Pharmakologie cholinerger Systeme

2019

Laszlo KÖLES
koles.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

Parasympathomimetika

1. Direkte Parasymathomimetika

- **Muskarinrezeptor-Agonisten**
  - **a) Cholinester**
  - **b) Alkaloiden**
  - **c) Synthetische Substanzen**

2. Indirekte Parasymapthomimetika

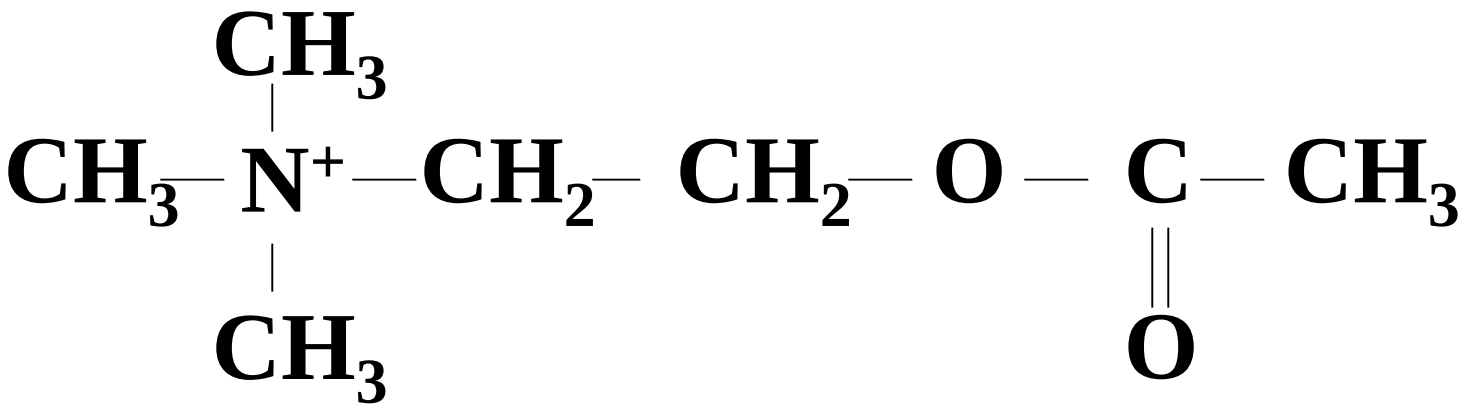
- **Cholinesterase Hemmstoffe**

a) nicht veresternde Inhibitoren	
b) Ester	reversibel
• **Carbaminsäureester**	
• **Phosphorsäureester**	irreversibel

Cholinester I.

Acetylcholin

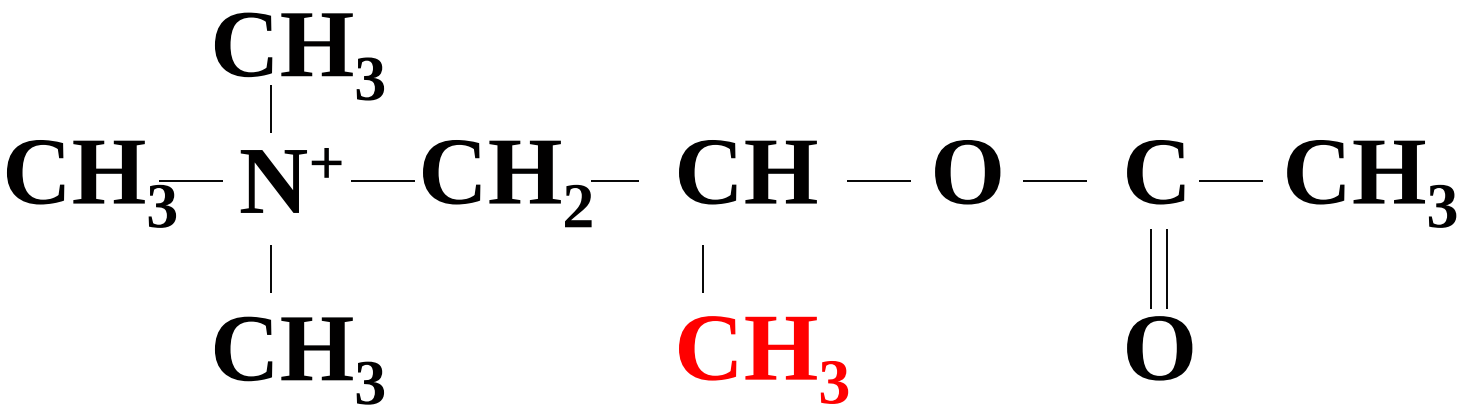
- keine Selektivität (M und N Wirkungen), sehr rascher Abbau
- keine therapeutische Bedeutung



Cholinester II.

Metacholin

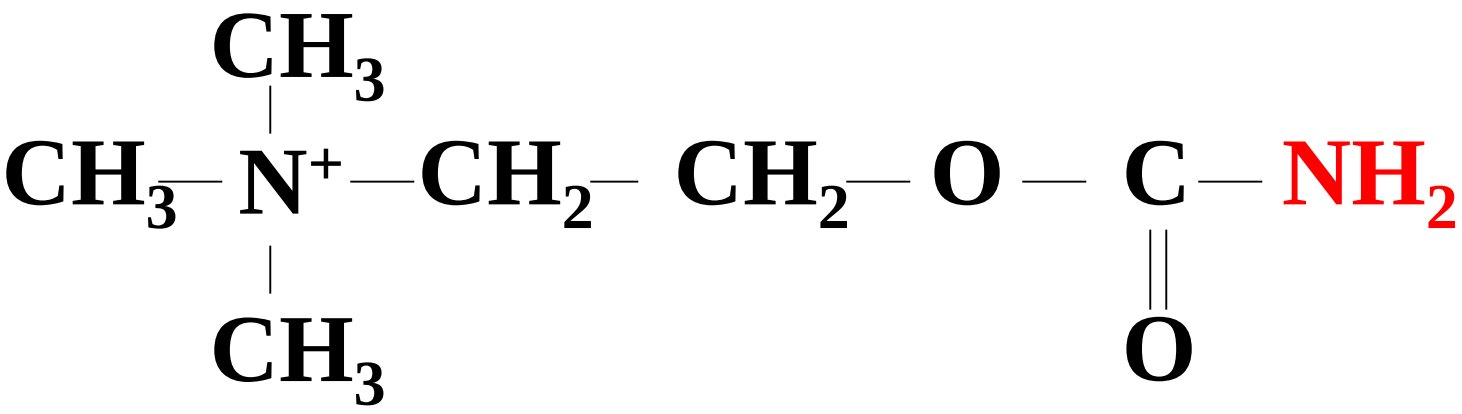
- keine N Wirkungen (selektiv für M), etwas langsamer Abbau (immer noch schnell)
- wenige therapeutische Bedeutung



Cholinester III.

Carbachol

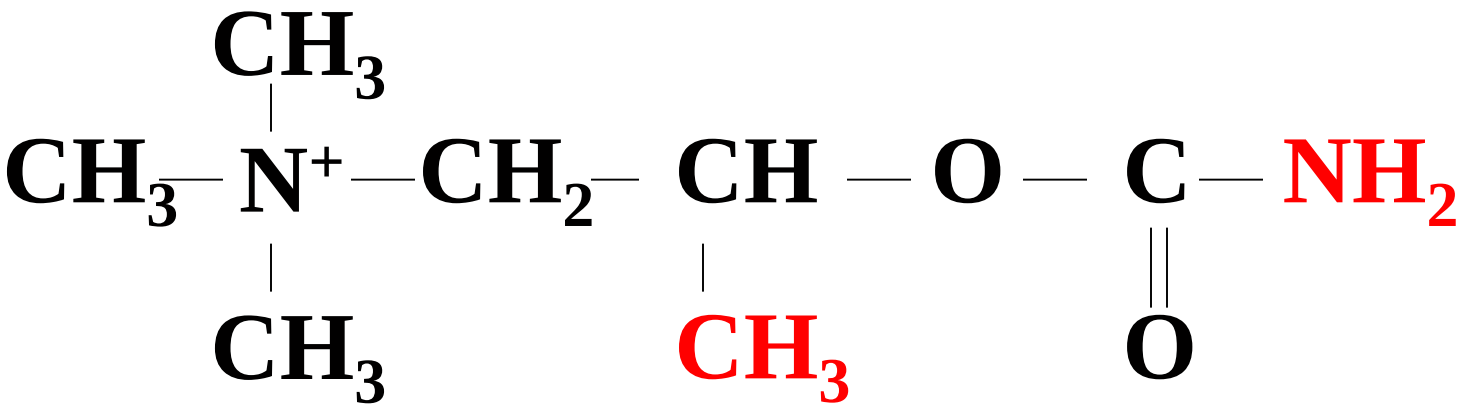
- keine Selektivität (starke M und N Wirkungen), sehr langsamer Abbau
- indiziert bei
  - Darm und Blasenatonie (1-4 mg/Tag p.o.)
  - Glaukom (1-2 %-ige Lösung)
- NW-en: Schweißausbrüche, Specheilfluß, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, <u>kontraindiziert bei Obstruktion</u>



Cholinester IV.

Betanechol

- keine N Wirkungen (selektiv für M), sehr langsamer Abbau
- indiziert bei
  - Darm und Blasenatonie
- NW-en: wie Carbachol, <u>kontraindiziert bei Obstruktion!</u>

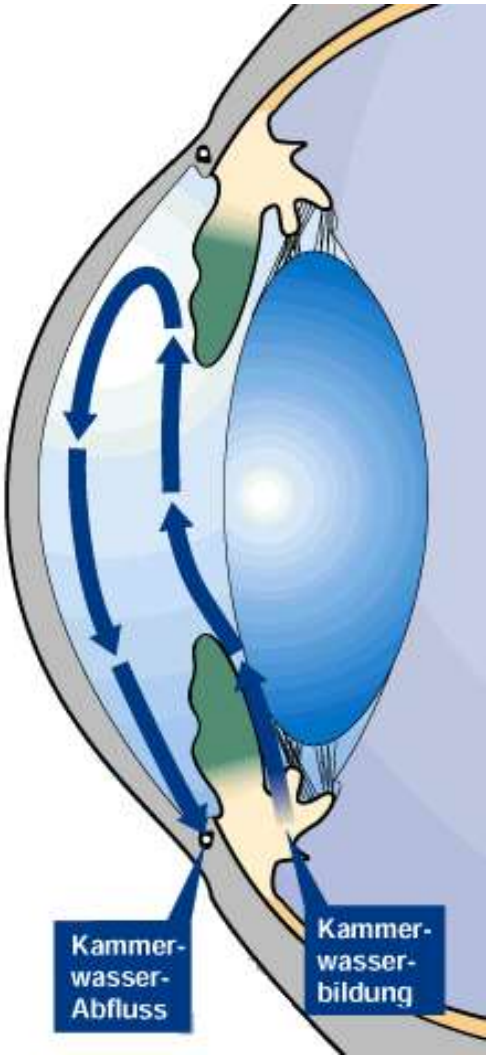


Alkaloide I.

Pilocarpin

- ein Alkaloid südamerikanischer Pilocarpus-Arten
- starke M (sehr schwache N) Wirkungen
- wirkt besonders schweißtreibend und speichelflußanregend
- angewendet überwiegend in der Ophthalmologie (Behandlung von Glaukom);

(systemisch – Sjögren Syndrom)



Alkaloide II.

Muscarin

- ein Alkaloid im Fliegenpilz und Rißpilz
- für die Forschung und als Gift wichtig

Arecolin

- Hauptalkaloid der Betelnuß (im tropischen Asien)
- starke M, mäßige N Wirkungen
- wirkt zentralerregend (euforisierende W.)
- in der Veterinärmedizin als Wurmmittel

Nikotin, Lobelin, Cytisin – N-Agonisten

Synthetische Stoffe

Cevimelin

- M-agonist (M_1 und M_3), Ind.: Sjögren Sy.

Vareniclin

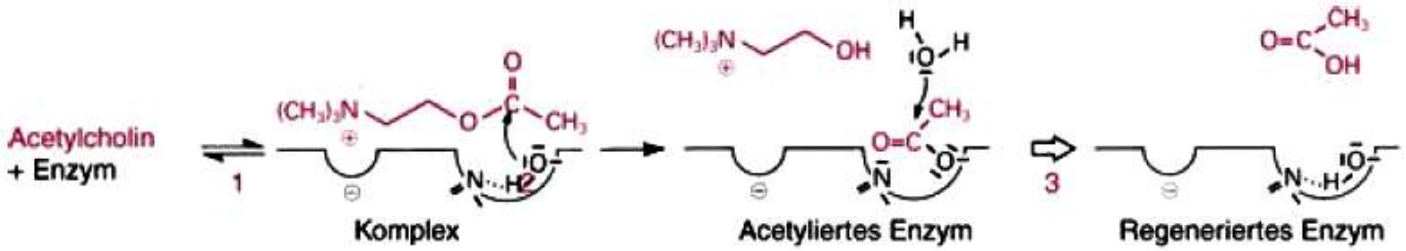
- par. N_N-Agonist
- gegen Rauchen
- NW.: Kopfschmerz, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen, Depression (Selbstmordgedanken), Verhaltensstörungen (Agressivität)

Cholinesterase Hemmstoffe

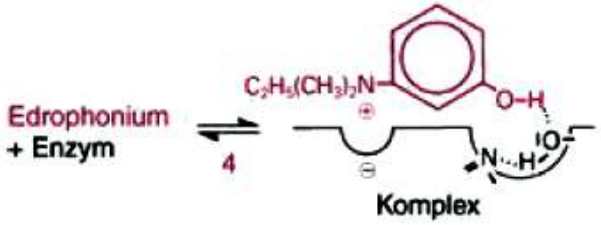
- **Serin-Hydrolasen, Acetylcholinesterase (im synaptischen Spalt), Pseudocholinesterase (Butyrylcholinesterase, im Blutplasma, Leber, Magen-Darm-Trakt)**

Substanzen und Wirkmechanismus

- **natürliches Substrat (Acetylcholin), Bindung an anionisches und esteratisches Zentrum, Acetylierung des esteratisches Zentrums, sehr schneller Abbau (innerhalb von 1 ms)**



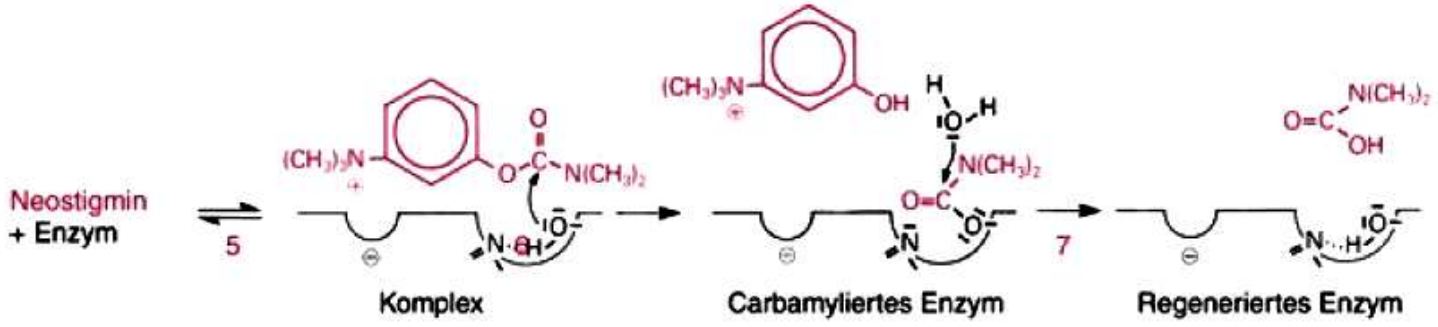
- **nicht veresternde Inhibitoren (Edrophonium, Tacrin), Bindung an esteratisches Zentrum, schnelle Dissoziierung**



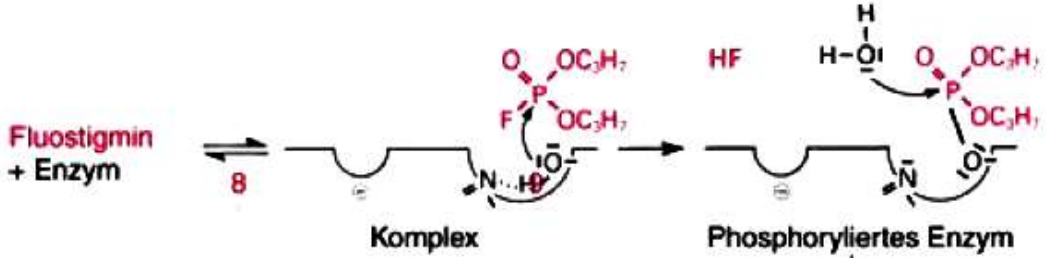
Cholinesterase Hemmstoffe

Substanzen und Wirkmechanismus

- **carbamylierende Inhibitoren (Physostigmin, Neostigmin, Pyridostigmin), Carbamylierung des esteratischen Zentrums, langsamer Abbau**



- **phosphorylierende Inhibitoren (Alkylphosphate, Parathion), extrem langsamer Abbau, Neubildung des Enzyms**

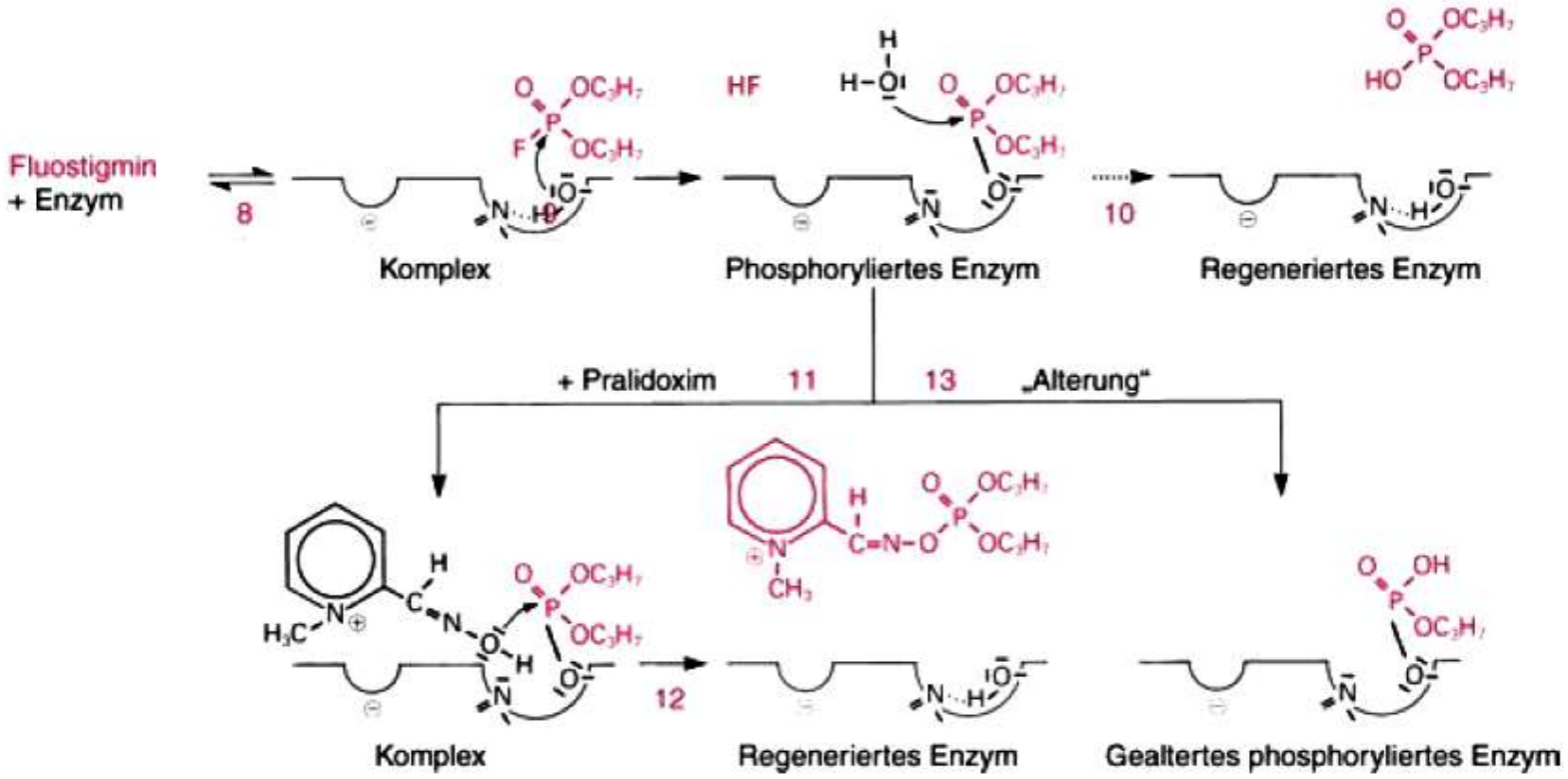


Cholinesterase Hemmstoffe

Substanzen und Wirkmechanismus

- **phosphorylierende Inhibitoren**

Alterung (im Dialkylphosphorsäure-Rest Abspaltung einer Alkylgruppe – irreversibel; vorher reversibel durch Pralidoxim-Gabe)



Cholinesterase Hemmstoffe

Wirkungen

- **cholinerge Erregung überall**

  M und N –

  Parasympathikus,

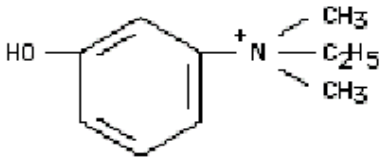
  Skelettmuskel,

  ZNS

nicht veresternde Cholinesterase Hemmstoffe

Edrophonium

- quartäre Verbindung, sehr kurze Wirkung (5-15 Min)
- Indikation: Myasthenia gravis (Autoantikörper gegen den musculären nAChR, keine Dauerkontraktion des Muskels, Muskelschwäche, Ptosis der Augenlider) – Diagnose und Bewertung des Therapies



Tacrin

- tertiäre Verbindung, Indikation war Alzheimer-Demenz
- Nebenwirkungen: Diarrhoe, Leberschädigung

Donepezil

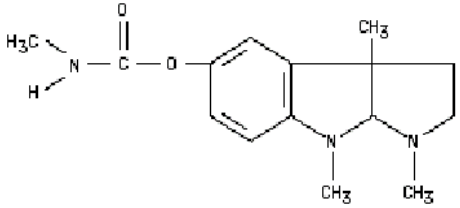
- tertiäre Verbindung
- Indikation: Alzheimer-Demenz (kognitive Funktionen geschädigt, β-Amyloid-Ablagerung im Extrazellulärraum, lokale Entzündung und freie Sauerstoff-Radikale)

veresternde (Substrat-Typ) Cholinesterase Hemmstoffe

Cholinesterase Hemmstoffe – Carbaminsäureester

Physostigmin

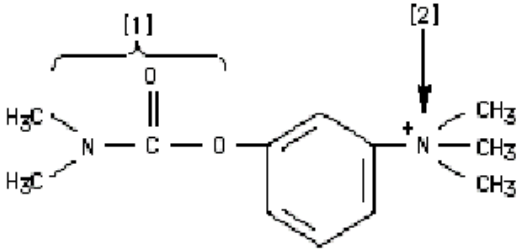
- Das Hauptalkaloid der Calabarbohne (Westafrika)
- tertiäre Verbindung (toxische ZNS Wirkungen)
- Indikation:
  Glaukom, Atropin-Vergiftung



Neostigmin

- synthetische, quartäre Verbindung – keine ZNS Wirkung
- HWZ: 2 St
- Indikation: Glaukom (Augentropfen),

  Myasthenia gravis, Darm und Blasenatonie



Pyridostigmin, Distigmin, Ambenonium

- etwas länger wirkende (HWZ: 3-6 St), Neostigmin-ähnliche Derivate

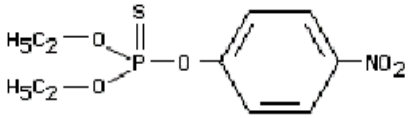
Rivastigmin – Behandlung von Alzheimer-Demenz (wie Donepezil)

Carbofuran (Carbaryl) – Insektizid

Cholinesterase Hemmstoffe – Phosphorsäureester (Alkylphosphate) – irreversibel

- sehr lipophile Substanzen, sehr hohe Toxizität

Fluostigmin



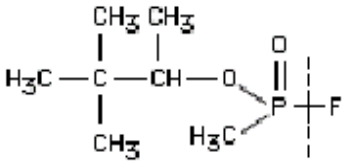
Parathion

Kontaktinsektizide

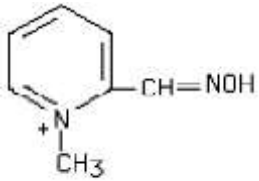
- Parathion, Malathion, Dimethoat, Bromophos, Demeton, Dichlorvos

Kampfstoffe

- Soman, Sarin, Tabun



Soman



Pralidoxime

Vergiftung

- Symptome: M-Wirkungen, N-Wirkungen, ZNS-Störungen, Leber und Nierenschäden (Todesursache: Atemlähmung, Lungenödem)
- Therapie: Atropin (wiederholt!); Acetylcholinesterase-Reaktivatoren (Pralidoxim) – nukleophil Oxim reagiert mit elektrophilen Phosphoratom – Esterbindung gelöst (nur vor der Alterung sinvoll); symptomatische Behandlung u.s.w.
- bei Carbaminsäureester-Vergiftung – nur Atropin (Pralidoxim sinnlos)

Parasympatholytika

- Muscarin-Rezeptor Antagonisten

Wirkungen

- die Herzfrequenz und die AV-Überleitung werden beschleunigt
- die Sekretionen werden reduziert (Bronchien, Magen-Darm-Kanal, Tränendrüse, Speicheldrüsen, Schweißdrüsen)
- die glatte Muskulatur wird relaxiert (Bronchien, Magen-Darm-Kanal, Harnwege) – insbesondre wenn sie spastisch kontrahiert ist („neurotrope Spasmolytika“)
- die Pupillen werden erweitert (Mydriasis), die Akkomodation wird gestört

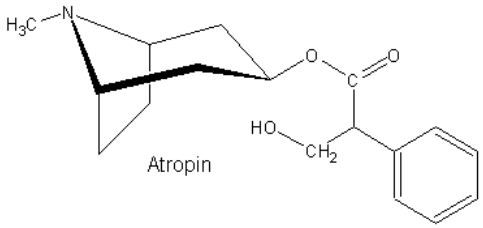
mögliche Indikationen der Parasympatholytika

- Bradykardie, AV-Block
- Asthmatherapie (Bronchospasmolytika – Ipratropium)
- Spasmen der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Kanal, in der Gallenwege, Harnwege (Gallenkolik, Nierenkolik)
- Ulcus pepticum (Pirenzepin)
- Erweiterung der Pupille (diagnostische Spiegelung des Augenhintergrunds)
- Morbus Parkinson (z.B. Benzatropin)
- „Reisekrankheit“ (Scopolamin)
- Prämedikation vor einer Narkose
- Vergiftungen mit Parasympathomimetika

Nebenwirkungen der Parasympatholytika

- Alle erwünschte wirkungen können sich als unerwünschte Nebenwirkungen äußern
- Tachykardie
- Störung der Selbstreinigung in den Bronchien
- Verzögerung der Magenentleerung, Obstipation, Harnretention (besonders bei Prostatahyperplasie)
- Lichtscheu (Photophobie), Akkomodationstörungen, Glaukom
- Mundtrockenheit, Schluckschwierigkeiten

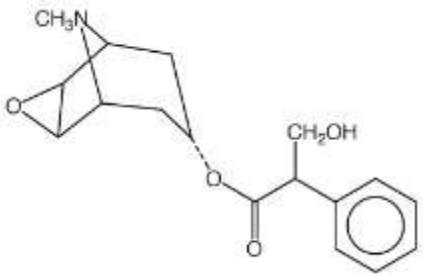
Atropin



- **Alkaloid (Atropa belladonna – Tollkirsche)**
- **tertiärer Stickstoff – gute Resorption, gute Hirngängigkeit**
- **Wirkungsdauer: 3 St, Ausnahme – Auge (7-10 Tagen!)**
- **zentrale Wirkungen: bei Vergiftung – Erregung, Halluzinationen, klonische Krämpfe**
- **Dosis: systemische Applikation – 0,3-0,5 mg, (Augentropfen 0,5-1 %)**
- **Atropinvergiftung: Rötung des Gesichts, Trockenheit der Schleimhäute, Schluckbeschwerden, Tachykardie, Mydriasis, Hyperthermie, Halluzinationen, klonische Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Atemlähmung**
  - **Therapie: allgemeine Maßnahmen, symptomatische Behandlung, Physostigmin bei drohender Atemlähmung**

Scopolamin

- Alkaloid (Tollkirsche, Bilsenkraut, Stechapfel)
- tertiärer Stickstoff – gute Resorption, gute Hirngängigkeit
- Wirkungsdauer: 2-3 St, Ausnahme – Auge (3-7 Tagen!)
- zentrale Wirkungen: wirkt zentraldämpfend, vermindert Üb Erbrechen bei Kinetosen (Reisekrankheit)
- transdermale Applikation bei Kinetosen



weitere tertiäre Parasympatholytika

- Homatropin, Tropicamid, Cyclopentolat
  - kürzer wirken als Atropin und Scopolamin im Auge
  - Indikation: ´Mydriatika
- Benzatropin, Biperiden, Trihexyphenidyl
  - Antiparkinson-Mittel
- Pirenzepin
  - M1-antagonista, Ulkustherapeutikum
- Solifenacin, Darifenacin, Tolterodin
  - Behandlung von Inkontinenz

Quartäre (nicht lipophile) Parasympatholytika

- Vorteil: können die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden – keine zentralnervöse NW, periphere Indikationen
- Methylatropin, Methylhomatropin, Butylscopolamin, Oxybutynin, Propanthelin, Glycopyrronium
    - Spasmolytika (glatten Muskel)
- Ipratropium, Tiotropium, Glycopyrronium, Aclidinium, Umeclidinium
    - Antiasthmatika