



!!!



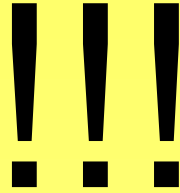
Nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren:

- ⊗ Ligandenaktivierte Ionenkanäle (Na^+ , K^+)
- ⊗ Pentamer aus den Untereinheiten $\alpha, \beta, \delta, \epsilon, \gamma$
- ⊗ Untereinheit besteht aus 4 Domänen
- ⊗ N_m – motorische Endplatte
- ⊗ N_n – vegetative Ganglien, ZNS

Muskarinerge Rezeptoren

Rezeptor	Lokalisation	Effekt	System
M₁	neuronal ZNS vegetat. Ggl.	Exzitation? Magensaftsekretion + Magen-Darm-Motilität +	PLC + Ca ²⁺ +
M₂	kardial Sinusknoten AV-Knoten Atrium präsynaptisch	Herzfrequenz - Überleitung - Kontraktionskraft - ACh-Freisetzung -	K ⁺ -Kanal + AC -, cAMP - Ca ²⁺ -Kanal -
M₃	exokrine Drüsen glatte Muskeln (Bronchien, Darm) Endothel	Sekretion + Kontraktion + Vasodilatation (EDRF)	PLC + Ca ²⁺ +

Oberdisse, Hackenthal, Kuschinsky, 1999



Muskarinerge Acetylcholin-Rezeptoren:

- ⊗ G-Protein gekoppelte Rezeptoren
- ⊗ 7 hydrophobe Domänen
- ⊗ 5 muskarinerge Rezeptoren (M_1 bis M_5)
- ⊗ M_1 – Neurone
- ⊗ M_2 – Herz, präsynaptisch
- ⊗ M_3 – glatte Muskulatur, Drüsen

Beeinflussung der cholinergen Übertragung

- Hemmung der Cholinaufnahme
- Hemmung der Cholinacetyltransferase
- Hemmung der Acetylcholin-Freisetzung
- **Blockade des Rezeptors**
- **Hemmung der Acetylcholinesterase**
- **Stimulation des Rezeptors**

Substanzgruppen

Direkte Parasympathomimetika

Substanzen, die wie Acetylcholin mit dem Rezeptor reagieren
(Glaukom)

Indirekte Parasympathomimetika

hemmen die Acetylcholinesterase und erhöhen die Konzentration von Acetylcholin am Rezeptor
(Myasthenia gravis)

Parasympatholytika

blockieren den Acetylcholinrezeptor (kompetitive Antagonisten) und heben die Wirkung auf bzw, schwächen sie ab
(Mydriasis)

Direkte Parasympathomimetika

Carbachol

- Carbaminsäure-Cholinester
- Langsame Inaktivierung durch Cholinesterasen
- Gabe p.o., i.m., s.c., nicht intravenös

Wirkung:

Stimulation muskarinerger Rezeptoren
auch geringe Wirkung auf nikotinerge Rezeptoren

Indikation:

Postoperative Darm- und Blasenatonie
Engwinkel-Glaukom

Kontraindikation:

Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Asthma bronchiale,
Ulcus ventriculi, Hyperthyreose

UAW:

Parasympathomimetisch
Bradykardie, Bronchokonstriktion, Übelkeit, Erbrechen,
Diarrhoe, Schweißausbruch, Sekretionssteigerung (Speichel,
Magensaft)

Direkte Parasympathomimetika

Pilocarpin

- Alkaloid aus *Pilocarpus penatifolius*, tertiäres Amin
- keine Inaktivierung durch Cholinesterasen
- Renale Ausscheidung
- Gabe p.o.

Wirkung:

Stimulation muskarinerger Rezeptoren

Indikation:

Engwinkel-Glaukom

Kontraindikation:

Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Asthma bronchiale,
Ulcus ventriculi, Hyperthyreose

UAW:

Parasympathomimetisch

Ausgeprägte sekretionssteigernde und kardiodepressive
Wirkung bei systemischer Anwendung

Deshalb nur lokale Anwendung am Auge zur
Glaukombehandlung.

Indirekte Parasympathomimetika

- verlängern durch Hemmung der Acetylcholinesterase die Wirkung von Acetylcholin.
- blockieren die spezifische Acetylcholinesterase und die Pseudocholinesterasen.

Reversible Inhibitoren:

- Nicht-veresternde Inhibitoren: Edrophonium, Tacrin
keine Substrate des Enzyms, bilden mit Enzym keinen Ester, verlassen es unverändert wieder
- Carbamylierenden Inhibitoren: Physostigmin, Neostigmin, Pyridostigmin, Carbofuran (Carbamat-Insektizid)
Enzym wird intermediär carbamyliert und regeneriert
Wirkdauer 1-4 Stunden

Irreversible Inhibitoren:

- Phosphorylierende Inhibitoren: Fluostigmin, Parathion (Insektizide, potentielle „Kampfstoffe“)
Enzym wird phosphoryliert, Bindung an Enzym so stabil, daß Cholinesterase-Aktivität sich weniger durch Regeneration als vielmehr durch Synthese von neuem Enzym erholt.

Indirekte Parasympathomimetika

Physostigmin (Eserin)

- aus Calabarbohnen, den Samen von *Physostigma venenosum* isoliert; Gottesurteilsbohne in Westafrika
- ZNS-gängige lipophile Substanz

Wirkung:

indirekt parasympathomimetisch

Indikation:

- lokale Anwendung bei Engwinkel-Glaukom
- Zentrales anticholinerges Syndrom bei Vergiftung mit: Atropin, trizyklischen Antidepressiva,...

Kontraindikation:

- Asthmatiker mit Sulfid-Überempfindlichkeit (Natriumsulfid als Hilfsstoff zugesetzt)
- Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit

UAW:

Parasympathomimetisch: Bradykardie, Bronchokonstriktion, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schweißausbruch, Sekretionssteigerung (Speichel, Magensaft)

Indirekte Parasympathomimetika

Neostigmin, Pyridostigmin, Distigmin

- Verbindungen mit quartärem Stickstoff: ionisierte hydrophile Substanzen
- schlechte Resorption
- nicht liquorgängig (bei Atropinvergiftung nicht indiziert)

Wirkung:

indirekt parasympathomimetisch

Indikation:

- (postoperative) Darm- und Blasenatonie, paralytischer Ileus (via M-Rezeptoren)
- Antagonisierung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien (via N_m -Rezeptoren)
- lokale Anwendung bei Engwinkel-Glaukom
- Myasthenia gravis

Kontraindikation:

Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Asthma bronchiale, Ulcus ventriculi, Hyperthyreose

UAW:

Parasympathomimetisch: Bradykardie, Bronchokonstriktion, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schweißausbruch, Sekretionssteigerung (Speichel, Magensaft)

Myasthenia gravis pseudoparalytica

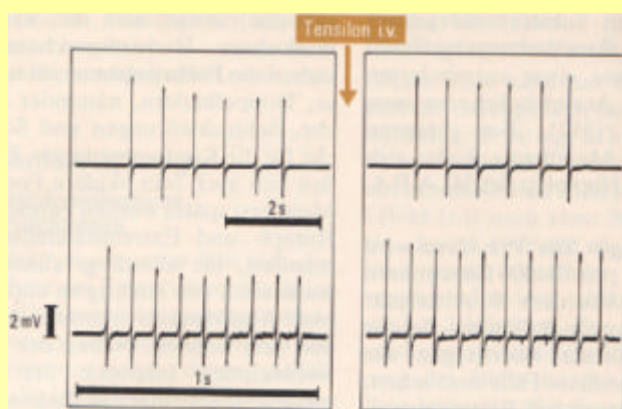
Leitsymptome:

- zunehmende Ermüdung einzelner Muskeln bei zunehmender Belastung derselben (häufig gegen Abend)
- Erholung innerhalb von Minuten bei Ruhe
- Befall von Muskeln, die nicht vom gleichen peripheren Nerven innerviert werden
- besonders häufiger Beginn mit Augenmuskel-, Gaumensegel- und Schlundmuskelparesen
- Sofortige Besserung oder gar Aufhebung der Paresen durch die Injektion eines Cholinesterasehemmers

Ursache:

Abnahme der postsynaptischen nikotineren ACh-Rezeptoren an der neuromuskulären Endplatte aufgrund einer Autoimmunreaktion

Sog. „Tensilontest“: i.v. Injektion von ca. 10 mg Edrophoniumchlorid (Tensilon) innerhalb von 15 s. Der Effekt tritt nach ca. 30 s ein, dauert aber nur ca. 3 min.



Eine vorher deutliche Ptose z.B. verschwindet fast schlagartig während 1-2 Minuten

Parasympatholytika

- hemmen kompetitiv die Effekte von Acetylcholin an muskarinergen Rezeptoren
- Die lipophilen tertiären Amine Atropin und Scopolamin werden schnell und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und sind liquorgängig.
- Die gering lipidlöslichen quartären Amine Butylscopolamin Ipratropiumbromid sind nicht liquorgängig und werden nach oraler Gabe nur zu 10-25% resorbiert.



Parasympatholytika

Atropin I

- Inhaltsstoff der Tollkirsche (*Atropa belladonna*) auch genannt: Schwindel-, Schlaf-, Teufelskirsche, Walker-, Wut-, Irr-, Wolfsbeere, Waldnachtschatten
- Tollkirsch- und Bilsenkrautextrakte – halluzinogen
- Bilsenkrautsamen zur Kräftigung alkoholärmeren Biers
- Mit Bilsenkraut tötete Hamlets Onkel Hamlets Vater:
„Da ich im Garten schlief,
Beschlich dein Oheim meine sichere Stunde
Mit Saft verfluchten Bilsenkrauts im Fläschchen,
Und träufelt´ in den Eingang meines Ohrs
Das schwärende Getränk.“
- Tertiäre Stickstoffverbindung (lipophil): fast vollständige Resorption
- ZNS-gängig → zentrale Symptomatik
- Wirkdauer (bis 1 mg): ca. 4 h bei oraler, subkutaner oder intravenöser Applikation
- Unveränderte renale Ausscheidung und hepatische Metabolisierung
- Eliminations-Halbwertszeit 7 bis 10 d
- Ungefähre Wirkdauer bei Anwendung am Auge 3 h



Parasympatholytika

Atropin II

Wirkung:

Kompetitiver Antagonismus an muskarinergen Rezeptoren, parasympatholytisch

Indikation:

- Bradykarde Herzrhythmusstörungen
- Prämedikation in der Anästhesie; durch Senkung des Vagotonus Schutz vor:
 - reflektorischer Bradykardie/Asystolie
 - reflektorischem Laryngospasmus
 - erhöhter Bronchial- und Speichelsekretion
- Alkylphosphat-Intoxikation
- Therapeutische Mydriasis (bei Iritis, Vermeidung von Verklebungen zw. Iris und Linse)
- Minderung vagaler Nebenwirkungen anderer Pharmaka

Kontraindikation:

Glaukom, Prostatahyperplasie, Stenosen im Magen-Darm-Trakt, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Hyperthyreose

UAW:

Mundtrockenheit, Tachykardie, Mydriasis, Akkomodationslähmung (Cave: Glaukomanfall), Hautrötung, Blasen- und Darmatonie, Zentrale Erregung (im Gegensatz zu Scopolamin), Hyperthermie, Halluzinationen, Koma

Parasympatholytika

Atropin-Vergiftung I

Ursache:

medikamentös:

- statt Nasentropfen, Atropinaugentropfen intranasal
- Dosissteigerung von Opiat-Atropin-Mischungen bei starken Schmerzen
- Überdosierung von Pharmaka, die nebenher auch Muskarinrezeptoren blockieren (trizyklische Antidepressiva, niederpotente Neuroleptika, Antiparkinsonmittel, Antihistaminika)

pflanzliche Vergiftung bei Kindern

Parasympatholytika

Atropin-Vergiftung II

Symptome:

- Mundtrockenheit, Trockenheit der Haut, leichte Bradykardie
- Durst, Tachykardie, Mydriasis, Blendungsgefühl, Lichtscheu
- Versiegen der Drüsensekretion erschwert Schlucken und Sprechen
- Akkomodationslähmung
- Darmatonie und Harnverhalt
- Ruhelosigkeit, Verwirrtheit, Lachlust, Weinkrämpfe, Halluzinationen
- Hyperthermie durch Hemmung der Schweißsekretion und Störung der zentralen Regulation; Haut ist heiß, trocken und rot.
- Somnolenz, Atemlähmung
- Deutliche Symptome schon nach 0.5 bis 1 mg Atropin
- Bei Erwachsenen Lebensgefahr ab ca. 100 mg
- Bei Kindern Lebensgefahr schon bei weniger als 10 mg

= Anticholinerges Syndrom:

feuerrot, glühend heiß, strohtrocken und total verrückt

Wirksamstes Antidot: Physostigmin 2 mg i.v.

Parasympatholytika

Scopolamin

- Gering in Tollkirsche und Stechapfel enthalten
- Wirkung/UAW ähnlich Atropin (Ausnahme: ZNS-Dämpfung)
- Tertiäre Stickstoffverbindung: Pharmakokinetik ähnlich Atropin, ZNS-gängig
- Zentrale Dämpfung schon in niedriger Dosierung
- Stärkere Sekretionshemmung, ausgeprägt antiemetisch
- Stärkere Wirksamkeit am Auge
- Geringere kardiale Wirkung
- Anwendung bevorzugt bei Kinetosen (Scopolamin TTS Membranpflaster)
- Eliminationshalbwertszeit 3 bis 7 Tage
- Ungefähre Wirkdauer bei Anwendung am Auge 2 bis 3 h

Parasympatholytika

Homatropin, Tropicamid

- Wirkung/UAW ähnlich Atropin
- Lokale Anwendung in der Ophthalmologie als Mydriatikum
- Ungefähre Wirkdauer bei Anwendung am Auge:
Homatropin 1 bis 3 Tage
Tropicamid einige Stunden

Parasympatholytika

Butylscopolamin

- Quartäre Stickstoffverbindung (hydrophil)
- Resorption 10 bis 25%
- nicht liquorgängig, keine zentralnervösen UAW
- Wirkung/UAW ähnlich Atropin
- Bevorzugte Wirkung an der glatten Muskulatur des Verdauungstraktes und der ableitenden Harnwege
- Eliminationshalbwertszeit bei systemischer Gabe (s.c., i.m., i.v., p.o., rec.) 5 h

Indikation:

Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege oder der Harnwege (Gabe rektal oder parenteral empfohlen, oral kaum effektiv)

Parasympatholytika

Ipratropiumbromid

- Quartäre Ammoniumverbindung
- Wirkung/UAW ähnlich Atropin
- Eliminationshalbwertszeit bei systemischer Gabe (per inhalationem, i.v., p.o.) 2 bis 4 h

Indikation:

- Obstruktive Atemwegserkrankung: inhalativ, geringere Wirkung als β_2 -Mimetika oder Theophyllin
- Bradykarde Herzrhythmusstörungen: oral oder parenteral, längere Wirkdauer als Atropin

Parasympatholytika

Pirenzepin

- Trizyklische Verbindung
- M₁-Rezeptor-Antagonist
- Wirkung/UAW ähnlich Atropin
- Bevorzugte anticholinerge Wirkung im Gastrointestinaltrakt
- Geringe zentralnervöse UAW
- Eliminationshalbwertszeit bei systemischer Gabe (i.m., i.v., p.o.) 10 bis 14 h

Indikation:

- Magen-Darm-Ulzera, Gastritis

Parasympatholytika

Biperiden, Metixen, Trihexyphenidyl

- Tertiäre Amine
- Muskarin-Rezeptor-Antagonisten
- Wirkung/UAW ähnlich Atropin

Indikation:

- Parkinson-Syndrom