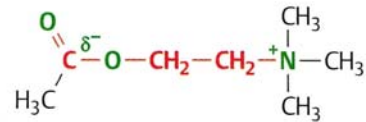


Parasympathikus

Aufbau: die Zellkörper liegen im Hirnstamm (Merke Hirnnerven 1 9 7 2) und im Sakralmark

Überträgerstoff: - **Acetylcholin** (=ACh)



Acetylcholin

- ACh entsteht aus Cholin und Acetyl-CoA durch eine Acetylierung die von der **Cholin-Acetyl-Transferase** katalysiert wird
- durch das Ammoniumion ist das Molekül hydrophil und somit NICHT Liquor-gängig

Aufgaben: das parasympathische NS reguliert Vorgänge die mit der Aufnahme, Resorption, Verdauung und Speicherung von Nahrung zusammenhängen

| | |
|---------------|--|
| Herz | HF ↓ RR ↓ Inotropie ↓ AV-Überleitung ↓ |
| Lunge | Bronchialkonstriktion erhöhte Sekretion |
| Auge | Miosis Nahakkomodation erweiterte Kammerwinkel |
| Gefäße | geringe Dilatation RR ↓ |
| GIT | Peristaltik ↑ Drüsentätigkeit ↑ |
| UGT | Detrusorkontraktion Sphinkterkontraktion |
| Schweißdrüsen | Sekretion ↑ |

ACh-Abbau: 1) **ACh-Esterase** (=AChE)

- setzt ACh in Acetyl und Cholin um ist hoch spezifisch
- setzt etwa 600.000 ACh in der Minute um
- besitzt 3 AS im aktiven Zentrum
 - o Aspartat → negativ geladen und ermöglicht somit dem positiv geladenen Ammoniumion des ACh die Andockung
 - o Histidin → stabilisiert das Serin
 - o Serin
- membranständig im synaptischen Spalt lokalisiert

2) Pseudocholinesterase

- kommt im Blut (Serum) und in der Leber vor
- sehr unspezifisch und setzt neben ACh auch andere Cholinester (z.B. Scinylcholin) durch Hydrolyse um

Rezeptoren:

Einteilung der Acetylcholin-Rezeptoren

| | Lokalisation | Reaktion auf Acetylcholin | Antagonist |
|---|---|---|---------------------------------------|
| Nicotin-Typ Ionenkanal-Protein für Na ⁺ und K ⁺ | | | |
| neuronal | z.B. vegetative Ganglien | Erregung | Trimetaphan |
| muskulär | motorische Endplatte | Depolarisation, fortgeleitetes Aktionspotential | d-Tubocurarin |
| Muscarin-Typ G-Protein-gekoppelter Rezeptor | | | |
| M ₁ (Phospholipase-C-Aktivierung) | Nervenzellen (enterochromaffinartige Zellen des Magens?) | Aktivierung | Atropin, spezifisch: Pirenzepin |
| M ₂ (K ⁺ -Kanal-Öffnung, Adenylatcyclase-Hemmung) | z. B. Herz | neg. chronotrop neg. dromotrop neg. inotrop (nur Atrium) | Atropin |
| M ₃ (Phospholipase-C-Aktivierung) | glatte Muskulatur, Drüsen | Tonuserhöhung Drüsensekretion-Steigerung | Atropin |

Spezifische Antagonisten an M₂- und M₃-Rezeptoren sind nicht genannt, weil sie bisher keine therapeutische Bedeutung erlangt haben. Atropin wirkt an allen drei Rezeptortypen. Die physiologische Bedeutung der Rezeptorsubtypen M₄ und M₅ ist Gegenstand der Forschung.

Muskarinischer Rezeptor (= m-cholinergere Rezeptor)

- lokalisiert an postganglionären parasymphatischen Neuronen
- G-Protein gekoppelter Rezeptor
- Unterteilung in M1, M2, M3 (M4 & 5 sind nicht aufgeklärt)
 - o M1 → Neuron
 - o M2 → Herz
 - o M3 → glatte Muskulatur & Drüsen

| Subtypen muskarinergere Rezeptoren | | | |
|---|---|--|---|
| | M 1 | M 2 | M 3 |
| Vorkommen | autonome Ganglien Magen ZNS | Herz | glatte Muskulatur vaskuläres Endothel sekretorische Drüsen |
| Funktion | PLC-Aktivierung zur Depolarisation oder Säuresekretion (PLC = Phospholipase C) | K ⁺ -Kanal-Aktivierung zur Verlangsamung von HF und Überleitung | PLC-Aktivierung mit Erhöhung zytosolischen Ca ²⁺ zur Konstriktion und Sekretion |
| Agonisten | Oxotremorin | | |
| Antagonisten | Atropin | Atropin | Atropin |

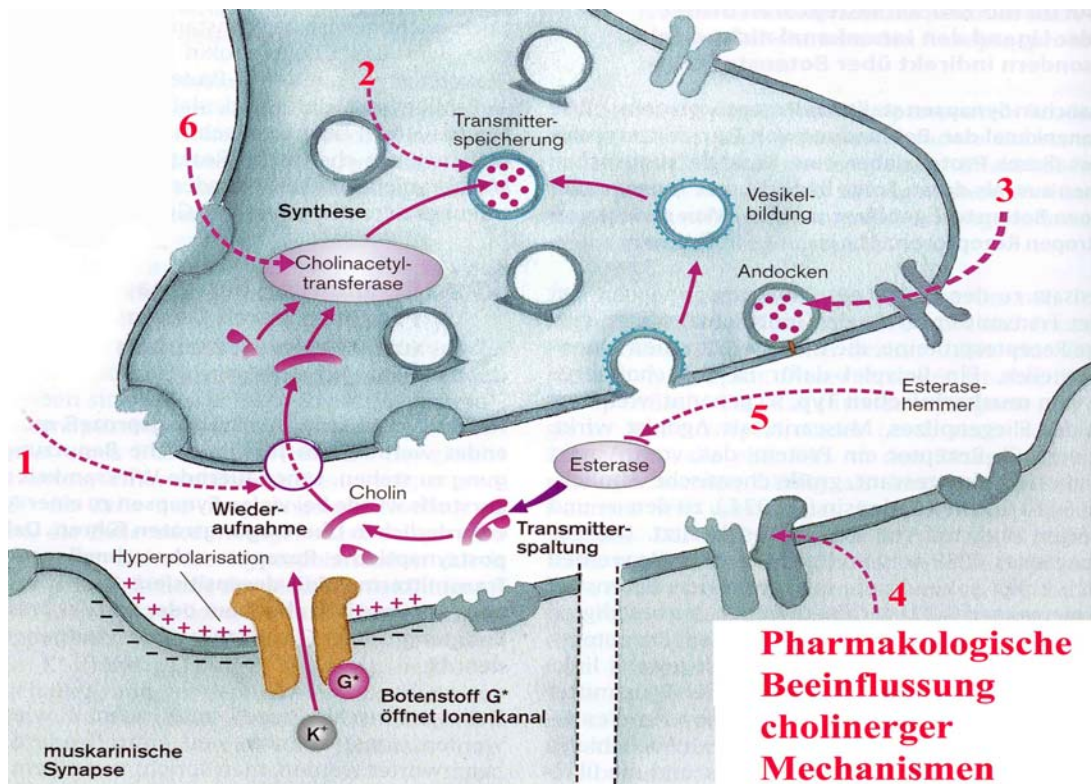
Nikotinischer Rezeptor (= n-cholinerges Rezeptor)

- lokalisiert an vegetativen Ganglien und neuromuskulären Endplatten
- inotroper Rezeptor → reagiert mit Permeabilitätsänderung für Ion
- besteht aus 5 Untereinheiten (UE) auf der alpha-UE liegt der ACh Rezeptor

| Subtypen muskarinischer Rezeptoren | | |
|------------------------------------|---|---|
| | <i>N_N</i> bzw. <i>N₁</i> - Rezeptor | <i>N_M</i> bzw. <i>N₂</i> - Rezeptor |
| Vorkommen | Autonome Ganglien Nebennierenmark ZNS | Skelettmuskulatur (neuromuskuläre Endplatte) |
| Funktion | Depolarisation zur Weiterleitung vegetativer Impulse | Depolarisation zur Kontraktion der Muskulatur |
| Agonisten | Tetramethylammonium | Phenyltrimethylammonium |
| Antagonisten | Ganglienblocker z.B. Hexamethoniumbromid | Muskelrelaxantien z.B. Tubocurarin |

Pharmakologische Beeinflussung cholinergischer Mechanismen

- Änderung von
- der aktiven Cholin-Aufnahme nach Spaltung von ACh (1)
 - der ACh – Speicherung (2)
 - der ACh – Freisetzung (3)
 - den ACh – Rezeptoren (4)
 - dem ACh – Abbau (5)
 - dem ACh - Aufbau (Transmittersynthese) (6)



DIREKTE PARASYMPATHOMIMETIKA = direkter Agonist
 m-Cholinozeptor-Agonist

→ Substanzen die sich direkt an die ACh-Rezeptoren anlagern und erregend wirken

Bsp.: Muskarin, **Pilocarpin**, Arecolin → natürliche Stoffe
Carbachol, Methochiolin, Betanecol → synthetische Stoffe

INDIREKTE PARASYMPATHOMIMETIKA = indirekter Agonist
 m- & n- Cholinozeptor-Agonisten

→ Substanzen, die die synaptische Konzentration des ACh (Überträgerstoffes) verlängern, indem sie die Cholinesterase hemmen.

Man unterteilt sie in reversible und irreversible Hemmstoffe.

- **reversible** AChE-Hemmer → Wirkdauer Stunden (Carbaminsäureester)
 Bsp.: **Distigmin, Physostigmin, Neostagmin, Pyridostigmin**

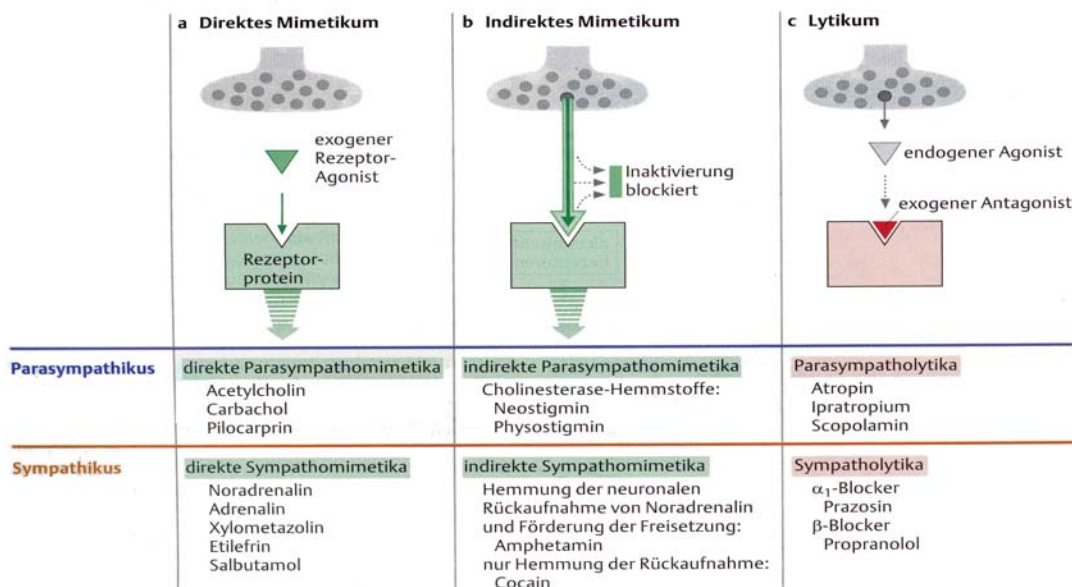
- **irreversible** AChE-Hemmer → Wirkdauer Tage (Alkylphosphate)
 Bsp.: Parathion(= **E605**), **Sarin, VX**,

PARASYMPATHOLYTHIKA = direkte Antagonisten
 m-Cholinozeptor-Antagonisten

→ sind spezifische Antagonisten am ACh-Rezeptor des Muscarin-Typ (= m-Cholinerge-Antagonisten). Sie blockieren die Bindungsstelle am muscarinischen Rezeptor und das ACh kann seine Wirkung nicht entfalten.

Bsp.: **Atropin, Scopolamin, Butylscopolamin, Pirenzipin, Ipratropium(-bromid)**

Parasympatholytisch = anticholinerg = vagolytisch = antagonistisch auf Sympathikus



Wirkprinzipien zur Beeinflussung der vegetativen Steuerung.

ANTIPARASYMPATHOTONIKA

→ Stoffe die die Biosynthese und Freisetzung von ACh hemmen

Bsp.: Botulinustoxin

1) DIREKTE PARASYMPATHOMIMETIKA

→ wirken direkt an m-Cholinergen Rezeptoren

Direkte Parasympathomimetika wirken auf m-Cholinerge-Rezeptoren der parasympathisch innervierten Erfolgsorgane agonistisch.

Carbachol = Doryl®

- Carbonsäure-Cholinester
- wird langsamer als ACh von den Cholinesterasen (AChE & Pseudocholinesterase) abgebaut
- nicht ZNS gängig

Wirkung: - wie ACh

Indikation: - Darm- und Blasenatonie

Pilocarpin = ?®

- Pflanzenalkaloid

Wirkung: - ausgeprägte sekretionssteigernde & kardiodepressive Wirkung bei systematischer Anwendung

Indikation: - Glaukombehandlung

Parasympathomimetika:

- Miosis & Nahakkommodation (= Linse wird dicker) → dadurch erleichterter Kammerwasserabfluss

Parasympatholytika

- Mydriasis & Akkomodationslähmung (= Linse wird dünner) → dadurch erschwerter Kammerwasserabfluss

Notizen:

2) INDIREKTE PARASYMPATHOMIMETIKA

→ wirken an n- und m-Cholinergen Rezeptoren

Indirekte Parasympathomimethika verlängern durch Hemmung der AChE die Wirkung von ACh, da diese nur verzögert oder gar nicht abgebaut werden kann

a) reversible Hemmstoffe

Physostigmin = Anticholinum®

- wird aus der Kallbarbohne gewonnen
- ist ein Carbamat mit tertiärem Stickstoff
- ist ZNS-gängig (da lipophil = fettliebend)

Wirkung: - indirekt parasympathomimetisch

Indikation: - zentrales anticholinerges Syndrom (=ZAS) bei Intoxikation mit

- Atropin
- tricyclischen Antidepressiva
- Neuroleptika
- Benzodiazepine
- Fliegenpilz

} sind die Auslöser für ZAS

- lokale Anwendung bei der Glaukomtherapie

Neostigmin & Distigmin = Prostigmin® & Ubretid®

- schlechte Resorption
- nicht ZNS-gängig (daher KEIN Antidot bei Atropin-Intox)

- Verbindung mit quaternärem Stickstoff

Wirkung: - indirekt parasympathomimetisch

Indikation: - wie Carbachol

- Behandlung der Myasthenia gravis
- Beendigung der Wirkung nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien

b) irreversible Hemmstoffe

Parathion = E605® → Pflanzenschutzmittel

- gehört zu der Gruppe der organischen Phosphorsäureester

Wirkung: - irreversible Hemmung der AChE

Therapie: - Intubation (100%ige O₂-Gabe)

- Atropin hohe Dosis zur Blockade der Muskarin-Rezeptoren
- Enzymreaktivatoren, die die AChE durch Dephosphorylierung reaktivieren

DIREKT gelingt nur bei nicht gealtertem phosphorylierten Enzym

Sarin & VX → Nervengifte
- minimale Letaldosis
- schnelle Alterung

Wirkung: s.o.

Therapie: s.o.

Carbamate → Insektizide

s.o.

Regeneration der Acetylcholin-Esterase durch Oxime mit einem sehr kleinem Zeitfenster, das die AChE nach der Phosphorylierung sehr schnell altert und die Oxime nur nicht gealterte AChE dephosphorylieren kann.

Notizen:

3) PARASYMPATHOLYTHIKA → m-Cholinerge-Antagonisten

Parasympatholytika (=Anticholinergika) hemmen kompetitiv die Effekte von ACh an m-Colinergen Neuronen (postganglionär)

Atropin = Atropinsulfat®

- Inhaltsstoff der Pflanze Atropa belladonna
- tertiäre Stickstoffverbindung → ZNS-gängig
- teils unveränderte renale Elimination oder hepatische Metabolisierung

Wirkung: kompetitiver Antagonist an m-Rezeptor → parasympatholytisch
Wirkdauer (bis 1mg) ca. 4h

Wirkung ist dosisabhängig !!!

DOSIS

| | |
|--------|---|
| 0,5 mg | HF ↓ (über M1) |
| 1,0 mg | Mundtrockenheit (über M3) HF ↑ (über M2) AV-Überleitung ↑ (über M2) |
| 5,0 mg | Sprachstörung (ZNS) Miktionsstörung (M3) GIT - Peristaltik ↑(M3) |
| <10mg | Halluzination Koma Tod |

Nebenwirkungen:

- zentrale Erregung
- Mydriasis (CAVE: Auslösung eines Glaukomanfalls)
- Mundtrockenheit
- Hyperthermie
- Hautrötung
- Miktionsbeschwerden
- Verdauungsstörungen

Indikation:

- bradykarde Herzrhythmusstörungen
- Prämedikation durch Senkung des Vagus-Tonus
- Alkylphosphat-Intoxikation (z.B. E 605)
- Mydriasis
- Minderung vagaler Nebenwirkungen

Scopolamin = Boro-Scopol®

- Inhaltsstoff des Stechapfels
- tertiäre Stickstoffverbindung → ZNS-gängig

Wirkung: - zentrale Dämpfung (schon in niedrigen Dosen)
 - starke Sekretionshemmung
 - starke Wirksamkeit am Auge
 - ansonsten siehe Atropin
 → geringere kardiale Wirkung

Nebenwirkungen: - siehe Atropin
 - Sedierung
 - Halluzinationen

Indikation: Anwendung bevorzugt bei Kinetosen = Reise- & Seekrankheit
 (als Pflaster über die Haut)

Prenzipin = Gastrozepin®

- tricyclische Verbindung
- hauptsächlich M1-Rezeptor-Antagonist

Wirkung: - bevorzugt anticholinerge Wirkung im GIT

Nebenwirkung: - HF↑↓
 - AV-Überleitung↑
 - Bronchialdilatation
 - Mydriasis
 - ZNS Erregung & Hemmung
 - Hemmung von EPSP's an autonomen Ganglien

Indikation: - Magen-Darm-Ulzera
 - Gastritis

Buthylscopolamin = Buscopan®

- quartiäres Amin
- kein Durchtritt durch Blut-Hirn-Schranke

Wirkung: - an glatter Muskulatur des GIT und der UGT

Indikation: - Spasmen der glatten Muskulatur

Notizen:

Sonstiges

(wahrscheinlich auch nicht wirklich wichtig aber trotzdem erwähnt):

1) AChE-Inhibitoren

AChE-Inhibitoren

| nicht veresternde | carbamylierende | phosphorylierende |
|------------------------------------|--|--------------------------|
| → irreversibel | → gering reversibel | → irreversibel |
| Tacrin Donezepil Edrophonium | Physostigmin Neostigmin Pyridostigmin Rivastigmin | Kampfstoffe Pestizide |

2) Regeneration der AChE

- mit Substanzen vom Oximtyp gelingt es, schon vergiftete AChE wieder zu reaktivieren, allerdings nicht die unspezifische Pseudoesterase im Serum
- das Ausmaß der Reaktivierung hängt davon ab wie lange der Hemmstoff und Cholinesterasen in Kontakt gestanden haben.
- die Reaktivatoren lagern sich zuerst mit dem positive geladenen Stickstoff an das anionische Zentrum der Esterase an. Die Seitenkette des Oxims gelangt so in die unmittelbare Umgebung des phosphorylierten esteratischen Zentrums.
- danach erfolgt eine Umphosphorylierung auf das Oxim und die Freigabe der Esterase

CAVE: die Reaktivatoren müssen schnellstmöglich zugeführt werden, da sie nur nicht gealterte Phospho-Esterase-Komplexe reaktivieren können

Notizen: