

Vegetatives Nervensystem und Gewebshormone

- 2.1 Körpereigene Überträgersubstanzen im vegetativen Nervensystem – 32**
 - 2.1.1 Acetylcholin – 32
 - 2.1.2 Noradrenalin und Adrenalin – 32
- 2.2 Arzneimittel mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem – 33**
 - 2.2.1 Direkte Parasympathomimetika – 33
 - 2.2.2 Indirekte Parasympathomimetika – 33
- 2.3 Antidementiva – 34**
 - 2.3.1 Cholinesterasehemmer – 34
 - 2.3.2 NMDA-Antagonisten – 34
 - 2.3.3 Phosphorsäureester – 34
- 2.4 Parasympatholytika – 34**
 - 2.4.1 Atropin – 35
 - 2.4.2 N-Butylscopolamin – 35
 - 2.4.3 Ipratropium – 35
- 2.5 Arzneimittel bei Inkontinenz – 36**
- 2.6 Direkte Sympathomimetika – 36**
 - 2.6.1 α_1 -Rezeptoragonisten, systemisch – 36
 - 2.6.2 α_1 -Agonisten zur lokalen Anwendung – 37
 - 2.6.3 β_1 - und β_2 -Rezeptoragonisten – 37
- 2.7 Indirekte Sympathomimetika – 37**
- 2.8 Sympatholytika – 37**
 - 2.8.1 α -Blocker zur Blutdrucksenkung – 38

- 2.8.2 α -Blocker bei benigner Prostatahyperplasie – 38
- 2.8.3 β -Rezeptorantagonisten bei Bluthochdruck – 38

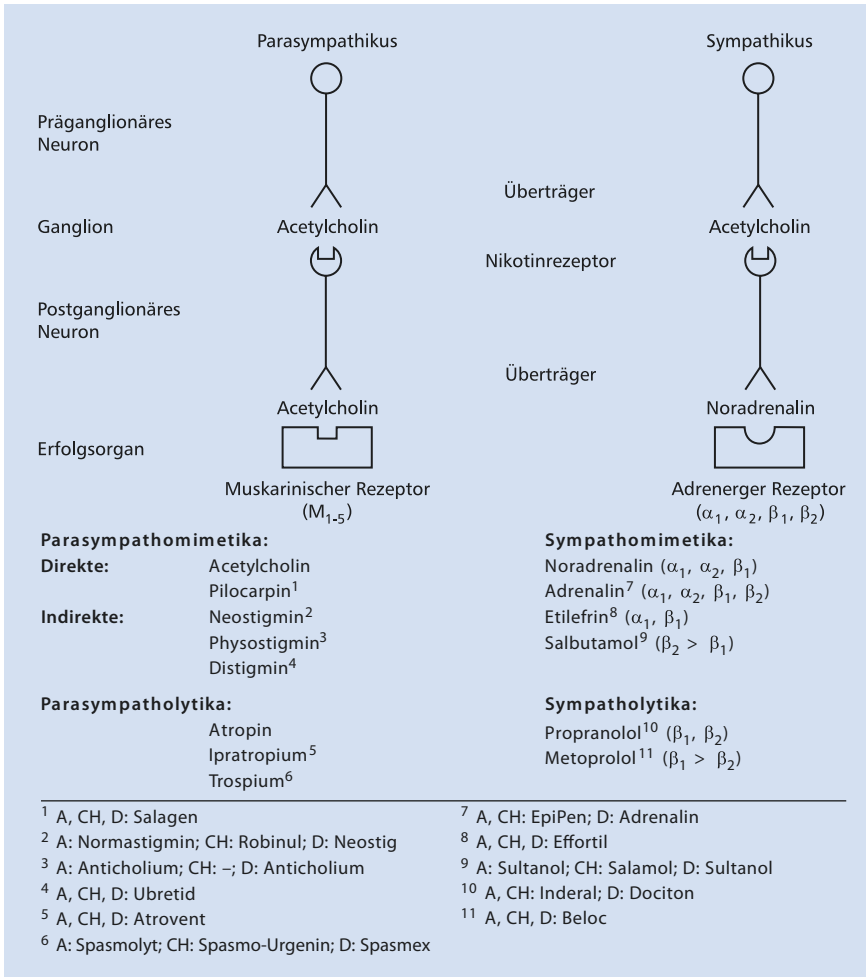
2.9 Histamin, Serotonin und Eicosanoide – 38

- 2.9.1 Histamin – 38
- 2.9.2 Serotonin – 40
- 2.9.3 Eicosanoide – 42

Das Verständnis der Funktionen des vegetativen Nervensystems ist von außerordentlicher Wichtigkeit für das Verständnis sowohl vieler Arzneimittelwirkungen als auch vieler Nebenwirkungen.

Das vegetative Nervensystem (autonomes Nervensystem) steuert die Funktion von Organen, Drüsen und der glatten Muskulatur (z. B. in Blutgefäßen). Es besteht aus dem parasympathischen und dem sympathischen Teil, die die Organe meist gegensinnig beeinflussen. Der Parasympathikus verlangsamt beispielsweise den Herzschlag und verengt die Bronchien, der Sympathikus beschleunigt den Herzschlag und erweitert die Bronchien.

Die Steuerungssignale werden vom Zentralnervensystem über das sogenannte 1. Neuron (präganglionäres Neuron) zu einer Schaltstelle geleitet (Ganglion) und bei Parasympathikus und Sympathikus mittels Acetylcholin auf das 2. Neuron übertragen. Der Rezeptor für Acetylcholin am 2. Neuron ist in beiden Ästen ein nikotinischer Rezeptor (► Abschn. 2.1), Nikotin kann also beide Äste des vegetativen Nervensystems erregen. Acetylcholin ist im parasympathischen System auch der Überträger zwischen 2. Neuron und Erfolgsorgan. Der Rezeptor am Erfolgsorgan ist ein muskarinischer Rezeptor (M_{1-5}) (■ Abb. 2.1 und ■ Tab. 2.1). Im sympathischen



■ Abb. 2.1 Körpereigene Überträgersubstanzen und Arzneimittel mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem

■ **Tab. 2.1** Wirkungen von Parasympathikus und Sympathikus (Auswahl im Hinblick auf wichtige Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen)

Organ	Parasympathikus	Rezeptor	Sympathikus	Rezeptor
Herz	Hemmt ^a Herzqualitäten	M ₂	Steigert ^b Herzqualitäten	β ₁
Bronchien	Verengt ^c	M ₃	Erweitert ^d	β ₂
Blutgefäße	Erweitert	M ₃	Verengt ^e Erweitert	α ₁ β ₂
Harnblase	Kontrahiert ^f	M ₃	Erschlafft	β ₂
Detrusor Sphinkter	Kontrahiert	M ₃	Kontrahiert ^f	α ₁
Darm	Steigert Motilität	M ₃	Hemmt Motilität	alle
Speichelsekretion	Steigert ^g	M ₁ , M ₃	Vermindert	α ₁

Beispiele für Arzneimittelwirkungen bzw. Nebenwirkungen

^a Atropin als Parasympatholytikum bewirkt Tachykardie

^b β-Blocker als Sympatholytika hemmen Herzqualitäten

^c Ipratropium als Parasympatholytikum erweitert Bronchien

^d Salbutamol als Sympathomimetikum erweitert Bronchien

^e α-Blocker (bei Prostatahyperplasie) führt zu Blutdruckabfall und Kopfschmerzen

^f Oxybutinin als Parasympatholytikum führt zu Verbesserung der Harnblasenkapazität und zu Mundtrockenheit

System ist die Überträgersubstanz zwischen 2. Neuron und Erfolgsorgan Noradrenalin und der Rezeptor am Erfolgsorgan ein adrenerger Rezeptor (α₁, α₂, β₁, β₂) (■ Abb. 2.1 und ■ Tab. 2.1).

2.1 Körpereigene Überträgersubstanzen im vegetativen Nervensystem

2.1.1 Acetylcholin

Acetylcholin erregt Rezeptoren vom Nikotintyp und vom Muskarintyp.

Der **nikotinische Acetylcholinrezeptor** ist ein ligandgesteuerter Ionenkanal und ist der Rezeptor für die Impulsübertragung an den intermediären Ganglien des parasympathischen und sympathischen Systems. Einen weiteren nikotinischen Acetylcholinrezeptor findet man auf der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur. Hier bewirkt Acetylcholin eine Depolarisation und in der Folge eine Muskelkontraktion.

Der **muskarinische Acetylcholinrezeptor** ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der an der

Impulsübertragung vom 2. Neuron auf das Erfolgsorgan im parasympathischen System beteiligt ist. Man kennt heute fünf verschiedene Muskarinrezeptortypen (M₁₋₅), für die Therapie hat diese Differenzierung jedoch keine Bedeutung, da es keine spezifischen Agonisten oder Antagonisten für die Subtypen gibt. Über Muskarinrezeptoren führt Acetylcholin zur Steigerung der Drüsensekretion (Speicheldrüsen, Schweißdrüsen, Magensaftsekretion, Tränenflüssigkeit etc.), zur Abnahme der Herzqualitäten (M₂-Wirkungen) und zur Tonuserhöhung der glatten Muskulatur (M₃-Wirkungen). Ferner führt Acetylcholin über NO (Stickstoffmonoxyd)-Freisetzung aus dem Gefäßendothel zu einer vasodilatatorischen Wirkung.

2.1.2 Noradrenalin und Adrenalin

Noradrenalin wird aus den Speichergranula (Varikositäten) des sympathischen Nervenendes freigesetzt und wirkt lokal, Adrenalin stammt aus den Nebennierenmarkzellen und wirkt systemisch. Dementsprechend wird Noradrenalin als Überträgerstoff und Adrenalin als Hormon bezeichnet.

Wirkungsmechanismus Die adrenergen Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die je nach Typ unterschiedliche Wirkungen auslösen. Noradrenalin stimuliert α_1 -, α_2 -, β - und β_2 -Rezeptoren während Adrenalin α_1 -, α_2 -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren erregt. Die zellulären Mechanismen, die von den einzelnen Rezeptoren aktiviert werden, sind unterschiedlich.

Wirkungen:

- α_1 - und α_2 -Rezeptorstimulation führt zur Erregung der glatten Muskulatur, in Blutgefäßen zu Konstriktion.
- α_2 -Rezeptoren hemmen über präsynaptische Effekte die Noradrenalinfreisetzung aus den Speichergranula.
- β_1 -Rezeptoren stimulieren die Herzqualitäten.
- β_2 -Rezeptoren führen zu Erschlaffung der glatten Muskulatur in Bronchien und Uterus.
- (β_3 -Rezeptoren aktivieren den Fettstoffwechsel.)

Noradrenalin hat nur lokale Wirkungen. Die wichtigste davon ist die Konstriktion von Blutgefäßen (α_1) und die Stimulation der Herzqualitäten (β_1).

Adrenalin wirkt nach seiner Freisetzung systemisch, die Hauptwirkungen sind Stimulation der Herzqualitäten und (β_1 und β_2), Erweiterung der Bronchien (β_2) und im Stoffwechsel eine Steigerung des Glykogen- und Fettabbaus (β_3). Die Blutgefäße werden durch die konstriktorische Wirkung der α_1 -Rezeptoren und die vasodilatierende Wirkung der β_2 -Rezeptoren unter Adrenalin uneinheitlich beeinflusst.

2.2 Arzneimittel mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem

Substanzen, die einen muskarinischen Rezeptor erregen, heißen Parasympathomimetika, solche die ihn blockieren, Parasympatholytika. In Analogie erregen Sympathomimetika einen adrenergen Rezeptor, während dieser von Sympatholytika blockiert wird.

2.2.1 Direkte Parasympathomimetika

Parasympathomimetika sind Substanzen, die den muskarinischen Acetylcholin-Rezeptor erregen. Muskarinische Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte

Rezeptoren. Eine systemische Gabe von Acetylcholin würde Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion, Erbrechen und Durchfall hervorrufen.

Pilocarpin

Pilocarpin ist das einzige direkte Parasympathomimetikum, das therapeutisch verwendet wird und zwar oral zur Anregung der Speichelsekretion¹ und in Form einer lokalen Verabreichung am Auge zur Therapie des Glaukoms². Pilocarpin verengt die Pupille; in Folge der Erweiterung des Schlemm'schen Kanals, also der Abflusswege für das Kammerwasser, sinkt der Augeninnendruck.

Nebenwirkungen Bei zu hoher Dosierung können Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion, Erbrechen und Durchfall auftreten. Mit intravenöser Injektion von 0,5–1 mg Atropin lassen sich die Nebenwirkungen beherrschen.

2.2.2 Indirekte Parasympathomimetika

Indirekte Parasympathomimetika sind Cholinesterase-Hemmstoffe und vermindern die Abbaugeschwindigkeit von Acetylcholin.

Distigmin³, Neostigmin⁴, Physostigmin⁵ und Pyridostigmin⁶

Diese reversiblen Hemmstoffe der Acetylcholinesterase werden therapeutisch bei atonischer Obstipation und bei Myasthenia gravis eingesetzt, ferner können sie zur Antagonisierung nicht depolarisierender Muskelrelaxanzien vom Typ Tubocurarin verwendet werden. Als Nebenwirkungen sind die Wirkungen des nicht abgebauten Acetylcholins zu erwarten.

1 A, CH, D: Salagen

2 A: Pilocarpin; CH: Spersacarpine; D: Pilocarpin

3 A, CH, D: Ubretid

4 A: Normastigmin; CH: Robinul; D: Neostig

5 A, CH, D: Anticholium

6 A, CH, D: Mestinon

2.3 Antidementiva

Die Demenz ist eine Krankheit des höheren Lebensalters, deren häufigste Ursache die Alzheimer-Krankheit ist. Die klassischen Antidementiva wie Ginkgoextrakt, Secalealkaloide und Nootropika konnten bis heute keinen Wirkungsnachweis erbringen. Bescheidene Erfolge wurden mit Acetylcholinesterasehemmern und NMDA-Antagonisten verzeichnet.

Vertreter

Cholinesterasehemmer

- Donepezil⁷
- Galantamin⁸
- Rivastigmin⁹

NMDA-Antagonisten

- Memantin¹⁰

2.3.1 Cholinesterasehemmer

Wirkungsmechanismus Demenz geht häufig mit einer Degeneration zentraler cholinergischer Neurone einher. Cholinesterasehemmer vermindern die Abbaugeschwindigkeit von Acetylcholin.

Nebenwirkungen Im Vordergrund stehen Wirkungen nicht abgebauten Acetylcholins: Durchfälle, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit.

2.3.2 NMDA-Antagonisten

Wirkungsmechanismus NMDA-Antagonisten blockieren die bei degenerativen Hirnerkrankungen überaktivierten NMDA-Rezeptoren. Die normale

glutamaterge Neurotransmission soll dabei nicht beeinflusst werden.

Nebenwirkungen Schwindel, Kopfschmerzen, Halluzinationen, Müdigkeit und gelegentlich Angstzustände.

2.3.3 Phosphorsäureester

Phosphorsäureester wie Parathion und v. a. sind irreversible Hemmer der Cholinesterase und finden daher keine therapeutische Verwendung. Bei der Verwendung als Insektizid kann es zu Vergiftungen mit diesen Substanzen kommen. Das Gegenmittel ist Atropin, um die Acetylcholinrezeptoren zu blockieren (■ Abb. 2.1).

2.4 Parasympatholytika

Vertreter

- Atropin
- N-Butylscopolamin¹¹
- Ipratropium¹²
- Oxybutynin¹³
- Tolterodin¹⁴
- Trospium¹⁵
- Tiotropium¹⁶
- Darifenacin¹⁷
- Fesoterodin¹⁸
- Solifenacin¹⁹
- Propiverin²⁰

7 A, CH, D: Aricept

8 A, CH, D: Reminyl

9 A, CH, D: Exelon

10 A, CH, D: Axura, Ebixa

11 A, CH, D: Buscopan

12 A, CH, D: Atrovent

13 A: Detrusan, Kentera; CH: Ditropan; D: Oxybutynin, Kentera

14 A, CH, D: Detrusitol

15 A: Spasmolyt; CH: Spasmo-Urgenin; D: Spasmex

16 A, CH, D: Spiriva

17 A, CH, D: Emsalex

18 A, CH, D: Toviaz

19 A, CH: Vesicare; D: Vesikur

20 A: Mictonorm; CH: –; D: Propiverin

- Glycopyrronium²¹
- Tropicamid²²
- Mebeverin²³

Parasympatholytika verhindern die kontrahierende Wirkung von körpereigenem Acetylcholin auf die glatte Muskulatur und werden daher eingesetzt zur Erweiterung der Bronchien, bei Darmspasmen und bei Kontraktionen im Urogenitaltrakt.

2.4.1 Atropin

Atropin ist der Prototyp eines Parasympatholytikums. Es blockiert alle Muskarinrezeptoren unabhängig vom Subtyp. Therapeutisch wird Atropin hauptsächlich als Antidot bei Vergiftungen mit Cholinesterasehemmstoffen eingesetzt.

Wirkungsmechanismus Atropin ist ein kompetitiver Hemmer der Muskarinrezeptoren.

Wirkungen Atropin steigert die Herzfrequenz, vermindert den Tonus der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Kanal (Obstipation), erweitert die Bronchien, führt zu Mundtrockenheit und hemmt auch die Schweißsekretion, die Schleimsekretion in Nase, Rachen und Bronchien sowie die Bildung der Tränenflüssigkeit.

Alle Arzneimittel, die parasympatholytische (= anticholinerge) Nebenwirkungen aufweisen (Neuroleptika, Antidepressiva u. v. a.) zeigen im Prinzip diese Nebenwirkungen, die auch als atropinartige Nebenwirkungen bezeichnet werden.

Atropinvergiftung Bei einer Überdosis von Atropin kommt es zur Rötung der Haut, Trockenheit des Mundes, Akkommodationsstörungen, Tachykardie,

Verwirrtheit und Halluzinationen. Der Tod tritt durch eine zentrale Atemlähmung ein.

2.4.2 N-Butylscopolamin

N-Butylscopolamin ist eine quarternäre Ammoniumverbindung und geht daher nicht ins Zentralnervensystem über. Es wird hauptsächlich als Spasmolytikum bei Krämpfen im Verdauungstrakt verwendet.

Wirkungsmechanismus N-Butylscopolamin blockiert M_3 -Rezeptoren.

Wirkung Es besitzt eine krampflösende Wirkung auf die glatte Muskulatur des Magen-Darm-Trakts, der Gallenwege und des Urogenitalsystems.

Nebenwirkungen Im Vordergrund stehen anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Akkommodationsstörungen, Tachykardie, eventuell Harnverhaltung, Schwindel und Blutdruckabfall.

Wechselwirkungen Die anticholinerge Wirkung anderer Arzneimittel wird verstärkt, ebenfalls die tachykarde Wirkung von β -Sympathomimetika.

Schwangerschaft und Stillzeit N-Butylscopolamin ist in Schwangerschaft und Stillzeit unbedenklich.

Gegenanzeigen Bei Glaukom, Prostatahyperplasie und Myasthenia gravis ist N-Butylscopolamin kontraindiziert.

Zur Pupillenerweiterung in der Augenheilkunde wird nicht mehr Atropin, sondern Tropicamid²⁴, das kürzer wirkt, verwendet.

2.4.3 Ipratropium²⁵

Ipratropiumbromid wird als Hemmer der Bronchokonstriktion in ► Kap. 5 und als Hemmer einer Bradykardie bei den Antiarrhythmika (► Kap. 4) besprochen.

21 A, CH, D: Robinul

22 CH, A: Mydriaticum; D: Mydrum

23 A: Colofac; CH: Duspatalin; D: Buspatal

24 A, CH: Mydriaticum; D: Mydrum

25 A, CH, D: Atrovent

2.5 Arzneimittel bei Inkontinenz

Die Parasympatholytika Oxybutynin, Tolterodin und Trospium werden bei Dranginkontinenz der Harnblase angewendet. Oxybutynin ist liquorgängig, Tolterodin nur in sehr geringem Ausmaß, Trospium ist nicht liquorgängig. Dementsprechend sind zentralnervöse Nebenwirkungen bei Trospium und Tolterodin nicht zu erwarten, bei Oxybutynin häufig.

Eine neue Arzneiform ist das **Oxybutyninpflaster**²⁶, das wegen eines geringeren First-pass-Metabolismus geringere anticholinerge Nebenwirkungen, vor allem weniger Mundtrockenheit, aufweist. Neu sind ferner Solifenacin²⁷, Fesoterodin²⁸ und Darifenacin²⁹, alles selektive M₃-Rezeptorantagonisten.

Ein anderes Wirkprinzip weist **Duloxetine**³⁰ auf. Es ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und ist zur Behandlung von Frauen mit schwereren Formen einer Belastungsinkontinenz zugelassen. Als Antidepressivum hat es einen anderen Handelsnamen³¹. Nebenwirkungen sind Übelkeit, Mundtrockenheit und Schlaflosigkeit sowie Kopfschmerzen und Obstipation.

2.6 Direkte Sympathomimetika

Vertreter

- α_1 -Agonisten, systemisch
 - Etilefrin³²
- α_1 -Agonisten, lokal
 - Naphazolin³³
 - Oxymetazolin³⁴
 - Tramazolin³⁵

– Xylometazolin³⁶

– Phenylephrin³⁷

— β_1 - β_2 -Agonisten

– Isoprenalin (keine therapeutische Verwendung)

— β_2 -Agonisten

– Salbutamol etc. (► Kap. 5)

— β_3 -Agonisten

– Mirabegron³⁸ ist ein urologisches Spasmolytikum zur Behandlung der sogenannten Reizblase. Mirabegron stimuliert sympathische β_3 -Rezeptoren und führt zur Erschlaffung des Blasen-Detrusormuskels und zur Erhöhung des Füllungsvolumens und der Speicherkapazität. Der Effekt wird als bescheiden beschrieben. Nach Markteinführung kam es zu schwerwiegenden Fällen von Hypertonie.

Wirkungsmechanismus Sympathomimetika sind Substanzen, die die α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 (β_3)-Rezeptoren erregen. Adrenozeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Je nach der Rezeptoraffinität werden diese Substanzen bei verschiedenen Störungen eingesetzt.

2.6.1 α_1 -Rezeptoragonisten, systemisch

Diese Substanzen werden zur Behandlung hypotoner Blutdruckstörungen verwendet. Die wichtigsten Vertreter sind Etilefrin und Norfenefrin. Der Unterschied liegt in der höheren Bioverfügbarkeit von Etilefrin. Bei Norfenefrin beträgt sie nur etwa 20–25 %, die Wirkung ist entsprechend unsicher.

Nebenwirkungen Bei höheren Dosen können Herzklopfen, Unruhe, Schwitzen oder pektanginöse Schmerzen auftreten.

26 A: Kentera; CH: –; D: Kentera

27 A, CH: Vesicare; D: Vesikur

28 A, CH, D: Toviaz

29 A, CH, D: Emselex

30 A, CH: –; D: Yentreve

31 A, CH, D: Cymbalta

32 A, CH, D: Effortil

33 A: Coldan; CH: Antistin; D: Proculin

34 A, CH, D: Nasivin

35 A, CH: Rhinospray; D: Bicion

36 A, CH: Otrivin; D: Olynth

37 A: Visadron; CH, D: Neosynephrin

38 A, CH, D: Betmiga

2.6.2 α_1 -Agonisten zur lokalen Anwendung

Die wichtigsten Vertreter sind Naphazolin, Oxymetazolin und Phenylephrin. Die Substanzen werden zur Abschwellung der Schleimhäute bei Rhinitis bzw. unspezifischer Konjunktivitis eingesetzt.

Nebenwirkungen Bei Überdosierung können diese Substanzen zu Harnretention und Kreislaufstörungen führen. Wegen der zentral erregenden Wirkung kann es zu Schlafstörungen und bei längerer Anwendung auch zu Abhängigkeiten kommen. Eine nur vorübergehende Anwendung wird empfohlen.

2.6.3 β_1 - und β_2 -Rezeptoragonisten

Vertreter mit diesen Eigenschaften sind Isoprenalin und Orciprenalin, beide Substanzen haben keine therapeutische Bedeutung.

β_1 -Rezeptoragonisten Hier ist Dopamin zu nennen, das einen positiv inotropen Effekt am Herzen hervorruft, keine Affinität zu den Dopaminrezeptoren hat wie Dopamin und beim akuten Herzversagen angewendet wird.

β_2 -Rezeptoragonisten Dazu gehören Substanzen wie Salbutamol und andere Bronchodilatoren. Diese Substanzen werden ► [Kap. 5](#) besprochen.

Vertreter

- Salbutamol
- Fenoterol
- Terbutalin
- Formoterol
- Salmeterol
- Bambuterol (Prodrug von Terbutalin)
- Clenbuterol³⁹
- Olodaterol⁴⁰

2.7 Indirekte Sympathomimetika

Indirekte Sympathomimetika sind Substanzen, die Noradrenalin aus den Speichergranula der sympathischen Nervenendigungen freisetzen oder seine Wiederaufnahme hemmen. Der Sympathikustonus wird erhöht. Zu den indirekten Sympathomimetika gehören Amphetamin und seine Derivate, ferner Ephedrin und Kokain.

Amphetaminderivate (Methylphenidat) werden zur Behandlung des hyperkinetischen Syndroms bei Kindern eingesetzt. Ephedrin wird wegen seiner gefäßverengenden und dadurch schleimhautabschwellenden Wirkung in Kombination mit anderen Substanzen bei Erkältungskrankheiten bzw. bei Bronchitis eingesetzt.

Kokain wird wegen seiner lokalanästhetischen Wirkung vereinzelt im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich verwendet.

2.8 Sympatholytika

Vertreter

- Nicht selektive α -Adrenozeptorantagonisten
 - Phenoxybenzamin (therapeutisch nicht verwendet)
 - Phentolamin (therapeutisch nicht verwendet)
- α_1 -selektive Antagonisten
 - Doxazosin⁴¹
 - Terazosin⁴²
 - Alfuzosin⁴³
 - Tamsulosin⁴⁴
 - Silodosin⁴⁵
- α_2 -selektive Antagonisten
 - Yohimbin (therapeutisch nicht verwendet)

39 A: Mucospas; CH: –; D: Clenbuterol

40 A, CH: Striverdi; D: Olodaterol

41 A, D: Doxazosin; CH: Cardura

42 A: Vicard; CH: Hytrin; D: Flotrin

43 A, CH, D: Xatral

44 A: Alna; CH: Pradif; D: Alfuzosin

45 A: Silodyx; CH: Urorec; D: Silodosin

2.8.1 α -Blocker zur Blutdrucksenkung

Die Blockade von sympathischen α_1 -Rezeptoren in der Gefäßmuskulatur führt zur Gefäßerweiterung. α_1 -Rezeptoragonisten wie Doxazosin oder Urapidil⁴⁶ sind nicht mehr Mittel der Wahl zur Behandlung von Bluthochdruck.

2.8.2 α -Blocker bei benigner Prostatahyperplasie

α_1 -Blocker können bei benigner Prostatahyperplasie den Harnfluss steigern. Neben Terazosin und Doxazosin werden auch Alfuzosin und Tamsulosin verwendet.

Nebenwirkungen Eine Blutdrucksenkung tritt selten auf. Nebenwirkungen können sein: Schwindel, orthostatische Hypotonie, Tachykardie, pektanginöse Beschwerden und migräneartige Kopfschmerzen durch Gefäßerweiterung im Kopf.

Wechselwirkungen Eine Kombination mit anderen gefäßerweiternden Substanzen wie Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern und β -Blockern kann die Nebenwirkungen verstärken.

2.8.3 β -Rezeptorantagonisten bei Bluthochdruck

β -Rezeptorantagonisten (β -Blocker) werden zur Therapie von Bluthochdruck sowie zur Therapie tachykarder Herzrhythmusstörungen verwendet. Diese Substanzen werden in ► Kap. 3 erörtert.

Vertreter

- β_1 -selektive β -Blocker
 - Atenolol
 - Bisoprolol
 - Metoprolol
 - Esmolol⁴⁷

– Betaxolol⁴⁸

– Celiprolol⁴⁹

— β -Blocker mit zusätzlich vasodilatierender Komponente sind

– Nebivolol

– Carvedilol

– Celiprolol

— Nichtselektive β -Blocker

– Propranolol⁵⁰

– Timolol⁵¹

– Pindolol⁵²

2.9 Histamin, Serotonin und Eicosanoide

2.9.1 Histamin

Vorkommen Histamin ist ein basisches Amin und kommt in den meisten Geweben vor. Hohe Konzentrationen findet man in der Lunge, in der Haut und im Gastrointestinaltrakt. Im Gewebe findet sich Histamin in Mastzellen und basophilen Granulozyten.

Freisetzung Freigesetzt wird Histamin durch Gewebszerstörung (Verletzungen), durch IgE-vermittelte allergische Reaktionen sowie durch chemische Substanzen, respektive Arzneimittel. Substanzen, die Histamin freisetzen sind Biengift und Wespengift sowie die Arzneimittel Morphin, Tubocourarin, Chloroquin und jodhaltige Röntgenkontrastmittel.

Freisetzungshemmung Die Arzneimittel Cromoglicinsäure⁵³, Nedocromil⁵⁴, aber auch

48 A, CH: Betoptic; D: Betoptima

49 A: –; CH: Selectol; D: Celiprolol

50 A, CH: Inderal; D: Dociton

51 A, CH: Timoptic; D: Timolol

52 A: –; CH: Viskaldix; D: –

53 A: Imigran; CH: Cromo Ophta; D: Cromoglicin

54 A: Tilade; CH: –; D: Irtan

46 A, CH, D: Ebrantil

47 A, CH, D: Brevibloc

Betasymphomimetika wie Salbutamol⁵⁵ können die Freisetzung von Histamin hemmen (► Kap. 3).

Rezeptoren Wir kennen drei verschiedene Histaminrezeptoren: H₁-, H₂- und H₃-Rezeptoren, alles G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Die H₁-Rezeptoren sind hauptsächlich für die allergische Reaktion verantwortlich und die H₂-Rezeptoren für die Magensäuresekretion. Die H₃-Rezeptoren sind präsynaptische Rezeptoren, deren Erregung die Histaminfreisetzung hemmt (Autorezeptoren).

Funktionen

Die Magensäuresekretion wird über H₂-Rezeptoren durch Histamin stimuliert. Die Hemmung dieser Rezeptoren ist ein wichtiger therapeutischer Angriffspunkt, die Magensäure zu reduzieren. Die glatte Muskulatur in den Bronchien und Bronchiolen, aber auch andere glatte Muskel wie die Darmmuskulatur werden durch Histamin kontrahiert. Histamin ist einer der wichtigsten Auslöser der gehemmten Atemfunktion bei Bronchialasthma.

Blutgefäße werden von Histamin über H₁-Rezeptoren erweitert und am Herzen wird die Frequenz und das Auswurfvolumen über H₂-Rezeptoren gesteigert. In der Haut (nach Injektion) führt Histamin zu Rötung über Gefäßerweiterung, zu Blasenbildung durch Erhöhung der Permeabilität und zu Juckreiz durch Stimulierung sensibler Nerven.

Im Zentralnervensystem ist Histamin ein wichtiger Neurotransmitter. Blockade von H₁-Rezeptoren im Zentralnervensystem führt zur Sedierung, einer Nebenwirkung der H₁-Rezeptorantagonisten.

H₁-Antihistaminika

Wirkungsmechanismus H₁-Antihistaminika (► Tab. 2.2) blockieren neben H₁-Rezeptoren auch cholinerge Rezeptoren und besitzen eine lokalanästhetische Wirkung.

Wirkungen H₁-Antagonisten blockieren alle Wirkungen des Histamins wie Urtikaria, allergische Rhinitis, Bindehautentzündung, Juckreiz bei Insektenstichen und Reaktionen bei Arzneimittelallergien.

■ Tab. 2.2 H₁-Antihistaminika, wichtige Vertreter

1. Generation	Diphenhydramin ^a Doxylamin ^b Pheniramin ^c Bamipin ^d Dimetinden ^e Ketotifen ^f Emedastin ^g Hydroxyzin ^h Ebastin ⁱ Rupatadin ^j Azelastin ^k Olopatadin ^l Epinastin ^m
2. Generation	Cetirizin ⁿ Fexofenadin ^o Loratadin ^p Levocabastin ^q Desloratadin ^r Levocetirizin ^s

^a A: Calmaben; CH: Benocten; D: Betadorm
^b A: Wick; CH: Sanalepsi; D: Gittalun
^c A, CH: Neo Citran; D: –
^d A, D: Soventol-Produkte; CH: –
^e A, CH, D: Fenistil-Produkte
^f A, CH, D: Zaditen-Produkte
^g A, CH, D: Emadine Augentropfen
^h A, CH, D: Atarax
ⁱ A, CH, D: Ebastel
^j A, D: Rupafin; CH: –
^k A, CH, D: Allergodil
^l A, CH, D: Opatanol
^m A, CH, D: Relestat
ⁿ A, CH, D: Zyrtec
^o A, CH, D: Telfast
^p A: Clarityn; CH: Claritine; D: –
^q A, CH: Livostin; D: Livocab
^r A, CH, D: Aerius
^s A: Xyzall; CH: Xyzal; D: Xusal

55 A: Sultanol; CH: Salamol; D: Sultanol

Vertreter der ersten Generation wie Diphenhydramin oder Doxylamin werden wegen der stark sedierenden Nebenwirkung auch als Schlafmittel eingesetzt. Diphenhydramin und Meclozin finden auch als Antiemetika Verwendung (► Kap. 6). Die Antihistaminika der 2. Generation gelten als nichtsedierende H₁-Antihistaminika.

Nebenwirkungen Anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und gastrointestinale Störungen sowie unspezifische Nebenwirkungen wie Kopfschmerz und Schwindel.

Schwangerschaft und Stillzeit H₁-Antihistaminika können in der Schwangerschaft zur Behandlung allergischer Erkrankungen eingesetzt werden. Für die Stillzeit empfehlen sich Loratadin und Cetirizin als Antiallergika.

H₂-Antihistaminika

H₂-Antihistaminika wie Ranitidin⁵⁶ oder Famotidin⁵⁷ sind einsetzbar bei Säureerkrankungen des Magens. Durch die Einführung der Protonenpumpenhemmer haben sie heute weitgehend an Bedeutung verloren (► Kap. 6).

2.9.2 Serotonin

Vorkommen 90 % des Gesamtkörper-Serotonins ist in den sogenannten enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut gespeichert. Von dort gelangt Serotonin ins Blut, wo es sich in den Thrombozyten anreichert. Im Nervensystem des Darms und des Zentralnervensystems ist Serotonin in Nervenendigungen gespeichert, kann von dort freigesetzt und dort wiederaufgenommen werden.

Freisetzung Im Darm wird Serotonin durch sympathische und parasympathische Nerven sowie intrinsische Neurone des Darm-Nerven-Systems freigesetzt. Auch Toxine und Chemotherapeutika wie Cisplatin können Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen freisetzen. Im Zentralnervensystem wirken Amphetamin, eine zentral erregende Substanz, Fenfluramin, ehemals ein Appetitzügler und MDMA (Ecstasy), früher Appetitzügler, heute eine Discodroge, auch auf die Serotoninfreisetzung aus Neuronen.

Rezeptoren Die bekanntesten Serotoninrezeptoren sind die 5-HT₁₋₄-Rezeptoren, wobei der Serotonin-5-HT₁ Rezeptor 3 Subtypen und der Serotonin-5-HT₂-Rezeptor 2 Subtypen aufweist. Weniger bekannt sind die Serotoninrezeptoren 5, 6 und 7. Der Serotonin-5-HT₃-Rezeptor ist ein Ionenkanal, die anderen Serotoninrezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.

Funktionen Im Gastrointestinaltrakt stimuliert Serotonin die Motilität. Über die Stimulierung von 5-HT₃-Rezeptoren der Darmwand kann es über afferente Nerven zum Auslösen eines Brechreizes kommen. So lässt sich die brechenenerregende Wirkung von Cisplatin erklären.

Die glatte Muskulatur im Uterus und im Bronchialbaum wird ebenfalls von Serotonin kontrahiert.

In den Blutgefäßen bewirkt Serotonin über verschiedene Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Auch bei der Entstehung der Migräne ist Serotonin beteiligt. Moderne Migränetherapeutika, die Triptane, führen über Serotoninrezeptoren zu Gefäßverengung und damit zu Schmerzstillung bei der Migräne.

Aus den Thrombozyten wird Serotonin an der Aktivierung mit ADP oder Thromboxan A₂ freigesetzt.

Im Zentralnervensystem ist Serotonin an der Kontrolle der Emotion, des Schlaf-Wach-Rhythmus, des Blutdrucks, der Körpertemperatur und des Appetits beteiligt. Zahlreiche Antidepressiva erhöhen die Konzentration an Serotonin im synaptischen Spalt und beeinflussen so die Stimmung.

Die wichtigen Arzneimittel in ■ Tab. 2.3 werden in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt. Im Folgenden soll nur auf die Therapie der Migräne, die später nicht mehr vorkommt, eingegangen werden.

Therapie der Migräne

Die während einer Migräneattacke ablaufenden Pathomechanismen sind noch immer nicht restlos geklärt. Über die Aktivierung serotoninerger Neurone kommt es zuerst zu Vasokonstriktion und zu einer perivaskulären Entzündung. In der Folge kommt es zu Vasodilatation, Prostaglandin- und Kininfreisetzung und zur Erregung nozizeptiver Nervenendigungen, die in Schmerz resultiert. Gleichzeitig kommt es zur Freisetzung von Neuropeptiden wie Substanz P, CGRP und VIP, die die perivaskuläre Entzündung aufrechterhalten.

56 A: Zantac; CH, D: Ranitidin

57 A: Ulcusan; CH: –; D: Famotidin

Tab. 2.3 Arzneimittel die über Serotoninrezeptoren wirken

5-HT-Rezeptoragonisten	
Triptane (5-HT ₁ -Agonisten)	Sumatriptan ^a
	Naratriptan ^b
	Rizatriptan ^c
	Zolmitriptan ^d
	Almotriptan ^e
	Frovatriptan ^f
	Eletriptan ^g
	Buspiron ^h (Anxiolytikum ► Kap. 8)
	Urapidil ⁱ (Antihypertensivum, über präsynaptische 5-HT _{1A} -Rezeptoren)
Serotoninrückaufnahmehemmer	Trizyklische Antidepressiva (► Kap. 8)
	Selektive Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI) (► Kap. 8)
Serotoninantagonisten	Atypische Neuroleptika (► Kap. 8)
Serotonin-5-HT ₃ -Antagonisten	Antiemetika (► Kap. 6)

^a A, CH: Imigran; D: Sumatriptan

^b A, CH, D: Naramig

^c A, CH, D: Maxalt

^d A, CH: Zomig; D: AscoTop

^e A, CH, D: Almotriptan

^f A: Eumitan; CH: Menamig; D: Allegro

^g A, CH, D: Relpax

^h A, CH: –; D: Anxut

ⁱ A, CH, D: Ebrantil

Therapie eines akuten Migräneanfalls

Der akute Migräneanfall kann mit Nicht-Opioideanalgetika wie Acetylsalicylsäure und Paracetamol (► Kap. 9) behandelt werden. Da während eines Migräneanfalls die Magenentleerung verzögert ist, ist es sinnvoll, Metoclopramid⁵⁸ zur Motilitätssteigerung des Magens und damit zur Resorption der einzunehmenden Analgetika zu verabreichen. Eine neue Behandlungsmethode sind die Triptane.

Triptane

Wirkungsmechanismus Die Triptane sind Serotoninagonisten und führen über 5-HT_{1D}-Rezeptoren zu Vasokonstriktion, zu einer Hemmung der Freisetzung vasodilatatorisch wirkender Neuropeptide und zu einer direkten neuronalen Hemmung der nozizeptiven Nervenendigungen.

Wirkungen Die Wirkung ist eine rasche Schmerzlinderung nach Aufnahme eines Triptans.

Nebenwirkungen Schmerzen, Kribbeln, Hitze, Schweregefühl, Druck und Engegefühl im Brustraum und Hals können vorübergehend auftreten. Andere Symptome können Erröten, Schwindel, Schwächegefühl, Müdigkeit und Benommenheit sein. Das Herz-Kreislauf-System betreffen Hypotonie, Bradykardie, Tachykardie, Herzklopfen, vorübergehender Blutdruckanstieg und unter Umständen Herzarrhythmien. Selten treten Übelkeit und Erbrechen, visuelle Beeinträchtigung und geringfügige Veränderungen der Leberfunktion auf.

Kombinationsmöglichkeit Eine Kombination mit Metoclopramid ist empfehlenswert zur Magenentleerung.

Wechselwirkungen Triptane sollen nicht mit anderen gefäßverengenden Substanzen wie Ergotamin kombiniert werden. Bei einer Kombination mit Serotoninrückaufnahmehemmer (SSRI) kann es zu einem Serotoninsyndrom kommen (siehe unten).

58 A, CH, D: Paspertin

■ Tab. 2.4 Serotoninsyndrom

Arzneimittel, die allein oder in Kombination ein Serotonin-syndrom auslösen können	Selektive Serotoninrückaufnahmeinhibitoren (SSRI) Antiemetika (Serotonin-5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten) Trizyklische Antidepressiva (TCA) Migränemittel (Triptane) Opiate (vor allem Tramadol) Hustenmittel (Dextromethorphan) MAO-Hemmer (Moclobemid) u. a.
Wichtige Symptome eines Serotoninsyndroms	Fieber Übelkeit Schüttelfrost Durchfall Zittern Unruhe Muskelzuckungen Verwirrung Hyperreflexie Blutdruckanstieg Klonische Krämpfe EKG-Veränderung Agitiertheit Nierenschädigung Schweißausbruch Leberschädigung

Schwangerschaft und Stillzeit Schwere Anfälle während der Schwangerschaft können mit Sumatriptan behandelt werden und sind auch in der Stillzeit (wegen kurzzeitiger Behandlung) nicht gefährlich.

Gegenanzeigen Gegenanzeigen sind ein überstandener Herzinfarkt, ischämische Herzerkrankungen, koronare Vasospasmen und andere periphere Gefäßerkrankungen; auch Schlaganfallpatienten sollen keine Triptane erhalten. Eine gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmern ist kontraindiziert.

Therapie des Serotoninsyndroms

Das Serotoninsyndrom, ein Zusammentreffen verschiedener und spezifischer Symptome, wurde lange Zeit nicht erkannt. Es tritt als Nebenwirkung von Arzneimitteln oder als Wechselwirkung mehrerer Arzneimittel auf, die in irgendeiner Weise Serotonin erhöhen (■ Tab. 2.4).

Das Serotoninsyndrom dauert nur etwa 12 bis 24 Stunden und kann am besten mit Benzodiazepinen beherrscht werden. Auch das atypische Neuroleptikum Olanzapin⁵⁹ hat sich bewährt.

2.9.3 Eicosanoide

Vorkommen Eicosanoide sind wichtige Mediatoren und Modulatoren, die nicht gespeichert sind, aber in den meisten Geweben aus Phospholipiden gebildet werden und an zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen beteiligt sind.

Vertreter und ihre Synthese Eicosanoide sind die Metaboliten der Arachidonsäure, einer ungesättigten Fettsäure mit 20 C-Atomen („eicosa“ = griech. „zwanzig“). Die wichtigsten Vertreter sind die

59 A, CH, D: Zyprexa

Prostaglandine, die Thromboxane und die Leukotriene. Zahlreiche spezifische und unspezifische Reize können die Synthese in Gang setzen. Der erste Schritt ist die Freisetzung der Arachidonsäure aus Phospholipiden mittels Phospholipase A₂, ein Schritt, der durch Glucocorticoide gehemmt werden kann. Aus Arachidonsäure werden dann in mehreren Schritten über den Cyclooxygenase-Weg die Prostaglandine PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ und Thromboxan A₂ (TXA₂) gebildet. Die Cyclooxygenase (COX) existiert in zwei Isoformen, COX-1 und COX-2. COX-1 ist konstitutiv in vielen Geweben vorhanden und verantwortlich für Magenschutz, Nierendurchblutung und Hämostase. COX-2 wird bei entzündlichen Prozessen induziert, kommt aber auch in konstitutiver Form in einzelnen Geweben vor. Über den Lipoxygenaseweg entsteht Leukotrien (LT) A₄, welches zu LTB₄ und den Cysteinyl-Leukotrienen LTC₄, LTD₄ und LDE₄ umgewandelt werden kann.

Rezeptoren Die Rezeptoren für die Eicosanoide sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und entsprechend den fünf Gruppen der Eicosanoide in fünf Gruppen eingeteilt:

- EP₁₋₄ für PGE₂
- DP₁₋₂ für PGD₂
- IP für Prostacyclin
- FP für PGF_{2α} und
- TP für Thromboxan A₂

Funktionen

PGE₂ bewirkt über

- EP₁-Rezeptoren Kontraktionen der Bronchien und der glatten Muskulatur im Darm,
- EP₂-Rezeptoren eine Erschlaffung der Bronchien und der glatten Muskulatur im Darm sowie Gefäßerweiterung und Stimulation der intestinalen Sekretion.
- EP₃-Rezeptoren eine Hemmung der Säuresekretion und eine Stimulation der Schleimsekretion im Magen sowie eine Hemmung der Lipolyse und Kontraktion des schwangeren Uterus.
- EP₄-Rezeptoren Vasodilatation und Erhöhung der Nierendurchblutung.

Prostaglandin E₂ spielt eine wichtige Rolle bei der Entzündung und moduliert Schmerz ohne selbst Schmerz auszulösen.

PGD₂ bewirkt über

- PGD₁-Rezeptoren eine Hemmung der Plättchenaggregation und Vasodilatation.
- PGD₂-Rezeptoren Chemotaxis und Zytokinfreisetzung.

PGI₂ bewirkt über IP-Rezeptoren Vasodilatation, Hemmung der Plättchenaggregation, Renin-Freisetzung und Natriuresis.

PGF_{2α} bewirkt über FP-Rezeptoren Uteruskontraktion.

Thromboxan A₂ bewirkt über TP-Rezeptoren Vasokonstriktion und Plättchenaggregation.

Therapeutische Angriffspunkte

- Verminderung der PGE₂-Bildung durch COX-1- und COX-2-Hemmung mittels NSAR vermindert Schmerz und Entzündung. Blockade der COX-1 in Thrombozyten mit Acetylsalicylsäure hemmt die Plättchenaggregation und dient zur Thromboseprophylaxe.
- Verminderung der PGE₂-Bildung im Temperatuzentrum durch Paracetamol, Acetylsalicylsäure oder NSAR bewirkt Fiebersenkung.

Therapeutische Anwendung

- Die Prostaglandin-E-Derivate Iloprost⁶⁰ und Alprostadil⁶¹ werden bei arterieller Verschlusskrankheit und letzteres auch bei erektiler Dysfunktion eingesetzt. Sulproston⁶² und Dinoprost⁶³ dienen zur Wehenförderung.
- Latanoprost⁶⁴ und Bimatoprost⁶⁵ werden lokal bei Glaukom zur Senkung des Augeninnendrucks eingesetzt.
- Misoprostol⁶⁶ dient der Ulkusprophylaxe bei Verwendung nichtsteroidaler Antirheumatika.
- Lubiproston⁶⁷ ist zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Verstopfung zugelassen.

60 A, CH, D: Ilomedin

61 A: Alprostadil; CH: Prostin VR; D: Miniprog, Caverject

62 A, CH, D: Nalador

63 A, CH: Prostin; D: Miniproston

64 A, D: Latanoprost; CH: –

65 A, CH, D: Lumigan

66 A: Cyprostol; CH: Cytotec D: Arthotec

67 A: –; CH, D: Amitiza

Nebenwirkungen der PG-Derivate Übelkeit, Durchfall, Flush, Kopfschmerzen und Bauchkrämpfe.

Leukotriene

Rezeptoren Auch die Leukotrien-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.

LTB_4 bewirkt über den Inositol-Stoffwechsel Chemotaxis, Zytokin-Produktion und Proliferation in Makrophagen und Lymphozyten. Die Cysteinyl-Leukotriene LTC_4 , LTD_4 und LTE_4 verursachen Verengung der Bronchien und bewirken Schleimsekretion, Hyperreaktivität und Husten.

Therapeutische Angriffspunkte Blockade der Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren mit Montelukast⁶⁸ findet Anwendung bei der Therapie des Asthma bronchiale. Neuere Substanzen sind Zafirlukast und Pranlukast.

Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das RAA-System ist maßgeblich an der Blutdruckregulation beteiligt. Renin ist ein Glykoprotein, das bei Abfall des renalen Perfusionsdruckes, bei Abnahme der Natriumkonzentration im Organismus und über β_1 -Rezeptoren durch den Sympathikus freigesetzt wird. Renin spaltet aus dem Angiotensinogen aus der Leber das Dekapeptid Angiotensin I ab. Dieses bildet unter Einwirkung des Angiotensinkonversionsenzyms (ACE) das Octapeptid Angiotensin II. Angiotensin II verursacht über AT_1 -Rezeptoren Vasokonstriktion, Aldosteronbildung und Sympathikusaktivierung.

Therapeutische Anwendung Drei Begriffspunkte im RAA-System erlauben eine wirksame Behandlung des Bluthochdrucks. Der sogenannte Renin-Inhibitor Aliskiren bindet direkt an die Protease Renin und verhindert dadurch die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I. Die ACE-Hemmer wie Captopril, Enalapril, Lisinopril u. a. hemmen die Bildung von Angiotensin II aus Angiotensin I. Die AT_1 -Antagonisten, die sogenannten Sartane wie Losartan, Irbesartan, Valsartan u. a. hemmen über

den AT_1 -Rezeptor die Wirkung von Angiotensin II vor allem auf die Gefäßkontraktion. Diese Therapieprinzipien sind heute aus der Behandlung des Bluthochdrucks nicht mehr wegzudenken.

⁶⁸ A, CH, D: Singulair

Kompendium der Pharmakologie

Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis

Beubler, E.

2018, XIV, 235 S. 11 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-662-54558-4