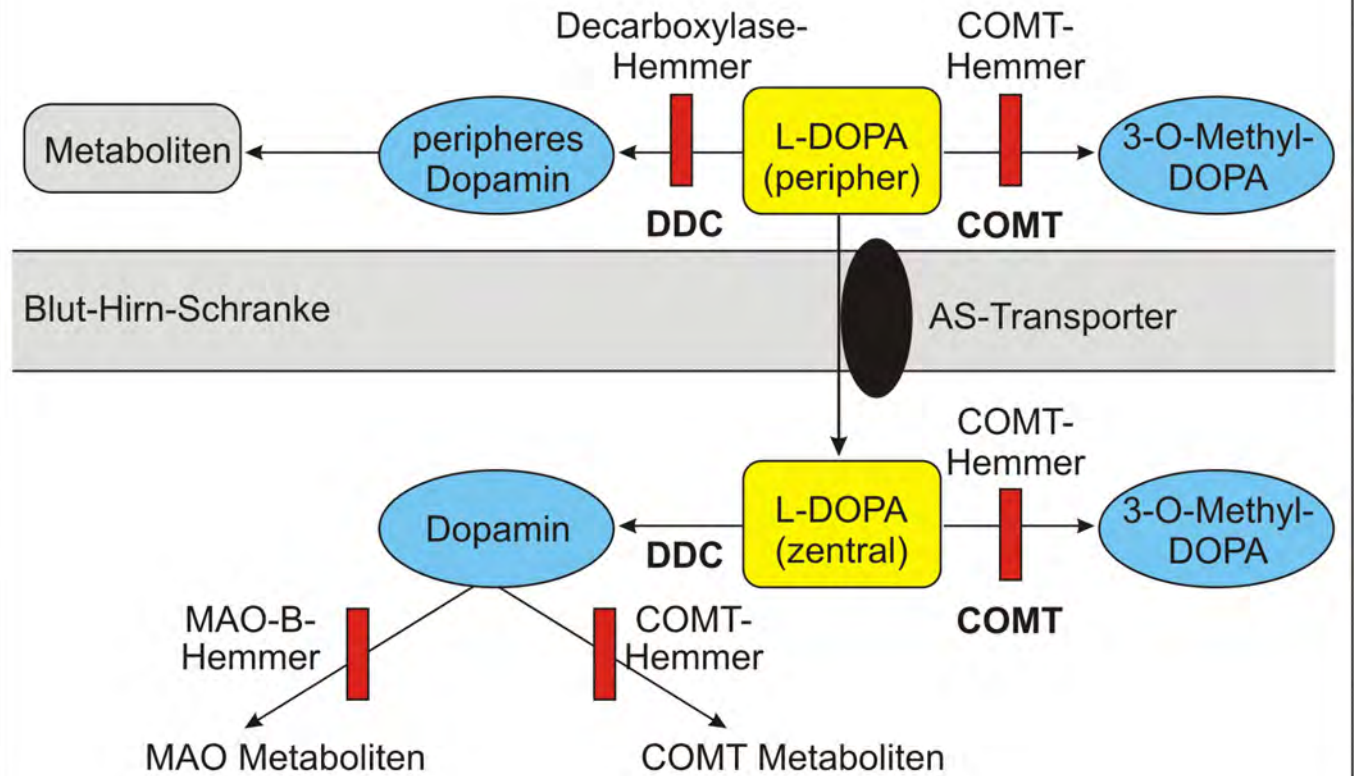
Neuroprotektive Behandlung

- ◆ neurotrophische Faktoren (GNDF=glial derived neurotrophic factor)
- ◆ (Antioxidativa, Radikalfänger: therapeutischer Wert unklar)

Chirurgie

- ◆ Hirnschrittmacher
- ◆ Pallidotomie (Entfernung des Globus pallidus internus)
- ◆ in Entwicklung: Stammzelltherapie

Therapeutisch genutzte Enzymhemmstoffe im Stoffwechsel von L-Dopa und Dopamin



Kombination Levodopa (L-Dopa) / DDI

Bei p.o. Gabe von L-Dopa: > **90 %** im GI-Trakt / Blut durch Dopadecarboxylase (DDC) zu Dopamin (nicht Blut-Hirn-Schrankengängig) umgewandelt und durch MAO / COMT inaktiviert.

→ hohe Dosen erforderlich (g-Bereich !), periphere DA Wirkungen:

Orthostasie, (Tachy)Arrhythmie, Erbrechen

→ Kombination mit nicht schrankengängigen DDC-Inhibitoren (DDI):

Benserazid oder **Carbidopa** vermindert periphere Decarboxylierung

- ◆ 3-6 mal täglich 100 - 250 mg Dopa; $T_{1/2} = 50 - 120$ min
- ◆ Einnahme mindestens 60 min zeitversetzt zur Nahrungsaufnahme um Konkurrenz zw. Aminosäuretransport und L-Dopa-Aufnahme zu minimieren

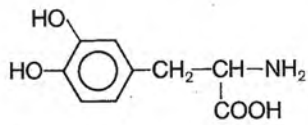
Therapeutische Effekte

- ◆ Besserung aller drei Kardinalsymptome der Parkinson-Krankheit, antiakinetische Wirkung ist besonders ausgeprägt. Initial sprechen etwa 70 % der Patienten an.
- ◆ positive Beeinflussung der Psyche
- ◆ Nachlassen der Wirkung bei Langzeittherapie (nach 3-5 Jahre).
Wahrscheinlich Folge der fortschreitenden Neurodegeneration.

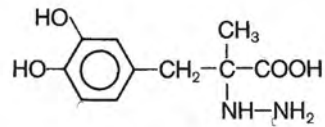
UW

- ◆ periphere Wirkung von Dopamin (stark abgeschwächt durch DDI)
- ◆ zentrale Wirkung von Dopamin
- 1. **Choreatische** Bewegungsstörungen (rel. Überdosierung, Hypersensitivierung striataler Dopaminrezeptoren)
- 2. „**On-off**“ Effekt: Abwechseln von Perioden befriedigender Kontrolle der Parkinson-Symptome mit solchen der Akinesie.
- 3. Psychische Nebenwirkungen z.B. Halluzinationen, Psychosen, Depressionen

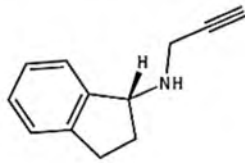
Antiparkinsonmittel



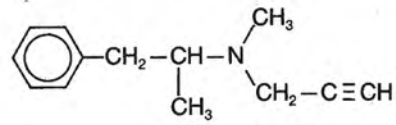
L-DOPA



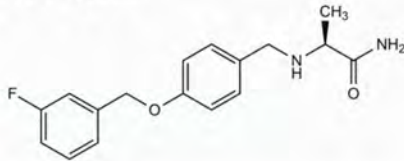
Carbidopa



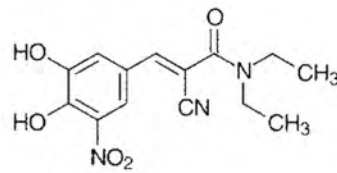
Rasagilin



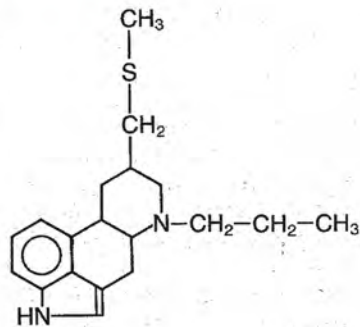
Selegilin



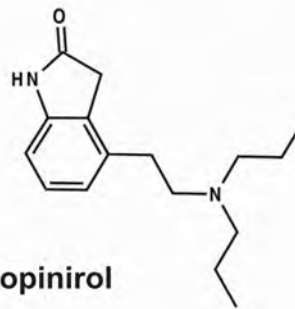
Safinamid



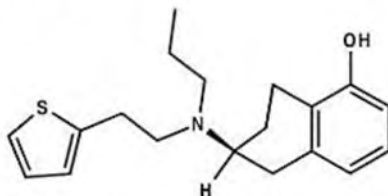
Entacapon



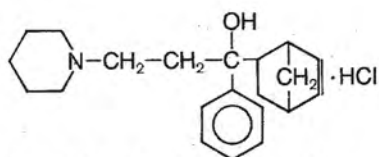
Pergolid



Ropinirol



Rotigotin (TTS)



Biperidenhydrochlorid



Amantadin

Hemmstoffe des Dopamin-Abbaus

MAO-B-Hemmstoff: Selegilin, Rasagilin

- ♦ selektive (im niedrigem Dosisbereich) und irreversible Hemmung der MAO-B
- ♦ Monotherapie und Kombination mit L-DOPA / DDI (→ Dosisreduktion von L-DOPA)
- ♦ **Ind.:** frühe Phasen des Parkinson-Syndroms

UAW

- ♦ siehe Dopaminwirkung
- ♦ **Cave:** tyraminhaltige Nahrung (Käse, Wein, Bier, Fisch). Gefahr eines krisenhaften Blutdruckanstiegs durch MAO-A Hemmung !
- ♦ **Safinamid** (2015): reversible MAO-B Hemmung + Na_v-Kanal-Blockade

Reversible COMT-Hemmer

Entacapon (nur peripher wirksam)

Tolcapon (peripher + zentral wirksam)]

- ♦ als Monotherapeutikum praktisch unwirksam
- ♦ **Ind.:** Späte Krankheitsphasen: Add-On-Therapie zur L-DOPA / DDI zur Reduktion der Off-Zeiten und Verringerung der L-DOPA-Dosis (um ca. 20 %)
- ♦ Therapeutischer Wert unklar

Dopaminrezeptoragonisten

Ergoline: Bromocriptin, Lisurid, Pergolid

D₂/(D₁)-Rezeptoragonisten

Nicht-Ergoline: Ropinirol, Pramipexol, Rotigotin (D₁/D₂/D₃ Rezeptoragonisten)

- ◆ Wirkung unabhängig von metabolischen Kapazität der DA-Nervenendigungen
- ◆ längere Wirkungsdauer als L-DOPA → Minderung der On-Off Symptomatik
- ◆ Monotherapie und Kombinationstherapie mit L-DOPA / DDI und anderen Parkinson Mitteln. Alle Stadien.
- ◆ einschleichender Therapiebeginn
- ◆ **Rotigotin als TTS**

UAW

- ◆ Zentrale und periphere Dopaminwirkungen: Nausea, Erbrechen, Hypotonie, Dyskinesien, Verwirrtheit, Halluzinationen, Schläfrigkeit
- ◆ *Ergoline*: periphere Durchblutungsstörungen (Gangrän !)
- ◆ *Nicht-Ergoline*: weniger Vasospasmen, selten Einschlafattacken (besonders bei Pramipexol zu beachten)

Apomorphin

starker D₁/D₂ Agonist, ausgeprägte emetische Wirkung (begleitende Medikation mit Domperidon zwingend erforderlich !)

Ind.: selten; s.c. Gabe bei akinetische Krise (2.Wahl), Spätstadien

Anticholinergika

Biperiden, Benzatropin, Trihexyphenidyl

- ◆ Blockade striataler mACh-Rezeptoren

Indikation

- ◆ **Tremor**, weniger Akinese und Rigor
- ◆ medikamentös ausgelöster Parkinsonismus
- ◆ Kombinationsmöglichkeit mit L-Dopa

UAW

- ◆ periphere anticholinerge Wirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, Herzklopfen, Harnverhalt)
 - ◆ zentrale anticholinerge Wirkungen (bes. bei älteren Patienten):
Verwirrtheit, Delirium, Halluzinationen
- langsames Auftitrieren der Dosis über Wochen

Amantadin (A.-HCl, A.-Sulfat)

- ◆ Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt:
Blockade von NMDA-Rezeptoren im Striatum
Dopaminerge Angriffspunkte (?)

Indikation

- ◆ Monotherapie in Frühphase
- ◆ Kombination mit anderen Anti-Parkinsonmitteln
- ◆ 1. Wahl bei **akinetischen** Krise (parenterale Gabe!)

UAW

- ◆ Verwirrtheit, Schlafstörungen, Unruhe

Relative Wirksamkeit bei der Behandlung der Parkinson-Symptome
--

Arzneistoff	Akinese	Rigor	Tremor	Bradyphrenie
L-DOPA/Dopamin-Rezeptor-Agonist	+++	++	+	+++
Selegilin	+++	++	+	+++
Amantadin	++	++	+	++
Anticholinergika	(+)	+	++	-
β -Adrenozeptor-Blocker	-	-	+	-

Diagnostik: Neurologische Untersuchung, Transmitterdiagnostik (z.B. Fluorodopa-PET), Wirksamkeit von L-Dopa

Einteilung nach Schweregrad (Hoehn u. Yahr-Schema)

- I. Einseitige minimale Behinderung
- II. Halbseitig betonte Extremitätensymptome und Rumpfsymptome, ohne Balancestörung
- III. Ataktische, bilaterale Symptome, Pro-/Lateropulsion, mäßiger Schwindel
- IV. Schweres, voll ausgeprägtes Parkinson-Syndrom

Auswahl der Pharmaka nach **Schweregrad** und **Schwerpunkt** der **Symptomatik**: Monotherapie ↔ Kombinationstherapie (L-Dopa/DDI + zwei oder drei weitere Anti-Parkinsonmittel)

Komplikationen bei der Parkinson-Therapie

Komplikationen	Therapeutische Maßnahmen
Exogene Psychosen	1. Dosierung von Anticholinergika, Dopaminagonisten, Amantadin, L-Dopa reduzieren 2. Gabe von Clozapin
Peak-dose-Dyskinesien	1. L-Dopa vorsichtig reduzieren 2. Dopaminagonisten vorsichtig reduzieren 3. Dyskinesien evtl. tolerieren
End-of-dose-Akinesien ("wearing-off")	1. L-Dopa umverteilen 2. L-Dopa-slow-release-Präparation 3. Kombination mit Selegilin 4. Kombination mit Dopaminagonisten 5. Diätetische Maßnahmen
Akinetische Krisen	1. Amantadin i.v. 2. evtl. Apomorphin s.c 3. evtl. L-Dopa i.v.

Therapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS)

pharmakologische Therapieoptionen

Frühstadium IPS

jüngere Patienten / höhere Lebenserwartung

- **MAO-B-Hemmer** (Selegilin, Rasagilin), ggf. Monotherapie und/oder
- **nicht-ergoline DA** (Pramipexol, Ropinirol, Rotigotin, Piribedil)
- **ergoline DA** (Bromocriptin, Cabergolin, Pergolid) **nur** in Ausnahmefällen, Cave: Fibrose-Risiko!
- **L-Dopa** (2. Wahl)

bei Unverträglichkeit oder nicht ausreichender Wirkung

- Wechsel zu anderem nicht-ergolinen DA
- zusätzlich NMDA-Antagonist **Amantadin** (Budipin nur in Ausnahmefällen)
- oder zusätzlich **Anticholinergika** bei persistierendem Tremor (nur in Ausnahmefällen, nicht bei Älteren oder kognitiver Einschränkung) oder **Propranolol**

bei Nichtansprechen oder Verschlechterung

- **L-Dopa + Decarboxylasehemmer** (Benserazid, Carbidopa)
- **L-Dopa Retard-Präparate** für nächtliche Akinesien

ältere Patienten / geringere Lebenserwartung / Komorbiditäten

- **L-Dopa + Decarboxylasehemmer**
- **L-Dopa Retard-Präparate** für nächtliche Akinesien

fortgeschrittenes Stadium IPS mit motorischen Komplikationen

- bei **Fluktuationen** („wearing-off“ / „End-of-dose“-Akinesie) unter L-Dopa zusätzlich **COMT-Hemmer** (bevorzugt Entacapon, Tolcapon 2. Wahl)
oder zusätzlich **MAO-B-Hemmer** Rasagilin zur Verkürzung der Off-Zeiten (Selegilin zur Reduktion der Off-Zeiten **nicht** empfohlen)
oder Kombination von **MAO-B-Hemmer + COMT-Hemmer**
- **DA** zur Reduktion motorischer Fluktuationen, bei kognitiver Leistungseinschränkung, Demenz und/oder psychotischem Erleben möglichst nicht einsetzen bzw. Therapie ausschleichend beenden
- **Amantadin** zur Reduktion von Dyskinesien mit L-Dopa-induzierten motorischen Komplikationen, Rasagilin **nicht** zur Behandlung von Dyskinesien
- **retardierte** Darreichungsformen von L-Dopa plus Decarboxylasehemmer
- **tiefe Hirnstimulation** für Patienten ≤ 60 Jahren unter bestimmten Voraussetzungen
- **LCIG-Infusion**: ermöglicht Reduktion von Off-Dauer und Dyskinesien, spezielles Monitoring erforderlich
- **Apomorphin-Pumpe**-Injektionen bzw. -Infusionen: Verkürzung der täglichen Off-Dauer und Dyskinesien möglich



nicht-pharmakologische Therapieoptionen

Physiotherapie

- Gangtraining
- Verbesserung / Erhalt des Gleichgewichts
- Kraft- und Dehnungsübungen
- Verbesserung / Erhalt der aeroben Kapazität
- Verbesserung / Erhalt der Bewegungsamplituden
- Verbesserung / Erhalt der Bewegungsinitiierung

- Verbesserung / Erhalt der Mobilität und Selbstständigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- Training der Bewegungsstrategien
- Sturzprävention

Logopädie

Ergotherapie

COMT: Catechol-O-Methyltransferase; DA: Dopaminagonisten; LCIG: Levodopa-Carbidopa-Infusion; MAO: Monoaminoxidase; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

Psychische Störungen und Erkrankungen

- ◆ Klassifizierung nach ICD10-GM, DSM-V und klassischen Krankheitsbildern
- ◆ Fließende Übergänge, uneinheitliche Nomenklatur
- ◆ Krankheitsursachen weitgehend unbekannt
- ◆ **Psychopharmaka:** Arzneistoffe zur Behandlung psychischer Erkrankungen

1. Psychosen

Gemüts- und Geisteskrankheiten, die zu einem Strukturwandel des gesamten Erlebens führen, z.B.

- ◆ Schizophrenien
- ◆ Depressionen

2. Neurosen

Erkrankungen mit seelischen sowie vielfach auch funktionellen somatischen Symptomen infolge von Störungen der Konfliktverarbeitung (z.B. Angst-, Zwangsneurosen, Psychovegetatives Syndrom)

3. Psychopathien (Persönlichkeitsstörungen)

Vorherrschen bestimmter charakterlicher Merkmale und dadurch Auftreten von Störungen des Erlebens oder in den Beziehungen zur Umwelt (z.B. depressive, hyperthyme, gemütsarme Persönlichkeiten)

Zwei Seelen wohnen, ach, in meiner Brust
 und 'ne inn're Stimme hab ich auch noch!
 (Was ihn nicht schlafen lässt, was ihn antreibt zu jeder
 Stund, ist sein inn'rer Schweinehund!)



Schizophrenie (Gespaltener Geist).

ABB. 1 Darstellung einer selbst erfahrenen Bewusstseins-
 spaltung eines Schizophrenen (aus Duale Reihe: Psychiatrie.
 Möller et al., Hrsg., 1996).

Schizophrenie

Gruppe von Psychosen, denen eine vielschichtige Persönlichkeitsstörung mit charakteristischen Veränderungen des Denkens, Fühlens und der Beziehung zur Umwelt zugrunde liegt

Positiv-Symptome (Plus-Symptomatik): Psychotische Phase

- ◆ **Wahnideen** (z.B. Verfolgungswahn)
- ◆ **Sinnestäuschungen, Halluzinationen** (z.B. kommentierende Stimmen)
- ◆ **Denkstörungen**, Unfähigkeit zu strukturiertem Handeln, Störungen der Sprache (Rededrang, Manieriertheit, Wortwiederholungen etc.)
- ◆ **Motorische Unruhe**

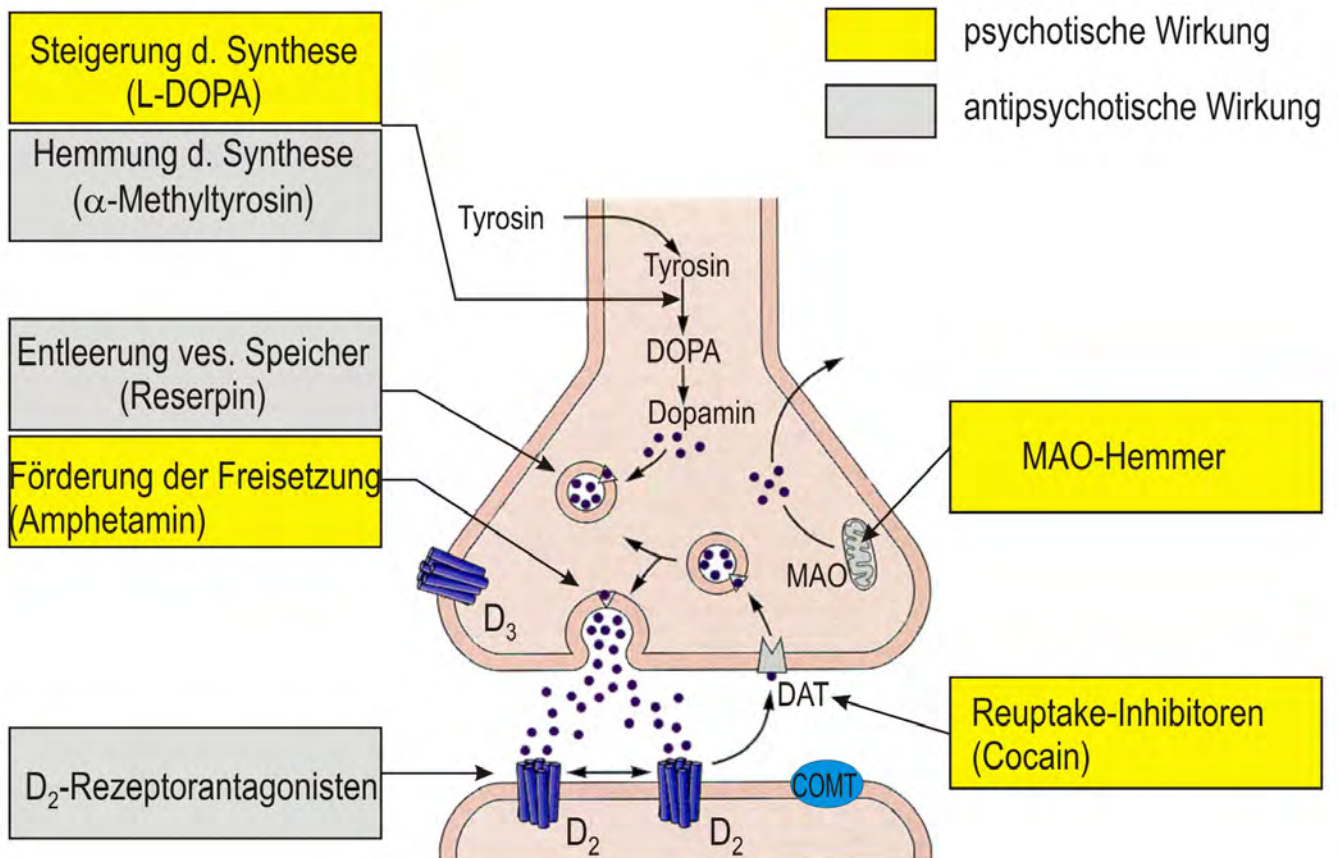
Negativ-Symptome (Minus-Symptomatik)

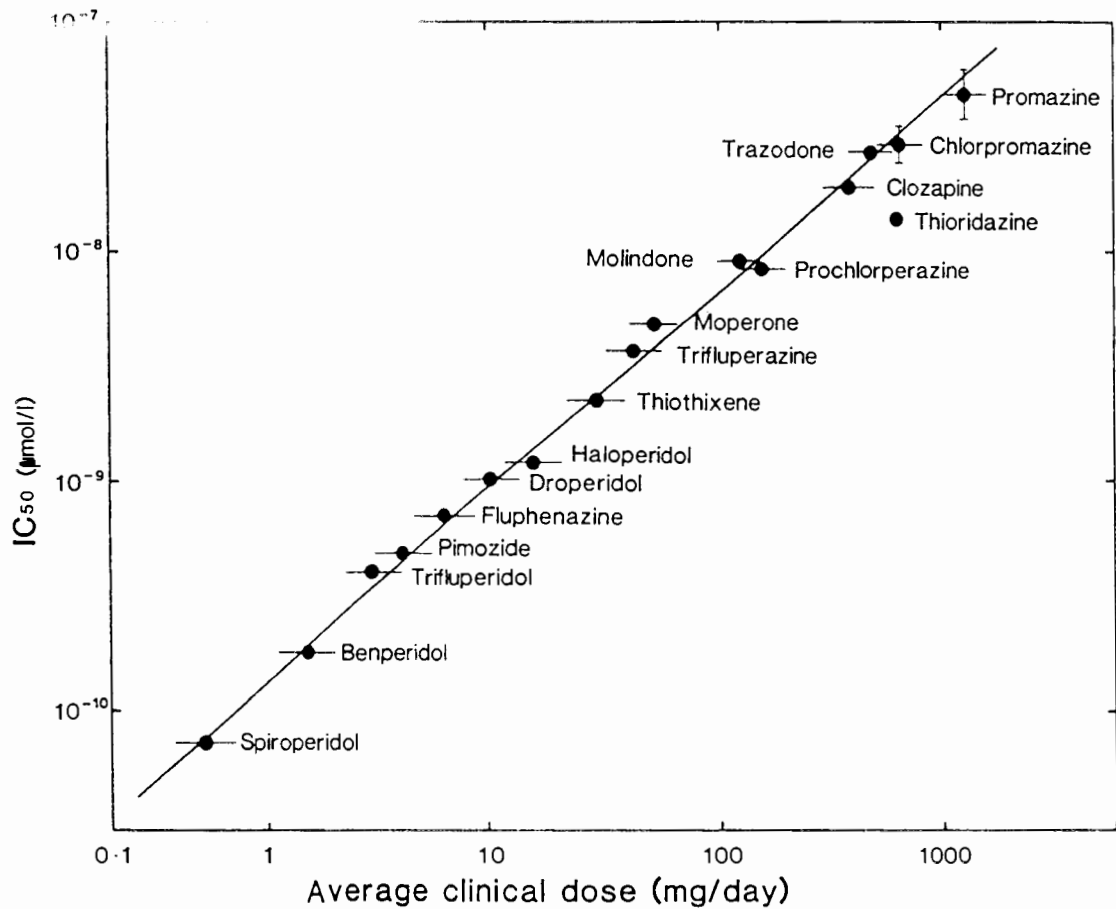
- ◆ **Soziale Abkapselung, Verminderte Emotionalität**
- ◆ **Motorische Defizite** (Mimik reduziert, Spracharmut)
- ◆ **Kognitive Defizite** (u.a. Verschlechtertes Lernen)

Ätiologie

- ◆ 1 % der Bevölkerung betroffen
- ◆ Auftreten der Krankheit: typischerweise zw. 25. – 35. Lebensjahr
Phasen mit ausgeprägter und weniger ausgeprägter Symptomatik
- ◆ polygenetische Basis (Inzidenz bei eineiigen Zwillingen: 50%) + Umweltfaktoren. Bei einigen Patienten neuroanatomische Veränderungen (neuroanatomische Entwicklungsstörung ?)
- ◆ **gestörte dopaminerge Transmission** in Teilen des Gehirns:
Ungleichgewicht zw. corticaler und subcorticaler dopaminerger Transmission soll Plus- und Minus-Symptomatik erklären.
- ◆ Direkte / indirekte Beteiligung nicht-dopaminerger Systeme (Glu, 5-HT ??)

Gesteigerte Aktivität dopaminerger Synapsen und Schizophrenie



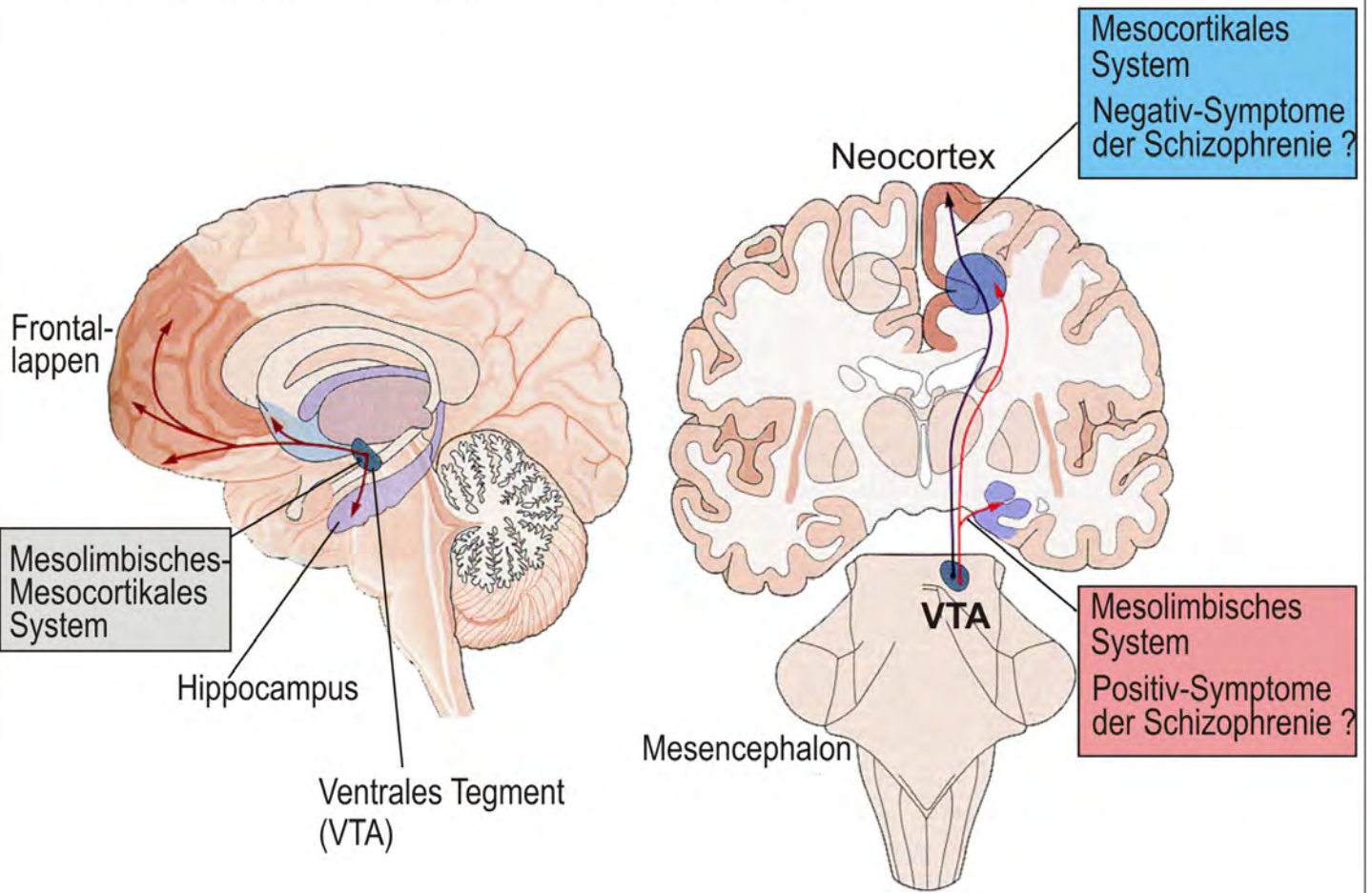


Korrelation zwischen klinischer Wirksamkeit und Affinität an Dopaminrezeptoren bei Neuroleptika.

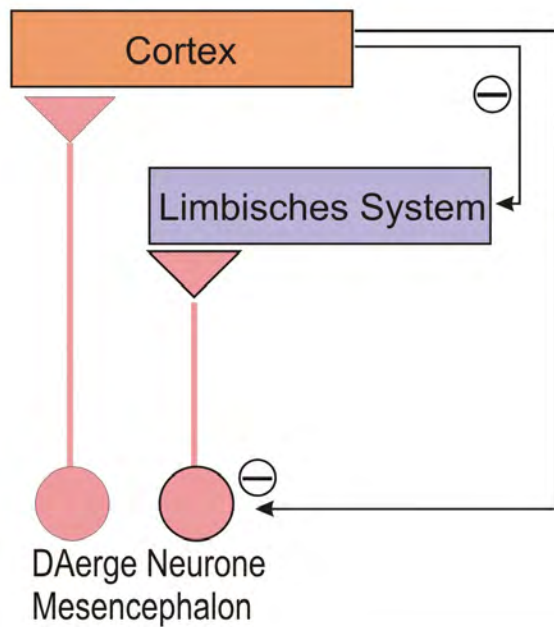
Parameter für klinische Wirksamkeit: mittlere Tagesdosis in Schizophreniebehandlung.

Parameter für Affinität: Konzentration, die Bindung von Haloperidol um 50 % vermindert.

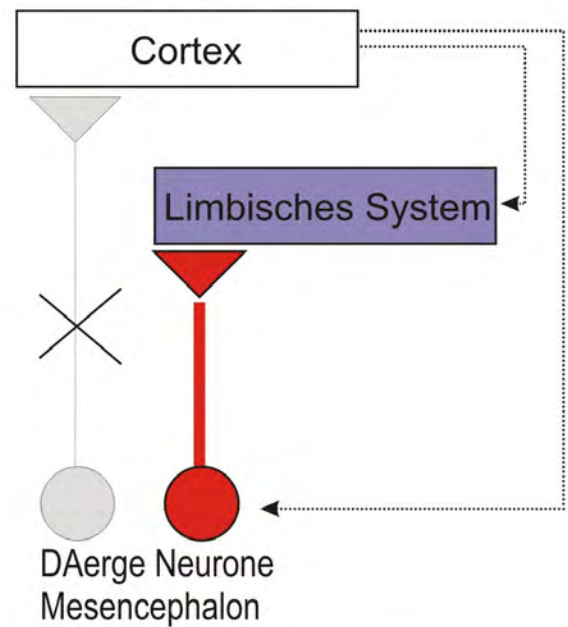
Neuroanatomisches Modell der Schizophrenie



Normal



Schizophrenie



Neuroleptika („Antipsychotika“)

Strukturchemisch heterogene Gruppe von Psychopharmaka mit im Vordergrund stehender antipsychotischer Wirkung bei relativer Nichtbeeinflussung der Bewußtseinslage

Hauptindikation: Schizophrenie (Plus-Symptomatik)

Weitere therapeutisch nutzbare Wirkkomponenten der Neuroleptika (je nach Substanz(klasse) in unterschiedlicher Ausprägung):

- ◆ sedierende Wirkung (auch bei nicht-psychotischen Erregungszuständen)
- ◆ antimanische Wirkung
- ◆ antiautistische Wirkung
- ◆ antiemetische, schmerzdistanzierende, analgetika-potenzierende, antiallergische Wirkung

Wirkungseintritt

- ◆ schnell: Sedation; Affektive Indifferenz mit Anxiolyse; einige vegetative Effekte (bei psychotischen und nicht-psychotischen Menschen).
- ◆ Latenz von Wochen: Antipsychotische Wirkung, Dyskinesien, einige vegetative Effekte

Klassifizierung von Neuroleptika

chemisch sehr heterogen: **Phenothiazine, Butyrophenone, Thioxanthene, Dibenzodiazepine u.v.a**

Einteilung nach therapeutischen und pharmakologischen Kriterien

- ♦ antipsychotische Wirksamkeit („**neuroleptische Potenz**“)
- ♦ pharmakologisches Profil (**typisch –atypisch**)

Substanz	Potenz	Sedierung	veg.Wirk.	EPS	Indikation
Typisch	hoch	+	+	+++	Akut-/Langzeittherapie
	mittel	++	++	++	
	niedrig	+++	+++	+	Sedierung
Atypisch	---	0/(+)	0-(+++)	0/(+)	alle Indikationen, vor allem: Negativsymptomatik, Therapieresistenz

Pharmakodynamik von Neuroleptika

1. Wirkungen durch Blockade von Dopaminrezeptoren (v.a. D₂)

- ☐ **Antipsychotische Wirkung:** mesolimbische/mesokortikale Dopaminrezeptoren
- ☐ **Extrapyramidalmotorische Wirkung:** Nigrostriatale Dopaminrezeptoren
- ☐ **Endokrine Wirkung:** Dopaminrezeptoren im tubero-infundibulären System → Erhöhung der Prolaktinsekretion
- ☐ **Antiemetische Wirkung:** Blockade von Dopaminrezeptoren in Chemotriggerzone der Area postrema

2. Wirkungen durch Blockade anderer Rezeptoren

Substanzspezifisch:

- ☐ **α-antiadrenerge Wirkung:** Hemmung des aufsteigenden-retikulären Aktivierungssystems (Hemmung der Vigilanz). Orthostatische Hypotonie
- ☐ **anticholinerge Wirkung:** Blockade von mACh-Rezeptoren
- ☐ **antihistaminerge Wirkung:** Blockade des H₁ Rezeptors im ZNS: Sedation, antiemetische Wirkung
- ☐ **antiserotonerge Wirkung:** Blockade von 5-HT₂ Rezeptoren. Wirkung von atypischen Neuroleptika auf Negativsymptomatik (??).

Unerwünschte Wirkungen von Neuroleptika

1. Extrapyramidalmotorische Störungen (EPS)

Zeitliche Latenz nach Therapiebeginn:

- (1) Stunden -Tage: **reversible Frühdyskinesien**: Blickkrämpfe, Zungenschlundkrämpfe. Schnell und vollständig aufhebbar durch Gabe von Anticholinergika: z.B. Biperiden i.v.
- (2) Wochen - Monate: **Reversibles Parkinsonoid**: Akinesie, Rigor, Tremor
Gegenmaßnahme: Dosisreduktion, Anticholinergika
- (3) Wochen - Monate: **Akathisie**: Sitzunruhe + Bewegungsdrang
Therapieversuch mit Dosisreduktion, Anticholinergika (meist schlechtes Ansprechen), Benzodiazepine, Betablocker oder. Umstellung. Nur langsam aufhebbar
- (4) Monate - Jahre: **Spät-Dyskinesien**: orofaziale Hyperkinesien, dystone und choreatiforme Rumpf- und Extremitätenbewegungen. z.T. irreversibel: Anticholinergika unwirksam; Dosisreduktion, atypische Neuroleptika

2. Anticholinerge Wirkungen: z.B. Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsbeschwerden, Delir (ältere Patienten mit Demenz)

3. Herz-Kreislauf-System: orthostatische Dysregulation, Reflextachykardie

4. Endokrine und sexuelle Störungen: Prolaktinspiegelerhöhung mit Galaktorrhoe, Gynäkomastie und Menstruationsstörungen. Sexuelle Funktionsstörungen (z.B. Libidoverlust, Erektionsstörungen)

5. Zerebrale Krampfanfälle

6. Affektive, Antriebs- und kognitive Störungen

7. Störungen der Thermoregulation: Hypo- Hyperthermie (cave: Hitzschlag bei starker Sonnenexposition)

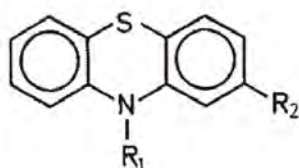
8. Teratogener Effekt: nicht sicher belegt. Anwendung in Schwangerschaft bei klarer Indikation möglich

Katalepsie bei der Ratte nach Gabe von Chlorpromazin



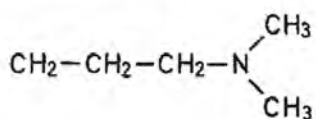
Neuroleptika-Klassen

Phenothiazine



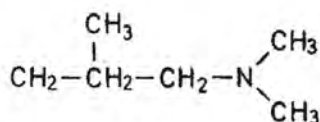
R1

R2



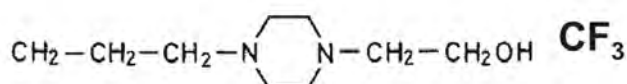
Cl

Chlorpromazin



OCH₃

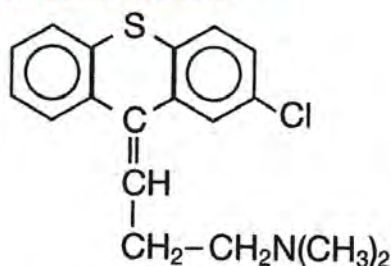
Levomepromazin



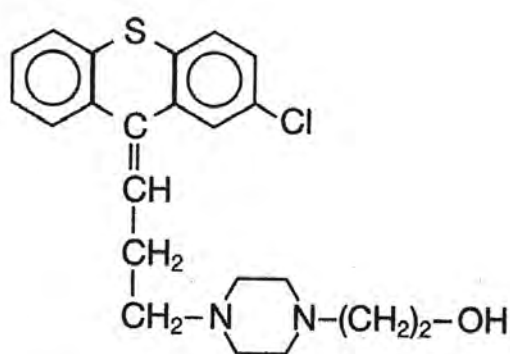
CF₃

Fluphenazin

Thioxanthene

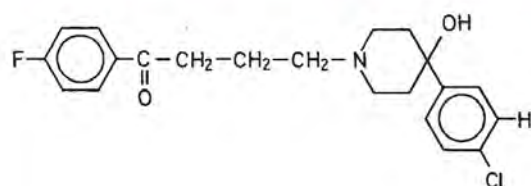


Chlorprothixen

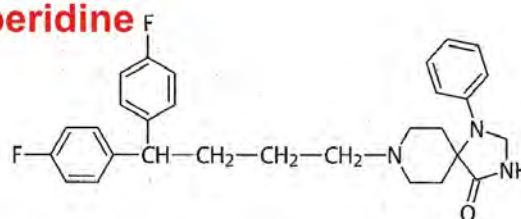


Clopenthixol/Zuclopenthixol

Butyrophenone / Diphenylbutylpiperidine

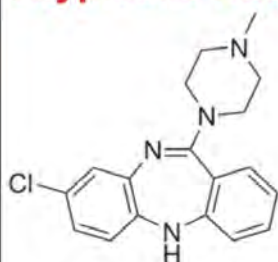


Haloperidol

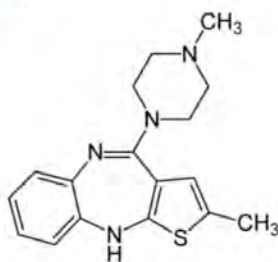


Fluspirilen

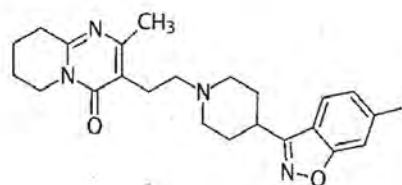
Atypische Neuroleptika



Clozapin



Olanzapin



Risperidon

1. Niedrigpotente Neuroleptika

Levomepromazin (Phenothiazin), Chlorprothixen (Thioxanthen)

Indikation

- ◆ hochgradige Angst und Unruhe von psychotischem Ausmaß
- ◆ psychomotorische Erregungszustände oder Schlafstörungen im Rahmen von Psychosen

2. Mittelpotente Neuroleptika

Clopenthixol (Thioxanthen)

Indikation

- ◆ akute schizophrene Psychosen, insbes. bei gleichzeitig erwünschter Sedierung
- ◆ prophylaktische Langzeitmedikation schizophrener Psychosen
- ◆ Behandlung nichtpsychotischer Angst-, Unruhe- und Spannungszustände

3. Hochpotente Neuroleptika

Haloperidol (Butyrophenone), Fluspirilen (Diphenylbutylpiperidine), Fluphenazin (Phenothiazin)

Indikation

- ◆ Akutbehandlung schizophrener und manischer Psychosen, insbes. bei schweren Erregungszuständen und katatonen Stupores
- ◆ in niedriger Dosierung bei nichtpsychotischer psychomotorischer Unruhe (z.B. nächtliche Unruhezustände in der Geriatrie)

Depot-Neuroleptika

Zur Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen bei unzureichender und anders nicht zu sichernder Compliance

Haloperidol-decanoat: i.m. Wirkdauer 4 Wochen

Fluphenazin-decanoat: i.m. Wirkdauer 2 –4 Wochen

Fluspirilen: i.m. Wirkdauer 1 Woche

Zuclopenthixol: i.m. 2 Tage (gut steuerbares Kurzdepot)

Nichtpsychiatrische Indikationen von Neuroleptika

- 1. Antiemetika:** Metoclopramid,
Triflupromazin
- 2. *obsolet: Neuroleptanalgesie: Droperidol/
Fentanyl***

Intoxikation mit Neuroleptika

Symptome

Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien

Blutdrucksenkung, kardiale Insuffizienz

tonisch-klonische Krämpfe

Ateminsuffizienz

!! in Kombination mit Alkohol vital gefährdend !!

Gegenmaßnahmen: symptomatische Behandlung, bei anticholinerger Symptomatik: Physostigmin

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

sehr selten

Symptome: Akinesie, Rigor, Hyperthermie, Tachykardie

20 % Mortalität.

⇒ sofortiges Absetzen des Neuroleptikums erforderlich

⇒ Antidot: **Dantrolen** (myotropes Muskelrelaxans); Bromocriptin, Amantadin

Wechselwirkungen

- Verstärkung der sedativen Wirkung von Sedativa, Alkohol, Opioiden
- Senkung der Krampfschwelle, Induktion von Krampfanfällen in Kombination mit krampffördernden Arzneimitteln

Atypische Neuroleptika

- ♦ weniger oder keine EPS bei gleich guter antipsychotischer Wirksamkeit
- ♦ wirksam bei Therapieresistenz auf typische Neuroleptika und bei primärer Negativsymptomatik
- ♦ **Indikation:** Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen u. bipolarer Störungen

Clozapin

- ♦ Antagonist an D₂, D₄-Rezeptoren sowie an 5-HT₂-R, mACh-R, α₁-R und H₁-R
- ♦ keine EPS
- ♦ **Cave:** Verursacht lebensbedrohliche Blutbildschädigungen → strenge Auflagen bei der Anwendung: vor Therapiebeginn normales Blutbild, regelmäßige Blutbildkontrollen
- ♦ initial stark sedierend und schlafanstoßend
- ♦ anticholinerge Effekte, Gewichtszunahme

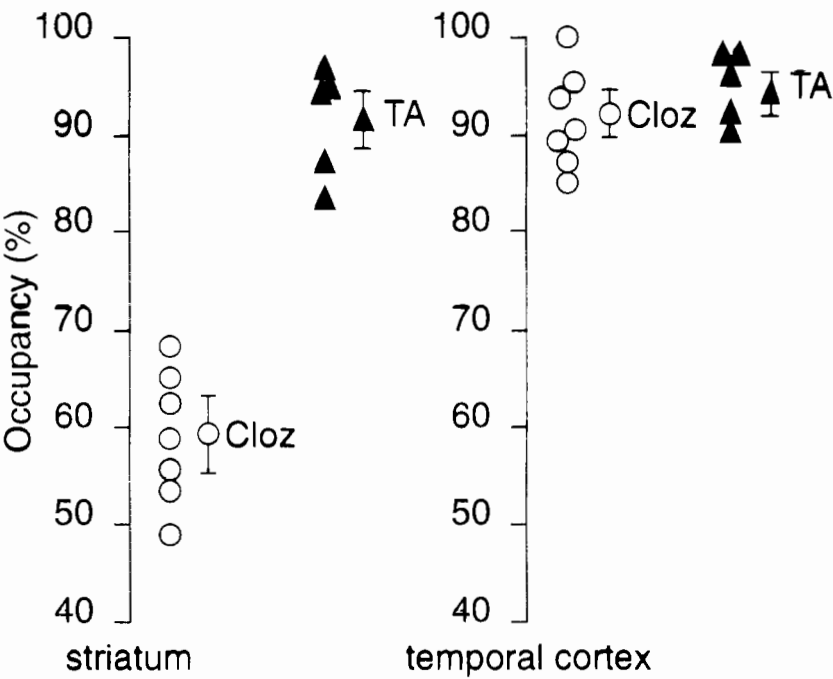
Olanzapin, Quetiapin: pharmakologisch dem Clozapin nahestehend, aber keine ausgeprägte Blutbildschädigung, geringe EPS

Risperidon

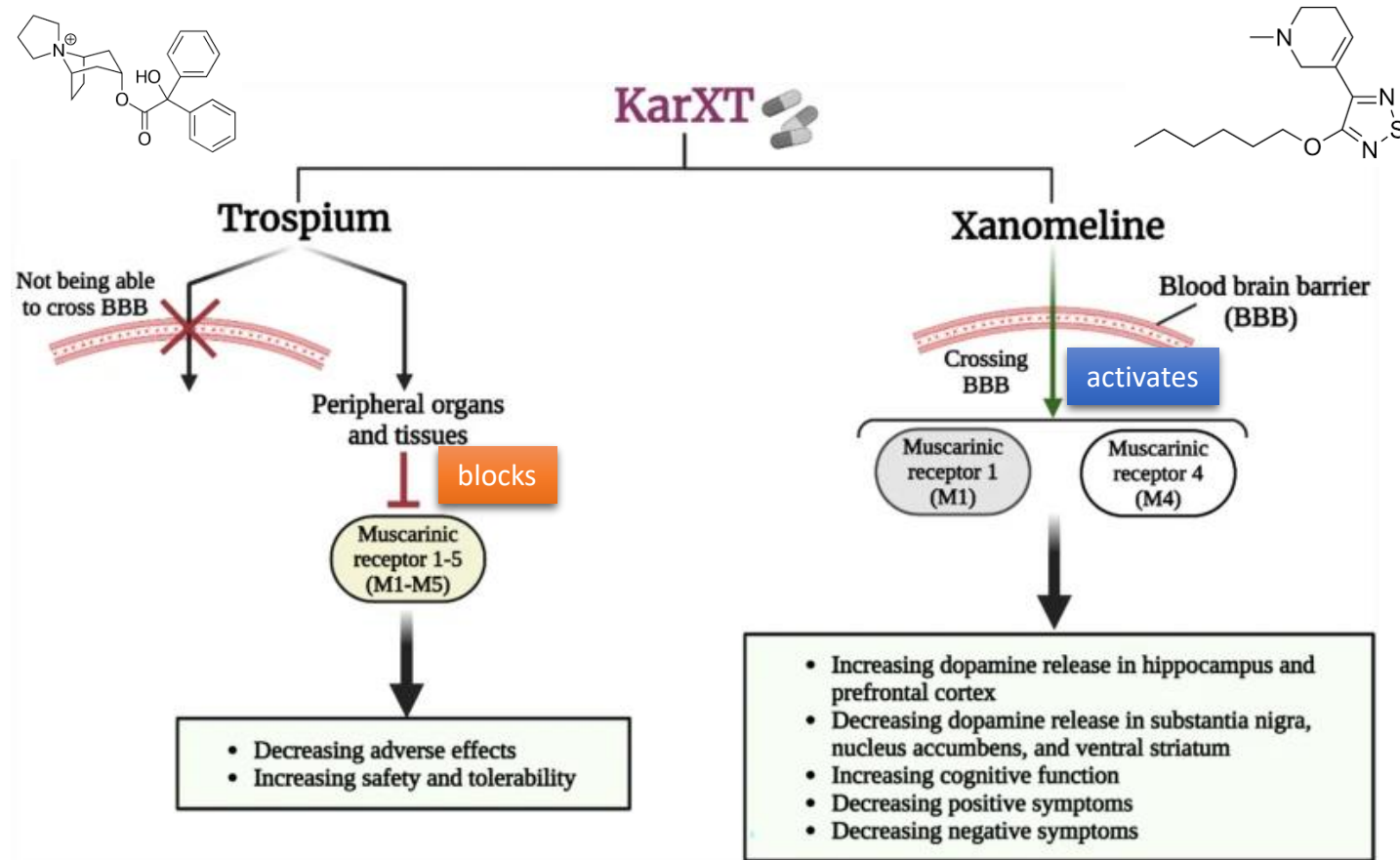
- ♦ Antagonist an **5-HT_{2A}**R, D₂-R, H₁-R.
- ♦ keine Sedierung, keine anticholinergen Effekte
- ♦ EPS bei höherer Dosierung

weitere atypische Neuroleptika: **Sertindol, Amisulprid, Lurasidon, Aripiprazol**

D2 Rezeptorenbesetzung bei Therapie mit Clozapin (Cloz) und Haloperidol (TA)



Neuer Ansatz zur Therapie der Schizophrenie (US Zulassung 2024, COBENFY™)





Depression

Eine den Lebensumständen nicht entsprechende und damit unbegründbare psychische Verstimmung mit einer Hemmung der gesamten Affektivität

A.) Unipolare Depression

Leitsymptome:

1. Anhaltende depressive Stimmung (**Dysphorie**)
2. Lustlosigkeit; Unfähigkeit, sich zu freuen; Desinteresse an Umgebung

Zusätzliche Symptome:

- ◆ Schlafstörungen (Schlaflosigkeit oder verstärktes Schlafbedürfnis)
- ◆ Appetitlosigkeit / Gewichtsverlust oder Gewichtszunahme
- ◆ reduzierte Libido und sexuelle Aktivität
- ◆ psychomotorische Agitiertheit oder Verlangsamung
- ◆ Konzentrationsschwäche, Unschlüssigkeit
- ◆ Gefühl der Wertlosigkeit oder unangemessener Schuld
- ◆ Todes und Suizidgedanken

Diagnose: Leitsymptome + vier Zusatzsymptome über > 2 Wochen

- ◆ Unbehandelt hält depressive Phase etwa 4-12 Monate an
- ◆ Hohe Rezidivrate

Subtypen der Unipolaren Depression:

Melancholische Depression (endogene Depression; 40-60 %)

Symptome:

- ◆ Ausgeprägte Tagesschwankungen (Morgendliches Tief !)
- ◆ Unruhiger Schlaf, frühes Erwachen
- ◆ Anorexie, Gewichtsverlust
- ◆ psychomotorische Agitation
- ◆ Soziale Abkapselung, Lustlosigkeit

Atypische Depression (15 % d. unipolaren D.)

Symptome:

- ◆ Teilweise erhaltene affektive Modulationsfähigkeit
- ◆ Gewichtszunahme
- ◆ Verstärktes Schlafbedürfnis
- ◆ Angst

Dysthymie

- ◆ Anhaltende Depression (>2 Jahre) mit insgesamt milderer Symptomatik

B.) Bipolare Depression (Manisch-Depressiver Formenkreis, Zylothymien). 25 % aller Depressionen.

- ◆ Wechsel von **manischen** und **depressiven Phasen**.
- ◆ **Manie:** gehobene Stimmung, gesteigerter Antrieb, Ideenflucht, erhöhtes körperliches Wohlbefinden, Selbstüberschätzung

Klinische Einteilung der Depression nach **DSM-IV** oder **ICD-10** erfolgt nach deskriptiven Kriterien und weitgehend unabhängig von Ätiogenese:

- ◆ Depressive Phase im Rahmen einer bipolaren affektiven Störung
- ◆ Depressive Phase monophasisch
- ◆ Depressive Phase rezidivierend (leicht, mittelgradig, schwer)
- ◆ Dysthymie
- ◆ Organisch depressive Störung

Theorien zur Entstehung der Depression

- ◆ Depressionen sind heterogene, multifaktorielle Erkrankungen
- ◆ Genetische Disposition + Umweltfaktoren

Monoamintheorie

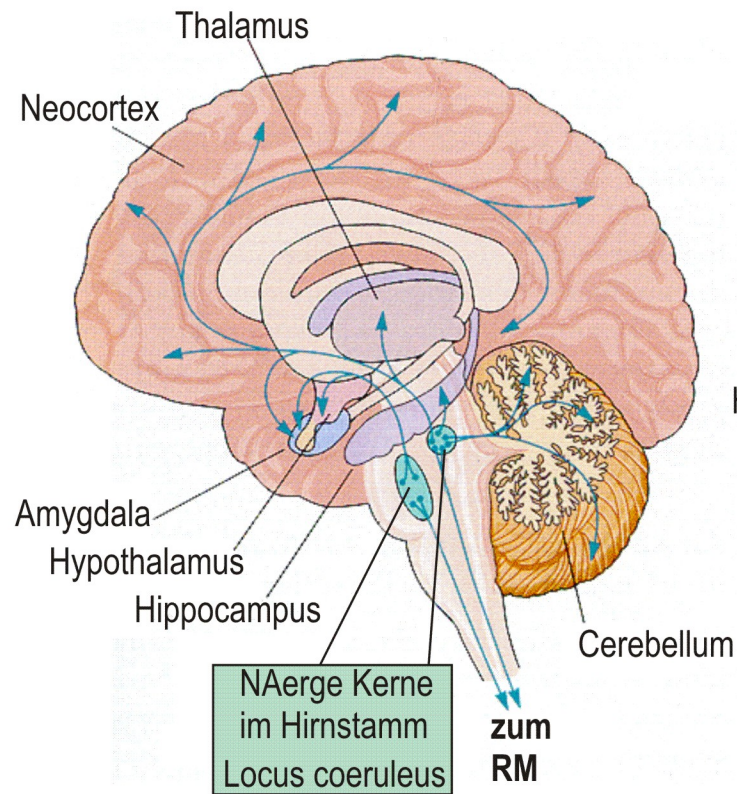
Depression ist korrelierbar mit einem Defizit an monoaminerger (NA und 5-HT) postsynaptischer Erregung in bestimmten Teilen des Gehirns.

Pharmakologische Evidenz für und gegen die Monoamintheorie

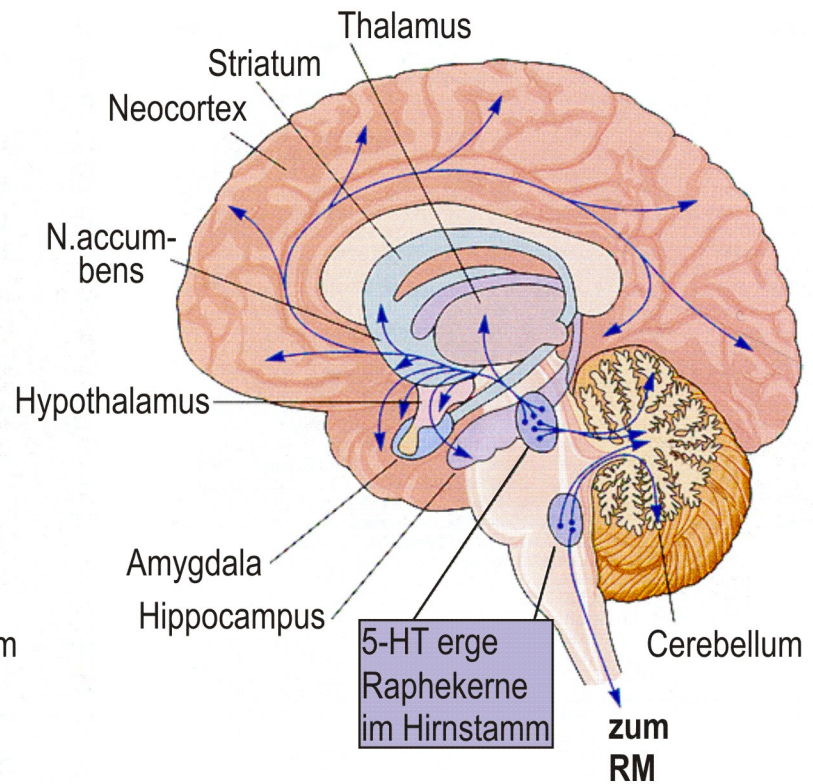
Substanz	Wirkung	Effekt bei Depression
PRO		
TAD/SSRI	Block des NA/5-HT reuptake	Stimmung ↑
MAOI	Hemmung des NA/5HT-Abbaus	Stimmung ↑
Metyldopa	Hemmung der NA-Synthese	Stimmung ↓
Reserpin	Entleerung von NA/5HT-Speichern	Stimmung ↓
CONTRA		
Cocain	Hemmung des NA-reuptake	kein Effekt. Euphorie beim Gesunden
Amphetamin	NA/5HT-Freisetzung	kein Effekt. Euphorie beim Gesunden
L-DOPA	Erhöhung der NA-Synthese	kein Effekt
TAD/SSRI/ MAOI	Latenz von 2- 4 Wochen bis Wirkungseintritt → indirekter Wirkungsmechanismus ?	

→ Es bleibt offen, ob die Dysfunktion monoaminerger Neurone die primäre Ursache der Depression ist oder sekundären Charakter hat

Noradrenerge und serotonerge Bahnen im Gehirn

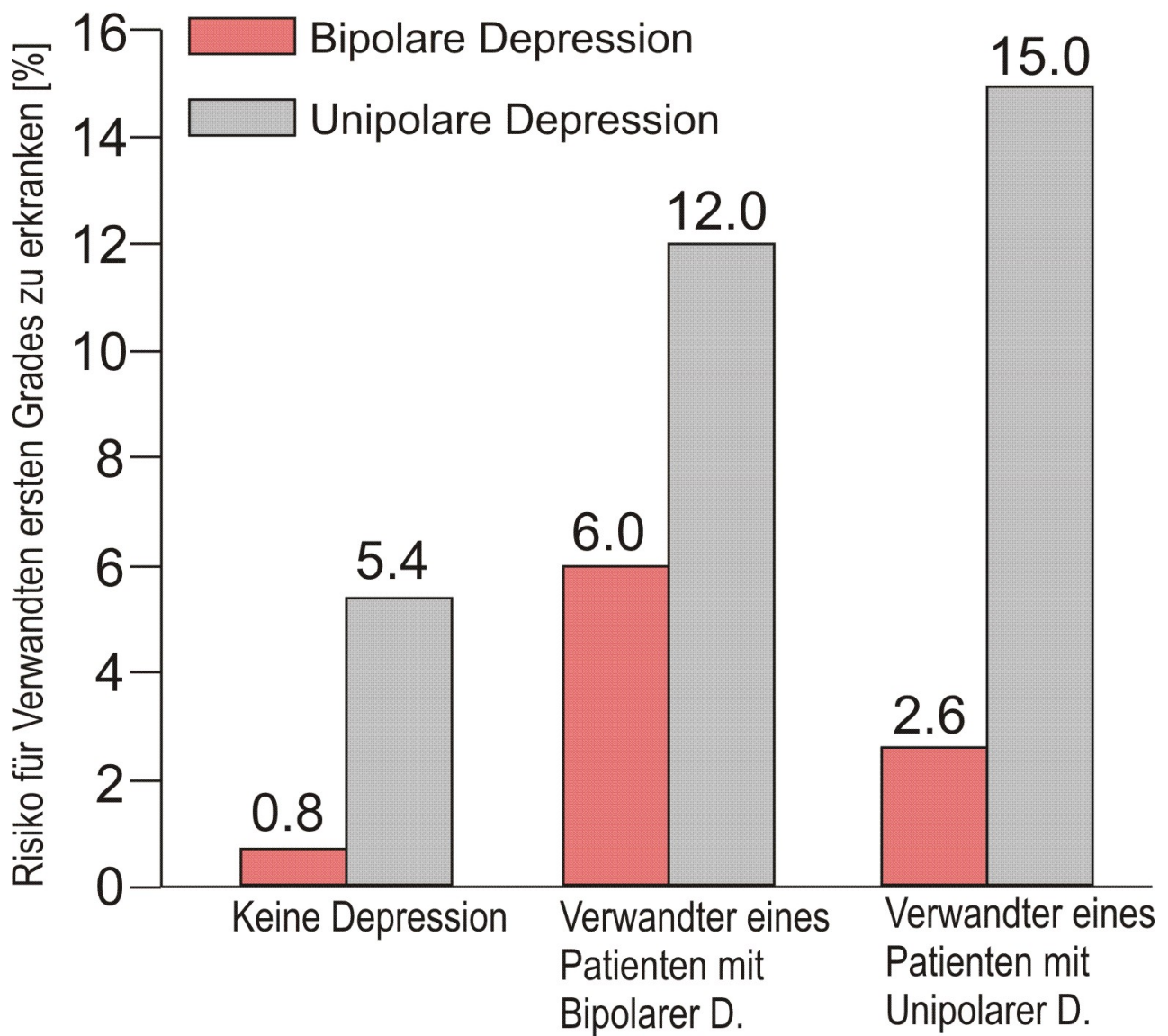


Noradrenalin

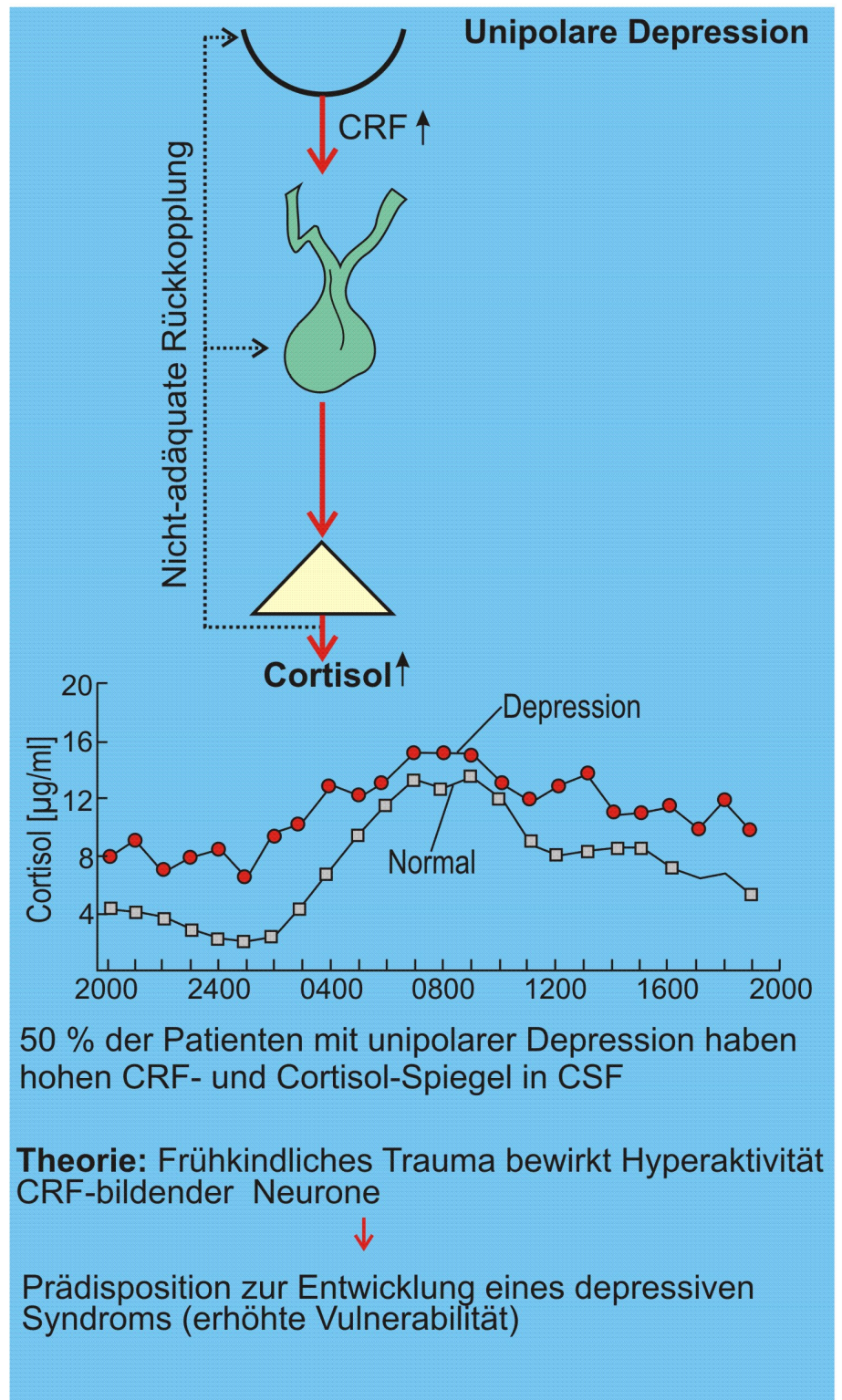
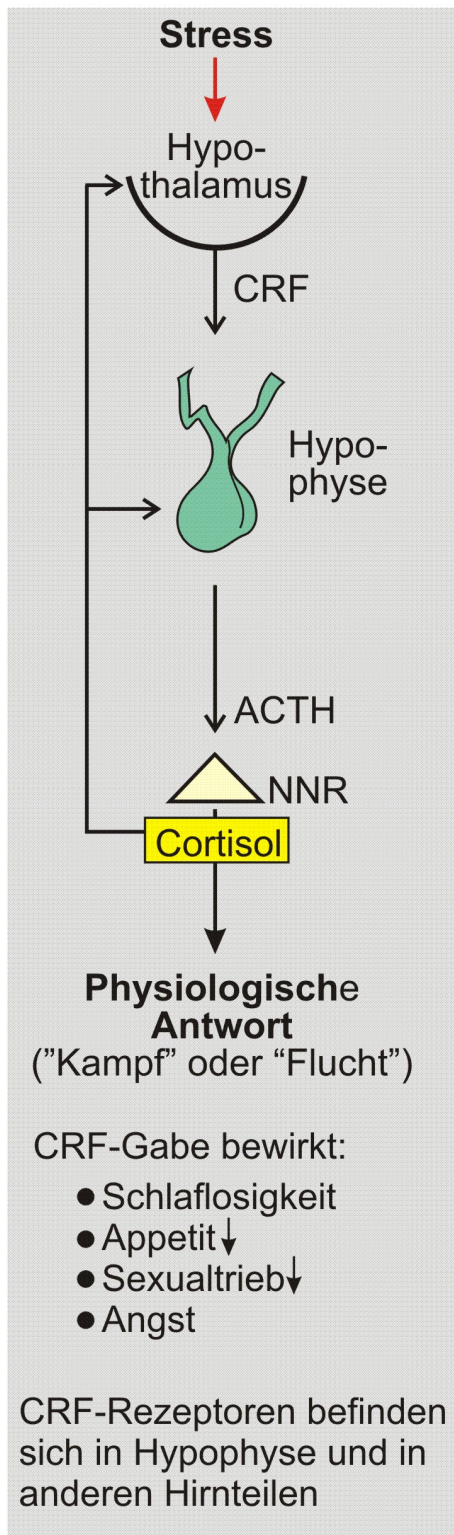


Serotonin

Depression und genetische Faktoren



Depression - Eine neuroendokrine Funktionsstörung ?



- Gabe von SSRI senkt CRF- und Cortisol-Spiegel auf Normalwert
- CRF-Rezeptor-Antagonisten als Antidepressiva ?

Antidepressiva

Psychopharmaka, die bei Depressionen die Symptome günstig beeinflussen oder zum Verschwinden bringen können. Symptomatische Wirkung !

1. Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmeinhibitoren (NSMRI)

Tri-,Tetrazyklische Antidepressiva

2. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmeinhibitoren (SSRI)

3. MAO-Hemmer/Reversible Inhibitoren der MAO-A (RIMA)

4. Andere Antidepressiva, sehr heterogene Gruppe, z.B.

- ◆ Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmeinhibitoren
- ◆ Lithium
- ◆ (Es)ketamin
- ◆ Johanniskrautextrakte (Wirksubstanz: Hyperforin, andere ?)

Klinische Einteilung nach Grad

- ◆ der (initialen) Sedierung (schwach bis stark)
- ◆ der psychomotorischen Aktivierung (antriebssteigernd bis -hemmend)
- ◆ des anxiolytischen Effekts

Thymoleptika: Substanzen, die vorwiegend stimmungsaufhellend wirken

Thymeretika: Substanzen mit vorwiegend antriebssteigernder Wirkung

Allgemeine Richtlinien zur Therapie der Depression

Diagnosestellung: Gespräch, Körperliche Untersuchung, Ausschluß somatischer / neurologischer Grundleiden

Therapieziele

- ◆ akute Linderung von Angst, Unruhe, Schlafstörungen
- ◆ Suizidprävention
- ◆ mittelfristige Besserung von Stimmung und Antrieb
- ◆ Verhinderung von Rückfällen nach erfolgter Remission

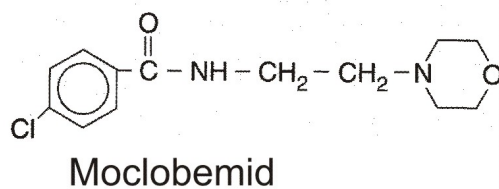
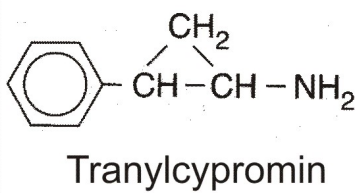
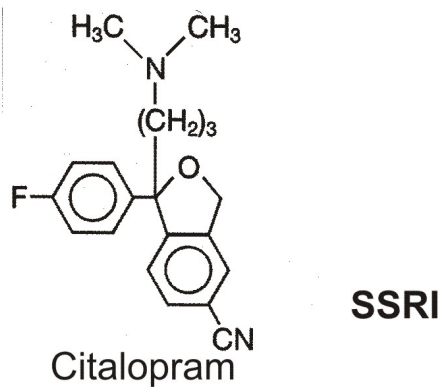
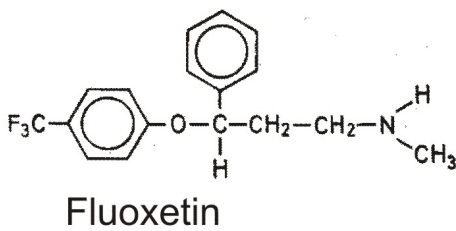
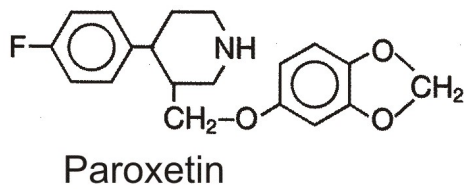
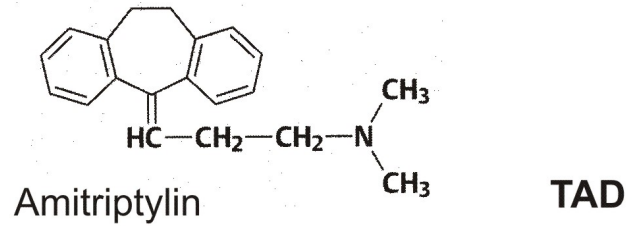
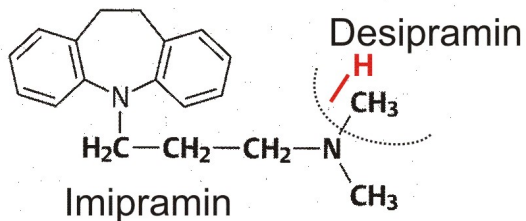
Therapie mit Antidepressiva

- ◆ einschleichender Therapiebeginn
- ◆ **antidepressive Wirkung** nach 5-14 Tagen; **Sedation, Anxiolyse + vegetative Nebenwirkungen** treten schnell ein (→ Compliance !)
- ◆ bei Suizidalität keine stark antriebssteigernden Antidepressiva verordnen. **CAVE:** antriebssteigernde Wirkung geht sehr häufig der stimmungsaufhellenden Wirkung voraus (Gefahr der Suizidrealisierung) → zu Therapiebeginn eventl. Kombination mit Benzodiazepin / Neuroleptikum
- ◆ therapeutischer Erfolg abhängig von **ausreichender Dosierung** und **Behandlungsdauer** (wenigstens 6-18 Monate über Symptomremission hinaus, um Rückfälle zu verhindern)
- ◆ Ausschleichendes Absetzen
- ◆ sedierende Antidepressiva lindern Schlafstörungen; SSRI und MAOI induzieren Schlafstörungen !
- ◆ **Responderquote 50 –70 % bei ausgeprägten Placeboeffekten**

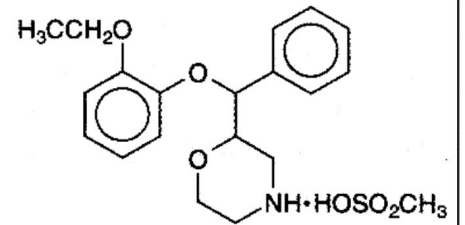
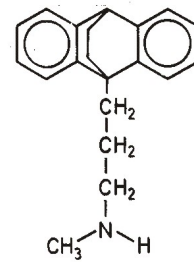
Nichtmedikamentöse Therapie

- ◆ Psychotherapie
- ◆ Schlafentzug, Lichttherapie (bei „Winterdepressionen“)
- ◆ Elektrokrampfbehandlung

Antidepressiva

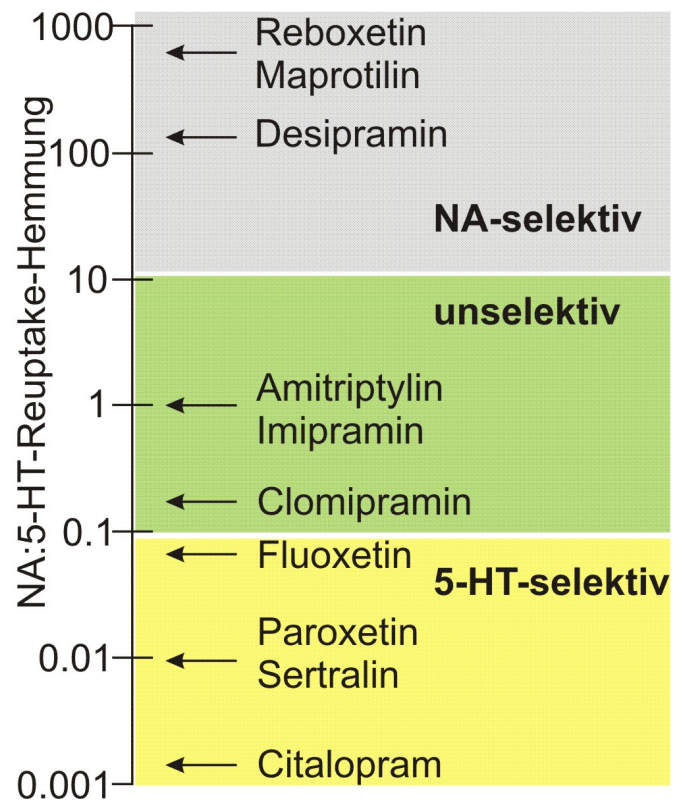


MAOI



Maprotilin

Reboxetin



Trizyklische Antidepressiva

- ◆ Hemmung der Reuptakes von NA und 5-HT durch Blockade der präsynaptischen Transporter (**Antidepressive Wirkung**)
- ◆ 5-HT / NA-Spezifität in Abhängigkeit von Substanz
- ◆ Variable Blockade von mACh-R, α_1 -R, H₁-R (**Nebenwirkungen**)

Pharmakologische Einteilung nach Wirkprofil

1. **Amitriptylin**, Doxepin: psychomotorisch-dämpfend, ausgeprägt sedierend, angstdämpfend, antriebshemmend
2. **Imipramin**, Clomipramin: psychomotorisch neutral
3. **Desipramin**, Nortriptylin: psychomotorisch aktivierend, antriebssteigernd

Indikation

- ◆ Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung. Substanzauswahl nach Ausmaß der depressiven Hemmung und Agitiertheit
- ◆ Langfristige adjuvante Schmerztherapie

Nebenwirkungen

1. z.T. ausgeprägte **anticholinerge Effekte** (Mundtrockenheit, Harnverhalt, Akkommodationsstörungen, Obstipation)
2. **Kardiovaskuläre Wirkungen**: Orthostatische Hypotension, Erregungsleitungsstörungen: Tachykardie, Arrhythmien. Kardiotoxizität
3. **Gewichtszunahme** (Appetitsteigerung)
4. Verwirrheitszustände insbes. in Geriatrie

Intoxikation mit Trizyklischen Antidepressiva

- ◆ Bewußlosigkeit, Krämpfe, Tachyarrhythmien (anticholinerges Profil)
- ◆ Intensivbehandlung erforderlich
- ◆ **Antidot:** Physostigmin, Benzodiazepine, Betablocker

Kontraindikation

- ◆ Kombination mit MAOI
- ◆ unbehandeltes Engwinkelglaukom
- ◆ Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- ◆ Zustände mit erhöhter Krampfbereitschaft (z.B. Alkohol)
- ◆ in Schwangerschaft strenge Indikationsstellung !

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram

Indikationen: Depressive Syndrome aller Art

besonders bei

1. Patienten mit K-Ind. für andere Antidepressiva (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen)
2. Patienten, bei denen zusätzlich Symptome vorhanden sind, z.B.:
 - ◆ Zwangsstörungen (z.B. obsessive compulsive disorder)
 - ◆ Übergewicht
 - ◆ Risiko des Alkoholmißbrauchs (Delir)
 - ◆ Eßstörungen (Bulimie)
3. Patienten, bei denen Sedierung und Leistungseinbuße unbedingt vermieden werden muß

Therapeutische Vorteile von SSRI gegenüber TAD

1. Deutlich reduzierte anticholinerge und kardiale Wirkung (Geringere akute Toxizität)
2. Keine Gewichtszunahme, Kein sedativer Effekt

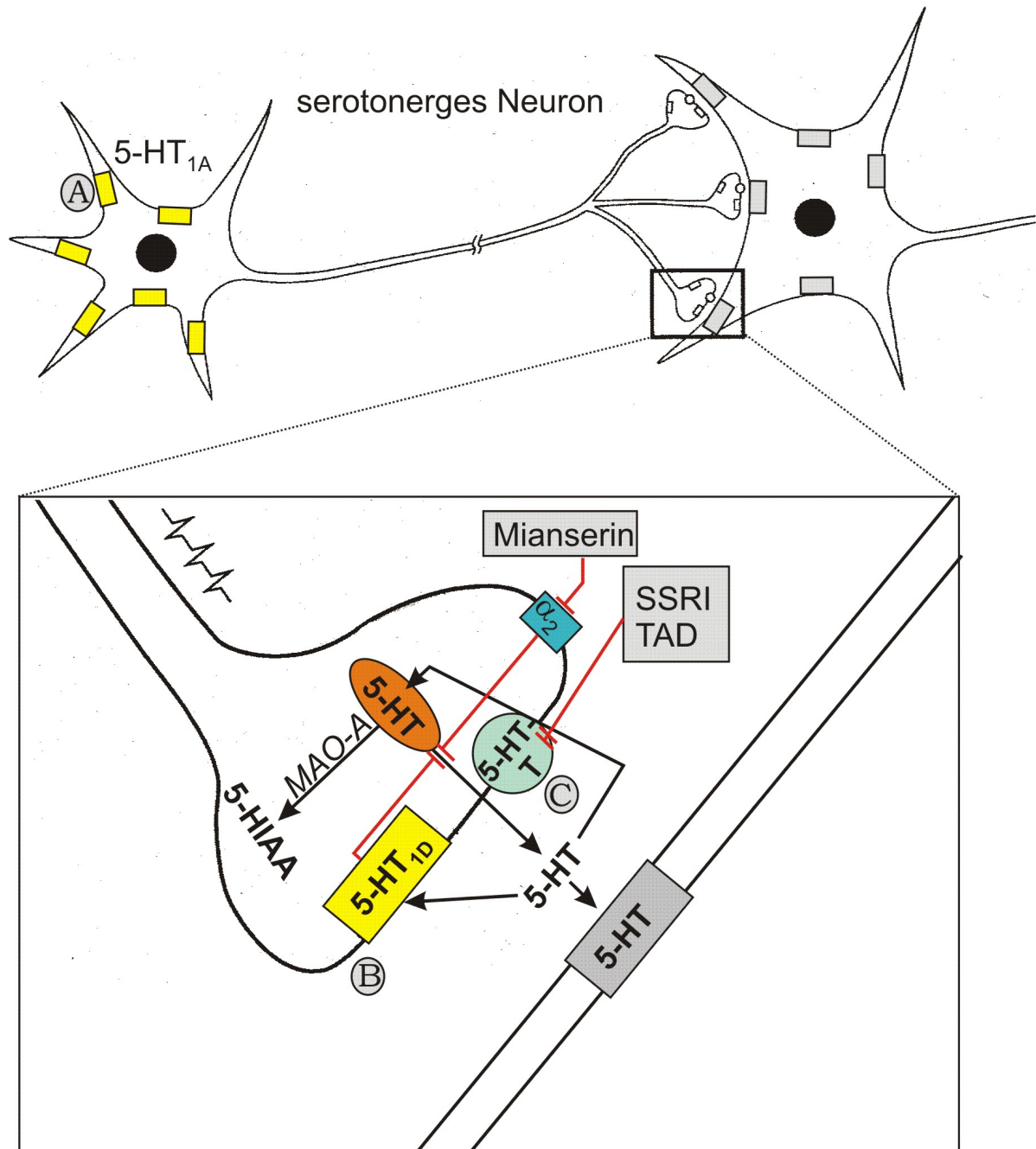
Unerwünschte Wirkungen

1. Gastrointestinale Wirkungen (Übelkeit, Erbrechen)
2. Schlafstörungen, Unruhe (Agitationssyndrom)
3. Störungen der Sexualfunktion

Kontraindikation

1. Kombination mit MAO-Inhibitoren oder Tryptophan → Serotonin-Syndrom (Übelkeit, Durchfall, Muskelzuckungen, Exzitation, Hyperthermie)
2. erstes Trimenon der Schwangerschaft (Vorsichtsmaßnahme)

Wirkungsmechanismus von Serotonin-Reuptake-Inhibitoren



Primäreffekt

Hemmung der Neurotransmission (Überwiegen inhibitorischer Autorezeptoren)

Antidepressiver Effekt (nach einigen Wochen)

Verstärkte Neurotransmission durch:

- A: Inhibitorische somatodendritische 5-HT₁-Autorezeptoren, Empfindlichkeit ↓
- B: Inhibitorische präsynaptische 5-HT₁-Autorezeptoren, Empfindlichkeit ↓
- C: Präsynaptischer 5-HT-Transporter, Dichte ↓

MAO-Hemmer

Monoaminoxidase	Typ A	Typ B
Vorkommen	Neurone, Dünndarmwand, Plazenta	Glia, Leber, Plättchen
Bevorzugtes Substrat	NA, 5-HT	Phenylethylamin, Benzylamin
Unspez. Substrat	DA, Tyramin	
Spez. Inhibitor	Moclobemid	Selegilin
Unspez. Inhibitor	Tranylcypromin	

1. Reversibler MAO-A Inhibitor: Moclobemid

- ◆ stark antriebssteigernde Wirkung (Thymeretikum)

Indikation

- ◆ Gehemmte und atypische Depressionen, insbes. bei älteren Menschen
- ◆ Nicht einsetzen bei Suizidalität, Phäochromozytom und erhöhter Krampfbereitschaft

UAW

- ◆ häufig Schwindelgefühl und Kopfschmerzen
- ◆ GI-Störungen
- ◆ Schlafstörungen, Angst
- ◆ Keine spezielle Diät notwendig, aber hohe Mengen tyraminhaltiger Nahrung (Käse, Sauerkraut, überreife Bananen, Hefe) vermeiden.
- ◆ Keine Kombination mit SSRI und serotonergen Substanzen

2. Unspezifischer und irreversibler MAO-Hemmer: Tranylcypromin

- ◆ Wirkungen wesentlich ausgeprägter als bei Moclobemid
- ◆ Käsekrankheit: Hypertone Krisen durch verzögerten Abbau biogener Amine aus Nahrung (Tyramin) → spezielle Diät erforderlich
- ◆ Mittel der 2. Wahl

Antidepressiva mit anderen Wirkprinzipien

- ◆ chemisch, pharmakologisch sehr heterogen

1. Spezifische Hemmstoffe des NA-Transporters: **Maprotilin, Reboxetin**
2. Substanzen, die Monoamintransporter nicht beeinflussen.

Mianserin, Mirtazapin:

- ◆ α_2 -Adrenozeptor-Antagonist (Steigerung der NA- und 5-HT-Freisetzung durch Disinhibition)
- ◆ 5-HT₂/5-HT₃ –Antagonist (→ Antidepressive Effekte über 5-HT₁ bzw NA ?)
- ◆ H₁-Antagonist: Sedierung

Esketamin

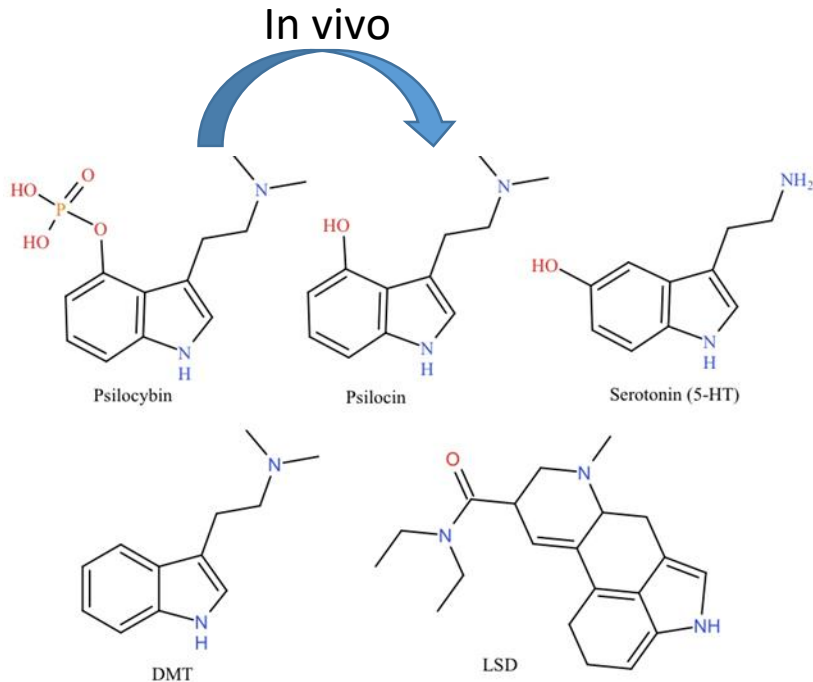
(S) Enantiomer des Ketamins

- ◆ Blockade von NMDA Rezeptoren in Habenula („Antibelohnungssystem“)
- ◆ Wirkeintritt innerhalb von Stunden (!)
- ◆ Gabe als Nasenspray (über 4 W, 2x wöchentlich). Falls erfolgreich Therapie > 6 Mon mit reduzierter Einnahmefrequenz fortsetzen
- ◆ NW: Übelkeit, Erbrechen, Dissoziation, erhöhter Blutdruck
- ◆ Hohes Missbrauchspotenzial, Einnahme unter ärztlicher Aufsicht

Johanniskrautextrakt

- ◆ Wirkmechanismus nicht geklärt
- ◆ Hyperforin hemmt Wiederaufnahme von verschiedenen Neurotransmittern, weitere Mechanismen vermutet
- ◆ bei leichten Depressionen (Selbstmedikation)
- ◆ gut verträglich
- ◆ NW: Photosensibilisierung, CYP3A4 und P-gp Induktor (cave bei Komedikationen mit Cumarinen, oralen Kontrazeptiva u.a.)

Psychedelika zur Therapie von Depression und Angst



- **aus Psilocybe spec.** (u.a. mexicana, semilanceata, „Magic mushrooms“)
- Psilocybin isoliert und synthetisiert von Albert Hofmann (1958)
- Komplexe psychodelische Wirkungen
- Psilocybin: Wird im Körper zum aktiven Metaboliten Psilocin dephosphoryliert.
- Psilocin ist 5HT_{2A} Agonist (analog zu LSD) + weitere Rezeptoren
- Psilocybin z.Z. in klinischer Testung bei schwerer Depression und Angststörungen

Indikation

- ◆ Langfristige Rezidivprophylaxe manischer und depressiver Phasen bei **bipolarer** und unipolarer affektiver Psychose, insbesondere bei Suizidversuchen in der Vorgeschichte
- ◆ Akute Manie (Meist in Kombination mit Neuroleptika)
- ◆ Rekurrenzierende behandlungsbedürftige Aggressionszustände
- ◆ Wirksamkeit nach 6 –10 Tagen, Volle Rezidiv-verhindernde Wirkung erst nach ca. 6 Monaten

Unklarer Wirkungsmechanismus

- ◆ Permeiert durch Na-Kanäle, Anreicherung im Zellinneren (→ Zelltypspezifität: ZNS, Niere ?)
- ◆ Hemmung der Inositol-1-Phosphatase → Hemmung der PIP₂-Bildung → Verminderung der Agonist-stimulierten IP₃-Bildung

Pharmakokinetik

- ◆ peroral gut resorbierbar, Ausscheidung über Niere. HWZ ca. 24-36 h, abhängig von GFR und Natriumbilanz
- ◆ Geringe therapeutische Breite: therapeutischer Spiegel 0.6 - 0.8 mM; toxisch ab 1.6 mM, vital gefährdend ab 3.5 mM
- ◆ Regelmäßige Kontrolle des Plasmaspiegels, auf Zeichen einer Überdosierung achten !!

Nebenwirkungen

- ◆ Lithium-Tremor (10-25%): Gabe von Propranolol
- ◆ Übelkeit, Durchfall, Muskelschwäche, Polyurie
- ◆ Euthyreote Struma (→ Thyreostatikum !): Regelmäßige Kontrolle !
- ◆ Leichte Minderung der renalen Konzentrationsleistung
- ◆ Gewichtszunahme (→Compliance)

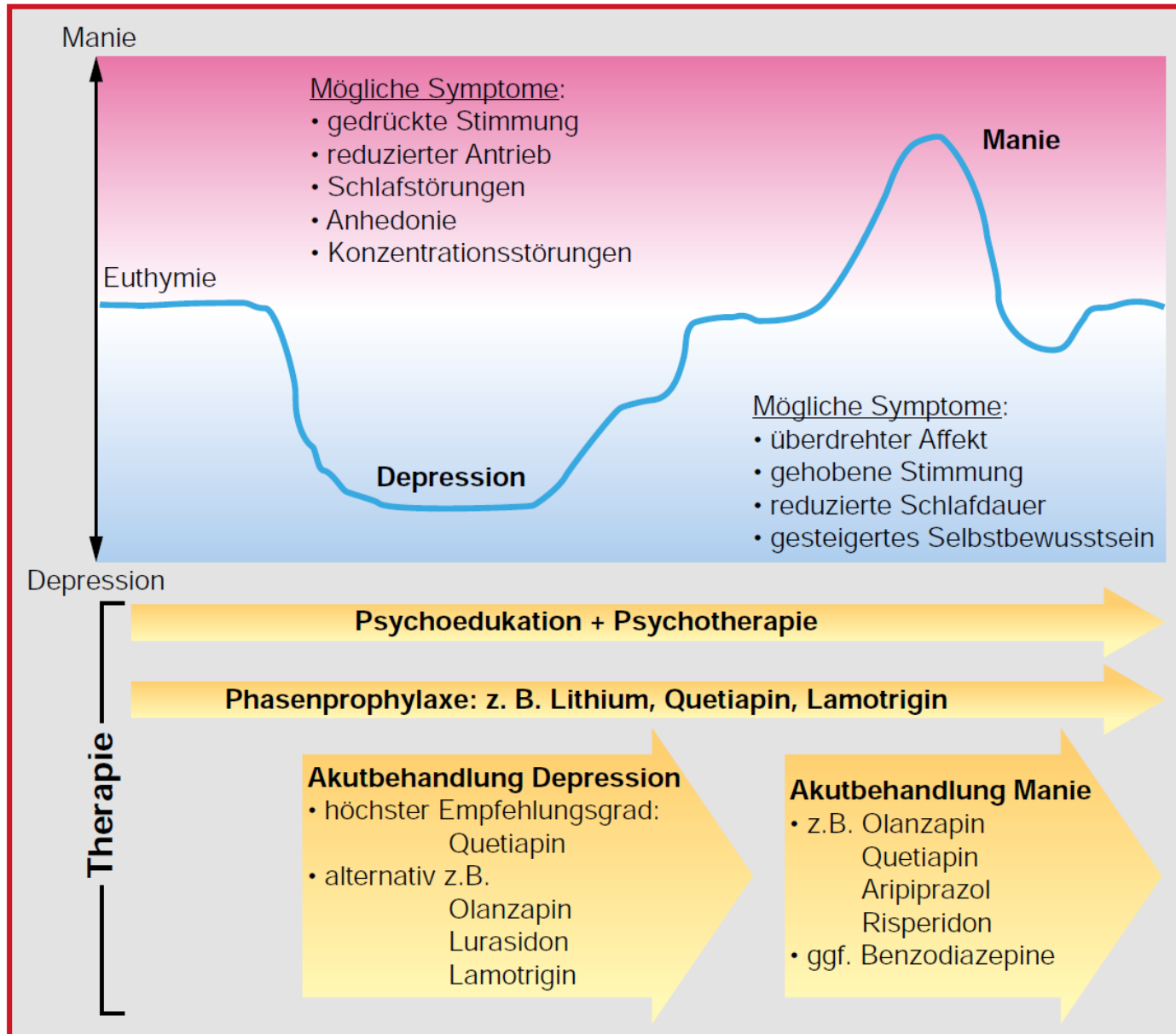
Vergiftung

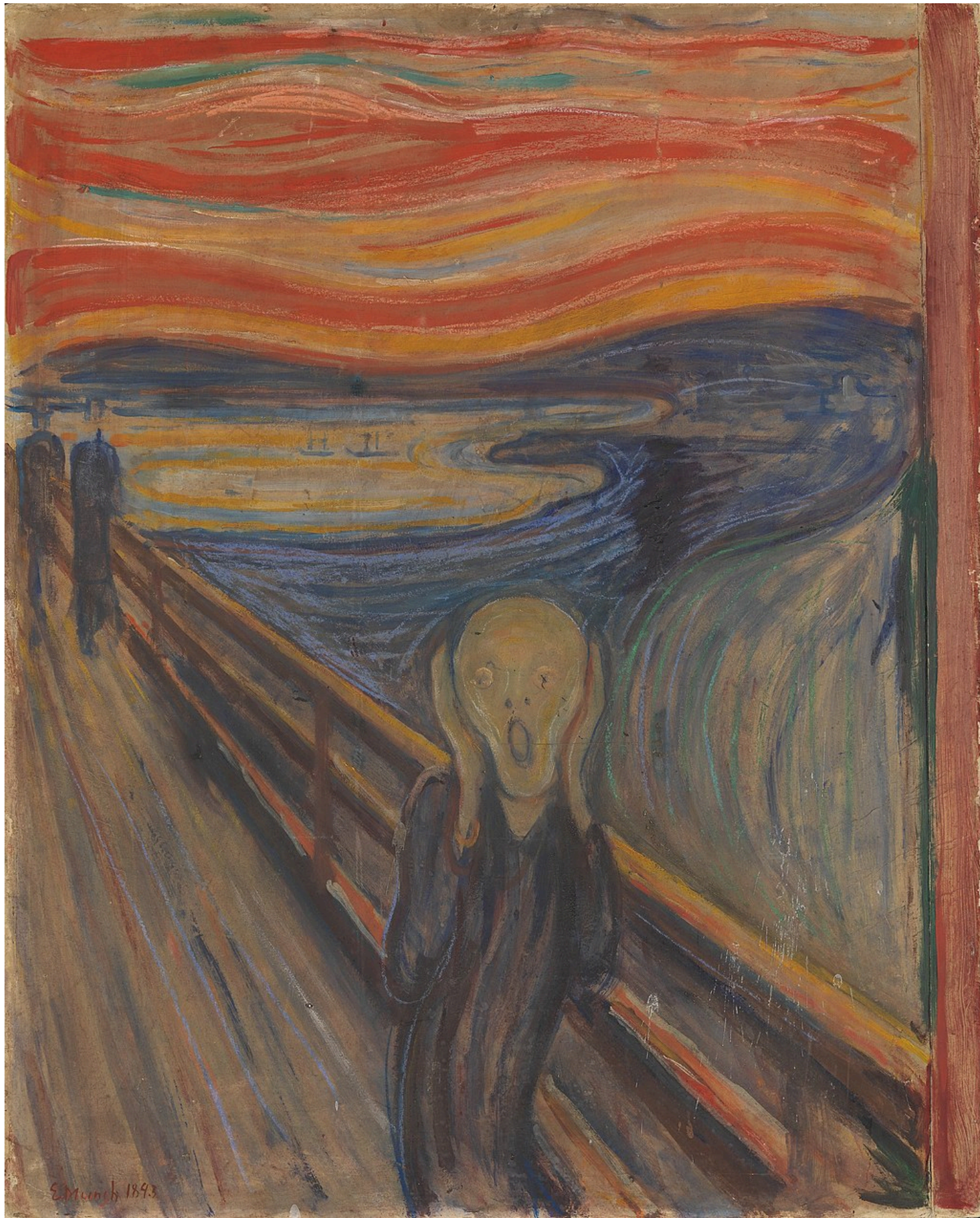
Häufige Ursache: negative Na-Bilanz: (Na^+ -arme Kost, Laxantien, Diuretika) → verstärkte Li^+ -Rückresorption bei Na^+ -Mangel
zerebrale Krampfanfälle, Koma, Oligurie, Schock und Herzstillstand

Kontraindikation

- ◆ Schwangerschaft (1. Trimenon)
- ◆ Schwere Nieren-, Herzinsuffizienz
- ◆ Störungen des Na^+ - K^+ -Haushaltes

Symptome und Therapieoptionen bei bipolaren Störungen





Angst- und Spannungszustände

- ◆ Angst ist ein lebensnotwendiger physiologischer Schutzmechanismus
- ◆ Körperliche Symptome der Angst resultieren aus der Aktivierung des Sympathicus (u.a. Herzrasen, Tremor, Kurzatmigkeit)
- ◆ Behandlungsbedürftigkeit ergibt sich, wenn Angst unangemessen, überstark bzw. verlängert ist, die Lebensqualität stark einschränkt ist oder bei drohenden Komplikationen (z.B. ernste körperliche oder soziale Schäden)
- ◆ Angststörungen stellen häufigste psychiatrische Erkrankung dar: 10 – 30 % der Bevölkerung. Fließende Übergänge zwischen „gesund“ und „krank“

1. Panikattacken: episodisch und **unerwartet** auftretend, meist kurz andauernd (meist 15 –30 min), Angst z.T. sehr ausgeprägt. Tritt nicht auf in Situationen auf, die normalerweise Angst erzeugen oder wenn Patient unter Beobachtung steht.

2. Phobische Störungen: Angstzustände in best. Situationen oder als Reaktion auf bestimmte Konstellationen / Schlüsselreize. z.B. soziale Phobie, Platzangst u.v.a.m.

3. Generalisierte Angststörungen: häufige, mehr oder weniger regelmäßig auftretende Angstepisoden. Chronischer Verlauf. Krankheitsbeginn üblicherweise in Pubertät. 50 % der Patienten haben gleichzeitig Depression. Genetische Disposition.

4. Reaktionen auf schwere Belastungen (post-traumatische Angststörungen): z.B. Kriegserlebnisse, Schwere Unglücke, Mißhandlungen. Wiederkehrende Angstepisoden ausgelöst durch bestimmte Stimuli (Gedanken, Assoziationen, Objekte, Situationen).

5. Zwangsstörungen ((Obsessive(1)-Compulsive(2) Disorder, OCD).

(1) Wahnideen: Zweifel (z.B. exzessives Nachschauen, ob Tür verschlossen ist), **spezifische Ängste** (z.B. Angst vor Bakterien auf Haut). **(2) Ritualisierte und zwanghafte Handlungswiederholungen** (z.B. Zwanghaftes Waschen). Krankheitsbeginn meist zwischen 18-25 Jahren.

Häufig gekoppelt mit weiterer Psychose (Depression, Sozialphobie, Essstörung).

cave: Angst kann auch Folge einer Grunderkrankung sein (z.B. endokrine Funktionsstörungen (Schilddrüsenfunktion, Sexualhormone), KHK) → internistische und neurologische Untersuchung.

- ◆ Die (patho)physiologischen Mechanismen, die zur Angst führen, sind weitgehend unklar. Wahrscheinlich heterogen.
- ◆ Hinweise durch Wirkungsmechanismus angstlösender Pharmaka:
 - GABA_A-Rezeptor: **Benzodiazepine**
 - Serotonerges System: **Buspiron, Antidepressiva**
 - CRH-Rezeptor u.a.
- ◆ Genetische Tiermodelle zur Angst

Pharmakotherapie von Angstzuständen

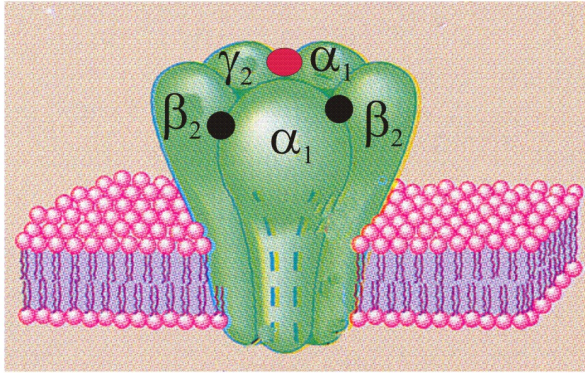
1. Benzodiazepine
2. Buspiron
3. SSRI, Moclobemid
4. Trizyklische Antidepressiva
5. Betablocker

Benzodiazepine und **Buspiron** zählen zu den **Anxiolytika** (syn. **Tranquilizer, Ataraktika**): Psychopharmaka, die Dämpfung von Angst und Spannung bewirken. Sie besitzen typischerweise keinen antipsychotischen und antidepressiven Effekt.

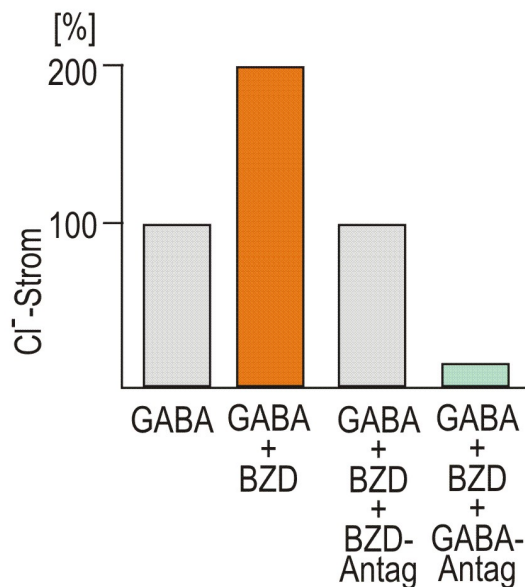
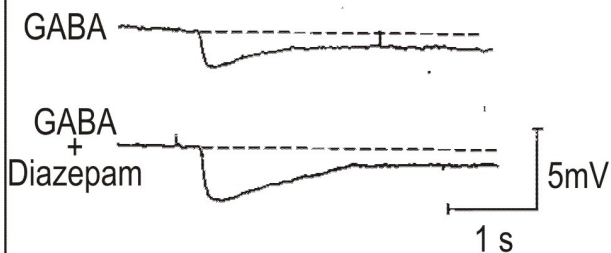
Angststörung	Therapie
Panikattacken	Akut: Lorazepam, Alprazolam Langfristig: TAD (Clomipramin, Imipramin), Moclobemid
Generalisierte Angststörungen	Imipramin, Buspiron Bei Nichtansprechen: Benzodiazepine
Soziale Phobie	Moclobemid, SSRI. In schweren Fällen: Benzodiazepine. Betablocker (situative Ängste i.S. des Lampenfieber)
Zwangsstörungen	Clomipramin Einige SSRI (Paroxetin)

Bei allen Formen Kognitive Verhaltenstherapie ± wirksam

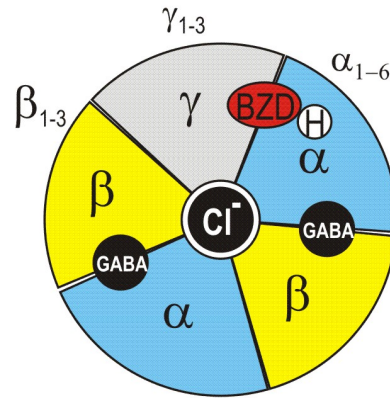
Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine



GABA_A-Rezeptor



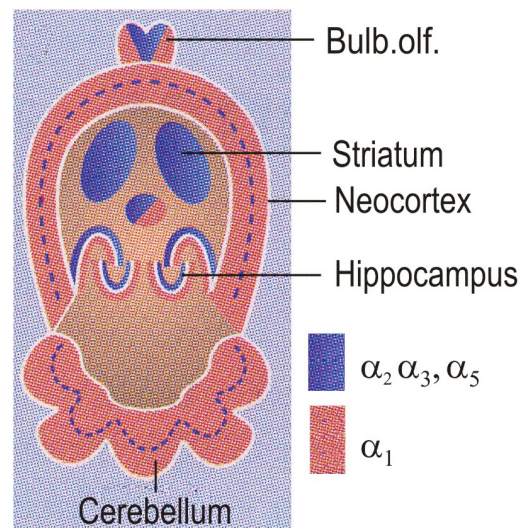
BZD erhöhen über einen allosterischen Mechanismus die Affinität des Rezeptors für GABA



außerdem:
δ,σ,π,θ-Unterein.
alt. Splicing

Hoch-affine BZD Bindung:
γ₂ + α subunit mit His 101
(α₁₋₃, α₅)

α₄, α₆ haben Arg statt His
keine BZD-Bindung !



Differentielle Expression von
α-Untereinheiten im Gehirn der Maus

Wirkprofil von BZD

α1-gekoppelt: Sedierung, Amnesie, Abhängigkeit, Antikonvulsion

α2-, α3-, α5-gekoppelt: Anxiolyse, Muskelrelaxation

Pharmakologische Wirkungen der Benzodiazepine

- ◆ Die bisher therapeutisch verwendeten Benzodiazepine zeigen ein einheitliches pharmakologisches Profil
- ◆ Pharmakokinetische Unterschiede
- ◆ Es ist noch weitgehend unbekannt, welche neuronalen Schaltkreise für die einzelnen Teilaspekte der Wirkung verantwortlich sind.

Anxiolyse: Therapie von Angst- und Spannungszuständen

Sedierung und Schlafförderung: Therapie von Schlafstörungen

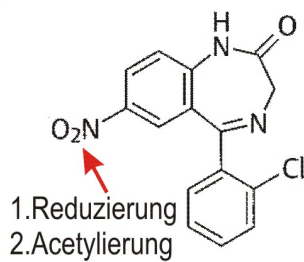
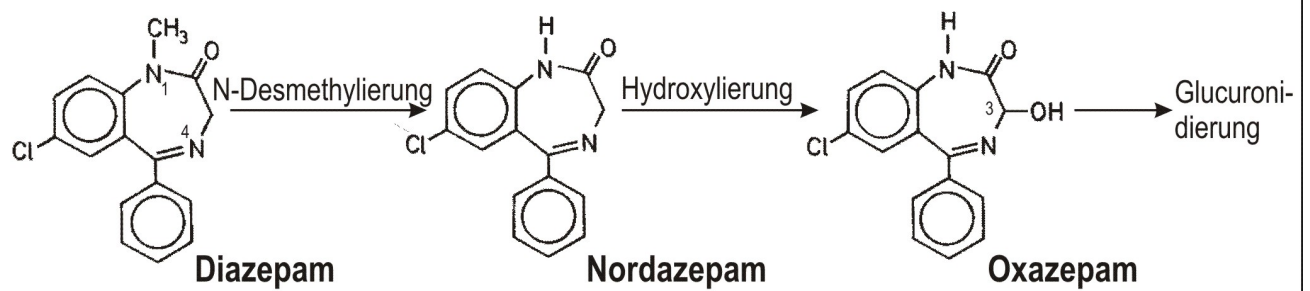
Zentrale Muskelrelaxation: Therapie von Muskelspasmen,
Gastroskopie, Geburtshilfe

Antikonvulsive Wirkung: Therapie der Epilepsie

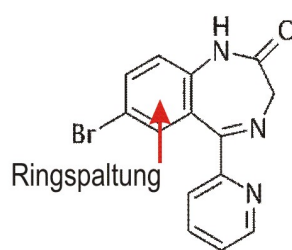
Anwendung in Anästhesiologie:

- ◆ sedativ-anxiolytische Vorbereitung des Patienten auf den Operationstag, z.B. orale Zufuhr von Diazepam
- ◆ Einleitung der Narkose durch i.v. Gabe eines schnell anflutenden und eliminierbaren Benzodiazepins (z.B. Midazolam)
- ◆ Ataranalgesie

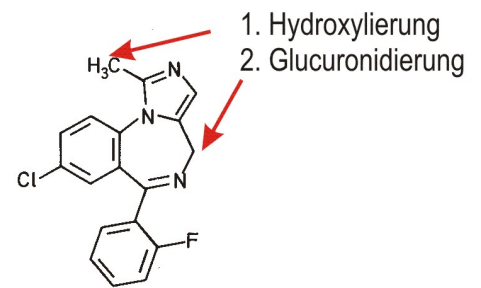
Struktur, Pharmakokinetik und therapeutische Verwendung von Benzodiazepinen



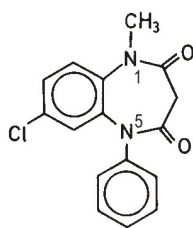
Clonazepam



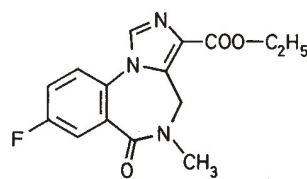
Bromazepam



Midazolam



Clobazam



Flumazenil: Antagonist

Substanz	Hauptindikation	HWZ [HWZ aktiver Metabolit]
Midazolam	Anästhesie	1.5-2.5
Triazolam	H	1.5-3
Brotizolam	H	4-7
Oxazepam	A, H	4-15
Alprazolam	A	10-14 [10-14]
Bromazepam	A, H	15-30 [?]
Clobazam	A, H, AK	10-30 [40-50]
Clonazepam	AK	25-40 [?]
Diazepam	alle Indikationen	20-40 [40-200]

A, Anxiolytikum
 H, Hypnotikum
 AK, Antikonvulsivum

Unerwünschte Wirkungen

- ◆ **Müdigkeit**, Schläfrigkeit, **Konzentrationsschwäche**, Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (erhöhtes Risiko im Straßenverkehr !)
- ◆ **Potenzierung der Wirkung von Alkohol und anderer Sedativa/Narkotika**
- ◆ **Mnestische Störungen** (anterograde Amnesie: Erinnerungslücke für die erste Zeit nach der Applikation)
- ◆ Gangunsicherheit bei älteren Patienten (Sedierung, Muskelrelaxation)
- ◆ Libidostörung, Zyklusstörungen, Appetitsteigerung
- ◆ **Paradoxe Wirkungen** insbes. bei höheren Dosen und älteren Menschen: Schlaflosigkeit, Erregbarkeit und Reizbarkeit
- ◆ **Säuglinge / Neugeborene**: Muskeler schlaffung mit Atem- und Saugstörungen („floppy infant syndrome“), Hypothermie. BZD treten über in Muttermilch !

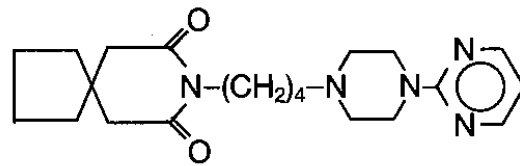
Abhängigkeit und Toleranz

- ◆ **Gewohnheitsbildung** (psychische Abhängigkeit), bei der übliche Dosierung nicht erhöht wird (Low-dose-Dependency). Bei plötzlichem Absetzen Entzugerscheinungen: Ruhelosigkeit, Schlafstörung, Angst
BZD nur temporär verwenden !!
- ◆ **Physische Abhängigkeit** mit Dosissteigerung: Physischer Entzug: Delir, Krämpfe
- ◆ **Toleranzentwicklung** (Adaptationsvorgänge im ZNS; pharmakodynamische Toleranz)

Intoxikation

- ◆ BZD haben große therapeutische Breite
- ◆ **Symptome**: Ataxie, extreme Schlafbereitschaft, Atemdepression (deutlich verstärkt durch Kombination mit Alkohol !; auch bei Midazolam i.v.)
Antidot: Flumazenil (kompetitiver Benzodiazepinrezeptorantagonist)

Buspiron



5-HT_{1A}-Rezeptoragonist

- ◆ Gleiche Wirksamkeit bei Angst- und Spannungszuständen wie Benzodiazepine (gilt nur für BZD-unerfahrene Patienten!)
- ◆ Kein Abhängigkeitspotential
- ◆ nicht sedativ, muskelrelaxierend und antikonvulsiv
- ◆ Wirkungslatenz 1-3 Wochen
- ◆ Cave: Bei Umstellung von BZD auf Buspiron → BZD-Absetzphänomene
- ◆ Ausgeprägte First pass Metabolisierung, HWZ 2-3 h → mehrere Dosen pro Tag erforderlich
- ◆ UAW: Benommenheit, Schwindel, GI-Beschwerden

Schlaf

Lebensnotwendiger, aktiver Prozess, bei dem in fast allen Organen Regenerations- und Aufbauvorgänge ablaufen.

- ♦ Aufhebung des Bewußtseins, geringere Empfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen
- ♦ **Erweckbarkeit (Gegensatz zur Narkose oder Koma)**

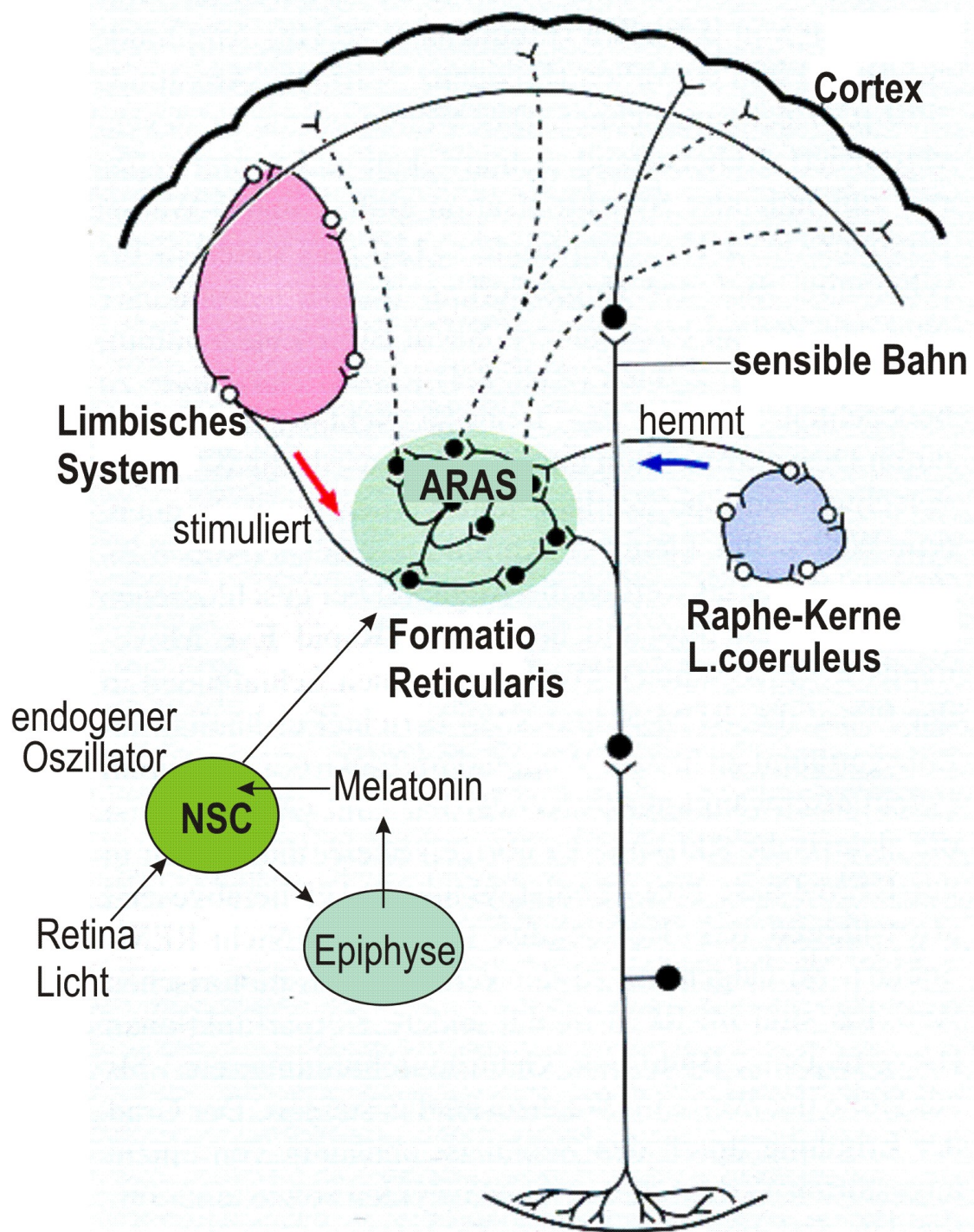
Schlafphasen

- ♦ NREM (orthodoxer Schlaf; vier Stadien)
- ♦ REM (20-30 %)

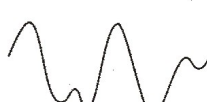
Regulation des Schlaf-Wachzustandes

- ♦ Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System (ARAS) der Formatio reticularis. **Hohe Aktivität:** Wachen; **Niedrige Aktivität:** Schlafen
- ♦ Regulation des ARAS durch neuronale Schaltkreise und Hormone
- ♦ Schlaffördernde endogene Peptide
- ♦ limbisches Systems aktiviert ARAS: Hemmung des limbischen Systems durch **GABA**erge Substanzen → schlafanstoßender Effekt (→Benzodiazepine)
- ♦ Noradrenerge Neurone aus L.coeruleus induzieren REM-Schlaf
- ♦ Serotonerge Neurone aus N.raphe wirken schlafanstoßend (NREM)
- ♦ Histamin wirkt schlafhemmend (→Antihistaminika)

Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus



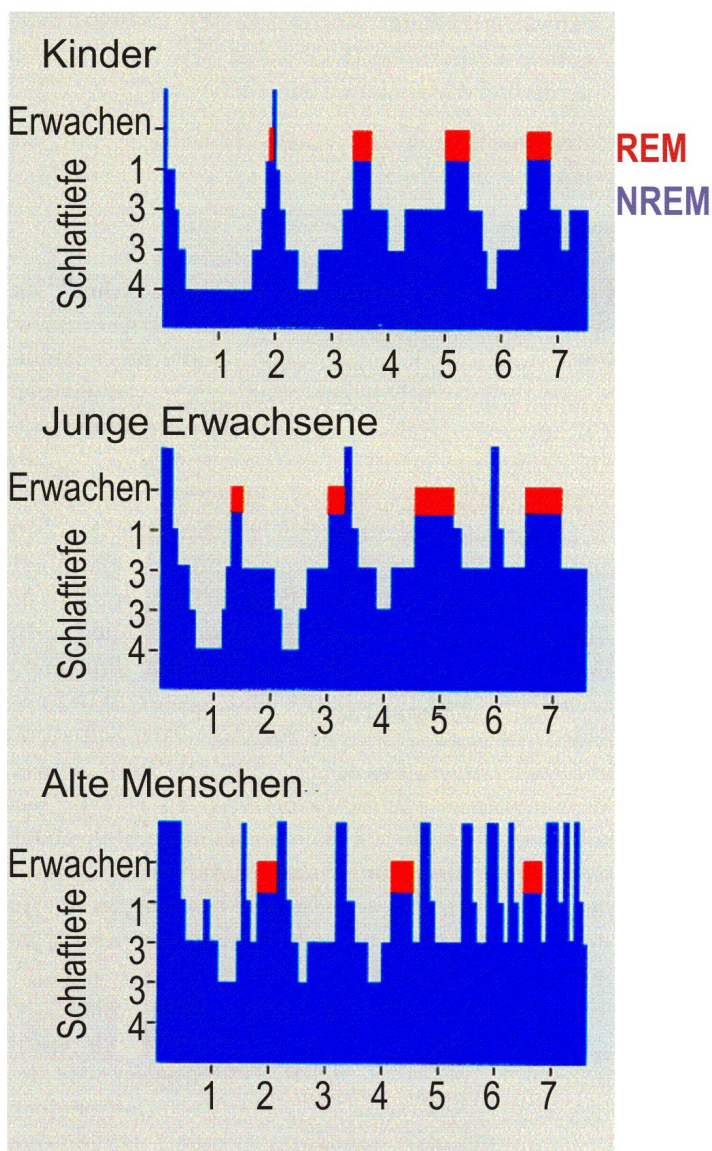
Charakteristika des Schlaf-Wachzustandes

EMG	Wachzustand	NREM-Schlaf	REM-Schlaf
Skelettmuskel			
EEG	 β (20Hz) α (10Hz)	 δ (3Hz)	
EOG			
Augenbewegungen	+	-	rapid eye movements
Träume	-	selten	fast immer
Blutdruck	n	↓	↑
Herzfrequenz	n	↓	↑
Hirndurchblutung	n	↓	↑
Skelettmuskel-tonus	n	↓	↓

n: dem Wachzustand entsprechende
Normwerte

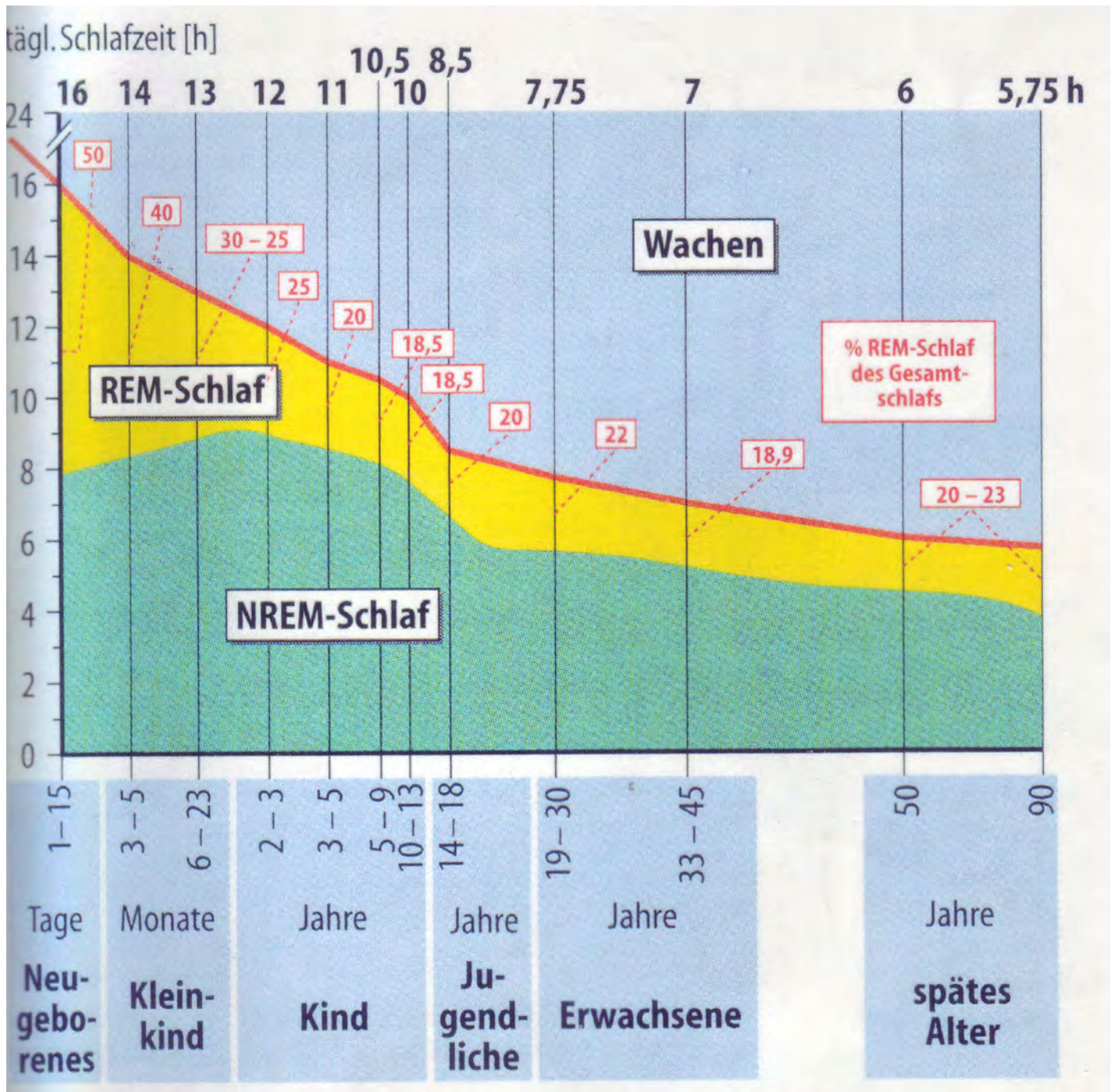
↓ gegenüber dem Wachzustand vermindert

↑ n angenähert



NREM = orthodoxer Schlaf
REM = paradoxer Schlaf

Altersabhängigkeit des Schlafs



Schlafstörungen

Mittlere Schlafdauer bei jungen Erwachsenen: 7-8 h/Tag

1. **Hypo- und Insomnien:** Ein- und Durchschlafstörungen

- ◆ 15 % der Bevölkerung in Industriestaaten leiden unter chronischen Schlafstörungen, zusätzliche 20 % haben temporär Schlafprobleme

2. **Hypersomnien:** Narkolepsie

Unabweisbarer Schlafdrang mit Schlafphasen von 5- 30 min
(plötzliches Auftreten von REM-Schlaf-typischen Steuerbefehlen im Wachzustand)

3. **Parasomnien:** unerwünschte Verhaltensweisen, die entweder nur im Schlaf vorkommen oder durch den Schlaf exazerbiert werden

In **Tiefschlafphasen:** Bettnässen, Nächtliches Aufschrecken, Schlafwandeln (!)

REM-Verhaltensstörungen: normale muskuläre Paralyse ist aufgehoben, Patient kann Traumerlebnisse ausagieren
(Selbstverletzungen, Verletzungen des Bettnachbarn)

Mögliche Ursachen für Schlafstörungen

- ◆ Allgemeinerkrankungen: Herzinsuffizienz, Asthma, Hyperthyreose, Fieber
- ◆ neurologische oder psychiatrische Erkrankungen: Depression, Alkoholabhängigkeit, M. Parkinson
- ◆ geistige und psychische Belastungen (Stress im Beruf, Konflikte u.a.)
- ◆ Reizüberflutung, ungesunde Lebensführung
- ◆ Medikamente (Betablocker, Kortikoide, Dopaminergika)

Prinzipien der Therapie von Schlafstörungen

Abhängigkeit von Ursache der Störung

- ◆ psychotherapeutische Intervention (z.B. bei neurotisch bedingten Schlafstörungen)
- ◆ Beratungen zur **Schlafhygiene** (Eß- Trinkgewohnheiten, Tagesrhythmus etc.)
- ◆ Schlafstörungen im Rahmen von depressiven oder schizophrenen Erkrankungen: Behandlung der Grunderkrankung, Schlafmittel nur vorübergehend in akuten Phasen, wenn durch Neuroleptika oder Antidepressiva keine ausreichende Insomniebehandlung erreicht wird
- ◆ hirnorganische Syndrome im Alter: Behandlung der Grunderkrankung, Hochpotente Neuroleptika gegen nächtliche delirante Zustände (cave: erhöhtes Risiko paradoxer Zustände bei Benzodiazepingabe !)
- ◆ Aufklärung des Patienten über das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit bei langfristiger Einnahme von Schlafmitteln

Anforderungen an ein ideales Hypnotikum

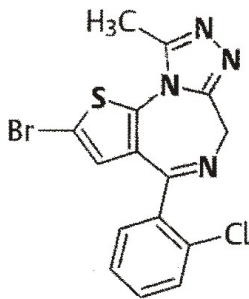
- ◆ möglichst physiologischer Schlaf (REM-NREM)
- ◆ Wirkdauer im Bereich von 2-3 h (Einschlafmittel) bis zu 6-8 h (Durchschlafmittel)
- ◆ Substanzen sollen nur schlafanstoßend oder –unterhaltend wirken, aber keine zusätzliche psychische Veränderung auslösen
- ◆ gute Verträglichkeit
- ◆ keine Abhängigkeits- und Toleranzentwicklung
- ◆ große therapeutische Breite

Arzneimittel zur Behandlung der Insomnie

Stoffgruppe	Vertreter
Benzodiazepine	Triazolam Brotizolam Lormetazepam Flunitrazepam
Benzodiazepinartige Hypnotika	
Imidazopyridine	Zolpidem
Cyclopyrrolone	(Es)Zopiclon
Pyrazolopyrimidine	Zaleplon
Andere sedierende Substanzen	
Antihistaminika	Diphenhydramin Doxylamin
Chloralhydrat	
L-Tryptophan	
Sedierende Antidepressiva	Doxepin Amitriptylin
Niederpotente Neuroleptika	Promethazin Melperon
Phytotherapeutika	Baldrian-, Hopfenextrakt

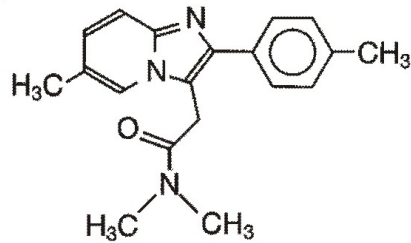
Am GABA_A-Rezeptor angreifende Hypnotika

Benzodiazepine

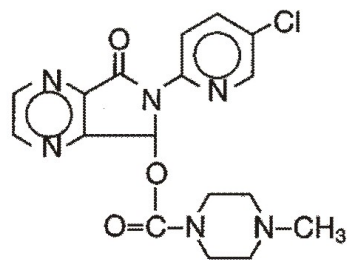


Brotizolam
(ein Thienodiazepin)

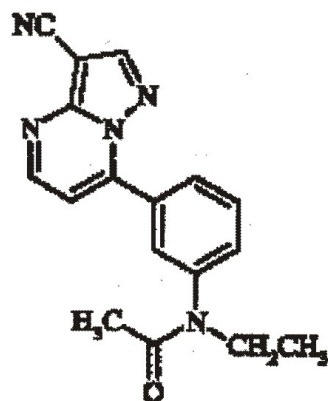
Benzodiazepinartig- wirkende Hypnotika



Zolpidem

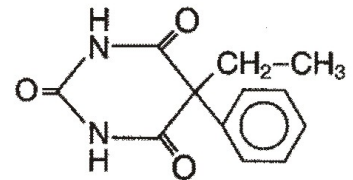


Zopiclon



Zaleplon

Barbiturate



Phenobarbital

Benzodiazepinartig wirkende Hypnotika

Zolpidem, (Es)Zopiclon, Zaleplon

- ◆ Erhöhung der GABA Affinität am GABA_A-Rezeptor. Wirkung mit Flumazenil aufhebbar (gleiche Bindungsstelle wie BZD!) d.h. pharmakologisch prinzipiell mit Benzodiazepinen vergleichbar.

→ Mittel der ersten Wahl bei Insomnien:

1. sehr kurze - mittellange HWZ (Zaleplon, 1h; Zolpidem, 2-3h, Zopiclon, 5h) d.h. schlafanstoßende Wirkung + geringe Beeinträchtigung des REM Schlafs in der 2. Nachthälfte (insbes. Zaleplon)
2. Hinweise auf geringeres Abhängigkeitspotential als BZD

Benzodiazepine

- ◆ **Kurz-wirksame** Verbindungen (z.B. Triazolam, Brotizolam) zur symptomatischen Behandlung von Einschlafstörungen
- ◆ Präparate mit **mittlerer** HWZ (z.B. Lormetazepam) zur Behandlung von Durchschlafstörungen

UAW

(siehe auch Benzodiazepine als Anxiolytika)

- ◆ Insbes. bei Präparaten mit längerer HWZ: Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen, verlängerte Reaktionszeit auch am nächsten Tag nach Einnahme (Hangover-Effekt)
- ◆ Verkürzung des Schlafstadiums 4 und der REM-Phasen (hohe Dosen)
- ◆ Primäres Abhängigkeitspotential

Risikofaktoren für Benzodiazepin-Abhängigkeit

- ◆ Risiko steigt mit Dosis

- ◆ bei therapeutischer Dosis, Abhängigkeitsentwicklung nach > 4-6 Mon, bei hohen Dosen schon nach 4-6 Wochen zu erwarten
- ◆ Absetzeffekte besonders bei Substanzen mit kurzer HWZ und hoher Potenz
- ◆ Vorausgegangene Abhängigkeiten gegenüber Sedativa, Hypnotika, Alkohol oder BZD selbst verstärken das Risiko

Chloralhydrat

Wirkform: Trichlorethanol

- ◆ rel. geringe therapeutische Breite (ED = 0.5 –1 g; DL = 10 g !)
- ◆ stark schleimhautreizend (Ulzerationen im Magen → Galenik !)
- ◆ Entwicklung psychischer Abhängigkeit
- ◆ schneller Wirkungsverlust

Tryptophan

Vorstufe von Serotonin

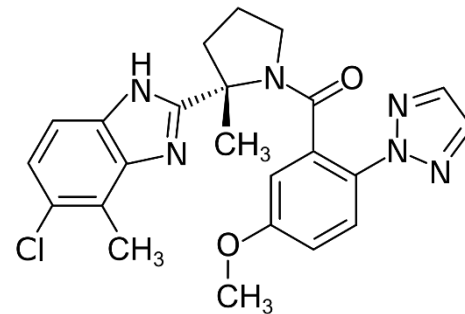
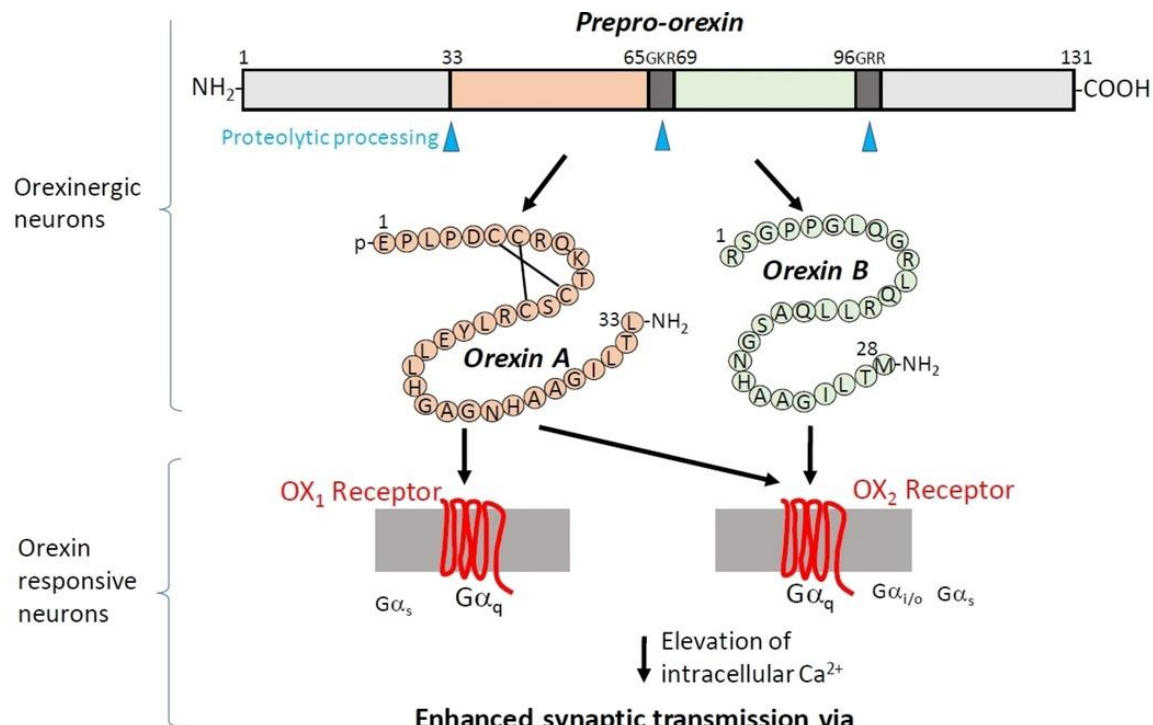
Cave: Serotoninsyndrom bei Kombination mit MAOI oder SSRI !!

Clomethiazol

- ◆ Hypnotikum mit antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften
- ◆ atemdepressiv, hypersekretorisch

Indikationen

- ◆ Reservehypnotikum bei älteren agitierten Patienten
- ◆ Status epilepticus
- ◆ **Alkoholentzugsdelir**



Daridorexant (11/2022)

- dualer Orexin-Rezeptorantagonist
- Therapie von Insomnien bei Erwachsenen, wenn Symptome > 3 Mon

Enhanced synaptic transmission via

- Pre- and post-synaptic depolarization
- Increased presynaptic neurotransmitter release
- Orexine steigern Vigilanz
- Zirkadiane Sekretion (Tag: hoch. Nacht: niedrig)