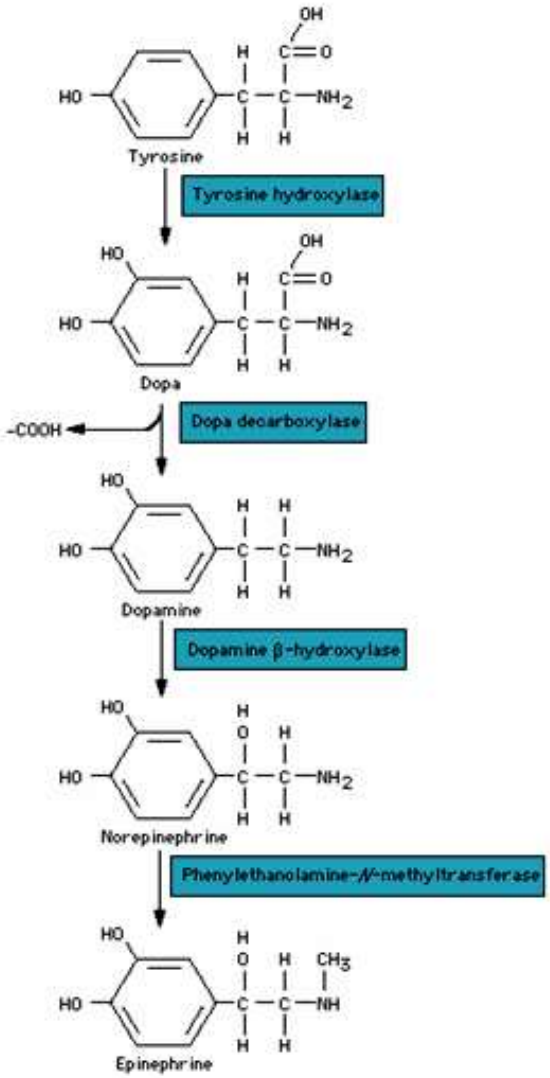
Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme

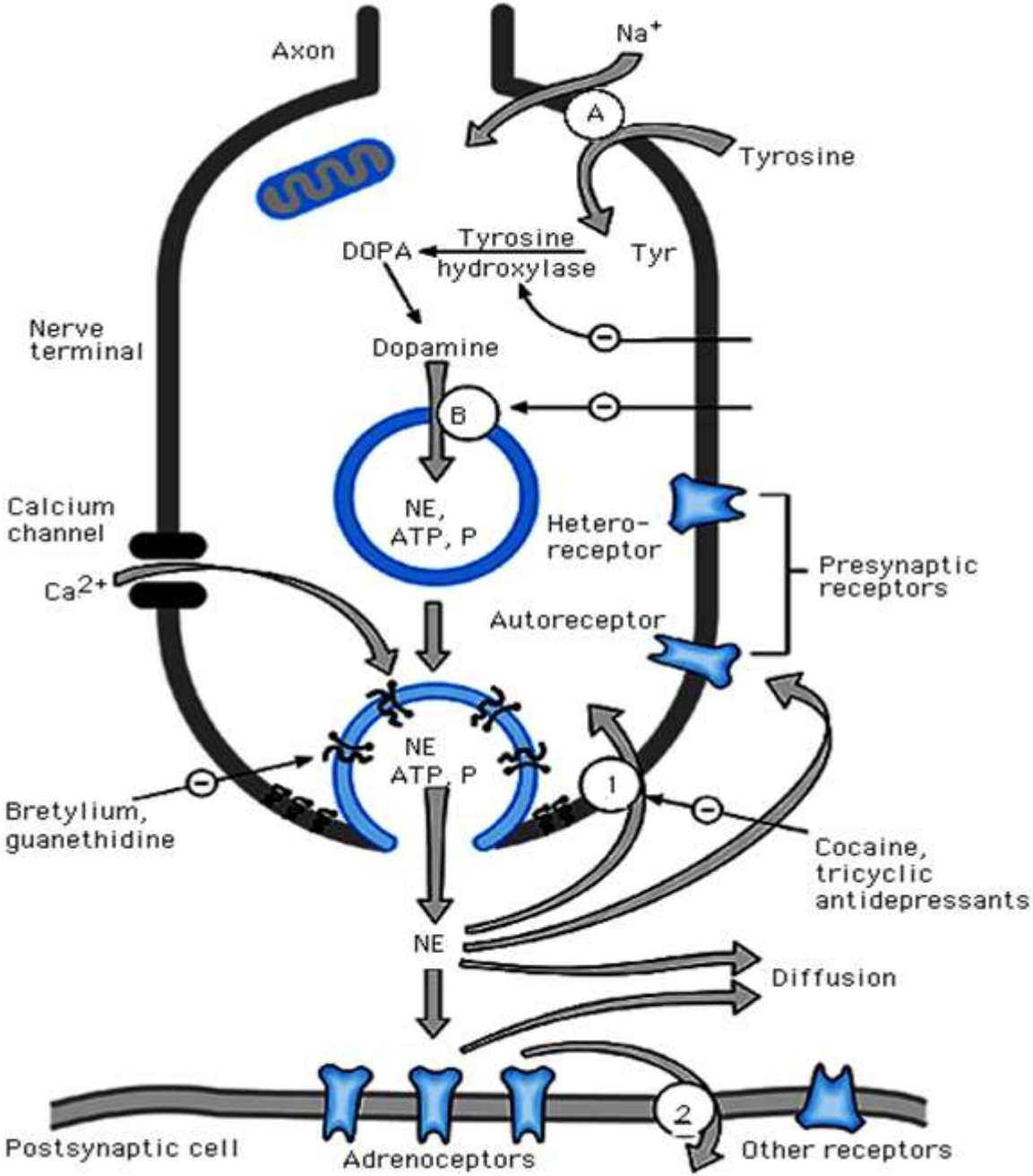
2019

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

semmelweis.hu/pharmacology

Adrenerge Nervendigungen





Adrenozeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (G_q, G_i, G_s)

- **α_1 – IP_3 - DAG - Ca^{2+},**
  Glattenmuskel - Kontraktion

- **α_2 – Hemmung der Adenylatzyklase, Verminderung der cAMP-Spiegel,**
  präsynaptische Hemmung (Feedback)
  postsynatisch - Vasonkonstriktion

- **β_1 – Adenylatzyklase ↑, cAMP ↑,**
  positive Hezwirkungen

- **β_2 – Adenylatzyklase ↑, cAMP ↑,**
  Glattenmuskel - Relaxation

- **β_3 – Adenylatzyklase ↑, cAMP ↑,**
  Fettzellen- Lipolyse

Sympathikus - Wirkungen

- Auge: Mydriasis (α_1), Kammerwasser-Produktion (β)
- Herz: positive Inotropie, Chronotropie, Dromotropie, Bathmotropie (β_1)
- Blutgefäße: Vasokonstriktion (α_1), Vasodilatation (β_2)
- Lunge: Bronchodilation (β_2)
- GI-Trakt: Erschlaffung (Motilität) (α_2, β_2), Sphincter-Kontraktion (α_1)
- Harnblase, Geschlectsorgane: Erschlaffung (Motilität) (β_2), Sphincter-Kontraktion (α_1), Uterus - Erschlaffung (β_2), Ejakulation (α_1)
- Haut: M. arrectores pilorum – Kontraktion - „Gänsehaut" (α), Apokrindrüsen - Sekretion (α)
- Leber: Glykoneogenese, Glykogenolyse (α_1 und β_2)
- Fett: Lypolyse (β_3)
- Niere: Reninfreisetzung (β_1)

Beeinflussung der adrenergen Transmission

1. Präsynaptische Erregung
2. Präsynaptische Hemmung

---

3. Postsynaptische Stimulation
4. Postsynaptische Hemmung

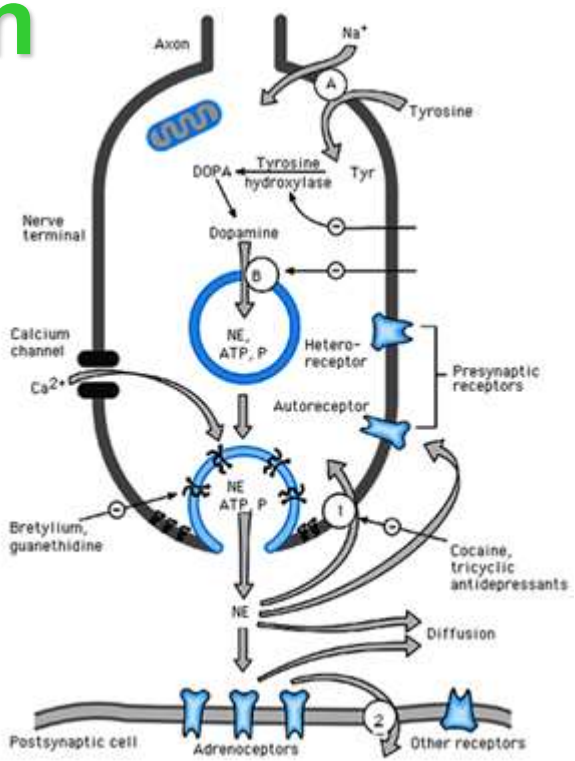
Sympathomimetika

1. Präsynaptische Erregung
2. Präsynaptische Hemmung

---

3. Postsynaptische Stimulation
4. Postsynaptische Hemmung

Präsynaptische Stimulation



- **Synthese: Vorstufe – Levodopa**
- **Freisetzung**
  - **Depolarisation: 4-Aminopyridin *(Fampridin)* (Kaliumkanalblocker)**
  - **erhöhte Ca^{2+}**
  - **Latrotoxin – explosive Freisetzung von Transmitter**

  - **Präsynaptische Rezeptoren**
    - **Aktivierung von β_2 Autorezeptoren**
    - **Hemmung der α_2 Autorezeptoren (Yohimbin, *Mianserin*)**
    - **Erregung von stimulierende präsynaptische Heterorezeptoren (z.B. AT_1 Rezeptoren)**
  - ***Indirekt wirkende Sympathomimetika* (Tyramin, Ephedrin, Amphetamin) – vermehrte Ausschüttung von NA**
- ***Wiederaufnahme-Hemmer* (Kokain, trizyklische Antidepressiva: Amitryptylin, Desipramin)**
- ***MAO Hemmer* (Tranylcypromin, Selegilin, Moclobemid)**

Postsynaptische Stimulation

direkte Sympathomimetika

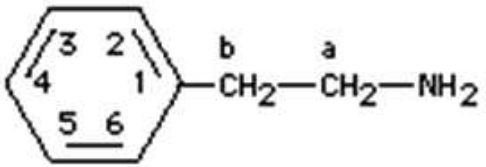
(α und/oder β Rezeptor Agonisten)

Sympathomimetika

- Catecholamine
- β_1 Rezeptor Agonisten
- (Periphere D Rezeptor Agonisten)
- β_2 Rezeptor Agonisten
- α Receptor Agonisten
- indirekt wirkende Sympathomimetika
- (Wiederaufnahme Hammer und MAO Hemmer)

Struktur-Wirkungs-Pharmakokinetik-Regeln

Sympathomimetika sind Phenylethylamin-Derivate
(Ausnahme: einige α Agonisten- Imidazoline)

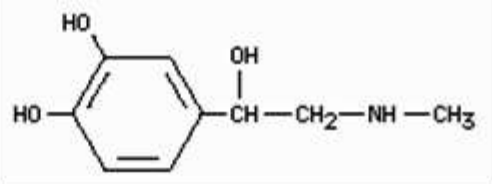


- **Substituenten am Benzolring (OH-Gruppe)**
  - **-OH-Gruppen (vor allem 3,4-OH) – bessere Pharmakodynamik, schlechtere Pharmakokinetik**
    - ***Catecholamine*** **(3,4-OH Substitution) am stärksten wirkende Sympathomimetika, schlechte Pharmakokinetik (lipophob)**
      - schlechte Resorption, Verteilung, kurze Halbwertszeit – systemsiche Therapie - parenterale Gabe, durchdringen kaum die Blut-Hirn-Schranke
      - Substrate der COMT, weiter ↓ Bioverfügbarkeit
    - ***3-OH, 4-OH oder 3,5-OH Subs. -*** **schwächere Wirkungen, aber bessere (aber nicht optimale) Pharmacokinetik**
      - wenn orale Gabe ist möglich – schlechte Bioverfügbarkeit
    - ***nicht-substituierte Stoffe -*** **sehr schwache direkte (oder nur indirekte – NA-Freisetzung) Wirkungen, aber sehr gute Pharmakokinetik (lipophil)**
      - gute Resorption, liquorgängigkeit (ZNS Wirkungen!)
- **Substituenten am Stickstoff**
  - **β (bes.β_2) Affinität ↑ (β_2-selektive Agonisten – große Substituenten)**

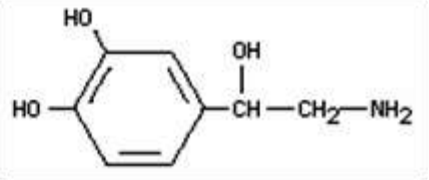
Catecholamine

Catecholamine sind am stärksten wirkende Sympathomimetika –
orale Gabe ist nicht möglich, kurze Wirkungen, schlechte Liquorgängigkeit

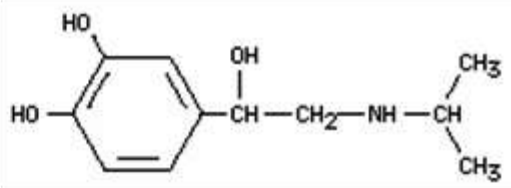
- **Adrenalin (Epinephrine)**



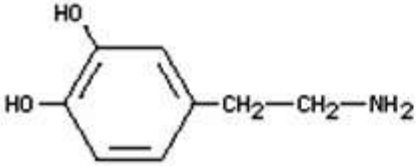
- **Noradrenalin (Norepinephrine)**



- **Isoproterenol (Isoprenaline)**



- **Dopamin**



- **Dobutamin, Dopexamin**

Adrenalin

- aktiviert alle adrenerge Rezeptortypen.
- bewirkt sowohl Vasodilatation (β_2) als auch Vasokonstriktion (α_1), (Rezeptor-Verteilung!)
- Systolischer Blutdruck erhöht, diastolischer Blutdruck sink, mittlerer arterieller Druck kaum beeinflusst.
- positiv-inotrope, chronotrope usw. Herzwirkungen.
- Bronchodilatation, Stoffwechselwirkungen usw.
- klinische Anwendung:
  - Anaphylaktischer Shock (0.3-0.5 mg sc. oder im.)
  - Kreislaufstillstand, Herzstillstand – Reanimation – Notfallmedizin (1 mg iv.)
  - status asthmaticus
  - inhalativ (lokal) - Laryngitis subglottica (Pseudokrupp)
  - lokale Gefäßverengung
    - Zusatz zu Lokalanästhetika (1:200,000) – Abtrasport wird verlangsamt
    - bei Blutungen (Nase, Mundhöhle usw.)

Noradrenalin

- aktiviert sehr stark die α und β_1 Rezeptoren, aber β_2 Rezeptoren nur sehr schwach.
- Vasokonstriktion, erhöhter Blutdruck.
- Erhöhung des Vagustonus (Barorezeptoren) – In vivo Bradycardie ist möglich (trotz β_1 Aktivierung)
- klinische Anwendung:
  - neurogener Shock (Frühphase), septischer Shock, kardiogener Shock (Prinzip: pressor Wirkung – akut Hilfe bei akuter Hypotonie)
  - lokale Gefäßverengung

Isoprenalin

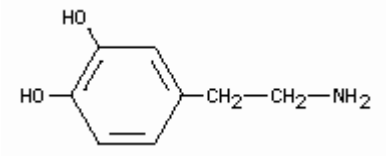
- selektiver β Agonist (β_1 und β_2).
- Positive Inotropie, Chronotropie.
- Vasodilatation, Blutdrucksenkung.
- Bronchodilatation.
- mögliche klinische Anwendung (in Deutschland nicht verfügbar):
    - Bradycardie, AV-Block

Dopamin

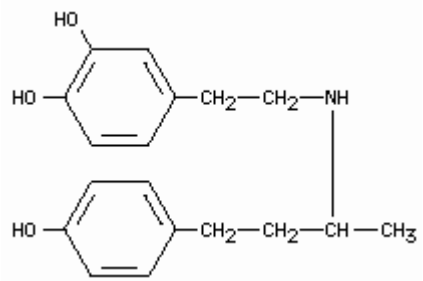
- kleine Dosen (0,5-2,5 µg/kg/min i.v.) - aktiviert selektiv D_1-Rezeptoren (renale, mesenteriale Blutgefaße - Vasodilatation – erhöhte Durchblutung – beim Shock potentiell verhindert eine Schädigung der Niere)
- mittlere Dosen (2,5-5 µg/kg/min) D_1 + β_1 Aktivierung (selektiv) (positive Inotropie)
- hohe Dosen (>5 µg/kg/min) nicht mehr selektiv (α auch).
- klinische Anwendung: kardiogener Shock (kleine-mittlere Dosen)
- Problemen: Tachycardie, erhöhte Sauerstoffbedarf, Toleranzentwicklung, ungünstige Pharmakokinetik

Selektive β_1 Agonisten

- **Dopamin (mittlere Dosen – 2,5-5 µg/kg/min)**



- **Dobutamin**



  - **weniger Tachycardie als Dopamin**

- **Ibopamin, Prenalterol**

- **Anwendung: kardiogener Shock**
- **Problemen: Tachycardie, erhöhte Sauerstoffbedarf, Toleranzentwicklung**

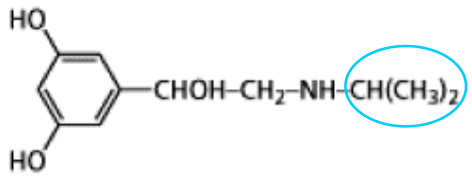
Periphere D Rezeptor Agonisten

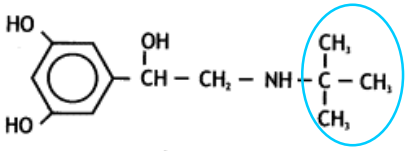
- **Dopamin – kleine Dosen**
  - **renale, mesenteriale Blutgefaße - Vasodilatation**
    - **Nierenschützende Wirkung beim Shock**
    - **therapeutische Bedeutung ? (der Nutzen ist umstritten)**
- **Fenoldopam**
  - **renale, mesenteriale Blutgefaße - Vasodilatation**
    - **i.v. Antihypertensivum (hypertensive Krise)**
- **Dopexamin**
  - **D und β_2 (β_1) Agonist, (wiederaufnahme-Hemm.)**

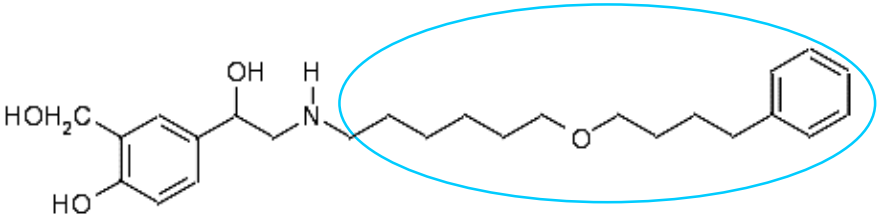
Selektive β_2 Agonisten

- **Hauptwirkungen und klinische Anwendung**
  - **Bronchodilatation (Asthma bronchiale, COPD)**
    - **SABA:** Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol, Levosalbutamol (Levalbuterol)
    - **LABA:** Salmeterol, Formoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Procaterol

      Indacaterol, Olodaterol, Vilanterol
  - **Uterus Relaxation (Tokolyse – Hemmung der Wehentätigkeit) -** Terbutalin, Ritodrin
- mögliche **Problemen**: Tremor, Tachycardie, Hyperglykaemie, Hypokaliämie
- keine absolute Selektivität – bei Asthma bronchiale: lokale Gabe wird bevorzugt

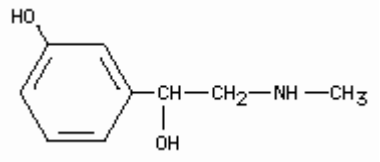






α Rezeptor Agonisten I.

- **lokale Anwendung – lokale sympatische Aktivierung**
  - **Nasentropfen (zur Abschwellung der Schleimhaut von Nase – Rhinitis, Sinusitis, Heuschnupfen)**
    - **Selektivität (α_1, α_2 or gemischte Agonist) ist weniger wichtig**
    - **Lokale Aktivierung von beiden postsynaptischen α Rezeptortypen (z.B. α_{1A}, α_{2B}) bewirkt lokale Vasokonstriktion**
    - **Naphazolin, Xylometazolin, Oxymetazolin, Phenylephrin**



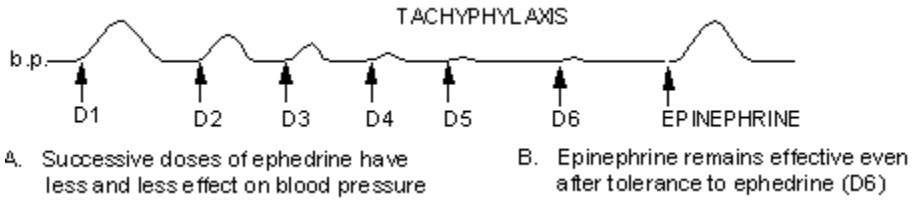
    - **NW-en: reaktiver Hyperämia, ischemische Schädigung der Schleimhaut (längerer Gebrauch),**
      geschluckt – systemische Problemen - Selektivität ist wichtig
      z.B. α_2 Agonisten – Blutdruck↓, Sedierung; α_1 Agonisten – Blutdruck↑
  - **Auge**
    - **Bindehautentzündung (Phenylephrin)**
    - **als Mydriatikum (Phenylephrin)**
    - **chronische Offenwinkelglaukom (Apraclonidin, Brimonidin)**

α Rezeptor Agonisten II.

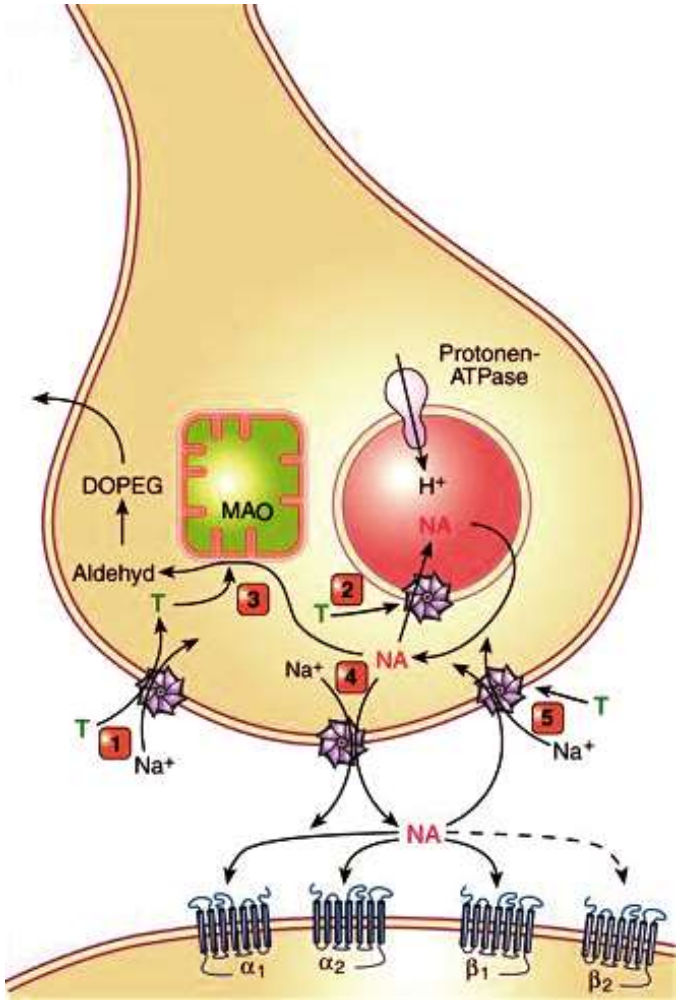
- **systemische Anwendung**
  - **Selektivität (α_1 oder α_2) ist sehr wichtig**
- **selektive α_1 Agonisten – Sympathikus Aktivierung**
    - **Vasokonstriktion, Blutdruckerhöhung**
    - **z.B. Phenyleprin, Midodrin, Methoxamin**
- **selektive α_2 Agonisten – Antisympathotone Wirkung**
    - **verminderte sympatische Aktivität, Blutdrucksenkung**
      (erhöhte negative Feedbackhemmung und/oder zentrale aktivierung von α_2 Rezeptoren, die in Blutdruckregulation teilnehmen)
    - **z.B. Clonidin, Guanfacin, Methyldopa**
    - **klinische Anwendung: Antihypertensiva**

Indirekt wirkende Sympathomimetika

- **nichtexozytotische Noradrenalinfreisetzung**
- **Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) ist möglich**

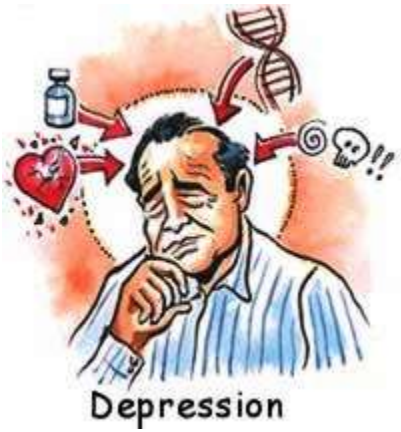


- **Tyramin, Ephedrin Amphetamin**

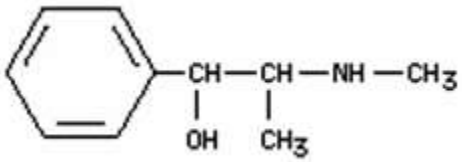


Tyramin

- kein Medikament
- kommt in Nahrungsmittel vor (Käse, Rotwein, Schokolade, -Gärung, Fermentation begünstigt die Entstehung).
- wird durch MAO-A im Darmtrakt abgebaut.
- Cheese-effect

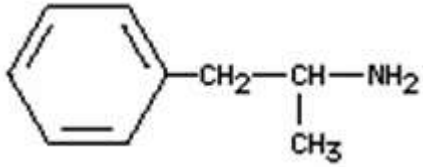


Ephedrin

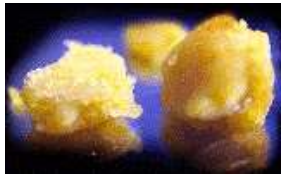


- alkaloid (chinesische Heilpflanzen, z.B. Ma-huang)
- hohe orale Bioverfügbarkeit, lange Wirkung
- liquorgängig, wirkt zentralerregend
- gemischte Wirkmechanismus: schwache Rezeptor Agonist + setzt NA nichtexozytotisch frei
- altmodische Vasokonstriktor und Bronchodilatator – therapeutisch kaum mehr verwendet
- Pseudoephedrin - häufig in Erkältungsmitteln

Amphetamin



- oral wirksam, langwirkend
- sehr liquorgängig, wirkt stark zentralerregend (Weckamin) und Psychostimulant (Müdigkeitsgefühl ↓, Aufmerksamkeit ↑, Leistungbereitschaft ↑)
- Euphorie – psychische Abhängigkeit
- Appetitzügler
- periphär – indirekt wirkende Sympathomimetikum
- ähnliche Substanzen:

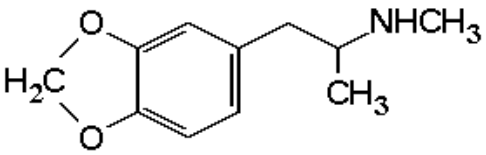


Methylphenidat (Behandlung von ADHS)

Phenmetrazin

Metamphetamin

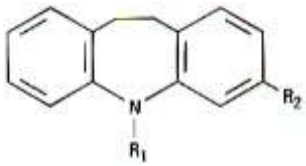
MDMA (Ecstasy, Molly)



Wiederaufnahme Hemmer und MAO Hemmer

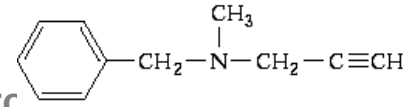
- **Wiederaufnahme Hemmer**
  - **Cocain**
    - **Lokal-anästhetikum**

    - **hemmt Na und DA wiederaufnahme (periphär und zentral) - wirkt sympathomimetisch und euphorisierend (Abhängigkeit!)**
  - **TCA und verwandte Stoffe**
    - **z.B. Desipramin, Amitriptylin**
    - **Antidepressiva**
    - **hemmen NA (und 5-HT) Wiederaufnahme zentral und periphär**

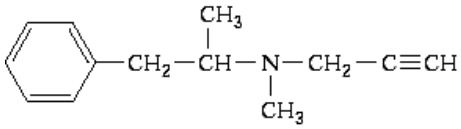


    - **blockieren auch α und M Rezeptoren – gemischte Wirkungen im VNS – kardiale Risiko**
  - **SNRI, SSNRI – z.B. Reboxetin, Venlafaxin**
    - **Antidepressiva (keine Rez.-Blockade)**

- **MAO-Hemmer**
  - **Irreversibel, nicht-selektiv**



    - **z.B. Tranylcypr**
    - **altmodische Antidepressiva gefährliche NW-en (z.B. cheese-effect)**
  - **Reversibel, selektiv MAO-A Hemmer**
    - **z.B. Moclobemid**
    - **Antidepressivum, kein cheese-effect**
  - **Irreversibel, selektiv MAO-B Hemmer**
    - **Selegilin**
    - **Antiparkinsonmittel**
    - **kein cheese-effect**



Sympatholytika

1. Präsynaptische Erregung
2. Präsynaptische Hemmung

---

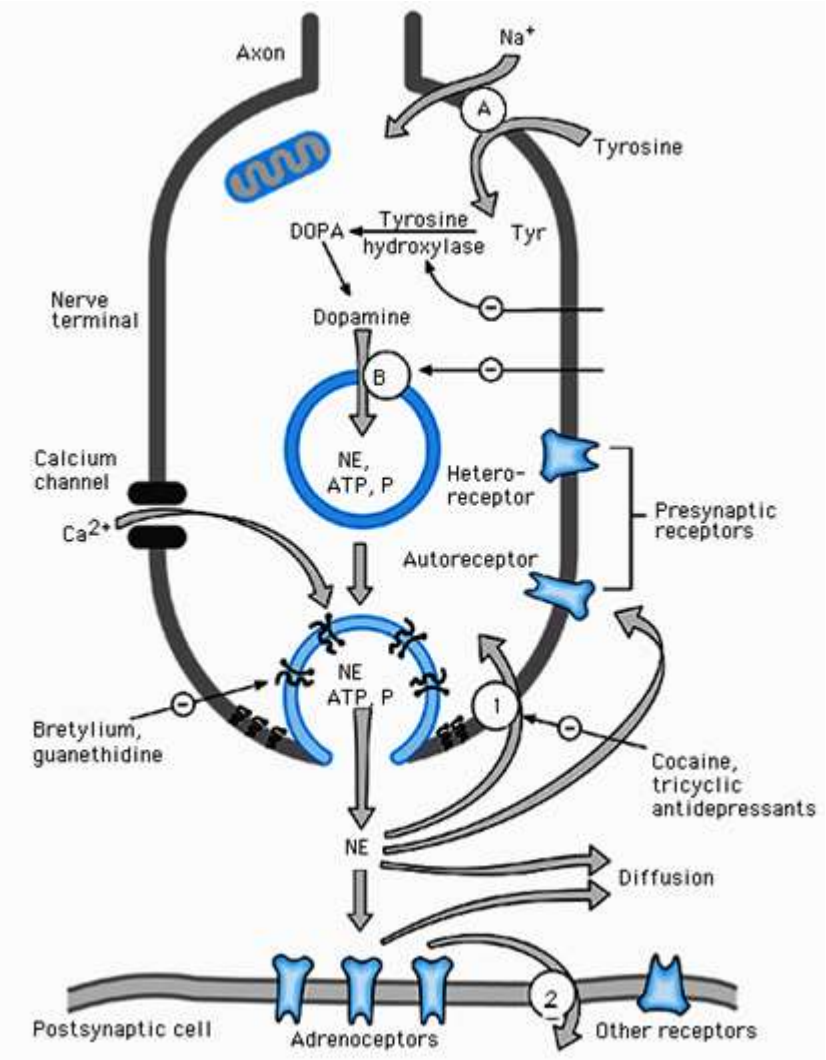
3. Postsynaptische Stimulation
4. Postsynaptische Hemmung

Präsynaptische Hemmung

- α-Methyltyrosin – hemmt die Tyrosinhydroxylase
- *Reserpin* – hemmt die Speicherung
- Tetrodotoxin, Saxitoxin, Lokalanästhetika (Hemmung der Na^+ Kanäle)

- ω-Conotoxin – Hemmung N-Typ Calcium-Kanäle

- *Erregung von α_2 Autorezeptoren (Clonidin, Methyldopa)*
- Aktivierung von präsynaptische hemmende Heterorezeptoren (M_2, D_2, H_3, Adenosin, Neuropeptid Y, EP_3 Prostaglandin, μ, κ, δ Opioid)
- *Adrenerge Neuron Blocker* (Guanethidin, Bretylium) – hemmen NA Freisetzung
- 6-OH-Dopamin – selektive Zerstörung der DA oder NA Neuronen



Postsynaptische Hemmung

α und/oder β Blocker

Sympatholytika

- β Rezeptor Antagonisten
- α Rezeptor Antagonisten
- α_2 Rezeptor Agonisten
- Adrenerge Neuron Blocker
- Reserpin
- Methyltyrosin

β Rezeptor Antagonisten

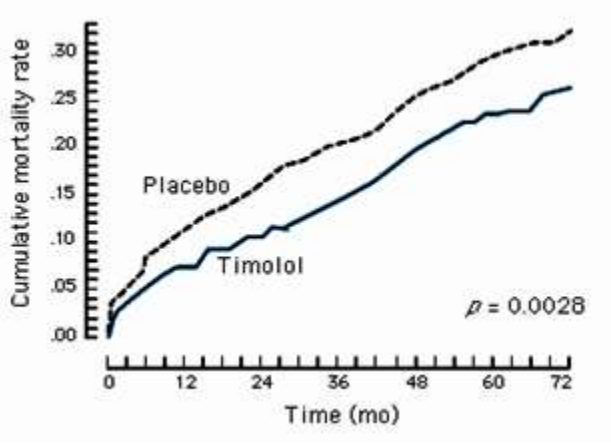
Wichtigste Folgen der β Rezeptor Blockade:

- **negativ chronotrope, inotrope, dromotrope, usw. Wirkungen (β_1)**
- **Blutdrucksenkung (Abnahme des Herzzeitvolumens, verminderte Reninsekretion - β_1)**
- **Bronchokonstriktion (β_2)**
- **lokale Vasokonstriktion (Endarterien; β_2)**
- **Reduktion der Kammerwasserproduktion (Auge)**
- **Verstärkung der Hypoglykämie (β_2)**
- **Lipidprofil-Änderungen: VLDL ↑, HDL ↓**

Klinische Anwendung der β-Blocker

- **Hypertonie**
- **Angina pectoris** (Ausnahme: Prinzmetal Angina)
- **Tachyarrhythmien**
- **chronische Herzinsuffizienz**

kurz nach Therapiebeginn – die können die Insuffizienz verschlimmern – vorsichtige Gabe, mit kleinen Dosen beginnend!;
nach einigen Wochen – günstige Wirkungen,
Senkung der Mortalität, Verlangsamung der Progredienz



- **Sekundärprophylaxe nach Herzinfarkt**
- **Hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie**
- **Glaukom (Augentropfen)**
- **Hyperthyreose** (gegen Tachycardie, Tremor), **Phäochromozytom**
- **Migräneprophylaxe** (Propranolol, Pindolol: teilweise als 5-HT_2-Antagonisten?)
- **essentieller Tremor; Lampenfieber (somatische Zeichen der Angst)**
- **portale Hypertonie bei Leberzirrhose, Prävention von Ösophagusvarizenblutungen; Säuglinge mit proliferierenden Hamangiomen**

Unerwünschte Wirkungen der β-Blocker

- Bronchokonstriktion (Verschlechterung von Asthma br.)
- Herzinsuffizienz - (besonders in Kombination mit anderen negativ inotropen Substanzen - gefährlich!, unerwünscht)
- Bradycardie, AV-Block
- Kältegefühl in den Extremitäten, Verschlimmerung von Ischämien
- Verstärkung der Hypoglykämie
- ungünstige Lipidprofil-Änderungen
- Schlafstörungen, Albträume, Müdigkeit, Depression
- erhöhte Neigung zu Hyperkalämie
- Schwangerschaft – erhöhte Gefahr der Uterus-Kontraktionen
- abruptes Absetzen nach einer chronischen Behandlung ist gefärlich! – Blutdruckanstieg, Angina pectoris, Herzinfarkt

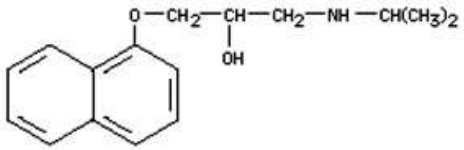
Unterteilung der Betablocker

- Selektivität
- intrinsische Aktivität (ISA, PAA)
- Lipidlöslichkeit
- zusätzliche Blockade von Ionenkanälen
- zusätzliche Vasodilatation
- Wirkungsdauer

Selektivität der Betablocker

Nicht-selektive β-Blocker

- **Propranolol**



- **Pindolol**
- **Timolol**
- **Sotalol (+Kaliumkanal-Bl.)**
- **Carvedilol (+α_1-Bl.)**
- **Labetalol (+α_1-Bl.)**
- Oxprenolol
- Alprenolol
- Nadolol
- Carteolol
- Penbutolol
- Levobunolol

β_1 selektive (kardioselektive) Blocker (Betablocker der 2. Generation)

- **Atenolol**
- **Metoprolol**
- **Bisoprolol**
- **Esmolol**
- **Betaxolol**
- **Nebivolol**
- Celiprolol
- Acebutolol

β_1 Selektivität - weniger Bronchokonstriktion, Hypoglykämie und periphäre Durchblutungsstörungen.

β_1 Selektivität ist nie absolut!

Intrinsische Aktivität (ISA oder PAA) der β-Blocker

β-Blocker mit ISA (partielle Agonisten)

- **Pindolol**
- **Acebutolol**
- **Oxprenolol**
- **Alprenolol**
- **Celiprolol (β_2)**

- **weniger Bradycardie, negative Inotropie und Hyperlipidämie.**
- **klinisch wenig relevant**
- **Celiprolol – weniger Bronchokonstriktion.**

Lipidlöslichkeit der β-Blocker

sehr lipophil

- **Propranolol**
- **Nebivolol**

hydrophil

- **Atenolol**
- **Sotalol**
- **Acebutolol**

Substanz	Octanol-Wasser Verteilungs-koeffizient, pH 7,4[2]	Renal unverändert ausgeschieden (%)[5]
Atenolol	0,02	88
Sotalol	0,04	85
Acebutolol	0,7	20
Pindolol	0,8	50
Metoprolol	1	5
Timolol	1,2	15
Bisoprolol	5	50
Propranolol	20	0

- **Pharmakokinetik**

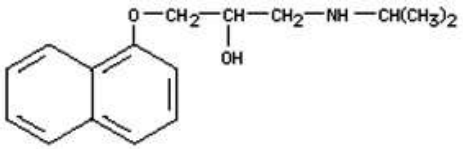
lipophile Stoffe: Metabolisierung im Leber;
hydrophile Betablocker: renale Ausscheidung (unverändert).
(Bei pathologischen Organveränderungen - Verzögerung der Elimination)

- **klinische Anwendung (z.B. Tremor)**

- **unerwünschte Wirkungen**

(z.B. Schlafstörungen, Albträume, Depression).

β-Blocker – Zusätzliche Blockade der Ionenkanäle



- „Membranstabilisierung", schwache „lokalanästetische Wirkung" (spannungsabhängige Na^+-Kanäle)
  - Propranolol
  - Pindolol
  - Acebutolol
  - Metoprolol

Klinisch wenig relevant.

Augentropfen – nicht günstig
(Timolol hat keine membranstabilisierende Wirkung)

- Sotalol – zusätzliche K^+-Kanal Blockade
  - als Antiarrhythmikum verwendet (Klasse-II + Klasse III-W)

β-Blocker – zusätzliche Vasodilatation

(Betablocker der 3. Generation)

- zusätzliche Blockade von α-Adrenozeptoren
  - Carvedilol, Labetalol und Bucindolol
    - Racemat (1:1-Gemisch der Enantiomere;)
    - beide Enantiomere sind aktiv:
      selektiver α_1-Blocker + nichtselektiver β-Blocker
  - klinische AnwendunG: Hypertonie, Herzinsuff., Angina
    - synergistische antihypertensive Wirkung keine Tachycardie oder Bradycardie
    - keine ungünstige Lipidänderungen

- zusätzliche NO-Freisetzung in den Endothelzellen
  - Nebivolol
    - Antihypertensivum
    - Racemat, Enantiomere: hochselektiver β_1-Blocker + NO-Freisetzung

Wirkungsdauer (Halbwertszeit) der β-Blocker

- Ultrakurzwirkende β-Blocker
  - Esmolol
    - β_1-selektiv; HWZ: 10 Min
    - Elimination über Esterasen
    - Notfallmedizin (z.B. supraventrikuläre paroxysmale Tachykardien)

- Langwirkende β-Blocker (HWZ ≥ 10 Stunden)
  - Nadolol (16-20)
  - Betaxolol (14-20)
  - Bisoprolol (10-12)
  - Nebivolol (~10)

α Rezeptor Antagonisten

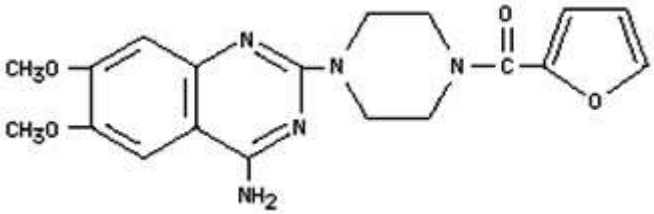
- Selektive α_1 Rezeptor Antagonisten
- Nicht-selektive α Rezeptor Antagonisten
  - Synthetische Substanzen
    - Phenoxybenzamin
    - Phentolamin
    - Tolazolin
  - Mutterkornalkaloide (Ergot-Alk.)

mögliche therapeutische Interesse – Relaxation der glatten Muskulatur (Blutgefäße, Sphinkter: Vasodilatation, Blutdrucksenkung, Behandlung der Symptome einer gutartigen Prostatahyperplasie)

Selektive α_1-Blocker – weniger Tachycardie

Selektive α_1-Blocker I.

- **Hauptvorteil (gegenüber nicht-selektiver Blocker):**
weniger Tachycardie



Prazosin

- **klinische Anwendung:**
  - **essenzielle Hypertonie, Raynaud-Syndrom**
  - **benigne Prostathyperplasie (heute vorwiegend Prazosinderivate)**
- **oral wirksam, relativ kurze HWZ (3x/Tag)**
- **unerwünschte Wirkungen**
  - **„Phänomen der ersten Dosis" (bei der ersten Einnahme - schwere orthostatische Hypotonie, Bewusstseinverlust ist möglich)**

    Prävention: einschleichend dosiert - Dosis vorsichtig erhöht
  - **Blutdruckabfall, Schwindel, Tachycardie, Kopfschmerzen, verstopfte Nase**

α_1 Blocker als Antihypertensiva sind keine erste Wahl, die haben aber wesentliche Vorteile: keine ungüstige Lipidänderungen, keine Störungen bei einer Diabetes-Therapie

Selektive α_1-Blocker II.

Terazosin und Doxazosin

- länger wirkende Prazosin-Derivate
- klinische Anwendung: essenzielle Hypertonie, benigne Prostatahyperplasie

Alfuzosin, Tamsulosin und Silodosin

- Tamsulozin und Silodosin - selective α_{1A}-Blocker
- klinische Anwendung: benigne Prostatahyperplasie (mit weniger kardiovaskulären Nebenwirkungen?)

Urapidil

- α_1 Antagonist, schwache α_2 Agonist, 5-HT_{1A} Agonist und β Antagonist – weniger Gegenreaktion (Reflextachycardie)
- klinische Anwendung: Antihypertensivum (akut)

Carvedilol und Labetalol

- α_1 und β Antagonisten

Nicht-selektive synthetische α-Blocker

Phenoxybenzamin

- nicht-kompetitiver, irreversibler α-Blocker (Alkylierung des Rezeptors)
- langhaltende Blockade (14-48 Stunden)
- kl. Anwendung: Phäochromozytom

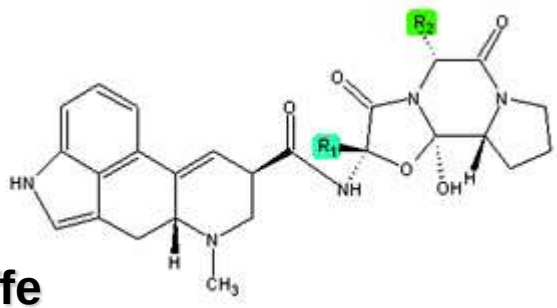
Phentolamin und Tolazolin

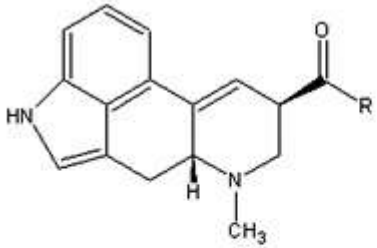
- kompetitive, reversible α-Blocker
- Phentolamin – stark: Phäochromozytom (Behandlung und Diagnose: Phentolamin-Suppressionstest)
- Tolazolin – schwach, kaum mehr verwendet (Gefäßspasmus der Zentralarterie der Netzhaut – nicht mehr in Deutschland, Österreich oder Schweiz)

Mutterkornalkaloide (Ergot-Alkaloide)

- **Mutterkorn: Sklerotien des Mutterkornpilzes (Claviceps purpurea) – wächts als Parasit auf Roggen (französisch ergot = Hahnensporn)**

- **Lysergsäure-Derivate**





R = OH	Lysergsäure
R = NH_2	Lysergsäureamid
R = $N(C_2H_5)_2$	Lysergsäurediethylamid (LSD)
R = $NHCH(CH_3)CH_2OH$	Ergometrin

- **Natürliche Stoffe**
  - **Ergotamin,**
  - **Ergometrin**
  - **Ergotoxin (Ergocryptin, Ergocrystin, Ergocornin)**

- **vielfältige pharmakologische Wirkungen:**

Agonisten, partielle Agonisten oder Antagonisten an mehrere Rezeptoren:
α, 5-HT, D

Mutterkornalkaloide

- **Wirkungen**
  - **Vasokonstriktion, Vasospasmus**
  - **Kontraktion des (bes. schwangeren) Uterus**
  - **ZNS Wirkungen (epileptische Anfälle, Verhaltensstörungen, Halluzinationen)**

- **partialsynthetische Derivate und verwandte Substanzen**
  - **Dihydro-Derivate: α Blockade ist im Vordergrund**
  - **Methysergid: 5-HT Antagonist**
  - **Bromocriptin, Cabergolin: D Agonisten**
  - **LSD: partieller 5-HT Agonist**

Mutterkornalkaloide

- **klinische Anwendung - Alkaloide**
  - **Ergometrin, Ergotamin (und Methylergometrin)**
    - **Uterusblutungen (z.B. nach Lösung der Plazenta)**
    - **Gefahr von Dauerkontraktionen – nur Nachgeburtsperiode!**
  - **Ergotamin – Therapie der Migräne und des Cluster-Kopfschmerzes**
    (kaum mehr – Grudstoff zur Synthese von LSD – Grundstoffüberwachungsgesetz)

- **klinische Anwendung – Derivate**
  - **Hyperprolactinämie (Bromocriptin, Cabergolin)**
  - **Parkinson-Krankheit (Bromocriptin, Cabergolin)**
  - **Migräne (Dihydroergotamin)**
  - **periphere Durchblutungsstörungen (Dihydro-Derivate)**
  - **orthostatische Hypotonie (Dihydroergotamin) – Konstriktion von Kapazitatsgefäßen**

- **mögliche unerwünschte Wirkungen**
  - **Brechreiz, Erbrechen, langdauernde Vasokonstriktion, Ischämie, Gangrän, Diarrhea, ZNS Störungen**

Pharmaka mit α-blockierender Nebenwirkung

- viele (trizyklische) Antidepressiva
(z.B. Amitriptylin, Imipramin)

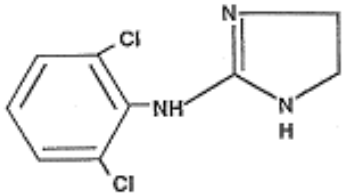
- viele Antipsychotika (auch mit 3 Ring)
(z.B. Phenothiazine - Chlorpromazin)
    - mögliche Blutdrucksenkung und Reflex-Tachycardie

- Chinidin
    - Antiarrhythmikum, schnelle iv. Gabe kann Blutdrucksenkung verursachen

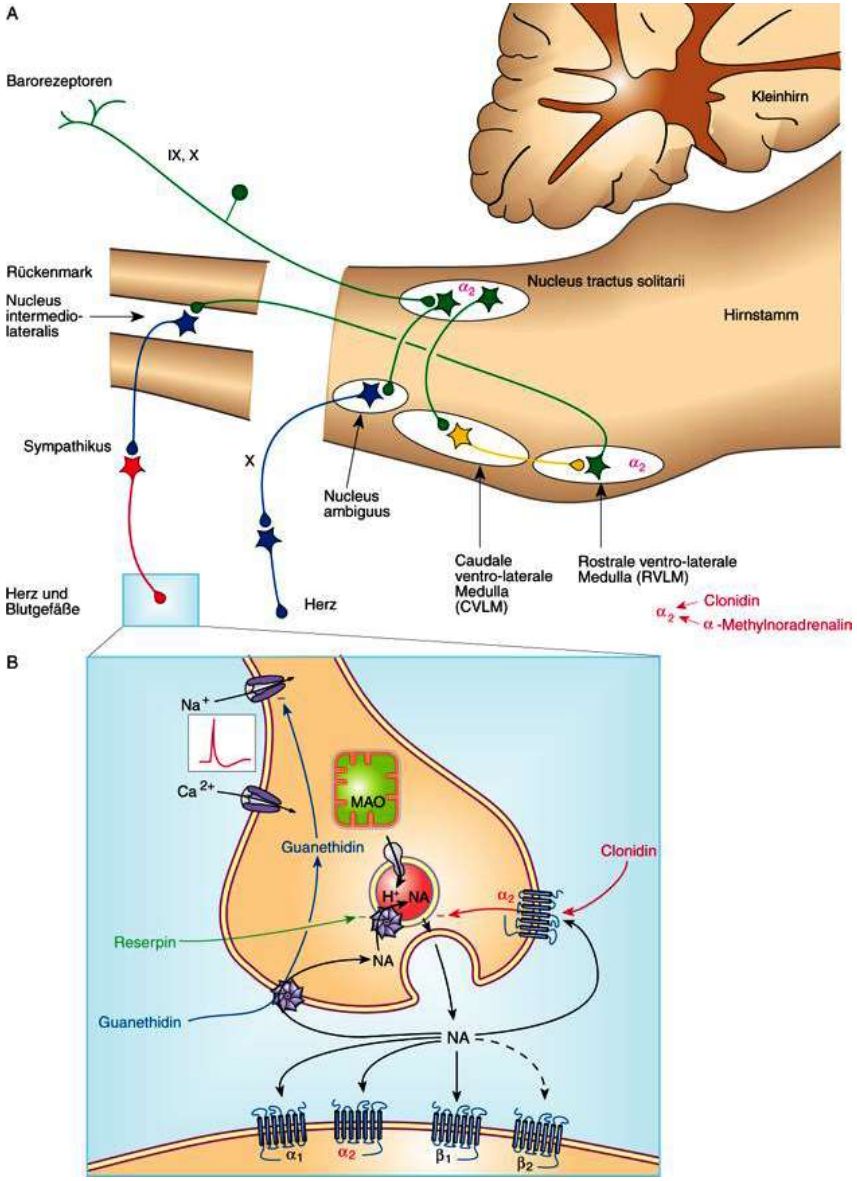
α_2 Rezeptor Agonisten

Clonidin

- **Imidazolin-Derivat, erst als Nasentropf getestet**



- **Wirkmechanismus:**
  - **Aktivierung präsynaptischer α_2 Autorezeptoren periphär → verminderte Noradrenalin-Freisetzung aus der Nervendigungen**
  - **Aktivierung zentrale α_2 Rezeptoren (Medulla oblongata - Nucleus tractus solitarii – verminderte Feurfrequenz sympathischer Neurone, erhöhte Feuerfrequenz vagaler Neurone)**
  - **Aktivierung zentrale I_1 Imidazolinrezeptoren (Medulla oblongata – rostroventral:RVLM – verminderte Feurfrequenz sympathischer Neurone)**



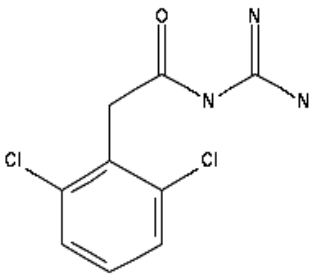
α_2 Rezeptor Agonisten

Clonidin

- mögliche klinische Anwendung:
  - Antihypertensivum (akut - chronsich nur selten als Reserve)
  - Alkohol- und Opiatentzug, Entwöhnung von Rauchen
  - Prämedikation vor Narkosen, Perianästetische Medikation
  - Intensivmedizin – Sedierung und Analgesie,
    Adjuvanz bei Analgesie (epidural oder intrathecal)
  - ADHS (Schweiz)
  - Glaukom
  - Durchfall bei Diabetikern
- Unerwünschte Wirkungen: Sedierung, Müdigkeit, Mundtrockenheit, Verstopfung, Bradykardie, orthostatische Hypotonie (selten), depressive Verstimmungen (selten)
- abruptes Absetzen nach einer chronischen Behandlung ist gefärlich! – Blutdruckanstieg, erhöhte sympathische Aktivität

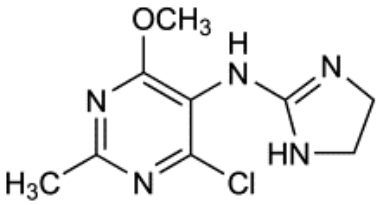
α_2 Rezeptor Agonisten

Guanabenz und Guanfacin



- Clonidine-ähnliche Wirkungen, aber keine Imidazolin-Derivate
- Anwendung: Antihypertensiva (Guanfacin – ADHS)

Moxonidin und Rilmenidin

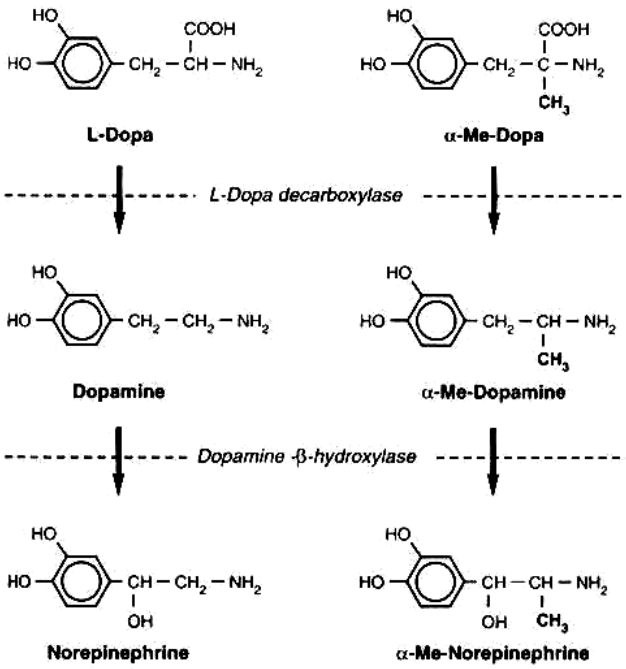


- Imidazolin-Derivate
- mehr selektive I_1 Wirkungen ?
- weniger α_2 Wirkungen ?
- Anwendung: Antihypertensiva
- weniger Sedierung und Mundtrockenheit ?
  - ? Klinische Bedeutung ?

α_2 Rezeptor Agonisten

α-Methyldopa

- **Wirkmechanismus**
  - **„falscher transmitter": (falscher) Substrat der Dopa-decarboxylase, dadurch entsteht Methyldopamin, dann Methylnoradrenalin (weniger Noradrenalin)**
  - **α-Methylnoradrenalin ist ein α_2-selektiver Agonist – wirkt periphär und zentral wie Clonidin (ohne Imidazolin-Wirkung)**
  - **langsamer Wirkungseintritt als bei Clonidin**



- **klinische Anwendung: Antihypertensivum (Schwangerschaft)**
- **unerwünschte Wirkungen:**
  - **wie Clonidin + depressive Verstimmung (häufiger), Parkinsonismus, Hyperprolactinämie, positiv Coombs-Test, Hautreaktionen, Immunhämolyse, hämolytsiche Anämie, Fieber, Schüttelfrost, Leberschäden**

α_2 Rezeptor Agonisten

Weitere α_2 Rezeptor Agonisten:

- **Dexmedetomidin – Sediereung (perianästhetische Med., Intenzivmedizin)**
- **Tizanidin – zentral wirkende Skelletmuskelrelaxanz**
- **Apraclonidin, Brimonidin – Glaucoma (Augentropf)**
- **einige Nasentropfen wirken auch an α_2-Rezeptoren**
  - lokale Vasokonstriktion

  (zu schnelle iv. Gabe von Clonidin kann auch vorübergehend systemsiche Vasokonstriktion verursachen)

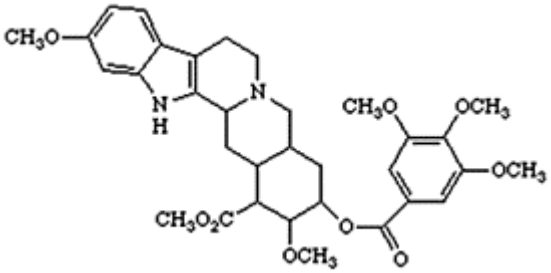
„Adrenerge Neuron Blocker"

Guanethidin und Debrisoquin

- Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung
- Antihypertensiva (kaum mehr verwendet)
- NW-en: orthostatische Hypotonie, Diarrhoe, Ejakulationsstörungen, Wasserretention, verstopfte Nase

Bretylium

- Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung
- Kaliumkanalblocker
- Antiarrhythmikum (kaum mehr verwendet) (i.v. – Reanimation?)
- NW: Blutdruckabfall – Reflex-Arrhythmie



Reserpin

- Blocker des vesikulären Monoamintransporters (DA, NA, 5-HT), entleert die Vesikeln, Monoamine werden im Plasma abgebaut
- liquorgangig

- Historische Indikationen
  - Antihypertensivum (Noradrenalinmangel periphär)
  - Antipsychotikum (Dopamin-Entleerung zentral)
- schwere NW-en
  - periphere sympatholytische Wirkungen (Durchfall, orthostatische Hypotonie)
  - depressive Verstimmungen (NA- und 5-HT-Mangel zentral)
  - Parkinsonism (Dopaminmangel zentral)
- Tetrabenazin (ähnlich): Tourette, Huntington

Methyltyrosin

- Noradrenalin-Synthese Hemmstoff (Tyrosinhydroxylase)
- mögliche Indikation: Phäochromozytom (inoperabel oder metastatisiert)

Antoniusfeuer – heiliges Feuer, Ignis sacer: Ergotismus

- **Vergiftung mit mutterkornhaltigen Getreide - wie Epidemien**
  - **Hauptsymptomen:**
    - **Vasospasmus, Gangrän der Extremitäten mit brennenden Schmerzen (Ergotismus gangrenosus, Ignis sacer)**
    - **Krampfanfälle, motorische Störungen, Dyskinesien, Halluzinationen (Ergotismus convulsivus)**
    - **viele Fehlgeburt**

heiliger Antonius (251-356), ägyptischer Mönch, Vater der Mönche Schutzpatron gegen Antoniusfeuer

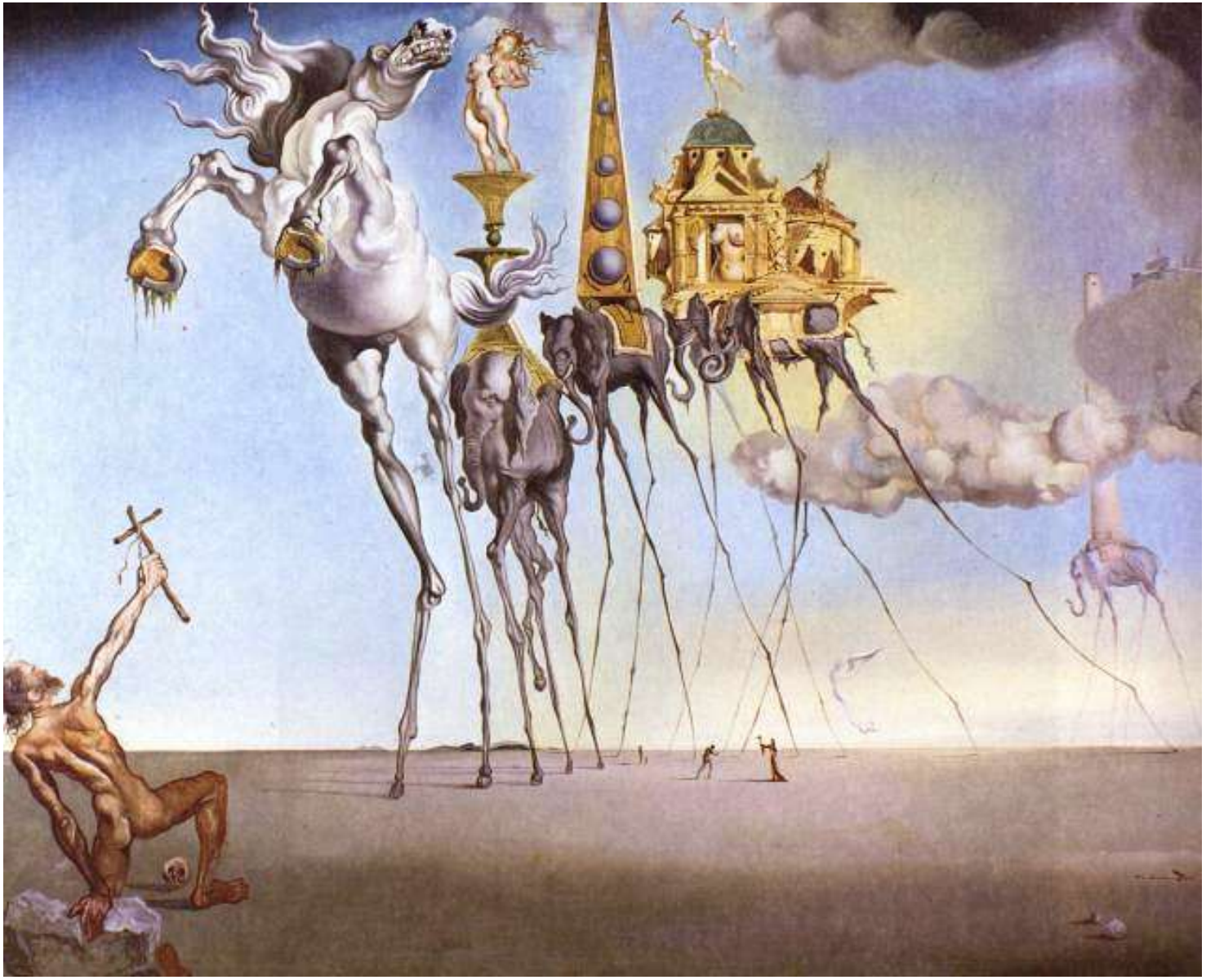
- **857 – Xanten (Kreis Wesel - Niederrhein) erste dokumentierte epidemieartige Fall**
- **922 Mutterkornepidemie in Europa – ~40000 Todesfälle**
- **1692 – Salem ?**
- **1926-27 Sowjetunion (~11000 Tote); 1951 Pont-St. Esprit (letzte Epidemie In Europa, 7 Tote);**
- **1977-78, 2001 – Ethiopia;**
- **ungemahlenes Getreide – Vergiftung ist wieder möglich (1985 – Müsli in Deutscland)**

Pieter Bruegel: The Beggars (Die Krüppel) 1568

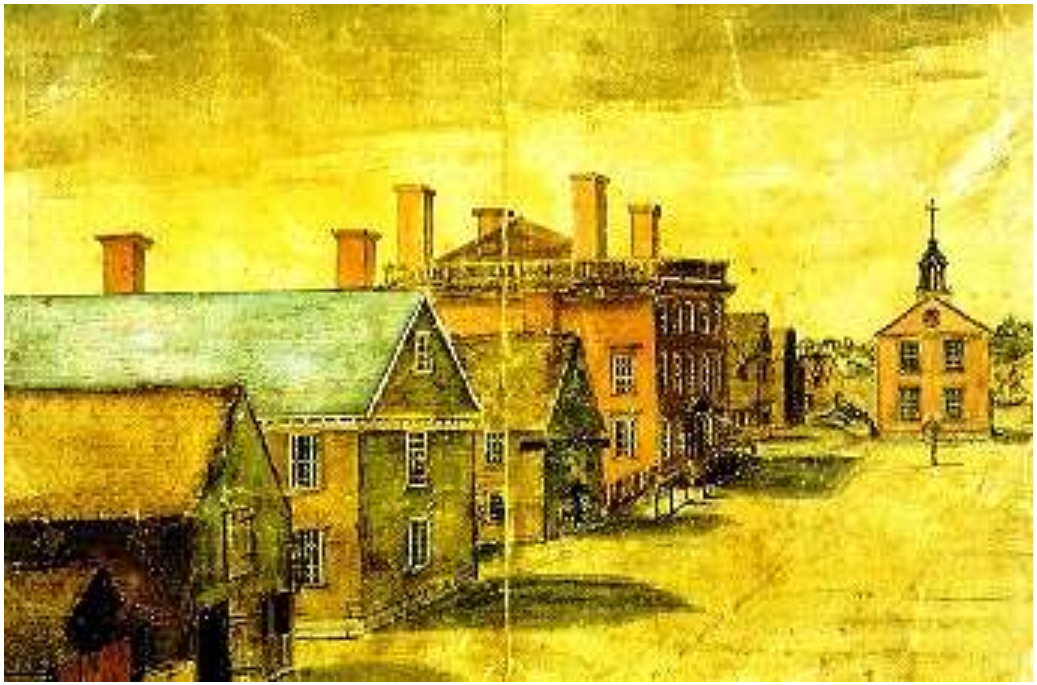
Matthias Grünewald

Versuchungen des heiligen Antonius

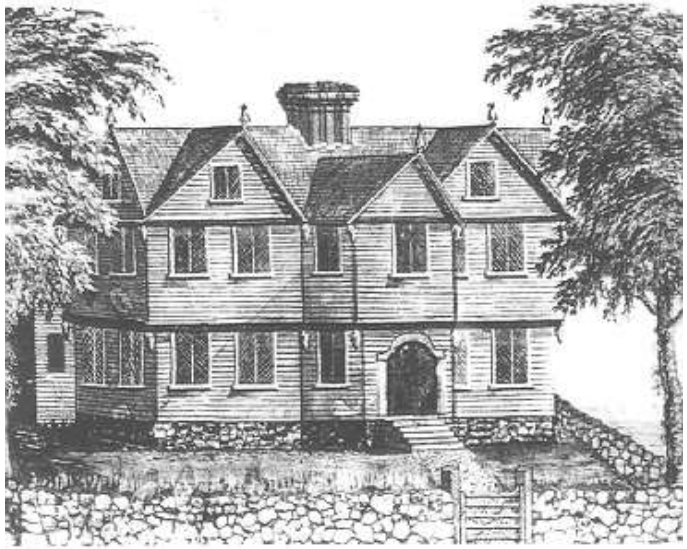
(ca. 1512-16; im dritten Wandelbild - Isenheimer Altar)



Salvador Dali Die Versuchung des heiligen Antonius 1946



Salem (Massachusetts) – 1692



Hexenhaus, Essex Str.

T.H. Matteson Examination of a Witch 1853

(Eine Frau wird auf ein Hexenmal untersucht)