

Pharmakologie und Toxikologie I Summary

Georg Bailer, bailerg@student.ethz.ch

Autumn Semester HS21

Contents

1 Pharmakodynamik	4
1.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	4
1.2 Rezeptor-Arzneistoff Interaktion	6
2 Pharmakokinetik	8
2.1 Absorption	8
2.2 Distribution	9
2.3 Metabolismus	10
2.4 Elimination	11
3 (Nor)adrenerge Systeme	12
3.1 Synthese und Freisetzung Noradrenalin	12
3.2 Rezeptoraktivierung	12
3.3 Beendigung der Transmitterwirkung	13
3.4 Wirkung von Adrenozeptoren	14
3.5 Adrenozeptor-Liganden	15
3.5.1 Direkte Sympathomimetika (Adrenozeptor-Agonisten)	15
3.5.2 Indirekte Sympathomimetika	15
3.6 Adrenozeptor-Antagonisten	16
4 Cholinerge Systeme	17
4.1 Rezeptoren	17
4.2 Synthese und Freisetzung von Acetylcholin	17
4.3 Freisetzung von Acetylcholin	18
4.4 Cholinerge Erregungsübertragung	18
4.5 Beendigung der Transmitterfreisetzung und -wirkung	18
4.6 Verteilung von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren	19
4.7 Direkte Parasympathomimetika	19
4.8 Acetylcholinesterase-Inhibitoren	20
4.9 Parasympatholytika	20
4.10 Muskelrelaxantien	21
5 Histaminerges System	22
6 Serotonerges System	23
6.1 Synaptische Übertragung durch Serotonin	23
6.2 Wirkstoffe	24

7 GABAerges System	25
7.1 Benzodiazepine	26
7.2 Z-Hypnotika	27
7.3 Schlafstörung	27
8 Antikonvulsiva	29
8.1 Antiepileptische Wirkprinzipien	29
8.2 Schwangerschaft	30
9 Antidepressiva und Antipsychotika	31
9.1 Pharmakotherapie	31
9.1.1 Depressive Erkrankungen	31
9.1.2 Schizophrenie	34
9.1.3 Manisch und bipolar affektive Störungen	35
10 Morbus Parkinson	37
10.1 Synaptische Übertragung durch Dopamin	37
10.2 Antiparkinsonmittel	37
11 Lokalanästhetika	39

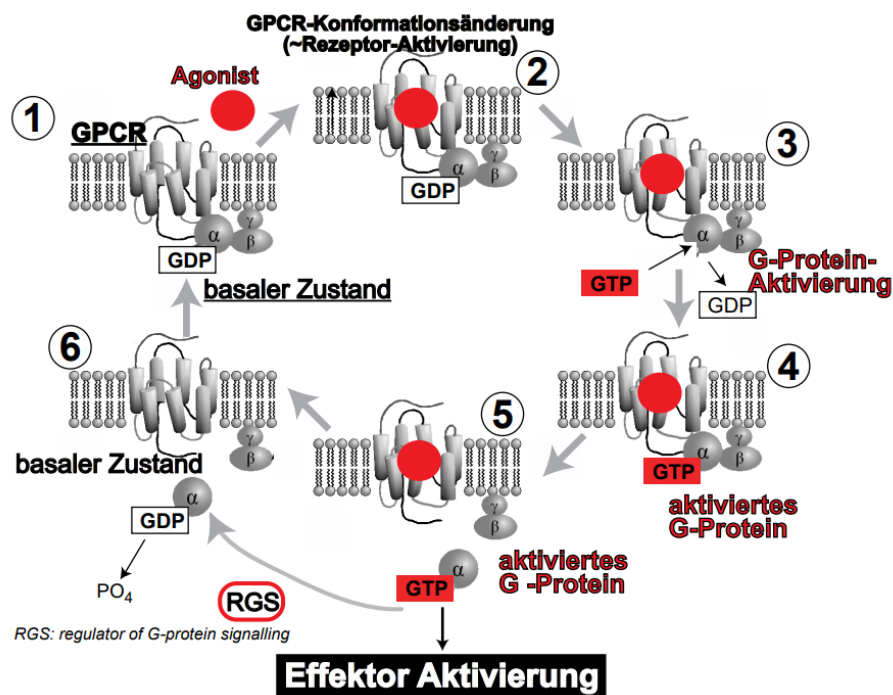
1 Pharmakodynamik

Pharmakodynamik beschäftigt sich mit der Fragestellung: "Was macht der Arzneistoff mit dem Körper?". Arzneistoffe binden an Zielstrukturen und Zielproteine die man "Drug Targets" nennt. Mit einem Anteil von 52% sind die meisten Drug Targets Rezeptoren. Andere Zielstrukturen sind Hormone, Nukleinsäuren, Enzyme oder Ionenkanäle. Wichtige Rezeptorklassen sind: G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, Ionenkanal-Rezeptoren, Enzym-gekoppelte Rezeptoren, nukleäre Rezeptoren.

1.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Die **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (GPCR) sind die wichtigste Klasse von Rezeptoren (Zielproteine von ca. 30-40% aller Medikamente). Mit 826 Mitgliedern sind sie die drittgrösste Genfamilie und machen 3% aller Gene aus. Sie übertragen ein Signal vom extrazellulären Kompartiment in das intrazelluläre Kompartiment. GPCR bestehen aus 7 Membran-spannenden Domänen und einer Bindungsstelle für den Liganden auf der extrazellulären Seite. Auf der intrazellulären Seite besitzen sie eine Bindungsstelle für ein G-Protein (Guanin-Nukleotid-bindendes Protein).

Die **G-Proteine** sind heterotrimere welche aus *alpha*, *beta* und *gamma*-Untereinheiten aufgebaut sind. Es gibt 21 *alpha*-, 6 *beta*- und 12 *gamma*-Untereinheiten.



Die verschiedenen Untereinheiten des G-Proteins haben unterschiedliche Effekte. Die *alpha*-Untereinheit wird durch die Bindung von GTP aktiviert und hat folgende Funktionen:

- G_{α_s} = Aktivieren der Adenylylzyklase
- G_{α_i} = Hemmen der Adenylylzyklase
- G_{α_q} = Aktivieren der Phospholipase C

Die *beta* und *gamma*-Untereinheiten bleiben zusammen und haben als $G_{\beta\gamma}$ folgende Funktionen:

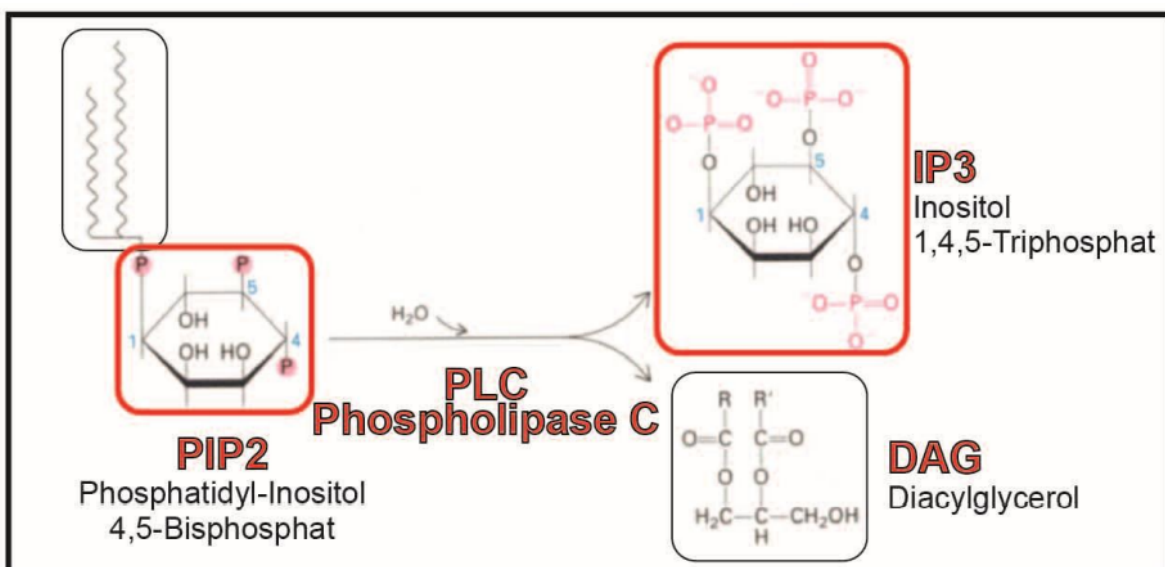
- Aktivieren von ^+K -Kanälen
- Hemmen von ^{2+}Ca -Kanälen
- Aktivieren von Phospholipase C

Diese Aktivierung/Deaktivierung von Ionenkanälen durch die $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit ist relevant für die Inhibition der synaptischen Transmission und ist eine Eigenschaft von Gi-Proteinen. Sie inhibieren dabei die präsynaptischen ^{2+}Ca -Kanäle was zu einer verminderten Neurotransmitter Freisetzung (und somit zu inhibierter Signalübertragung) führt. Der zweite Weg ist das Aktivieren von postsynaptischen ^+K -Kanälen was zu einer Hyperpolarisation führt.

Ein Beispiel für einen Effekt, welcher durch eine G_{α_s} -Untereinheit ausgelöst wird, ist das Erhöhen der Herzfrequenz (positiv chronotrop) und der Kontraktilität. Dabei wird der β -Adrenozeptor durch Adrenalin stimuliert und das G-Protein wird durch den Austausch von GDP mit GTP aktiviert. Durch die Eigenschaften des G_{α_s} -GTP Komplexes wird die Adenylzyklase aktiviert. Dadurch wird die Konzentration an cAMP erhöht. Der weitere Verlauf ist: PKA-Aktivierung \rightarrow Ca^{2+} -Kanal Öffnung und das Erhöhen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration \rightarrow Erhöhen der Frequenz/Kontraktilität via ATP und Troponin C.

Der Gegenspieler dazu ist der M2-Muskarin-Rezeptor, welcher eine extrazelluläre Bindungsstelle für Acetylcholin besitzt. Intrazellulär hat der Rezeptor eine Bindungsstelle für ein G-Protein, welches aus einer G_{α_i} -Untereinheit besteht. Diese Einheit wird analog zur G_{α_s} -Untereinheit durch den Austausch von GDP zu GTP aktiviert. Im Unterschied dazu wird aber die Adenylzyklase gehemmt, was der intrazellulären cAMP Erhöhung entgegenwirkt. Der resultierende Effekt ist die Senkung der Herzfrequenz (negativ chronotrop).

GPCR welche eine intrazelluläre Bindungsstelle für G-Proteine mit einer G_{α_q} -Untereinheit besitzen können die Phospholipase C (PLC) auf zwei Wege aktivieren. Zum einen mittels der G_{α_q} -Untereinheit und zum anderen mit der $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit.

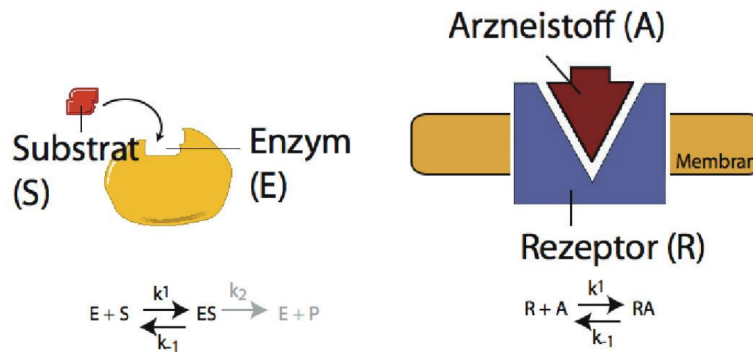


Beispiel Vasokonstriktion: Es gibt zwei Übertragungswege welche am Ende zu einer Vasokonstriktion führen. Zentral sind dabei die bisher eingeführten GPCR-Rezeptoren mit $G_{\alpha q}$ -Untereinheiten und $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheiten

- Aktivierung von $\alpha 1$ -Adrenozeptoren oder Angiotensin II AT1 Rezeptoren durch Adrenalin oder Noradrenalin. Aktivieren der PLC durch die $G_{\alpha q}$ -Untereinheit, welche die Umwandlung von PIP2 zu IP3 katalysiert. Das löst eine Signalübertragung via Ca^{2+} und MLCK aus. Diese führt dann zu einer Vasokonstriktion.
- Aktivierung von $\alpha 2$ -Adrenozeptoren durch Adrenalin. Aktivieren der PLC durch die $G_{\beta\gamma}$ -Untereinheit, welche die Umwandlung von PIP2 zu IP3 katalysiert. Der Rest der Signalübertragung ist analog zum ersten Übertragungsweg.

1.2 Rezeptor-Arzneistoff Interaktion

Die Interaktion zwischen Rezeptor und Arzneistoff verhält sich nicht gleich wie die Interaktion zwischen Enzym und Substrat:



Während Enzym-Substrat-Reaktionen durch Michaelis-Menten-Kinetik beschrieben werden können gilt für Arzneistoff-Rezeptor-Interaktion das Massenwirkungsgesetz mit den Definitionen

$$\text{Affinität} = \frac{k_1}{k_{-1}} \quad (1)$$

und

$$K_D = \frac{k_{-1}}{k_1} \quad (2)$$

Das führt zur Feststellung, dass die Affinität grösser ist, wenn K_D kleiner ist. Weiter kommt man durch mehrere Umformungen zu

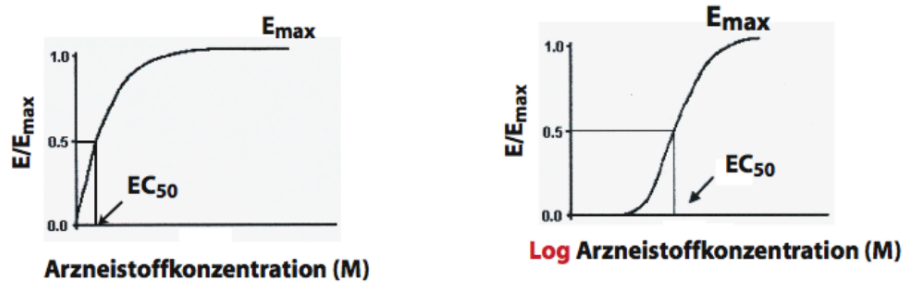
$$\frac{[RA]}{[R_{max}]} = \frac{[A]}{K_D + [A]} \quad (3)$$

Das Verhältnis von $[RA]$ zu $[R_{max}]$ beschreibt, wie viele von den maximal verfügbaren Rezeptoren durch den Arzneistoff besetzt sind. Es ist immer zwischen 0 und 1, wobei der Wert 1 der vollen Besetzung des Rezeptors entspricht. Wenn die Arzneistoff-Konzentration $[A]$ dem Wert K_D entspricht sind 50% der Rezeptoren belegt.

Analog zum Konzept der Rezeptorbesetzung gibt es den physiologischen Effekt E . Dabei wird beschrieben, wie hoch die Arzneistoff-Konzentration sein muss um einen gewissen, quantifizierbaren Effekt zu beobachten. Er wird beschrieben durch

$$\frac{[E]}{[E_{max}]} = e \times \frac{[RA]}{[R_{max}]} = e \times \frac{[A]}{K_D + [A]} \quad (4)$$

Dieser Effekt führt zur Dosis-Wirkungs-Kurve mit den Parametern E_{max} und ED_{50} . Die logarithmische Darstellung der Dosis-Wirkungs-Kurve hat eine sigmoidale Form.

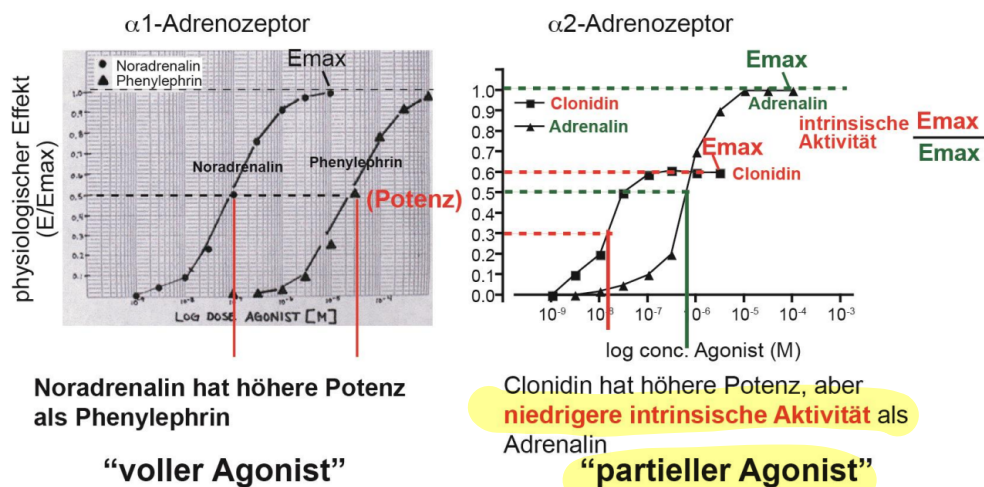


Verschiedene Arzneistoffe, welche als Agonisten wirken, unterscheiden sich in **Potenz** und **intrinsischer Aktivität**. Die Potenz beschreibt dabei, wie hoch die Arzneistoff-Konzentration sein muss, um einen bestimmten physiologischen Effekt zu erzielen. Bei einem Arzneistoff mit einer höheren Potenz ist für den gleichen Effekt eine tiefere Konzentration nötig. Die intrinsische Aktivität bezeichnet folgendes Verhältnis:

$$\text{Intrinsische Aktivität} = \frac{E_{max} \text{ von Arzneistoff}}{E_{max} \text{ von physiologischem Ligand}} \quad (5)$$

Bei einer intrinsischen Aktivität von weniger als 1 ist der maximale Effekt, welcher ein Arzneistoff bei einer beliebigen Konzentration erreichen kann, immer kleiner als der maximale Effekt des physiologischen Liganden. Die beiden Parameter Potenz und intrinsische Aktivität sind nicht abhängig voneinander. Ein Arzneistoff kann also bei einer tieferen Konzentration einen größeren Effekt auslösen als der physiologische Ligand (= höhere Potenz), welcher aber bei höheren Konzentrationen nicht mehr gesteigert wird. Dabei unterscheidet man zwischen:

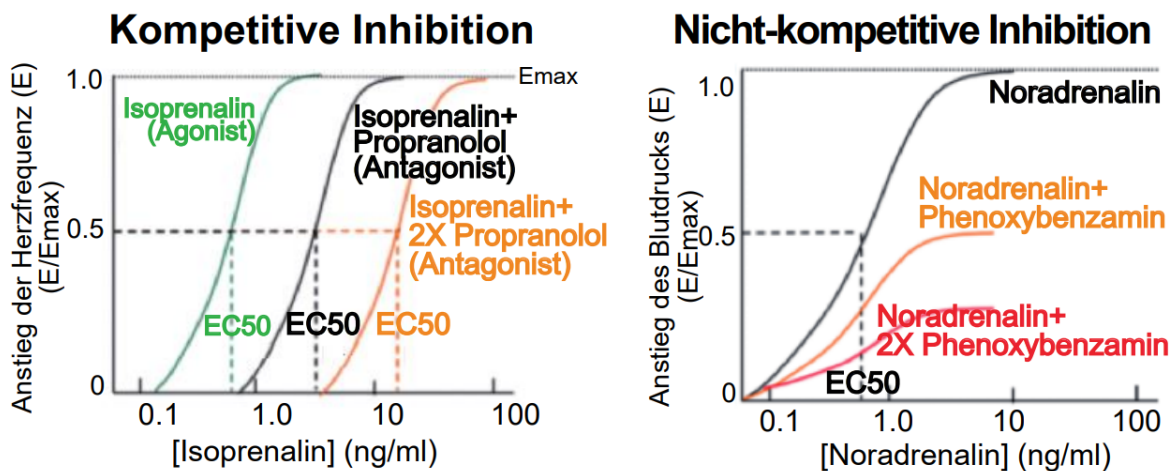
- **Voller Agonist** - Hat den gleichen E_{max} wie der physiologische Ligand.
- **Partieller Agonist** - Hat einen tieferen E_{max} wie der physiologische Ligand.



Die Kurven des Effekts und der Rezeptorbelegung sind nicht deckungsgleich. Der EC_{50} -Wert ist also generell kleiner als der K_D -Wert. Das hat den biologischen Nutzen, dass es immer ein **Rezeptorreseve** gibt.

Antagonisten inhibieren einen physiologischen Effekt. Analog zum EC_{50} -Wert gibt es den IC_{50} -Wert, welcher die Arzneistoff-Konzentration beschreibt, bei dem noch 50% der Effekts erreicht wird. Basierend auf dem Wirkprinzip unterscheidet man:

- **Kompetitive Inhibitoren** welche reversibel an den gleichen Rezeptor binden wie der physiologische Ligand. Die Dosis-Wirkungs-Kurve ist dabei nach **rechts** verschoben. Es ist somit eine höhere Konzentration des physiologischen Liganden nötig um den gleichen Effekt zu erzielen.
- **Nicht-kompetitive Inhibitoren** binden irreversibel an den Rezeptor. Mit jeder Bindung wird somit der Anteil an verfügbaren Rezeptoren reduziert. Der EC_{50} -Wert bleibt konstant aber die maximale Wirkung, welche erzielt werden kann, ist reduziert.



2 Pharmakokinetik

Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Fragestellung: "Was macht der Körper mit dem Arzneistoff?". Die Pharmakokinetik besteht dabei aus 4 Teilgebieten.

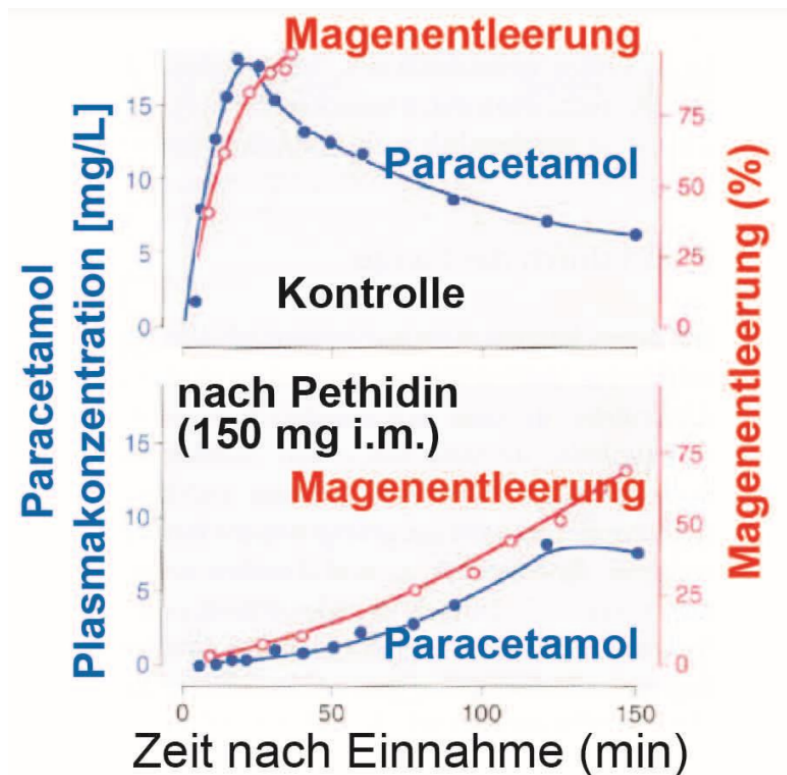
- A = Absorption
- D = Distribution
- M = Metabolismus
- E = Elimination

2.1 Absorption

Die Absorption beschreibt, wie ein Arzneistoff in den Organismus gelangt. Es gibt dabei: parenterale Applikation und Absorption über GI-Trakt / Lunge / Schleimhäute / Haut. Im GI-Trakt ist der Dünndarm mit einer Fläche von 100 - 200 m^2 der wichtigste Teil.

Die **enterale Resorption** ist die Aufnahme eines Arzneistoffs durch den GI-Trakt. Die Resorption wird durch viele Faktoren bestimmt. Beispiele sind: Substanzeigenschaften (Liphophilie, Wasserlöslichkeit, pKa), Galenik (Zerfall, Löslichkeit), Anatomie/Physiologie (Oberfläche, Magenentleerungszeit, Durchblutung) und Faktoren wie Nahrungsaufnahme oder andere Pharmaka.

Ein Beispiel für ein Arzneistoff dessen Resorption stark durch die Magenentleerungszeit bestimmt wird ist Paracetamol.



Die Magenentleerung wird verlangsamt durch: fettreiche Kost, Übergewicht, Migräne, Herzinfarkt, Wehen, Schmerzen und Stoffe wie Opiate / trizyklische Antidepressiva / Aluminiumhydroxid.

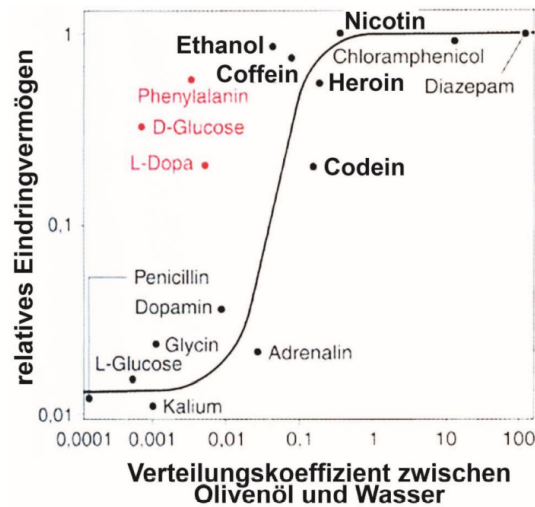
2.2 Distribution

Der Verteilungsraum kann sich zwischen verschiedenen Arzneistoffen stark unterscheiden. Die Eigenschaften des Arzneistoffes bestimmt in welchen Verteilungsräumen sich der Stoff verteilen kann. Durch das Messen der Konzentration im Plasma wird ein "apparentes Verteilungsvolumen" definiert. Es ist eine theoretische Grösse und macht eine Aussage darüber, wie viel Volumen nötig wäre, um den Stoff im Körper zu verteilen, wenn die Konzentration in allen Verteilungsräumen so gross wäre wie im Plasma. Je fettlöslicher desto grösser ist das Verteilungsvolumen. Das Verteilungsvolumen V (angegeben in L/kg) berechnet sich als Quotient aus der applizierten Masse M und der Plasmakonzentration c . Es ist genormt auf das Körpergewicht.

$$V = \frac{M}{c} \quad (6)$$

Nicht alle Kompartimente des Körpers sind gleich zugänglich, es unterscheiden sich periphere Blutkapillare von zerebralen Blutkapillaren (Blut-Hirn-Schranke). Die Blut-Hirn-Schranke ist

durchgängig für Aminosäuren, Glucose und fettlösliche Substanzen. Je nach Verteilungskoeffizient (Öl-Wasser) kann man das Eindringvermögen abschätzen.



Es gibt auch Stoffe welche ein höheres Eindringvermögen haben als der Verteilungskoeffizient vermuten lassen würde (z.B. Phenylalanin, L-Dopa, D-Glucose). Bei diesen Stoffen kann man davon ausgehen, dass sie via Transporter die Blut-Hirn-Schranke passieren können.

2.3 Metabolismus

Der Metabolismus wird unterteilt in zwei Stufen: Phase I und Phase II. In der Phase I werden Stoffe durch Enzyme oxidiert (Cytochrom-P450 oder Nicht-Cytochrom-P450-Enzyme), reduziert (NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase) oder hydrolysiert (Esterasen, Epoxidhydrolasen) was zu einer Funktionalisierung führt. In der Phase II werden die funktionalisierten Moleküle durch Glucuronyl-, Sulfo-, Methyl-, N-Acetyl-, oder Glutathion-S-Transferasen konjugiert.

Die grösste Familie von Phase I Enzymen sind die **Cytochrom P450-Enzyme** mit 57 funktionellen Genen. Dabei ist das CYP3A4 das wichtigste Enzym, welches ca 50% aller Arzneistoffe metabolisiert. Dieser Metabolismus ist auch ein häufiger Grund für Arzneimittelinteraktionen. Wichtige Substrate welche mit CYP3A4 Wechselwirken sind:

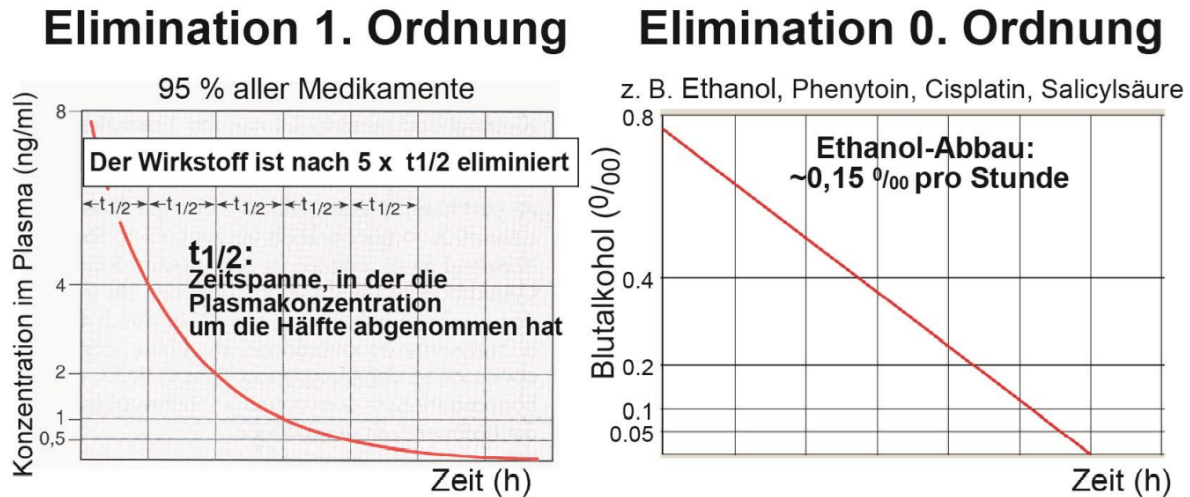
- Inhibitoren: Makrolidantibiotika (Erythromycin), Narangin (Grapefruit), Azolantimykotika (Fluconazol)
- Induktoren: Johanniskraut, Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin
- Substrate: Phenprocoumon, Ciclosporin, Statine, Estradiol, Hydrocortison

Auch der Phänotyp des CYP2D6-Enzyms kann den Metabolismus und damit die Wirkung von Arzneistoffen stark verändern. Während bei einem ultra-schnellen Metabolismus Codein so wirkt wie Morphin hat es bei einem schwachen Metabolismus kaum analgetische Wirkung.

Weitere Aspekte, welche dem Metabolismus angerechnet werden, sind der First-Pass-Effekt. Er beschreibt den Anteil an Arzneistoff der nach Aufnahme und Metabolismus in der Leber für den Körper verfügbar ist. Je nach Arzneistoff kann der First-Pass-Effekt auch gesättigt werden. In diesem Fall führt eine Dosiserhöhung zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit.

2.4 Elimination

Die Elimination besteht aus hepatischem Metabolismus und der renalen und bilären Exkretion.



Normalerweise stellt sich nach 5 Halbwertszeiten ein Gleichgewicht ein. Das ist relevant für Dosierungsschemata und Dosisänderungen.

Die **Clearance** CL ist das Volumen pro Zeiteinheit welches von einer Substanz geklärt wird. Bei Kinetik 1. Ordnung gilt:

$$CL = \frac{dM}{dt \times c} \quad (7)$$

Man spricht von Bioäquivalenz wenn die Parameter AUC , c_{max} und t_{max} Übereinstimmen. Diese Parameter werden für die Zulassung von Generika überprüft.

3 (Nor)adrenerge Systeme

Das (Nor)adrenerge System wirkt mittels Adrenalin und Noradrenalin als Liganden. Sie steuern dabei den Sympathikus als Teil des autonomen Nervensystems an. Die Wirkungen, welche ausgelöst werden nennt man "Fight or Flight" und bestehen aus:

- Pupille zieht sich zusammen
- Speichelfluss wird gesenkt
- Herz:
 - Erhöhte Herzfrequenz
 - Erhöhte Leitungsgeschwindigkeit
 - Erhöhte Kontraktionskraft
- Bronchien weiten sich
- Inhibieren von Verdauung
- Erhöhte Glykogenolyse
- Ausschüttung von mehr Adrenalin / Noradrenalin

Der erste Neurotransmitter (präganglionär) ist wie beim Parasympathikus das Acetylcholin (ACh). Der zweite Neurotransmitter (postganglionär) ist das Noradrenalin. Beide Stoffe werden im Nebennierenmark produziert und werden von dort ins Blut freigesetzt. Es wird unterschieden zwischen adrenergen Neuronen (Adrenalin als Ligand, nur im ZNS) und noradrenergen Neuronen (Noradrenalin als Ligand, in ZNS und die meisten postganglionär-sympathischen Neuronen).

Je nach Situation gibt es eine unterschiedliche Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin. Starke Ausschüttung wird dabei von körperlicher Aktivität, Hypoglykämie oder durch einen hämorrhagischen Schock ausgelöst.

3.1 Synthese und Freisetzung Noradrenalin

Die Synthese beginnt mit dem Import von Tyrosin in ein postsynaptisches Neuron. Der weitere Ablauf ist:

1. Tyrosinhydroxylase: Tyrosin \rightarrow DOPA
2. DOPA-Decarboxylase: DOPA \rightarrow Dopamin
3. Dopamin β -hydroxylase: Dopamin \rightarrow Noradrenalin

Das Noradrenalin ist in Vesikeln gespeichert. Durch die Depolarisation des postganglionären Neurons wird ein Ca^{2+} -Kanal aktiviert und die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration wird erhöht. Das führt zu einer Fusion der Noradrenalin-Vesikel mit der Plasmamembran und der Noradrenalin-Freisetzung.

3.2 Rezeptoraktivierung

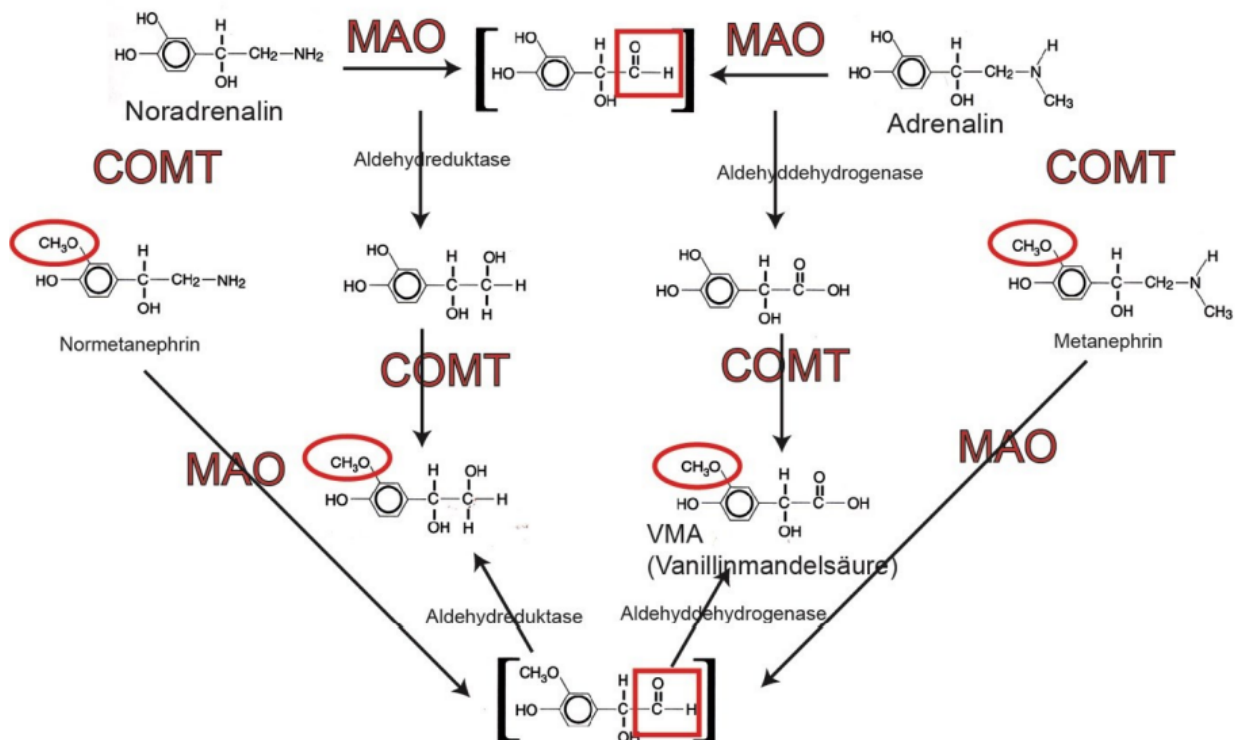
Es werden zwischen drei Arten von G-Protein gekoppelten Rezeptoren unterschieden: α_1 (A/B/D)-, α_2 (A/B/C)- und β (1/2/3)-Adrenozeptoren welche alle Rezeptortypen können postsynaptisch vorhanden sein. Zusätzlich gibt es präsynaptisch noch Rezeptoren vom α_2 -Adrenozeptor-Typ.

- **alpha1** - GPCR mit $G_{\alpha q}$ -Untereinheit, Aktivierung löst via PLC und IP3 eine Ca^{2+} Ausschüttung aus. Das freigesetzte Ca^{2+} führt via Calmodulin und Calmodulin-abhängige Kinase zu einer zellulären Antwort.
- **alpha2** - GPCR mit $G_{\alpha i}$ -Untereinheit, führt zu einer Hemmung von cAMP-Signalwegen und der Hyperpolarisation der postsynaptischen Zelle. Präsynaptisch führt die Aktivierung von alpha2-Adrenozeptor zu einer verminderten Neurotransmitter-Freisetzung. Sie haben vor allem einen inhibitorischen Effekt.
- **beta** - GPCR mit $G_{\alpha s}$ -Untereinheit, Aktivierung führt zu einer Umwandlung von ATP zu cAMP durch die Adenylzyklase. Das cAMP aktiviert cAMP-abhängige Kinasen (Proteinkinase A) was zu einer zellulären Antwort führt.

3.3 Beendigung der Transmitterwirkung

Um die Transmitterwirkung zu beenden muss der Neurotransmitter aus dem synaptischen Spalt entfernt werden. Der grösste Teil (90%) wird dabei durch Noradrenalin-Transporter zurück in das präsynaptische/postganglionäre Neuron aufgenommen. Der Rest wird extraneuronal aufgenommen oder diffundiert aus dem synaptischen Spalt.

Der Abbau von Adrenalin/Noradrenalin erfolgt durch Desaminierung mittels der Monoaminoxidase-A (kann durch Moclobemid gehemmt werden). In einem zweiten Schritt wird durch die Catecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT, kann durch Entacapon gehemmt werden) eine -OH Gruppe methyliert, was dann zur finalen Vanillinmandelsäure führt. Der erste Schritt findet vor allem im präsynaptischen Neuron und der zweite Schritt vor allem im postsynaptischen Neuron und in Leber/Niere statt.



3.4 Wirkung von Adrenozeptoren

	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$ (3)
Blutgefäße	Konstriktion	Konstriktion	--	Dilatation
Herz Frequenz Kontraktionskraft Leitungsgeschwindigkeit	-- Zunahme	-- --	Zunahme Zunahme Zunahme	Zunahme Zunahme Zunahme
Atemwege Bronchien Blutgefäße d. ob. Atemwege	-- Konstriktion	-- Konstriktion	-- --	Relaxation --
Harnblase M. detrusor Blasenhals/prox. Urethra	-- Kontraktion	-- --	-- --	Relaxation ($\beta 3$) --
Prostata glatte Muskulatur	Kontraktion	--	--	--
Gastrointest.-Trakt glatte Muskulatur (Wand) Sphinkteren Drüsen	-- Kontraktion	Relaxation (Inhib. cholin. Neurone) -- Hemmung	Relaxation --	Relaxation --
Leber Glykogenolyse	Steigerung (Hyperglykämie!)	--	--	Steigerung (Hyperglykämie!)
Fettgewebe Lipolyse	--	Hemmung	Steigerung	Steigerung ($\beta 2 + \beta 3$)
Skelettmuskel Glykogenolyse Proteinsynthese Na ⁺ /K ⁺ -ATPase Tremor	-- -- -- --	-- -- -- --	-- -- Aktivierung --	Steigerung Steigerung Aktivierung Steigerung
Uterus	Kontraktion	--	--	Relaxation
Auge M. dilatator pupillae Kammerwasserproduktion	Kontraktion (Pupillendilat.) --	-- Abnahme	Steigerung	-- Steigerung

3.5 Adrenozeptor-Liganden

Es wird unterschieden zwischen Adrenozeptor-Agonisten und -Antagonisten. Weiter kann man sie einteilen in direkt wirkend (ahmen Wirkung des Sympathikus in der peripherie nach) und indirekt wirkend (setzen Noradrenalin frei). Zudem gibt es Liganden, welche für Untergruppen von Adrenozeptoren selektiver sind als für andere.

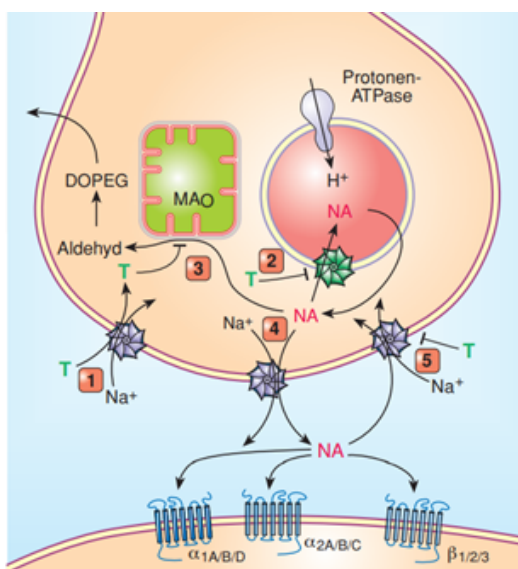
3.5.1 Direkte Sympathomimetika (Adrenozeptor-Agonisten)

Man unterscheidet zwischen unselektiven und selektiven Adrenozeptor-Agonisten.

- **Unselektive Adrenozeptor-Agonisten**, dazu gehören Stoffe wie Adrenalin, Noradrenalin oder Dopamin. Da sie an mehrere Arten von Rezeptoren binden, lässt sich die Auswirkung auf den Kreislauf nicht allgemein vorhersagen. Noradrenalin steigert den Blutdruck (senken Herzfrequenz, steigern peripherer Widerstand) anders als Adrenalin (steigern Herzfrequenz und senken peripherer Widerstand). Die Hauptanwendung von unselektiven Adrenozeptor-Agonisten ist die Notfallmedizin zur Blutdrucksteigerung und bei Asthmaanfällen.
- **Alpha-Adrenozeptor-Agonisten** werden zum Abschwellen der Nasenschleimhaut (unspezifische Alpha-Adrenozeptor-Agonisten) oder als Antisymphotonika (alpha2-Alpha-Adrenozeptor-Agonisten) verwendet. Antisymphotonika senken den Blutdruck, wirken analgetisch und helfen bei Entzugssymptomen und Diarrhoe. Lokal werden sie bei Offenwinkelglaukomen verwendet.
- **Beta-Adrenozeptor-Agonisten** werden zur Erhöhung der Herzleistung (beta1-Agonismus) oder zur Bronchodilatation (beta2-Agonismus) verwendet.

3.5.2 Indirekte Sympathomimetika

Alle indirekten Sympathomimetika ahmen in der Peripherie die Wirkung von Noradrenalin nach. Lipophile, indirekte Sympathomimetika, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden, wirken zudem zentralnervös (Weckamine).



Im Axolemm ist dreimal der Carrier (Transporter) für Noradrenalin (NA) gezeigt, der zugleich Na⁺ transportiert. In der Membran des Speicher Vesikels sind die Protonen-ATPase und der vesikuläre Monoamintransporter gezeigt. Mitochondriale Monoaminoxidase (MAO) baut axoplasmatisches Noradrenalin zum Aldehyd ab, aus dem weiter 3,4-Dihydroxyphenylglykol (DOPEG) entsteht. Die **fünf Wirkkomponenten des Tyramins (T)**:

- 1 Der Grundvorgang ist der **Cotransport von Tyramin und Na⁺ aus dem Extrazellulärraum ins Axoplasma mithilfe des Noradrenalin-Carriers im Axolemm.**
- 2 Axoplasmatisches Tyramin hemmt kompetitiv die Aufnahme von axoplasmatischem Noradrenalin in die Speicher Vesikel: Die Konzentration von Noradrenalin im Axoplasma steigt.
- 3 Axoplasmatisches Tyramin hemmt außerdem kompetitiv den Abbau von axoplasmatischem Noradrenalin durch die MAO: Die Konzentration von Noradrenalin im Axoplasma steigt ein weiteres Mal.
- 4 Im Axoplasma gelöstes Noradrenalin ist zu lipophob, um durch die Zellmembran zu diffundieren. Es kann die Zellmembran nur mithilfe des Carriers durchqueren, durch Umkehr von dessen normaler Transportrichtung. Dafür muss auf der Innenseite das Cosubstrat Na⁺ zur Verfügung stehen. Eben dieses axoplasmatische Na⁺ stellt der Grundvorgang 1) bereit. Freisetzung von Noradrenalin durch indirekt wirkende Sympathomimetika ist nichtexozytischer **Kotransport von Noradrenalin und Na⁺ aus dem Axoplasma in den Extrazellulärraum mithilfe des Noradrenalin-Carriers im Axolemm.**
- 5 Tyramin hemmt schließlich die Wiederaufnahme von freigesetztem Noradrenalin durch Konkurrenz um den Carrier im Axolemm.

Indirekte Sympathomimetika wirken **nicht** nach einer Vorbehandlung mit Resperin und ihre Wirkung lässt bei wiederholter Gabe in kurzen Zeitabständen (Tachyphylaxie) nach (beides leert die präganglionären Noradrenalin-Speicher). Zudem wird die Wirkung von indirekten Sympathomimetika durch Noradrenalin-Carrier-Hemmstoffe blockiert.

3.6 Adrenozeptor-Antagonisten

Sind eingeteilt in:

- **Selektive alpha1-Adrenozeptor-Antagonisten** hemmen das Auslösen der Signalkaskade, welche via PLC, IP3 und der Myosin-leichten Ketten-Kinase (MLCK) zu einer Kontraktion der Blutgefäßen führt. Diese Hemmung resultiert in einer **Blutdrucksenkung** und die Untergruppen der alpha1A-Antagonisten kann auch bei **benigner Prostatahyperplasie** verwendet werden (dort ist **Blutdrucksenkung UAW**). Sie wirken dabei auf den dynamischen Teil des Systems und haben einen sehr schnellen Wirkungseintritt (Tage vgl. Wochen bei 5α -Reduktase-Hemmstoffen). **Sie verändern das Prostatavolumen dabei nicht.**
- **beta-Adrenozeptor-Antagonisten** führen durch die Blockade von beta1-Adrenozeptoren zu einer anti-ischämisch, anti-hypertensiv, kardioprotektiv und anti-arrythmischen Wirkung. Sie werden also bei **essentiellen Hypertonie**, zur **Langzeitprophylaxe von Herzinfarkten** und bei stabiler **chronischen Insuffizienz** verwendet. Zusätzlich können sie bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Durch die Blockade von beta2-Adrenozeptor-Antagonisten führen sie zu einer Reihe von UAW wie: **Bronchokonstriktion, Durchblutungsstörungen, Hypoglykämie** und die **Tremor-Reduktion**, welche auch erwünscht sein kann. Die Selektivität von beta1 zu beta2 befindet sich im Bereich von **75:1 (Bisoprolol)** zu **1:1.8 (Propranolol)**. Diese Selektivitätsunterschiede führen auch zu unterschiedlichen Kontraindikationen wie: **Bradykardie oder Hypotension** bei beta1-selektiven im Vergleich zu Asthma bronchiale bei beta2-selektiven.

↳ zu niedrige Blutc

Kardioselektivität = stärkere Affinität zu beta1-Adrenozeptoren. Eine höhere Affinität führt zu vermindertem Risiko von extrakardialen Nebenwirkungen (z.B. obstruktive Atemwegsstörung oder Durchblutungsstörungen) bei gleichbleibender antihypertensiver/antiangiöser/antiarrythmischer Wirkung. Die Selektivität sinkt mit steigender Dosis.

3.Generation Betablocker blockieren zusätzlich alpha-Adrenozeptoren (**Carvedilol**) oder stimulieren die NO-Synthese (**Nevibilol**) was zu vorteilhafter Vasodilatation bei Hypertonie/Herzinsuffizienz führt.

4 Cholinerge Systeme

Im cholinergen System wirkt Acetylcholin als Ligand. Es beinhaltet zahlreiche Neuronen im Gehirn und Rückenmark, alle präganglionären autonomen Neurone, alle postganglionären parasympathischen Neurone, die postganglionär-sympathischen Neurone zu den **Schweißdrüsen**, zahlreiche Neurone des **Darmnervensystems** und alle **Motoneurone** zur endplattenhaltigen, quergestreiften Muskulatur. Es gibt G-Protein gekoppelte Muskarin-Rezeptoren (M_1 bis M_5) und inotrope **Nikotinrezeptoren**. Die wichtigsten Pharmaka aktivieren/blockieren Muscarinrezeptoren und Nicotinrezeptoren und hemmen die Cholinesterase. Sie sind generell nie selektiv für eine einzelne Wirkung (analog zur Bindung von Acetylcholin an die verschiedenen Rezeptoren).

Die parasympathische Wirkung beinhaltet:

- Speichelfluss wird erhöht
- Abnahme der Herzfrequenz
- Bronchokonstriktion
- Stimulation von Verdauung
- Stimulation der Galle
- Blasenentleerung (M.detrusor)

Die Namen der Rezeptoren stammen historisch von den Liganden durch die sie entdeckt wurden.



4.1 Rezeptoren

Es gibt zwei Hauptgruppen von Acetylcholin-Rezeptoren, welche sich in Funktionsweise und Vorkommen unterscheiden:

- **Nikotinsche Acetylcholinrezeptoren** sind nicht-selektive Kationenkanäle für K^+ , Na^+ und Ca^{2+} . Es gibt die Untergruppen: muskuläre (N_M) und neuronale (N_N) nikotinsche Acetylcholinrezeptoren.
- **Muskarinrezeptoren** sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und sind in die Untergruppen M_1 bis M_5 eingeteilt. Sie kommen unter anderem in den Endorganen des Parasympathikus und im ZNS vor.

4.2 Synthese und Freisetzung von Acetylcholin

Für die Synthese sind Cholin und Acetyl-CoA notwendig. Das Cholin wird durch einen Transporter in die Nervenendigung transportiert. Das Acetyl-CoA entsteht im Mitochondrium der Nervenendigung. Das Acetylcholin wird durch die Cholin-Acetyl-Transferase (ChAT) hergestellt. Die Freisetzung ist wie bei (Nor)adrenalin durch Ca^{2+} vermittelt.

4.3 Freisetzung von Acetylcholin

Auf der Plasmamembran sind die Proteine Syntaxin und SNAP25 vorhanden. Durch die Interaktion dieser beiden Proteine mit Snaptoobrevin auf dem Vesikel wird der SNARE-Komplex gebildet, welcher das verschmelzen und damit die Freisetzung von Acetylcholin einleitet.

Der Stoff **Botulinumtoxin** besteht aus H-Kette und L-Kette. Die H-Kette vermittelt die Bindung an den Botulinumtoxin-Rezeptor. Dieser führt zur Internalisierung und das Botulinumtoxin wird in einem sauren Endosom in H-Kette und L-Kette gespalten. Die L-Kette, welche als Endoproteinase fungiert, spaltet das Protein SNAP25. Durch diese Spaltung gibt es keinen SNARE-Komplex, keine Acetylcholin Freisetzung und somit eine Blockierung von cholinergem Wirkung. **Diese Blockierung führt dazu, dass keine Muskelkontraktion möglich ist.**

4.4 Cholinerge Erregungsübertragung

Bei der Erregungsübertragung unterscheidet man zwischen M1/M3 und M2 Rezeptoren:

- **M1- und M3-Cholinorezeptoren** sind GPCR mit einer $G_{\alpha q}$ -Untereinheit, welche die Erregung via PLC, IP3 und Ca^{2+} vermitteln (analog zu alpha1-Adrenozeptoren).
- **M2-Cholinorezeptoren** sind GPCR mit $G_{\alpha i}$ -Untereinheit, welche zu einer Hemmung von cAMP-Signalwegen und zu einer Hyperpolarisation der Effektorzelle führen.

4.5 Beendigung der Transmitterfreisetzung und -wirkung

Die Freisetzung wird mittels zweier Rezeptortypen beendet. Zum einen gibt es cholinerge Autorezeptoren (M2 und M4), zum anderen Heterorezeptoren (z.B. alpha2-Adrenozeptoren), welche beide zu einer tieferen Konzentration von ACh im synaptischen Spalt führen.

- **Autorezeptoren** - wenn der Ligand des modulierenden Rezeptors der gleiche ist wie die Zellantwort, welche er moduliert. z.B. wenn der Ligand ACh an einen M2-Rezeptor bindet und im Resultat zu weniger ACh-Ausschüttung führt.
- **Heterorezeptoren** - wenn der Ligand des modulierenden Rezeptors der ein anderer ist wie die Zellantwort, welche er moduliert. z.B. wenn der Ligand Noradrenalin an einen alpha2-Adrenozeptoren bindet und zu weniger ACh-Ausschüttung führt.

Das Acetylcholin, welches sich im synaptischen Spalt befindet, wird durch das Enzym Acetylcholinesterase zu Cholin und Acetat abgebaut. Das Enzym befindet sich auf der Effektorzelle.

4.6 Verteilung von muskarinischen Acetylcholinrezeptoren

Auge	M3	Miosis Nahakkomodation erweiterter Kammerwinkel
Herz	M2	Bradykardie verlangsamte AV-Überleitung, AV-Block
Blutgefäße	M3	geringe Gefäßdilatation (v.a. über NO) geringe Blutdrucksenkung
Bronchien	M3/M2	Bronchokonstriktion (glatte Muskulatur) Sekretionszunahme (Drüsen)
Magen-Darm-Trakt	M3/M2	Peristaltikzunahme bis hin zu Spasmen Speichelsekretion (M3), Magensaftsekretion (M3 !)
Harnblase	M3/M2	Tonuszunahme des M. detrusor Erschlaffung der Sphinkteren
Schweißdrüsen	M3	Zunahme Schweiß-Sekretion
ZNS	M1	Förderung von Lernen und Gedächtnis

In allen Fällen führt die Parasympathikusaktivierung zu den beobachteten Effekten. Im Herz führt die Parasympathikusaktivierung durch M2-Rezeptoren zu einer Senkung der K^+ -Konzentration (Hyperpolarisation) und einer Inhibition von cAMP abhängigen Na^{2+} -HCN-Kanälen (Schrittmacherstrom welcher den Herzrhythmus kontrolliert). Im Endothel führt eine Aktivierung von M3-Rezeptoren via IP_3 und Ca^{2+} zu einer Aktivierung der NO-Synthase. Die erhöhte NO-Konzentration führt via cGMP und der Proteinkinase G zu einer Relaxation der glatten Muskeln, was zu einer geringen Blutdrucksenkung führt.

4.7 Direkte Parasympathomimetika

Wirken direkt an M- und N-Rezeptoren ($M > N$) und sind entweder ZNS gängig oder wirken nur in der Peripherie. Das Problem mit Acetylcholin als Therapeutika ist der schnelle Abbau durch die ACh-Esterase. Lokal kann man direkte Parasympathomimetika zur Miosis bei Augenoperationen oder bei akutem Winkelblockglaukom verwenden. Systemisch verwendet man sie bei postoperativer Harnretention, neurogener Detrusorschwäche (durch Kontraktion des M. detrusor via M3-Rezeptoren) oder bei Xerostomie (Mundtrockenheit) nach Strahlentherapie.

Die cholinergen Nebenwirkungen beinhalten: Speichelfluss, Schwitzen, Tränenfluss, Bradykardie, Diarrhoe, Übelkeit, Harndrang und Bronchokonstriktion. Diese UAW führen zu den absoluten Kontraindikationen Herzinsuffizienz und Asthma bronchiale.

4.8 Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Sind indirekte Parasympathomimetika und hemmen den Abbau von Acetylcholin durch die Acetylcholinesterase. Die Acetylcholinesterase-Inhibitoren binden reversibel an das Enzym und erhöhen somit die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt. Die Hauptindikationen sind:

- Antagonisierung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien (z.B. beim Beenden von Narkosen) und bei Vergiftungen mit Muskarinrezeptor-Antagonisten. Dabei führt die ACh-Hemmung zu einer Erhöhung des Muskeltonus.
- Symptomatische Therapie bei Morbus Alzheimer da dort die Neuronen, welche ACh produzieren langsam absterben. Durch die Hemmung der ACh-Esterase wird die Konzentration wieder erhöht und die kognitiven Symptome nehmen ab. Der Nutzen ist aber umstritten.

4.9 Parasympatholytika

Sind kompetitive Antagonisten an M-Cholinorezeptoren und beeinflussen so die zelluläre Reaktion in der Effektorzelle. Sie können ZNG-gängig (Atropin) oder nicht ZNG-gängig sein (Ipratropium). Sie wirken an M1-, M2- und M3-Cholinorezeptoren basierend auf dem Wirkungsort.

	Arzneistoff	Indikation
Herz	Atropin	bradykarde Rhythmusstörungen
Auge	Tropicamid, Scopolamin	Mydriatikum Ruhigstellung von Iris/Ziliarkörper
Magen-Darm-Trakt	Butylscopolamin	Krämpfe Kolik
Schweissdrüsen	(Botulinumtoxin Hemmung der ACh-Freisetzung!)	Hyperhydrosis
Bronchien	Ipratropium Tiotropium	COPD, Asthma
Harnblase	Tolterodin, Fesoterodin Darifenacin, Solifenacin	Harninkontinenz

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Tachykardie, erhöhter Augeninnendruck, Mundtrockenheit, Mydriasis und Obstipation. Diese Nebenwirkungen basieren auf der Abwesenheit von ACh und der reduzierten Parasympathikus-Aktivität.

Es gibt M3-selektive M-Cholinorezeptor-Antagonisten, welche zur Behandlung von Dranginkontinenz und zur Therapie einer hyperaktiven Blase eingesetzt werden. Der Vorteil davon ist, dass die M1-Rezeptoren im Gehirn und M2-Rezeptoren im Herz nicht blockiert werden, was zu weniger UAW führt.

4.10 Muskelrelaxantien

Die Kategorie Muskelrelaxantien beinhaltet Stoffe, welche die Kontraktion von Skelettmuskeln vermindern. Das kann auf zentraler oder peripherer Ebene passieren. Periphere Muskelrelaxantien wirken am Muskel selber und werden eingeteilt in Stoffe, welche am Nikotinrezeptor wirken oder an der elektromechanischen Kopplung angreifen. Die neuromuskulär blockierenden Stoffe werden weiter eingeteilt in Nicotinrezeptor-Antagonisten (nicht-depolarisierenden) und Nicotinrezeptor-Agonisten (depolarisierenden).

- **Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien** sind kompetitive Antagonisten am N_M -Rezeptor, was den Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} verhindern. Die Reizung des Muskels durch das Motoneuron nimmt dabei ab, während die direkte Reizung des Muskels unbeeinflusst bleibt. Sie werden verwendet bei: Operationen zur Muskeler schlaffung und Intubation, bei Elektrokampftherapie zur Vermeidung von Verletzungen und bei schweren Krämpfen durch Tetanus / Strychninvergiftungen. Die UAW sind eine Histaminfreisetzung (Blutdruckabfall, Erythem, Bronchospasmus) und dosisabhängig eine Blockade von anderen Nicotinrezeptoren. Die Wirkung von nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien kann durch Neostigmin (indirekt durch Erhöhung der ACh-Konzentration) und Sugammadex (durch die spezifische Einkapselung) frühzeitig beendet werden.
- **Depolarisierende Muskelrelaxantien** sind Agonisten am N_M -Rezeptor und werden durch die ACh-Esterase nicht metabolisiert (nur durch die unspezifische Plasma -Cholinesterase). In einer ersten Phase wird die Erregung der Muskeln erhöht bis die Muskelzellen depolarisiert sind. Eine mögliche UAW ist die maligne Hyperthermie (genetisch Bedingt) was die Verwendung deutlich reduziert hat.
- **Myotrope Muskelrelaxantien** greifen am Ryanoid-Rezeptor1 (RyR1) an und inhibieren die elektromechanische Kopplung durch verminderte Ca^{2+} -Freisetzung. Vorteile sind die geringe Beeinflussung von Herzmuskulatur und glatter Muskulatur. Verwendet wird es bei maligner Hyperthermie, schweren Muskelspasmen und Rückenmarksverletzungen.

5 Histaminerges System

Die Synthese von Histamin beginnt bei der Aminosäure Histidin, welche in einem ersten Schritt decarboxyliert wird. Durch den tiefen pH-Wert in sekretorischen Vesikeln wird die Amin-Gruppe geladen und kann mit Heparin komplexieren. Die Speicherung findet statt in: Mastzellen, basophilen Leukozyten, ECL-Zellen und histaminergen Neuronen. Freisetzung durch Mastzellen findet statt bei: Verletzungen, Histaminliberatoren und allergischen Reaktionen vom Typ I.

Histaminrezeptor-Subtyp	Lokalisation/Wirkung	Wirkstoff
H1-Rezeptor PLC β Ca ²⁺ NO	<ul style="list-style-type: none"> - Endothelzellen: NO\uparrow (Vasodilatation, Kapillarpermeabilität\uparrow) - glatte Muskelzellen (Broncho-konstriktion) - Erbrechen (Kinetosen) - ZNS: Wachzustand\uparrow, Weckreaktion - sensible Nervenendigungen: Juckreiz 	H1-Antagonisten - 1. Generation (sedierend) Diphenhydramin, Meclozin - 2. Generation (weniger sedierend) Cetirizin
H2-Rezeptor cAMP \uparrow , PKA	<ul style="list-style-type: none"> - Belegzellen des Magens (Magensäuresekretion\uparrow) - Herzmuskel (Tachykardie, Inotropie\uparrow) - Gefäßmuskel (Relaxation) - Mastzellen (Histamin\downarrow) - ZNS 	H2-Antagonist - Ranitidin (ausser Handel seit 2019)
H3-Rezeptor cAMP \downarrow PLC β , G $\beta\gamma$	ZNS (inhibit. Autorezeptor: Histamin \downarrow inhibit. Heterorezeptor: Noradrenalin \downarrow , Dopamin \downarrow , Acetylcholin \downarrow)	H3-Antagonist - Pitolisant Indikation: Narkolepsie
H4-Rezeptor cAMP \downarrow PLC β , G $\beta\gamma$	hämatopoetische Zellen (Chemotaxis, TH1-TH2-Shift, IL16 \uparrow)	nur experimentell

H1-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Bindung von Histamin an die H1-Rezeptoren und vermeiden so die Gefässdilataion, die Bronchokonstriktion und den Juckreiz. Alle H1-Rezeptor-Antagonisten agieren als "inverse Agonisten". Sie blockieren also unabhängig von Histamin die basale H1-Rezeptoraktivierung (sie hemmen also die spontane Aktivierung des Rezeptors \neq Antagonist). Das Grundgerüst dieser Stoffe besteht aus einem N-C-C-N, O-C-C-N oder C-C-C-N Motif. Es wird unterschieden zwischen 1. Generation (ZNS-gängig) und 2. Generation (schwach ZNS-gängig). Beide Generationen werden gegen allergische Reaktionen verwendet. Die H1-Rezeptor-Antagonisten der 1. Generation haben durch diese ZNS-gängigkeit eine stärker sedierende Wirkung und werden auch als Sedativum verwendet. Durch diese sedative Wirkung ist bei der Einnahme mit verschiedenen Stoffen Vorsicht geboten. Dazu gehören: Atropin, Biperiden, Anticholinergika, trizyklische Antidepressiva (alle wegen anticholinergen Wirkung); Hypnotika, Narkotika, Antidepressiva, Anxiolytika, MAO-Hemmer, Alkohol (alle wegen sedativer Wirkung). Die H1-Rezeptor-Antagonisten der 1. Generation werden zusätzlich auch als Antiemetika (gegen Kinetosen = Seekrankheit), als Adjuvans bei Grippe/Erkältung und für topische Anwendungen (z.B. Insektenstiche) verwendet.

H1-Rezeptor-Antagonisten der 2. Generation (z.B. Terfenadin) können in hohen Konzentrationen (z.B. bedingt durch Blockade von CYP3A4 durch Grapefruitsaft/Erythromycin) kardiotoxisch wirken. Das ist bedingt durch die Blockade von hERG-Kanälen, welche für den K⁺-Ausstrom nach einem Herzschlag verantwortlich sind (nötig für die Repolarisation). Dadurch wird das

QT-Intervall verlängert und ein "Torsades de Pointes" kann eintreten (Tachykardie, welche in ein Herzkammerflimmern übergehen kann).

H2-Rezeptor-Antagonisten greifen an H2-Rezeptoren in den Belegszellen der Magenschleimhaut an. Dort führt der ausgelöste Anstieg an cAMP zu einer Aktivierung der H⁺-K⁺-ATPase, was zu einem tieferen Magen-pH-Wert führt. Diese Belegszellen werden durch Acetylcholin (M1- und M3-Rezeptor), Gastrin (CCK2-Rezeptor) und Somatostatin (hemmt Gastrin-Freisetzung) reguliert. Das Antagonisieren des H2-Rezeptors führt zu einer Reduzierung des Magen-pH-Wertes, was bei Magen-assoziierten Krankheiten abhilfe schaffen kann.

6 Serotonerges System

Serotonin hat als Überträgerstoff im ZNS viele verschiedene Funktionen und ist assoziiert mit: Stimmung/Depression, Angst, Schlaf, Appetit (Senkung), Wahrnehmung (Aggression sinkt). Es bindet dabei an die grösste bekannte Neurotransmitter-Rezeptor-Familie mit 14 Vertretern. In der Peripherie kommt Serotonin in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut vor und ist assoziiert mit Nausea/Emesis.

Es gibt mehrere wichtige Übertragungswege für Serotonin im Gehirn. Die wichtigsten sind:

- Präfrontaler + Frontaler Cortex → positive Stimmung
- Nucleus accumbens → Belohnung
- Amygdala → Angst / Emotion / Stress
- Suprachiasmatischer Nucleus → Schlaf-Wach-Rhythmus
- Area postrema → Erbrechen
- Gyrus cinguli anterior → Affekt, Aufmerksamkeit, soziale Interaktion

6.1 Synaptische Übertragung durch Serotonin

Die Synthese beginnt mit dem Import von Tryptophan in das präsynaptische Neuron. Der weitere Ablauf ist:

1. Tryptophanhydroxylase: Tryptophan → 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)
2. Aromatische Aminosäuren-Decarboxylase: 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) → Serotonin (5-HT)

Die Rezeptoren sind eingeteilt in 5-HT1 A/B/D/E/F, 5-HT2 A/B/C, 5-HT3, 5-HT4. Die Rezeptoren 5-HT1 (α_i), 5-HT2 (α_q) und 5-HT4 (α_s) sind GPCR, während der 5-HT3-Rezeptor ein ligandengesteuerter Na⁺/K⁺-Kanal ist. Um die synaptische Transmission zu beenden gibt es 5-HT1-Rezeptoren, welche den Einstrom von Ca²⁺ hemmen (Autorezeptoren; Agonisten werden zur Therapie von Migräne und Angststörungen verwendet) und Serotonintransporter, welche für die Rückaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt zuständig sind (selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer werden als Antidepressiva verwendet).

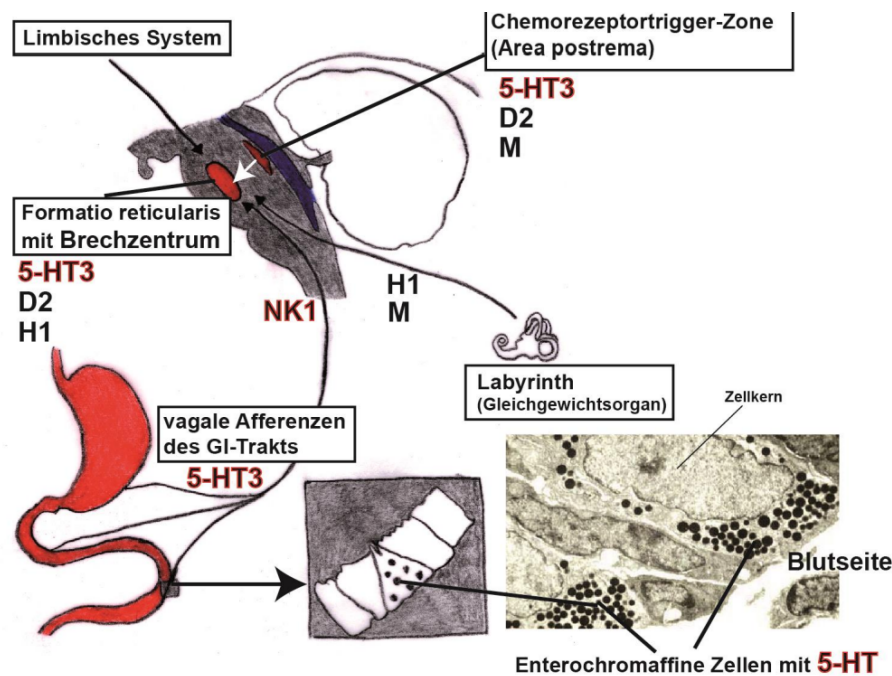
6.2 Wirkstoffe

Durch die hohe Vielfalt an Serotonin-Rezeptortypen gibt es auch verschiedene Indikationen für Arzneistoffe, welche mit 5-HT-Rezeptoren interagieren:

- **5-HT1** - ist vorhanden im ZNS und in der Gefäßmuskulatur der Hirnhäute. Bei einer Migräne wird der N.trigeminus aktiviert (stimuliert Brechzentrum), was zu einer Freisetzung von Entzündungsmediatoren und dadurch zu einer Gefäßweitung führt. Diese Gefäßweitung in den Blutgefäßen der Hirnhaut führt zu den typischen Migräne-Schmerzen. Agonisten (Triptane) an den 5-HT1D (Inhibition von Freisetzung Entzündungsmediatoren) und 5-HT1B (Vasokonstriktion) Rezeptoren werden in der Therapie verwendet. Die Indikation ist akute Migräne-Anfälle, sie sind nicht zur Prophylaxe geeignet. Triptane wirken alle gleich und der Hauptunterschied ist die unterschiedliche Pharmakokinetik. Die grosse Vielfalt der Triptane stammt aus paralleler Entwicklung und der Entwicklung von "Me-too-Drugs".
- **5-HT2** - vorhanden im ZNS mit dem partiellen Agonisten LSD (psychotrop und vasokonstriktiv) und den Antagonisten Risperidon und Clozapin welche antipsychotisch wirken.
- **5-HT3** - in den Endigungen der afferenten Vagusfasern des GI-Traktes und der Area postrema (Teil des Brechzentrums) mit dem Antagonisten Ondasetron, welches das Erbrechen hemmt. Indikationen sind Zytostatika-induziertes Erbrechen, Strahlen-induziertes Erbrechen und postoperative Übelkeit.
- **5-HT4** - in den Endigungen extrinsischer und intrinsischer afferenten Nervenfasern im Darm. Der Agonist Metoclopramid wirkt prokinetisch und wird gegen Übelkeit/Erbrechen verwendet.

Migräne kann auch prophylaktisch therapiert werden. Dafür verwendet man eine Kombination aus: Betablocker (Metoprolol, Propranolol), Calcium-Kanal-Blocker Typ IV (Flunarizin), Antikonvulsivum (Topiramat, Valproinsäure), trizyklischem Antidepressiva (Amitriptylin) und Onabotulinumtoxin A. Alternativ gibt es auch Antikörper, welche mit dem Calcitonin gene-related peptide (CGRP; Galcanezumab, Fremanezumab) oder dessen Rezeptor (CGRPR; Erenumab) interagieren. CGRP wird bei Migräne freigesetzt und führt zur Vasodilatation, welche dann zu den Schmerzen führt. Durch das Binden der Antikörper an CGRP/R wird dieser Regelkreis durchbrochen.

Die Indikation Erbrechen beinhaltet viele Arzneistoffe da mehrere Systeme involviert sind. In die Kategorie Antiemetika fallen: 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, NK1-Rezeptor-Antagonisten, Dopamin-Rezeptor-Antagonisten und H1-Rezeptor-Antagonisten



Der Brechreflex ist ein Schutzmechanismus des Verdauungstrakts und wird durch mehrere Signale ausgelöst. Die Chemorezeptor-Triggerzone ist ausserhalb der Blut-Hirn-Schranke und ist chemosensibel. Das Brechzentrum enthält Afferenzen aus: Chemorezeptor-Triggerzone, N.vagus und Vestibularis-Organ. Zu viele Reize dieser Afferenzen im Brechzentrum führt dazu, dass der Brechreflex ausgelöst wird. Bei hoch emetogener Chemotherapie (z.B. Cisplatin) verwendet man eine Kombination aus verschiedenen Anti-Emetika. Man verwendet 5-HT₃-Antagonisten (Ondasetron oder Palonosetron), ein Glucocorticoid (Dexamethason) und ein NK₁-Antagonist (Aprepitant) und die Substanz P ausgelöste Reizung zu blockieren. Zusätzlich gibt es D₂-Antagonisten wie Metoclopramid (ZNS-gängig, darum parkinsonartige UAW) oder Domperidon (kaum ZNS-gängig darum keine parkinsonartigen UAW). Gegen Kinetosen verwendet man vor allem H₁-Antagonisten der 1.Generation wie Meclozin oder Diphenhydramin mit den UAW Sedierung und anticholinergen Wirkung.

7 GABAerges System

Das GABAerge-System inhibiert mehrere Neurotransmittersysteme und hat dadurch verschiedene Wirkungen. Die Wirkungen beinhalten:

- Glutamat-System → antikonvulsiv
- Glutamat-, ACh-, Dopamin-, Noradrenalin-System → sedativ/hypnotisch, muskelrelaxierend
- ACh-, Glutamat-System → amnestisch
- Serotonin-System → anxiolytisch

Die Synthese und die Freisetzung findet in einem inhibitorischen Neuron statt und beginnt mit Glutamat. Durch die Glutamat-Decarboxylase (GAD) wird aus Glutamat der Neurotransmitter GABA. Durch den Arzneistoff Valproat kann die Aktivität der GAD erhöht werden, was die Konzentration von GABA erhöht und antikonvulsiv wirkt.

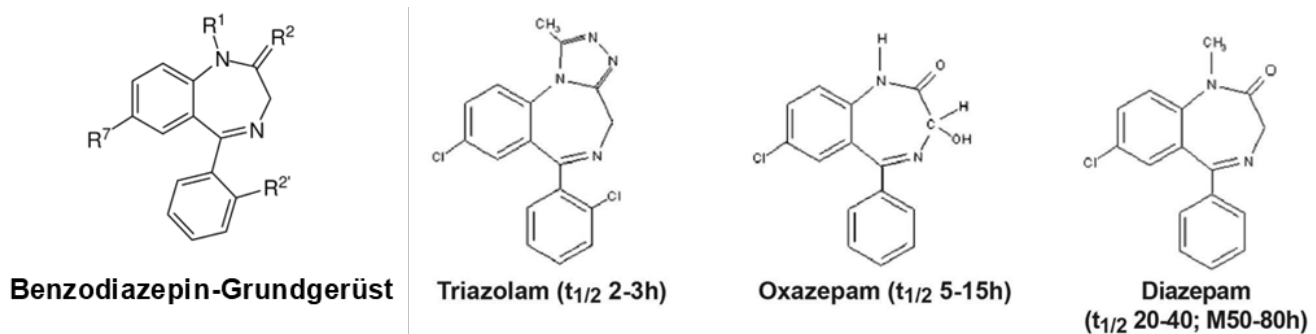
Die GABA-Rezeptoren sind unterteilt in:

- **GABA_A-Rezeptoren** sind ligandenaktivierte Ionenkanäle, welche für Cl⁻ und HCO₃⁻ durchlässig sind. Der häufigste GABA_A-Rezeptor im ZNS besteht aus den Untereinheiten: α1-β3-γ2-α1-β3. Bindet: GABA (an α und β), Benzodiazepine (zw. α und γ), Barbiturate (bindet an α), Propofol (Bindungsstelle nicht definiert), Alkohol (bindet an Transmembrandomäne). Der GABA_A-Rezeptor kann durch eine Ligandenbindung häufiger geöffnet werden (z.B. Diazepam) oder länger geöffnet werden (z.B. Phenobarbital).
- **GABA_B-Rezeptoren** sind GPCR mit einer αi-Untereinheit. Die GABA-Bindung führt zu einem Öffnen von K⁺-Kanälen, was zu einem K⁺-Efflux und somit zu einer verminderten Erregbarkeit der postsynaptischen Zelle führt. Bindet: Baclofen (Muskelrelaxans).

7.1 Benzodiazepine

Benzodiazepine erhöhen die Frequenz mit denen der GABA_A-Rezeptor den Cl⁻-Kanal geöffnet wird. Für die Aktivierung ist jedoch immer auch GABA nötig und die maximale physiologische Wirkung kann nicht überschritten werden. Bei einer niedrigen GABA-Konzentration wird die GABA-Antwort stark erhöht. Bei einer hohen GABA-Konzentration wird die GABA-Antwort nur schwach erhöht. Darum sind Benzodiazepine generell auch in höheren Dosierungen nicht lebensbedrohlich. Alle Benzodiazepine wirken pharmakodynamisch gleich und unterscheiden sich nur in der Pharmakokinetik (kurz < 6h, mittel = 6-16h, lang > 16h). Verschiedene Subtypen von GABA_A-Rezeptoren vermitteln die unterschiedlichen Wirkungen. Während Rezeptoren mit einer α1-Untereinheit für die sedativ/hypnotische und psychische Abhängigkeit verantwortlich sind vermittelt der α2-Rezeptor die anxiolytische Wirkung. Die Wirkung ist abhängig von der Dosis und die Effekte sind:

- **anxiolytisch** - Angst, Spannung, Panikattacken; UAW = Gleichgültigkeit, Affektverflachung
- **sedativ / hypnotisch** - Schlafstörung, Anästhesie; UAW = Tagessedation, Müdigkeit, tieferes Reaktions- und Konzentrationsvermögen
- **zentral muskelrelaxierend** - zentrale Spastik, Muskelverspannung, Tetanus; UAW = Atemdepression, Muskelschwäche, Gangstörung, verwaschene Sprache
- **antikonvulsiv** - Krampfstände, Epilepsie
- **narkotisch** - Narkoseeinleitung, Analgo-Sedation; UAW = Amnesie



Benzodiazepin-Rezeptorantagonisten wie Flumazenil heben alle Wirkungen von Benzodiazepinen und Z-Hypnotika (nicht-Benzodiazepin GABA_A-Liganden) auf. Die Indikation ist eine schwere Vergiftung, welche **ausschliesslich** auf Benzodiazepine und Z-Hypnotika zurückzuführen ist. Bei Mischintoxikationen ist Flumazenil kontraindiziert und eine Aufhebung der Benzodiazepin-Wirkung kann zu Herzrhythmusstörungen, Krämpfen und epileptischen Anfällen führen.

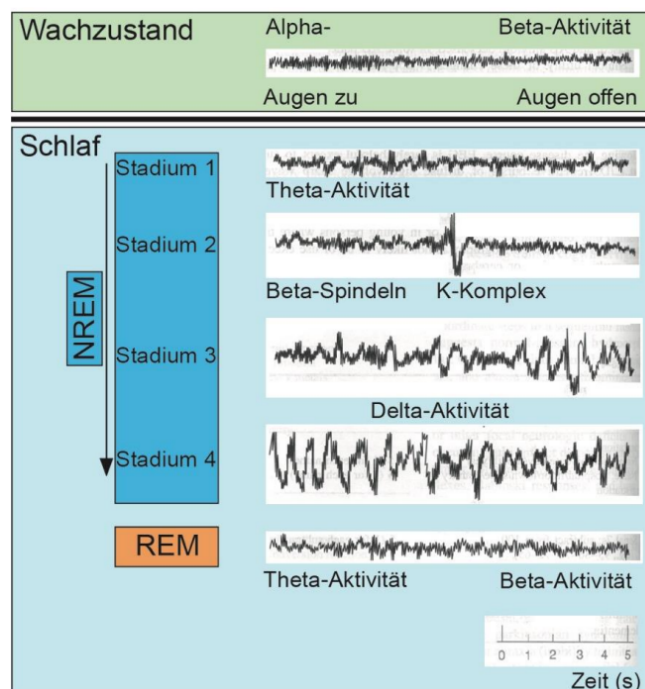
Interaktionen haben Benzodiazepine vor allem mit anderen Stoffen, welche zentral dämpfend wirken (z.B. Alkohol). Mit Opioiden können sie zu schwerwiegenden Intoxikationen mit Sedierung, Atemdepression und Koma führen. Hemmstoffe des CYP3A4 verlangsamen den Abbau und eine Dosisreduktion um 50% wird nötig.

7.2 Z-Hypnotika

Binden an die Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor aber sind keine Benzodiazepine. Sie haben die gleichen Indikationen und Kontraindikationen wie die Benzodiazepine. Beispiele sind Zopiclon oder Zolpidem. Während Zolpidem eine höhere Affinität zu den Subtypen mit einer $\alpha 2$ -Untereinheit hat. Diese erhöhte Affinität führt zu einer stärker sedativ/hypnotischer und amnestischen Wirkung, während die anxiolytische Wirkung verringert ist. Sie haben ein erhöhtes Potential für psychische und physische Abhängigkeit da sie schnell Anfluten und eine kurze Halbwertszeit haben.

7.3 Schlafstörung

Schlafstörungen können entweder keine erkennbare Ursache (idiopathisch) oder verschiedene Ursachen haben (Stress, Trauer, adrenerge Agonisten, Theophyllin, Corticosteroide, Coffein, Alkohol, Schizophrenie, Depression, Jet-Lag, ...). Ein Drittel bis die Hälfte der Bevölkerung leidet gelegentlich unter Schlaflosigkeit und ca. 6% erhält die Diagnose "Schlafstörung". Der Schlafrythmus ändert sich im Lauf des Lebens stark, ältere Menschen haben einen kürzeren und weniger tiefen Schlaf.



Es gibt viele verschiedene Ansätze für die Pharmakotherapie von Schlafstörungen. Die wichtigsten sind: Benzodiazepine, nicht-Benzodiazepin Modulatoren des GABA_A-Rezeptors, H1-Antagonisten (beschränkte Wirkung; viele Nebenwirkungen; nicht besser als Plazebo), Neuroleptika, Antidepressiva, pflanzliche Wirkstoffe (Baldrina, Hopfen), Melatonin (bei Jet-lag; sehr gut verträglich; beeinflusst Schlafarchitektur nicht; geringe Wirksamkeit vs. Plazebo), L-Tryptophan (Nahrungsergänzung; Gefahr mit SSRI). GABA inhibieren die Signalübertragung in den (Hypo-)Thalamus was zum "schlafenden" Zustand führt. Es werden vor allem kurz- und mittellang-wirksame Benzodiazepine und Z-Hypnotika verwendet um einen "Hang-over" am nächsten Tag zu vermeiden. Aufgrund der Toleranzentwicklung und der physisch / psychischen Abhängigkeit müssen Benzodiazepine ausgeschlichen werden.

Die Wirkung von Benzodiazepinen im Bereich Schlaf sind:

- Kürzere Einschlaf-Zeit
- Verlängerung von Stadien 2 + 3
- Verkürzung von Tiefschlaf (Stadium 4)
- Verkürzung REM-Phase

"REM-Rebound" = Überkompensieren von "verpasstem" REM-Schlaf, was sich durch ein vermehrtes Träumen und Alpträumen auszeichnet. Ein REM-Rebound wird normalerweise durch ein EEG festgestellt und kann ausgelöst werden durch: Stress, Substanzen welche den REM-Schlaf verändern, Schlafmangel.

Rebound-Insomnie = Wenn Benzodiazepine plötzlich abgesetzt werden kann es dazu führen, dass ein Patient als Folge davon nicht mehr Schlafen kann.

11 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika = Wirkstoffe die reversibel und unspezifisch die periphere Erregungsweiterleitung blockieren, ohne das Bewusstsein zu beeinflussen oder das Nervengewebe zu schädigen. Diese Unterbrechung der Schmerzleitung wird durch eine Blockade von spannungsgesteuerten Na^+ -Kanälen erreicht. Der Wirkung wird aus dem inneren der Zelle vermittelt und der Arzneistoff muss zuerst in die Zelle gelangen.

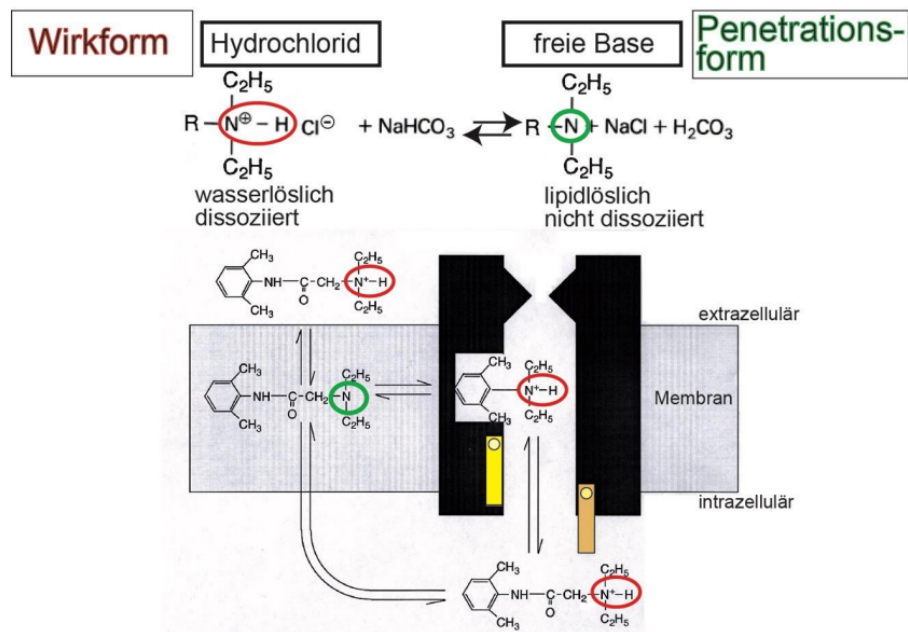
Es wird unterschieden zwischen Narkotika welche zu einer Bewusstlosigkeit und einem Ausschalten der Schmerzempfindung führen und Lokalanästhetika, welche keine Bewusstlosigkeit herbeiführen und lediglich die Schmerzleitung unterbrechen. Anwendungsgebiete sind z.B. Infiltrationsanästhesie, Leitungsanästhesie, Intravenöse regionale Anästhesie, Spinal- oder Periduralanästhesie und Oberflächenanästhesie.

Na^+ -Kanäle liegen in drei verschiedenen Zuständen vor: Ruhezustand, Aktiv, Inaktiv. Lokalanästhetika binden an die aktive Form des Na^+ -Kanals und stabilisieren den inaktiven Zustand. Durch diese Stabilisierung wird die Kinetik der Reaktivierung (und somit die Kanalerholung) verlangsamt. Da der Ruhezustand nicht von Lokalanästhetika gebunden werden kann spricht man von einer "aktivierungsabhängigen Blockierung". Die Blockade ist abhängig von:

- **Potential** - Je höher das Membranpotential, desto mehr Kanäle sind im inaktiven Zustand. Eine Blockade ist somit wahrscheinlicher.
- **Frequenz** - Je kürzer das Zeitintervall zwischen zwei Aktionspotentialen, desto geringer ist der Anteil an Kanälen im Ruhezustand. Eine Blockade ist somit wahrscheinlicher.
- **Benutzung** - Aufgrund der aktivierungsabhängigen Blockade erhöht die Häufigkeit der Kanal-Benutzung die Wahrscheinlichkeit einer Blockade.

Nicht alle Nervenfasern sind gleich sensitiv gegenüber einer Blockade durch Lokalanästhetika. Nervenfasern von Typ B und Typ C (Schmerzweiterleitung) reagieren sensitiver, als Nervenfasern von Typ A (Motorik und andere Sinneswahrnehmungen). Die Faktoren, welche die Sensitivität von Nervenfasern beeinflussen, sind Erregungshäufigkeit (je häufiger desto anfälliger), Nervendicke (je dünner desto anfälliger; dünne Nerven haben eine relativ grosse Oberfläche, was das Erreichen des Wirkorts vereinfacht), Myelinisierung (myelinisiert sind anfälliger) und Position in Nervenbündel. Die Grösse dominiert über die Myelinisierung. Dünne Nervenbündel mit hoher Erregungsfrequenz (z.B. schmerzleitende Nervenfasern) sind viel anfälliger für eine Blockade wie dicke Nervenfasern mit einer langsamen Erregungsfrequenz (z.B. motorische Nervenfasern). Die Reihenfolge des Wahrnehmungsverlusts ist: Schmerz, Temperatur, Berührung, Druck.

Es gibt verschiedene Strukturen von Lokalanästhetika, Ester (werden schnell von Plasma-Cholinesterasen abgebaut, hitze-labil, instabil bei Lagerung) und Säureamide (hepatischer Metabolismus, hitzestabil, lange haltbar). In der Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind die Hydrophobizität entscheidend für die Potenz und die Wirkdauer (je hydrophober desto Potenter und desto längere Wirkung) und der pKa-Wert der Amin-Gruppe ist entscheidend für die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts (je tiefer pKa desto schnellerer Wirkungseintritt). Der Arzneistoff liegt entweder als Hydrochlorid (Wirkform) oder als freie Base (Penetrationsform) vor. Da das Lokalanästhetikum aus dem inneren der Zelle bindet muss der Stoff zuerst die Plasmamembran durchqueren. Aufgrund des Säure-Basen-Gleichgewichts liegt bei einem höheren pKa-Wert mehr Lokalanästhetikum in der ionisierten Hydrochlorid-Form vor (= langsamer Wirkungseintritt). Wenn das Gewebe zusätzlich entzündet ist und dadurch der pH-Wert weiter sinkt, tritt die Wirkung noch langsamer (oder garnicht) ein.



Die UAW von Lokalanästhetika sind:

- Herz und Kreislauf: kardiodepressiv (vorsicht bei bradykarden Herzrhythmusstörungen)
- Adrenalin-Zusatz: zusätzlich erregende Wirkung auf Herz (vorsicht bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- ZNS: erregende Wirkung auf Gehirn durch Blockade von inhibitorischen Neuronen (Übelkeit, Erbrechen, Ruhelosigkeit, Nervosität, Krämpfe)
- Immunsystem: allergische Reaktionen

Die zusätzliche Anwendung von einem Vasokonstriktor wie Adrenalin führt dazu dass die Anästhesie länger anhält und weniger Dosis (= weniger Toxizität) nötig ist. Dieser Zusatz hat jedoch Gefahren wie Blutdruckanstieg, Tachykardie oder kardiale Arrhythmien und darf bei Fingern/Zehen, koronaren Herzkrankheiten und bei gleichzeitiger Einnahme von TZA nicht angewendet werden.

Pharmakologie und Toxikologie II Summary

Georg Bailer, bailerg@student.ethz.ch

Spring Semester FS22

Contents

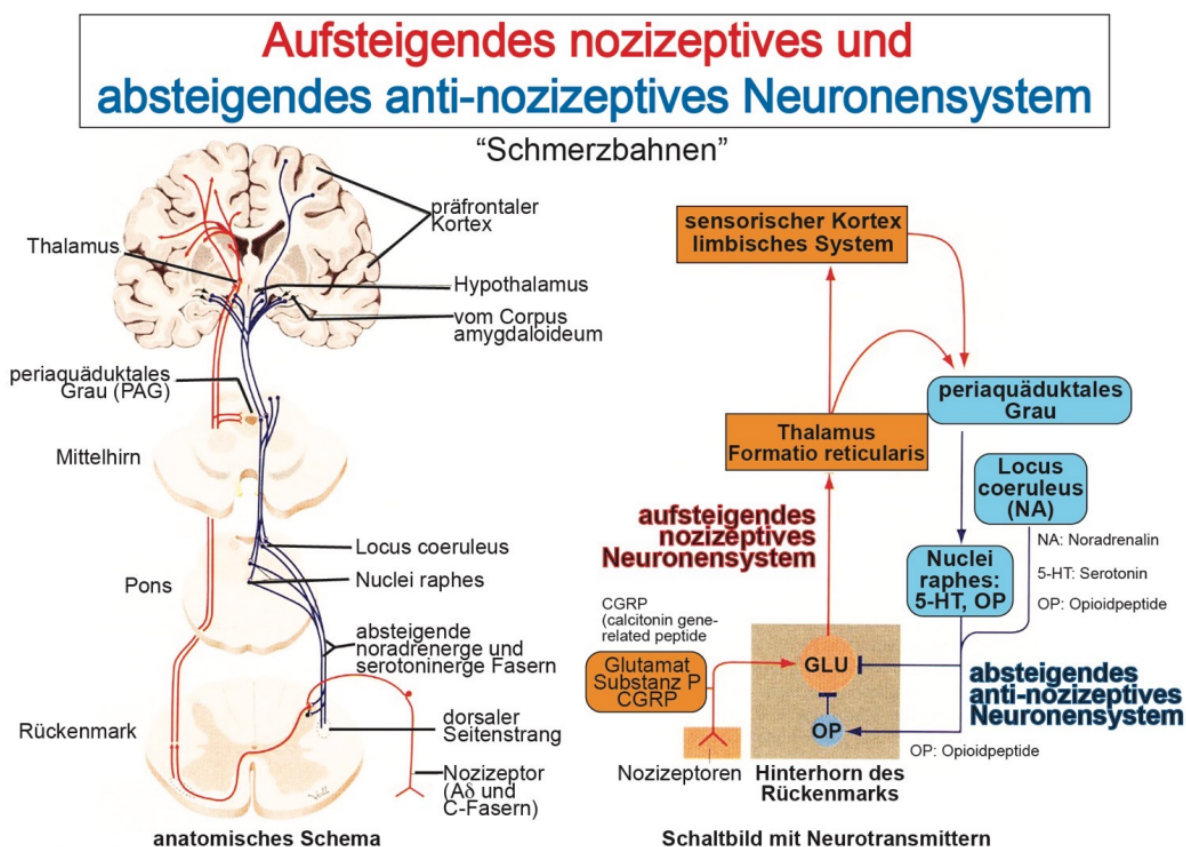
1 Opiode	4
1.1 Opiode	5
1.1.1 Angriffspunkte von Opioiden	5
1.1.2 Pharmakodynamische Wirkung	5
1.1.3 Therapeutische Verwendung	6
1.1.4 Wirkstoffe	7
2 Antipyretische Analgetika	8
2.1 Eicosanoide	8
2.2 COX-Hemmstoffe	9
2.2.1 COX-2 selektive antipyretisch Analgetika	9
2.2.2 Saure antipyretische Analgetika	10
2.2.3 Nicht-saure antipyretische Analgetika	10
2.3 Adjuvante Schmerztherapie	10
3 Magen-Darm Erkrankungen	11
3.1 Magensäure-assoziierte Erkrankungen	11
3.1.1 Ulkustherapeutika	11
3.1.2 Antazida	12
3.2 Antidiarrhoika	12
3.3 Laxantien	13
3.3.1 Laxantienabhängigkeit	13
4 Blutstillung	14
4.1 Thrombozytenaggregationshemmstoffe	14
4.2 Antikoagulanzen	15
4.2.1 Oral verfügbare Antikoagulanzen	16
4.3 Fibrinolytika	16
5 Antihypertensiva	17
5.1 Diuretika	17
5.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)	18
5.3 L-Typ Calcium-Kanal-Blocker	19
5.4 Weitere Antihypertensiva	19
6 Antianginosa	20
7 Inotropika	22

8 Lipidstoffwechselstörungen	23
8.1 HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe	24
8.2 Anionenaustauscherharze	24
8.3 PCSK9-Inhibitoren	24
8.4 Hypertriglyzeridämie	24
9 Diabetes Mellitus	25
9.1 Insulin	26
9.2 Diabetes Mellitus Typ 1	27
9.3 Diabetes Mellitus Typ 2	27
10 Corticosteroide	28
11 Atemwegserkrankungen	30
11.1 Asthma bronchiale	30

1 Opioide

Schmerz ist eine unangenehme sensorische oder emotionale Erfahrung die mit wirklichem oder potentiell Gewebeschaden assoziiert ist oder als solcher beschrieben wird. Zudem ist Schmerz alles, was die Schmerz fühlende Person sagt dass es vorhanden ist. Die Schmerzskala geht von 0-10 wobei 0 kein Schmerz ist und bei 10 Bettruhe erforderlich ist. Schmerz ist ein Schutzmechanismus und führt den behandelnden Arzt zum eigentlichen gewebeschädigenden Prozess. Das generelle Ziel ist die Schmerzheilung (Behandlung der Ursache parallel zur Schmerzbehandlung) und nicht die Schmerzbehandlung (Sonderformen: palliative Schmerztherapie und chronische Dauerschmerzen).

Im Körper gibt es zwei Hauptsysteme, das aufsteigende nozizeptive System und das absteigende anti-nozizeptive System. Die Signale dieser beiden Systeme wird im Hinterhorn des Rückenmarks integriert und an die Formatio reticularis weitergeleitet.

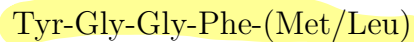


Es gibt verschiedene Orte an welchen mit der Schmerztherapie eingegriffen werden kann:

- **Gehirn** - Opioid-Analgetika, Narkotika, Trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva
- **Rückenmark** - Opioid-Analgetika, antipyretische Analgetika, Trizyklische Antidepressiva, Antikonvulsiva, Ketamin
- **Schmerzfasern** - Lokalanästhetika
- **Peripheres Gewebe** - Opioid-Analgetika, Glucocorticoide, Bisphosphonate

1.1 Opioide

Der Begriff Opioide beschreibt natürliche und synthetische Stoffe mit morphinartiger Wirkung. Dabei unterscheidet man zwischen Opioid-Peptiden (ähnliche Pharmakodynamik wie Morphin) welche endogene Opioide sind und als Transmitter wichtig sind für die endogene Schmerzhemmung und exogenen Opioiden welche Opioid-Rezeptor-Agonisten sind und dem Körper zugeführt werden. Diese können zu Schmerzlinderung, Berausend (Missbrauch) oder für andere Zwecke verwendet werden (z.B. Loperamid). Die Primärstruktur von endogenen Opioid-Peptiden ist die Aminosäuren-Abfolge:



Die Opioid-Rezeptoren sind eingeteilt in $\mu/\kappa/\delta$ -Opioid-Rezeptoren welche alle GPCR mit einer inhibitorischen $G_{\alpha i}$ -Untereinheit sind. Die Nociceptin-Rezeptoren zeigen keine Affinität zu Opioid-Rezeptor-Liganden und haben eine 60% Identitätshomologie mit Opioid-Rezeptoren. Die stärksten Wirkungen in Bezug auf Analgesie, physische Abhängigkeit und Euphorie/Sucht geht dabei von den μ -Opioid-Rezeptoren aus. Die Agonisten und partiellen Agonisten welche analgetisch Wirken haben dabei auch die stärkste Affinität zum μ -Opioid-Rezeptor, der Antagonist Naloxon Antagonisiert den μ -Opioid-Rezeptoren am stärksten.

1.1.1 Angriffspunkte von Opioiden

Opioide haben einen spinalen und einen supraspinalen Angriffspunkt:

- **Spinal** - Zwei Mechanismen führen zu einer Hemmung der Signalweiterleitung. Die Bindung an präsynaptische μ (κ/δ)-Opioid-Rezeptoren führt zu einer Hemmung von Ca^{2+} -Kanälen durch die $\beta\gamma$ -Untereinheit, was die Exozytose und dadurch die Transmitter-Freisetzung senkt. Die postsynaptische Bindung führt zu einer Hemmung der Adenylyl-Cyclase durch die $\beta\gamma$ -Untereinheit, was die cAMP-Konzentration senkt und zu einer Hemmung von K^+ -Kanälen (G-Protein-gated inwardly rectifying potassium-channel = GIRK-channel) durch die αi -Untereinheit was zu einer Hyperpolarisation führt. Die gleichen Mechanismen werden auch durch Enkephaline (endogene Opioid-Peptide) des absteigenden anti-nozizeptiven Systems aktiviert.
- **Hirnstamm** - Die schmerzhemmenden Bahnen werden aktiviert indem die Opioide an die μ -Opioid-Rezeptoren an GABAergen Interneuronen binden. Diese GABAergen Interneuronen hemmen durch ihre Aktivität die schmerzinhibierenden Neuronen. Durch das Inhibieren von GABAergen Interneuronen werden schmerzhemmenden Bahnen aktiviert, was wiederum die Schmerzweiterleitung inhibiert.

1.1.2 Pharmakodynamische Wirkung

zentral dämpfend	zentral erregend	peripher
Analgesie	Euphorie	Obstipation
Sedierend	Miosis	verzögerte Magenentleerung
Antitussiv	Übelkeit / Erbrechen	Gallenverhalt
Atemdepression	Bradykardie	Harnverhalt
Hypotonie	Muskelrigidität	Bronchokonstriktion
Zyklusstörung / Impotenz	Konvulsion	Wehenhemmend
Libidoverlust	Pruritus	immunsupprimierend
Hypothermie		

Die euphorisierende Wirkung basiert auf der Bindung von Morphin an μ -Opioid-Rezeptoren an GABAergen Neuronen (ventrales Tegmentum). Durch diese Morphin-Bindung wird die GABA-Ausschüttung gehemmt, was die Inhibierung von dopaminergen Neuronen aufhebt. Durch das Aufheben der Inhibierung wird im Nucleus accumbens (Belohnungsbahn) mehr Dopamin ausgeschüttet was eine Euphorie auslöst.

Die Toleranzentwicklung tritt nicht für alle Aspekte der Wirkung gleich ein. Während für Analgesie, Euphorie, Sedierung, antitussive Wirkung, Übelkeit, Erbrechen und Atemdepression die Toleranzentwicklung hoch ist, ist sie für Obstipation und Miosis gering.

1.1.3 Therapeutische Verwendung

Die Hauptverwendung ist die Analgesie bei schweren Dauerschmerzen, viszeralen Schmerzen und bei Herzinfarkt. Weitere Anwendungen sind Anästhesie (präoperativ und intraoperativ), Diarrhoe und Husten.

Die UAW sind:

- Atemdepression - Bei Schmerzpatienten generell kein Problem, da Schmerzen das Atemzentrum stimulieren und eine rasche Toleranzentwicklung gegenüber atemdepressiver Wirkung eintritt. Vorsicht ist geboten bei: Neugeborene (Blut-Hirn-Schranke nicht intakt), frisch Operierte (WW mit Benzodiazepinen), COPD-Patienten (Hemmung von pCO_2 vermitteltem Atemantrieb) und Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma (erhöhter intrakranialer Druck durch Zunahme von pCO_2).
- Sedierung - oft dosislimitierend bei ambulanter Behandlung
- Übelkeit und Erbrechen - häufig bei aktueller Therapie
- Obstipation - sehr häufig da kaum Toleranzentwicklung (Komedikation mit Laxantien)
- Harnverhalt - seltener und raschere Toleranzentwicklung
- Orthostatische Hypotonie - da tiefere Sympathikusaktivität
- Pruritus (Juckreiz) - aufgrund von Histaminfreisetzung, Toleranzentwicklung
- Muskelrigidität - Tonussteigerung Thoraxmuskulatur, EPMS-Störung
- Toleranzentwicklung - gegenüber allen Opioiden (Kreuztoleranz), führt zu Abhängigkeit. In Schmerztherapie möglich und im klinischen Alltag kaum ein limitierender Faktor. Um die Abhängigkeit zu reduzieren werden Retard-Präparate zu immer gleichem Zeitpunkt in der Dosis verwendet, welche für Schmerzfreiheit notwendig sind. Dadurch entsteht kein An- und Abfluten, was den euphorisierenden Effekt erzeugt.

Die Kontraindikationen umfassen: Entzugstherapie (erneute Abhängigkeit), COPD, Status asthmaticus, Ateminsuffizienz (Atemdepression), erhöhter intrakranialer Druck, Schädel-Hirn-Verletzungen (Hirndruck ist erhöht), Asthma, Schwangerschaft, Kinder unter 6 Monaten, Leber- und Niereninsuffizienz (Atemdepression aufgrund von Intoxikation). Zusätzlich werden Opiode nicht mit MAO-Hemmstoffen (delirartige Zustände mit zentraler Erregung, Hyperthermie und epileptiformen Zuständen) und anderen zentral Dämpfenden Pharmaka oder Alkohol kombiniert (Wirkungsverstärkung).

1.1.4 Wirkstoffe

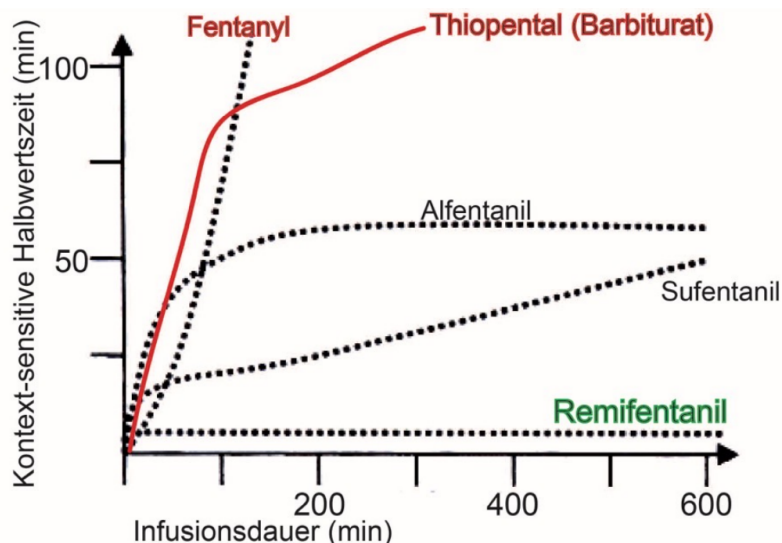
Nicht alle Agonisten sind volle Agonisten (z.B. Morphin, Methadon, Oxycodon, Fentanyl, Pethidin) am μ -Opioid-Rezeptor. Es gibt auch partielle Agonisten wie Buprenorphin, Codein, Tilidin oder Tramadol, welche auch in hohen Dosierungen keinen erhöhten analgetischen Effekt mehr zeigen. Dieser "Ceiling-Effekt" gilt für alle Wirkungen, welche durch den μ -Opioid-Rezeptor vermittelt werden. Nebenwirkungen, welche über andere Rezeptoren vermittelt werden, nehmen jedoch weiter zu.

Die Wirkstoffe sind eingeteilt in folgende Gruppen:

- **Morphin-Derivate** (Morphin, Hydromorphin Buprenorphin)
- **Codein-Derivate** (Codein, Dihydrocodein, Oxycodon, Tramadol)
- **Phenylpiperidine** (Pethidin, Loperamid, Fentanyl, Tilidin)
- **Diphenylalkylamine** (Methadon)

Zur Schmerztherapie wird oft Morphin verwendet (analgetisch, bei Schmerztherapie, mit Toleranzentwicklung, bei Missbrauch psychische Abhängigkeit). Diacetylmorphin (Heroin) darf nicht medizinisch verwendet werden, da die Blut-Hirn-Schranke sehr schnell überwunden wird. Durch dieses schnelle Überwinden führt Heroin zu einem "Kick" und hat darum ein extrem hohes Suchtpotential. Eine Alternative ist Methadon mit einer viel langsameren Penetration der Blut-Hirn-Schranke, was zu einem viel stabileren Plasmaspiegel und Befinden führt. Hoch-potente Opiode wie Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil oder Remifentanil haben eine grosse therapeutische Breite und vermitteln eine potente Analgesie. Die relevanteste Nebenwirkung ist Atemdepression, was zu einer Gabe unter Beatmung/Beatmungsbereitschaft führt.

Kontext-sensitive Halbwertszeit = Zeit in der die Plasmakonzentration nach dem Stoppen einer Infusion um 50% gesunken ist. Die Zeit ist abhängig von der Verteilung und dem Metabolismus eines Pharmakons und nimmt bei Injektionsanästhetika mit zunehmender Infusionsdauer zu.



CYP2D6-Phänotypen = durch einen Polymorphismus im CYP2D6 gibt es grosse Unterschiede im Metabolismus von Codein. Bei einem langsamen Metabolismus hat Codein keine analgetische Wirkung. Bei einem ultra-schnellen Metabolismus wirkt Codein wie Morphin. Das führt zu einem Verbot von Codein bei Kindern, da Codeingabe bei ultra-schnell metabolisierenden Kindern zu Atemstillstand führen kann.

2 Antipyretische Analgetika

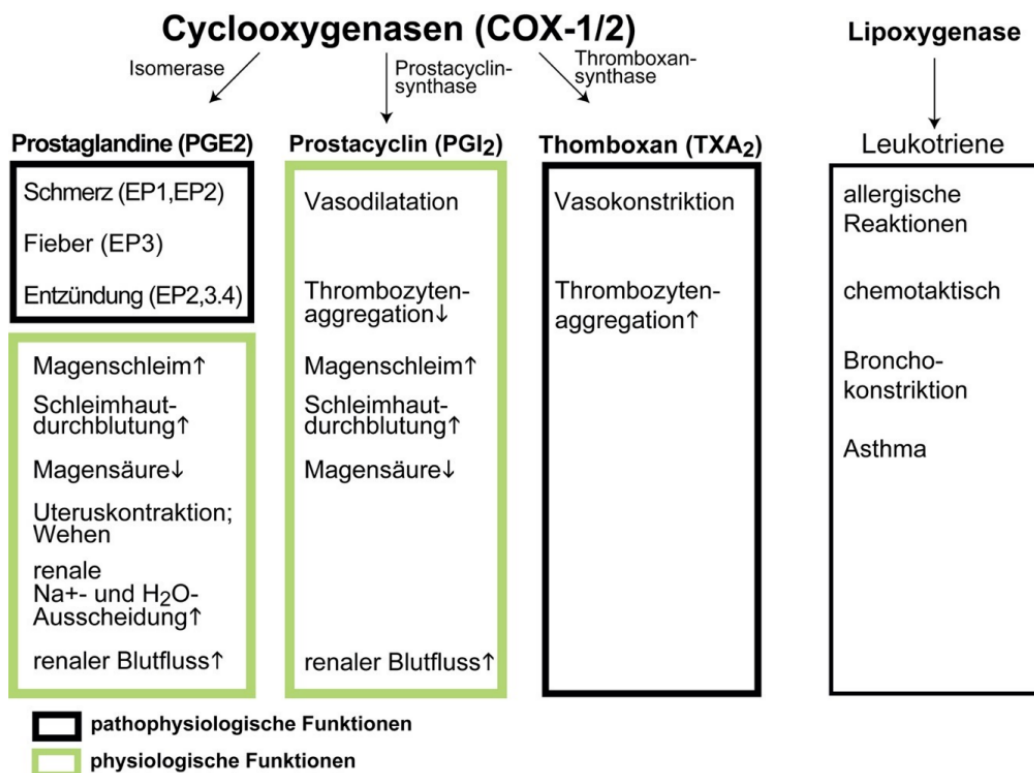
Gewebezerstörung führt zu einer Freisetzung von einer Vielzahl von Faktoren, unter anderem von Interleukin-1 β und TNF- α . Diese beiden Faktoren führen zusammen mit Arachidonsäure zu einer Induktion von COX-2, was zu einer erhöhten Konzentration von PGE2 (Prostaglandin) und PGI2 (Prostacyclin) führt. Die Stoffe PGE2 und PGI2 binden an periphere, nozizeptive Nervenendigungen und führen zu einer peripheren Sensibilisierung via:

- **EP1** - ein GPCR mit einer Gq-Untereinheit. Eine Bindung von PGE2 aktiviert die PKC, welche via TRPV1/4 und TRPA1 zu einem Na⁺-Einstrom führt.
- **EP2** - ein GPCR mit einer Gs-Untereinheit. Eine Bindung von PGE2 aktiviert die PKA, welche via Na_v 1.9/1.7 zu einem Na⁺-Einstrom führt.
- **IP** - ein GPCR mit einer Gs-Untereinheit. Eine Bindung von PGE2 aktiviert die PKA, welche via Na_v 1.9/1.7 zu einem Na⁺-Einstrom führt.

Arachidonsäurenkaskade = Ein Stimulus löst eine Verletzung (Zerstörung/Störung) der Zellmembran aus. Dadurch werden Phospholipide frei, welche via Phospholipase A2 zur Arachidonsäure metabolisiert werden. Die entstandene Arachidonsäure wird entweder via COX-1 (konstitutiv = fortlaufend sekretiert) und COX-2 (induzierbar) zu zyklischen Endoperoxiden (Prostaglandine, Prostacyclin, Thromboxan) oder via Lipoxygenase zu Leukotrienen. In diese Kaskade können Corticosteroide (Hemmen Phospholipase A2 via Erhöhung von Lipocortin; Hemmen COX-2) und COX-Inhibitoren (Hemmen COX-Enzyme) regulierend eingreifen.

2.1 Eicosanoide

Die Eicosanoide (Eikos = zwanzig, Griechisch) werden entweder über die Enzyme COX-1/2 oder die Lipoxygenase gebildet und beinhalten:



2.2 COX-Hemmstoffe

Diese Stoffe wirken: analgetisch, antipyretisch, antiphlogistisch (nur saure Analgetika). Acetylsalicylsäure (ASS) ist zudem ein Thrombozytenaggregationshemmer. Die wichtigste Nebenwirkung von COX-Hemmern sind:

- **Magen- und Duodenalulzera** und gastrointestinale Beschwerden, welche aufgrund der Unterdrückung der physiologischen Schutzmechanismen (führen zu weniger Magenschleim und tieferer pH) entstehen. Diese Nebenwirkungen sind Formulationsunabhängig, da sie direkt durch die COX-Hemmung entstehen.
- **COX-1** ist zusätzlich verantwortlich für die Thromboxan-Synthese, welche zur Thrombozytenaggregation führt. Eine Hemmung führt zu einer **Thrombozytenaggregationshemmung**.
- **Verschlechterung der Nierenfunktion** da die COX-2 Metaboliten PGE₂ und PGI₂ essentielle Funktionen in der Niere besitzen (Aufrechterhaltung Nierendurchblutung, Regulation Na⁺/H₂O-Ausscheidung).
- **Wehenhemmung** und werden daher nicht zu einer Schmerztherapie bei einer Geburt eingesetzt, da sonst der Geburtsvorgang verlängert wird. Zusätzlich wird aufgrund der Thrombozytenaggregationshemmung die Blutungsneigung vor, während und nach der Geburt erhöht.
- **Vorzeitiger Verschluss Ductus arteriosus Botalli** bei Neugeborenen inklusive einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen.
- **Reye-Syndrom** mit einer hohen Mortalitätsrate, welches bei Kindern bei Gabe von ASS nach einer viralen Erkrankung entstehen kann. Daher wird bei Kindern und Jugendlichen kein ASS gegeben.
- **Analgetika-Asthma** - durch die unspezifische Hemmung von COX-1/2 wird mehr Arachidonsäure via Lipoxygenase zu Leukotrienen metabolisiert. Da Leukotriene eine Bronchokonstriktion bewirken kann es zu Asthma kommen (keine Anwendung bei prädisponierten Patienten).

2.2.1 COX-2 selektive antipyretisch Analgetika

Während das Enzym COX-1 wichtig ist für die physiologische Funktion, ist das Enzym COX-2 im Entzündungsprozess involviert. Durch ein Gewebeschaden wird via Interleukine das Enzym COX-2 induziert (durch Glucocorticoide hemmbar), was zu einer Entzündung führt. Man hat also Wirkstoffe entwickelt, welche nur selektiv das COX-2 hemmen und so weniger Nebenwirkungen auftreten sollten, da das physiologisch wichtige COX-1 nicht beeinflusst wird. Beispiele dafür sind Rofecoxib, Celecoxib, Meloxicam und Diclofenac. Das führt zu einer besseren GI-Verträglichkeit, wie bei Rofecoxib gezeigt wurde. Das Problem ist aber, dass aufgrund der COX-2 Hemmung die antithrombotischen Eigenschaften des Prostacyclin auch gehemmt werden und so bei der Anwendung von Rofecoxib mehr Herzinfarkte aufgetreten sind. Daher wurde das Medikament freiwillig wieder vom Markt genommen.

2.2.2 Saure antipyretische Analgetika

Saure antipyretische Analgetika reichern sich in entzündetem Gewebe an. Grund dafür ist, dass entzündetes Gewebe (pH = 6.4) einen tieferen pH-Wert hat als physiologisches Gewebe (pH = 7.4). Zusätzlich dazu haben sie eine hohe Plasmaeiweissbindung. Die sauren antipyretische Analgetika gelangen durch die Plasmaeiweissbindung in das Interstitium des entzündeten Gewebes (durch erhöhte Kapillarpermeabilität besser erreichbar als gesundes Gewebe) und dissoziieren aufgrund des tieferen pH-Wertes. Durch den tiefen pH-Wert (pH = 1.4) im Magen ist die Anreicherung sehr hoch, was zu einer Gewebeschädigung führt. Durch magensaftresistente Tabletten wird diese direkte magenepithelschädigende Wirkung umgangen aber die magenschädigende, systemische Wirkung via COX-1/2 Hemmung bleibt bestehen.

2.2.3 Nicht-saure antipyretische Analgetika

Da sie sich nicht in entzündetem Gewebe anreichern, findet keine periphere Entzündungshemmung statt. Die antipyretische und analgetische Wirkung bleibt jedoch bestehen.

Paracetamol = vergleichbare analgetische Wirkung wie ASS aber weniger UAW. Durch ein CYP-P450 Enzym entsteht ein toxischer Metabolit, welcher an Glutathion konjugiert und als nicht-toxischer Metabolit ausgeschieden wird. Wenn zu wenig Glutathion verfügbar ist bindet dieser toxische Metabolit an hepatische Proteine, was zu Nekrose und zu einem Nierenversagen führt. Bei einer Vergiftung wird Acetylcystein, welches gleich wie Glutathion binden kann, als Antidot gegeben.

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel = für die Entfernung von reaktiven Sauerstoff-Spezies ist die Superoxid-Dismutase zuständig, welche O_2^- zu H_2O_2 metabolisiert. Für den Abbau von H_2O_2 ist G6PDH nötig, welches via Glutathion-Reduktase und Glutathion-Peroxidase zu H_2O deaktiviert wird. Ein Mangel an G6PDH führt zu Hämoglobin-Denaturierung, der Bildung von Heinz-Körper, Membran-Lipid-Peroxidation und zu hämolytischer Anämie (Blutarmut bei der rote Blutkörperchen ihre Lebensdauer nicht erreichen). In Malariagebieten ist ein G6PDH-Mangel weiter verbreitet, da Malariaerreger ohne G6PDH weniger proliferieren können. Ein Nebeneffekt dieses G6PDH-Mangels ist die akute Hämolyse und eine Hypersensitivität gegenüber einigen Arzneistoffen (Metamizol, Paracetamol, Malariamedikamente)

2.3 Adjuvante Schmerztherapie

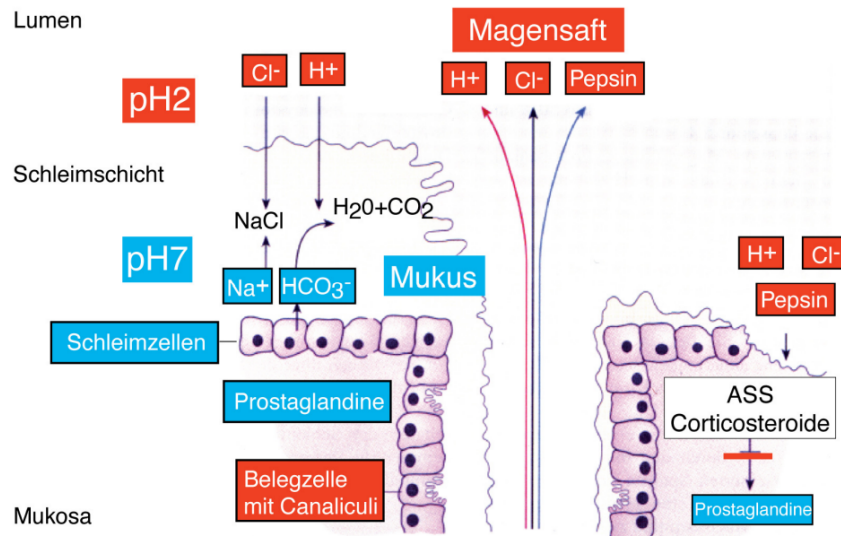
Arzneistoffgruppe	Wirkung/ Anwendung
antipyretische Analgetika: (z. B. Diclofenac, Ibuprofen)	- entzündungsbed. Schmerzen, - Verstärkung der Opioide
Glucocorticoide: (z. B. Prednison, Dexamethason)	- bei Nervenkompression - viszerale Spannungsschmerzen
trizyklische Antidepressiva/ SNRIs: (z. B. Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Duloxetin)	- therapierefraktäre Schmerzen (Amitriptylin) - chronische Schmerzen (Clomipramin, Imipramin) - diabetische Neuropathie (Duloxetin)
Antikonvulsiva: (Carbamazepin Gabapentin, Pregabalin)	- Trigeminus-Neuralgie (Carbamazepin) - Neuropathische Schmerzen
Bisphosphonate: (Zoledronat) Antikörper gegen RANKL: Denosumab	- bei Knochenmetastasen (weitere Indikation: Osteoporose)

3 Magen-Darm Erkrankungen

3.1 Magensäure-assoziierte Erkrankungen

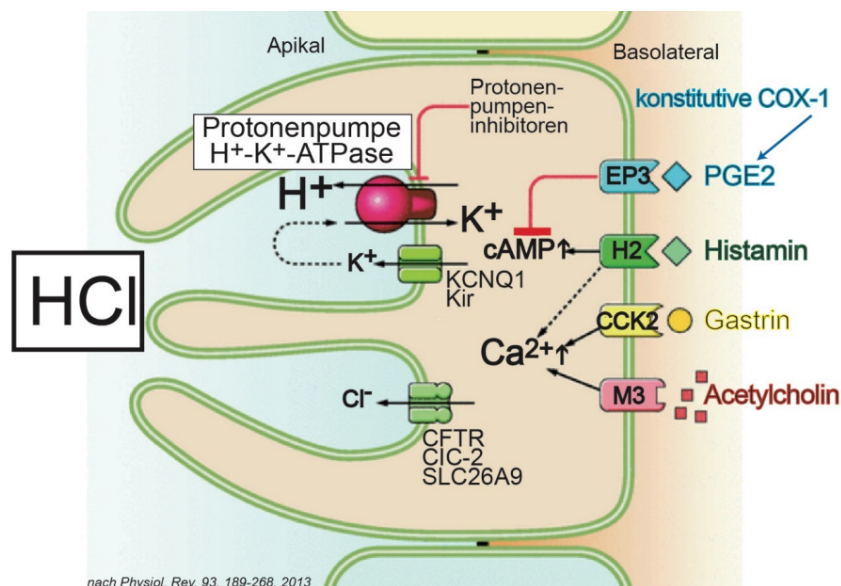
3.1.1 Ulkustherapeutika

Ein Ulkus ist eine Läsion der Schleimhaut mit infektiöser, ischämischer oder immunologischer Ätiologie. Etwa 70% sind Ulkus duodeni (Gastrin-bildende Zellen) und 30% sind Ulkus ventriculi (HCl- und Pepsin-Produktion). Der Magen befindet sich in einem Gleichgewicht von aggressiven und protektiven Faktoren, welche bei einem Ulkus gestört werden.



Mögliche Ursachen sind eine Infektion mit *H. Pylori*, Einnahme nicht-steroidaler Antiphlogistika, Hypersekretion von Magensäure, Stress, Hypercalcämie, Morbus Crohn und Adenokarzinome.

H. Pylori = gram-negatives, mikroaerophiles Stäbchen, welches für 95% aller Ulkus duodeni und für 70-80% aller Ulkus ventriculi verantwortlich ist. Grund dafür ist ein Erhöhen der Gastrin-Konzentration und ein Abbau des Schleims, was ein Defizit an protektiven Faktoren auslöst. Dieses Defizit führt über eine längere Zeit zu einem Ulkus. Die wichtigsten Produkte von *H. Pylori* sind Protease (Schleimauflösung), Lipase (Zellschädigung) und Urease (Harnstoffspaltung → lokale Säureneutralisation).

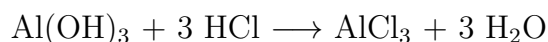


nach Physiol. Rev. 93, 189-268, 2013

Die H⁺-Sekretion in den Belegzellen der Magenschleimhaut ist ein möglicher Angriffspunkt von Arzneistoffen. Die Regulation findet statt durch: Steigerung via Acetylcholin (neuronal), Steigerung via Histamin (parakrin), Senkung via Somatostatin (parakrin), Steigerung via Gastrin (humoral). Eine Klasse von Wirkstoffen sind die H₂-Rezeptor-Antagonisten welche aber später durch Protonenpumpenhemmer ersetzt wurden. Der Vorteil von Protonenpumpenhemmer, wie Omeprazol, sind die längere und bessere Wirksamkeit. Protonenpumpenhemmer werden als Prodrug aufgenommen und gelangen in die Magenmucosa. Sie werden über die basolaterale Membran aufgenommen und reichern sich im sauren Milieu der Canaliculi an, wo sie durch ein Proton zur Sulfensäure werden, welche mit dem zyklischen Sulfenamid in einem GGW ist. Dieses zyklische Sulfenamid kann an das Cys813 der Protonenpumpe binden, was zu einer irreversiblen Hemmung führt. Die S- und R-Form werden in das identische Sulfenamid umgewandelt, was zu einer gleichen Wirksamkeit führt. Da die Protonenpumpenhemmer im sauren Magensaft zu nicht-resorbierbaren Sulfenamiden protoniert werden, verabreicht man sie als magensaftresistente Arzneiform.

3.1.2 Antazida

Antazida neutralisieren die Magensäure unter Bildung des Metallchlorids und H₂O. Dabei entstehen Chloridsalze (AlCl₃ und MgCl₂) welche über den Stuhl ausgeschieden werden.



Bei Gabe auf den leeren Magen verschwinden Antazida in 30 min, bei vollem Magen (postprandial) entfalten sie ihre Wirkung über 2-3h. Die Indikationen sind Refluxösophagitis, Hyperacidität, funktionelle Dyspepsie, Gastritis, Stressulkusprophylaxe. Antazida welche im physiologischen Puffersystem vorhanden sind (z.B. NaHCO₃ oder CaCO₃) werden nicht verwendet. Antazida können die Bioverfügbarkeit von anderen Medikamenten via pH-Veränderung oder Komplexierung verändern. Daher nimmt man Medikamente generell 2 Stunden vor oder nach Antazida-Gabe ein.

3.2 Antidiarrhoika

Darminfektionen sind die häufigste Ursache von Diarrhöen und sind in den meisten Fällen selbstlimitierend. Mögliche Formen sind:

- sekretorische Diarrhö
- entzündliche Diarrhö
- osmotische Diarrhö
- Steatrrhö
- chologene Diarrhö
- Antibiotika-induzierte Diarrhö
- motilitätsbedingte Diarrhö

Ab mehr als 3 Stuhlentleerungen pro Tag, einem Stuhlgewicht von über 250 g/d und bei weicher/wässriger Konsistenz spricht man von einer Diarrhö. Bei der Behandlung hat die kausale Therapie immer den Vorrang gegenüber der symptomatischen Therapie (Flüssigkeits- und Elektrolytensubstitution, medizinische Kohle, Loperamid).

3.3 Laxantien

Laxantien werden eingesetzt bei: Stuhlverstopfung mit einer seltenen und erschwerten Entleerung eines trockenen und harten Stuhls, bei Darmentleerungen vor Operationen, zur Stuhlaufweichung bei schmerzhaften Analleiden und wenn das Bauchpressen ein zu grosses Risiko wäre. Interaktionen sind möglich mit: Schleifendiuretika/Thiazide/Corticosteroide (verstärkte Hypokaliämie) und Digitalis (stärkerer Digitalis-Effekt durch Hypokaliämie). Laxantien sind eingeteilt in:

- osmotisch wirkende Laxantien - sind kaum resorbierbar, binden Wasser/Elektrolyte und vermitteln das Einströmen von Wasser und Elektrolyten in den Darm. UAW sind Blähungen und Elektrolytenverlust.
- Darmstimulierende Laxantien - Blockieren die Na^+/K^+ -ATPase und hemmen so die Resorption von Na^+ und H_2O . Zusätzlich wird die Sekretion von H_2O und Cl^- via Bildung von Prostaglandinen gesteigert. UAW sind Krampfartige Magen- und Darmbeschwerden und Elektrolytenverlust.
- Gleitmittel
- Füll- und Quellmittel
- Periphere μ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten (PAMORA) - Antagonisieren den peripheren μ -Opioid-Rezeptor im Darm und werden bei schweren Opioid-Induzierten Obstipation angewendet, bei welchen übliche Laxantien nicht ausreichen.
- Weitere Laxantien - stimulieren der Chlorid-, Bicarbonat- und Wasser-Sekretion über die Aktivierung von CFTR.

3.3.1 Laxantienabhängigkeit

Bei einer Behandlung einer Obstipation mit Laxantien findet ein enteraler Verlust von K^+ statt. Über eine längere Zeit führt dieser Verlust zu einer Hypokaliämie was zu einer Darmträgheit und einer darauffolgenden Obstipation führt. Diese Obstipation muss dann wieder mit Laxantien behandelt werden, was zu einer Abhängigkeit führt.

6 Antianginosa

Myokardiale Ischämie = Ein Ungleichgewicht zwischen O₂-Zufuhr (Koronarfluss, O₂-Transportkapazität) und O₂-Verbrauch (Herzfrequenz, Wandspannung, Kontraktilität) der Myozyten. Normalerweise wird eine myokardiale Ischämie durch inadäquate O₂-Zufuhr infolge von Arteriosklerose der Koronararterien ausgelöst (= **Koronare Herzkrankheit**). Sie sind eingeteilt in: **Stabile Syndrome und Instabile Syndrome**, wobei ein akuter Myokardinfarkt (transmuraler ST-Erhöungs-Myokardinfarkt [= STEMI] oder nicht-transmuraler ST-Erhöungs-Myokardinfarkt [= NSTEMI] mit Anstieg von Troponin) mit einem plötzlichen Herztod auftreten können.

Es gibt viele Prinzipien zur Therapie von koronaren Herzkrankheiten. Einige davon sind: Blutdrucksenkung, Verhindern von Thrombosenbildung, antientzündliche Massnahmen, verhindern von arrhythmischen Komplikationen. Zusätzlich gibt es Antianginosa welche eingeteilt sind in:

- Intervalltherapie = Reduktion der Schwere und Frequenz der Angina pectoris
- Anfallstherapie = Rasches Beseitigen der Angina pectoris

Die Hauptsächlichen Wirkprinzipien sind entweder die **Senkung des O₂-Verbrauchs** oder die **Steigerung des O₂-Angebots**.

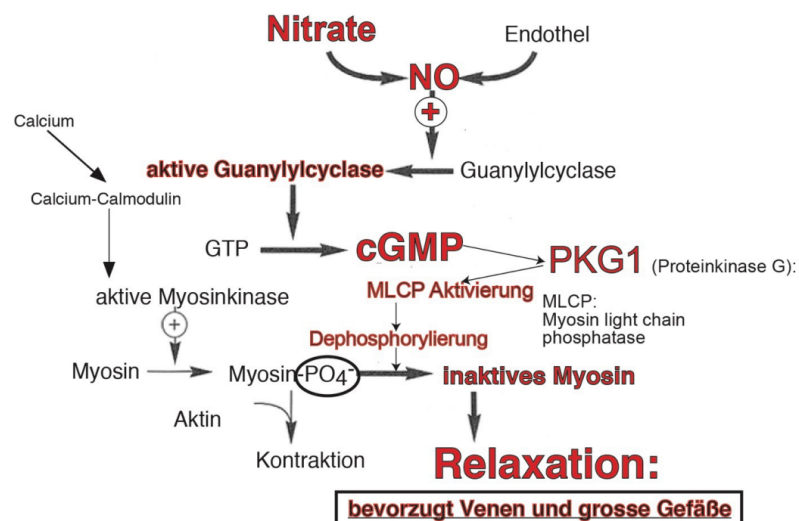
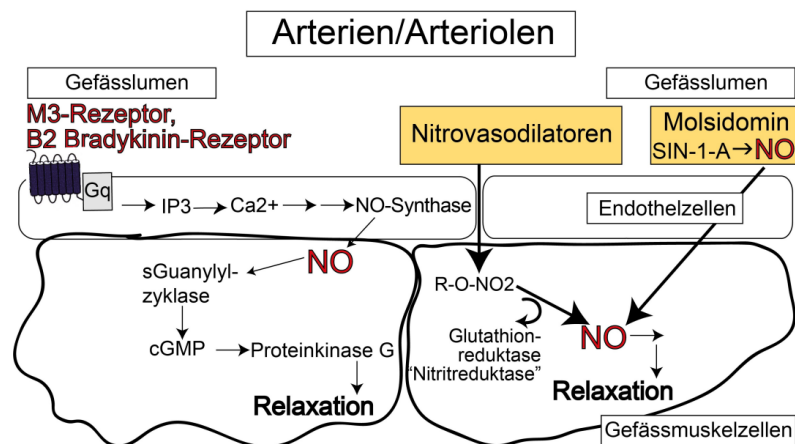
- **Vorlastsenkung** = Senken des venösen Rückstroms (mehr Blut in Peripherie) durch Nitrovasodilatoren
- **Nachlastsenkung** = Dilatation der arteriölen Widerstandsgefässe durch **Calciumkanal-Blocker** und dadurch eine Abnahme der systolischen Wandspannung
- **Senken von Kontraktilität und Frequenz** = **Beta-Blocker** (senken belastungsinduzierte Kontraktilität/Frequenz), **Calciumkanal-Blocker** (negativ inotrop/chronotrop), **Ivabradin** (negativ chronotrop)
- **Erhöhte Koronar-Durchblutung** = Beeinflussung der Koronar-Durchblutung durch Calciumkanal-Blocker (va. Widerstandsgefässe) oder Nitrovasodilatoren (va. grosse Gefässe).
- **Verlängerung der Diastolendauer** = Die effektive Myokard-Durchblutung findet nur während der Diastole statt. Eine längere Diastole führt zu einem höheren O₂-Angebot.

Coronary Steal = Bei einer koronaren Herzkrankheit sind Teile der Herzkranzgefässe durch einen oder mehrere atherosklerotische Plugs verstopft. Wenn nun Calciumkanal-Blocker gegeben werden sinkt der periphere Widerstand und der Blufuss in das gesunde Myokard ist stark erhöht. Dadurch fliesst weniger Blut durch die Kollateralen (quervernetzungen welche essentiell sind für das ischämische Myokard). Das führt zu einem noch stärkeren Durchblutungs-Ungleichgewicht zwischen gesundem und ischämischem Myokard, **was bei instabiler Angina pectoris problematisch sein kann**.

Folgende Arzneistoffe haben eine antianginöse Wirkung:

- **Beta-Blocker** senken die Herzfrequenz und Kontraktilität, was zu einem reduzierten O₂-Verbrauch führt. Zusätzlich verlängern sie die Diastolendauer, was zu einer erhöhten Perfusion führt. Die Langzeitbehandlung senkt die Mortalität nach einem Herzinfarkt. Bevorzugt werden β 1-selektive Betablocker.

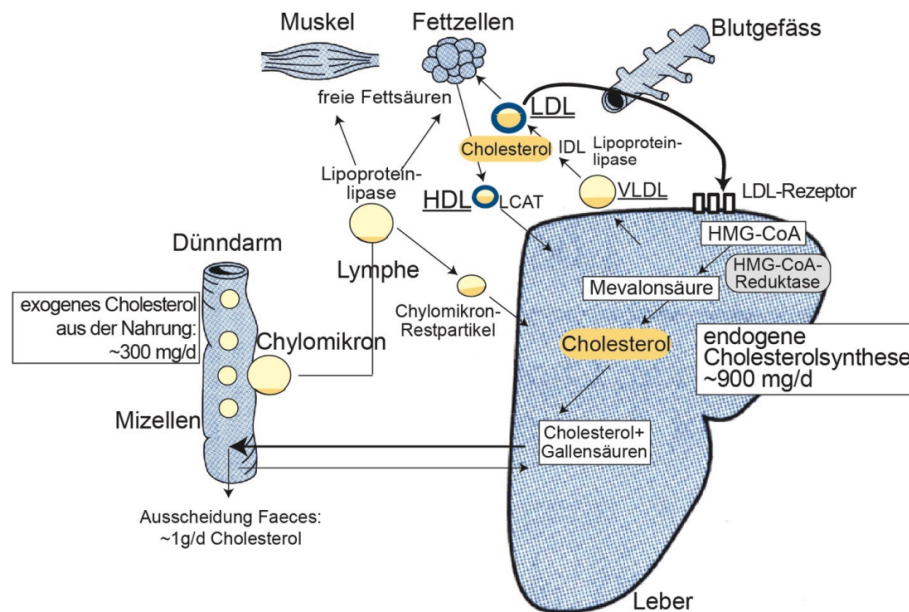
- **Calciumkanal-Blocker** senken die Nachlast und dadurch den O_2 -Bedarf. Verapamil und Diltiazem wirken zusätzlich negativ inotrop und negativ chronotrop, was den O_2 -Bedarf weiter senkt. Da sie die Prognose nicht beeinflussen sind sie generell 2. Wahl nach β -Blockern.
- **Ivabradin** inhibiert den Schrittmacherkanal des Herzens (HCN-Kanal, an der spontanen, diastolischen Depolarisation beteiligt) und reduziert dadurch die diastolische Depolarisationsgeschwindigkeit. Durch diese Geschwindigkeitssenkung sinkt ausschliesslich die Herzfrequenz (um ca. 10 Schläge/min).
- **Nitrovasodilatoren** werden von Gefässmuskelzellen aufgenommen wo NO durch die Glutathion-Reduktase abgespalten wird. Dieses NO aktiviert die Guanylylcyclase, was zu mehr cGMP führt, welches via PKG1 die MLCP aktiviert. Das führt zu einer Dephosphorylierung von Myosin (ist nur in der Myosin- PO_4^- aktivierbar durch Aktin), was zu einer Relaxation der Venen und grossen Gefässe führt. Da der Tonus der arteriellen Widerstandsgefässe erhalten bleibt tritt der Coronary Steal nicht auf. Da sie keinen günstigen Effekt auf die Prognose haben, werden sie nur zur kurzfristigen Besserung bei Angina pectoris eingesetzt.



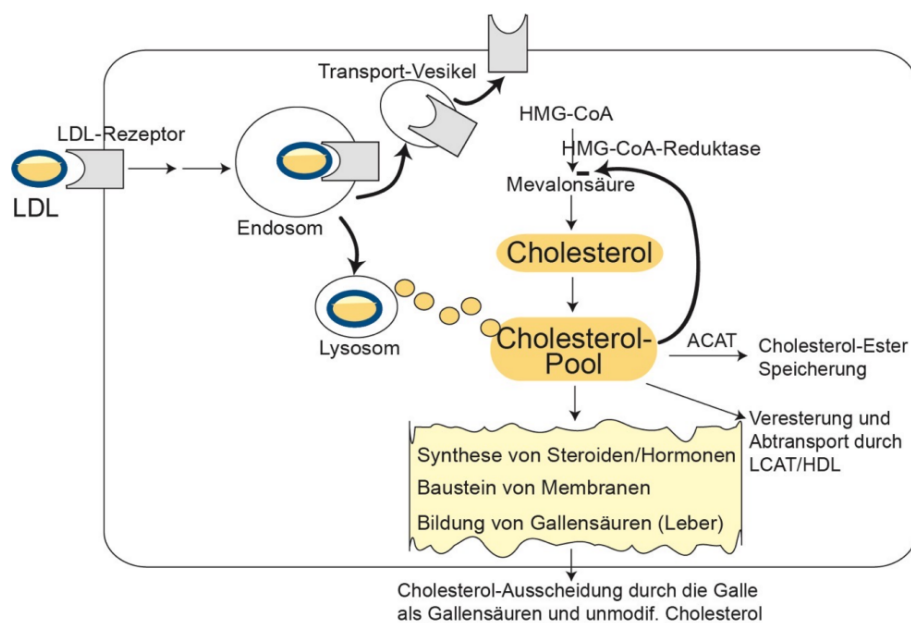
- **Phosphodiesterase-5-Hemmer** greifen in den gleichen Regelkreis ein wie Nitrovasodilatoren. Sie hemmen den Abbau von cGMP durch die Phosphodiesterase-5, was über die Dephosphorylierung von Myosin zu einer Relaxation der Gefässe führt. Neben dem senken der Vorlast kommt es auch zu einem erhöhten Einstrom in das Corpus cavernosum, was bei erektilen Dysfunktion hilfreich sein kann.

8 Lipidstoffwechselstörungen

Die Serumlipide setzen sich zusammen aus HDL-Cholesterin (kein Zielwert bekannt), LDL-Cholesterin (je nach kardiovaskulärem Risiko andere Schwellenwerte) und Triglyceriden (kein Zielwert bekannt). Je höher der Quotient zwischen LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin desto höher ist das Risiko für eine kardiovaskuläre Krankheit (oft der Fall bei Diabetes mellitus Typ II, Übergewicht und Bewegungsmangel). Am einfachsten wird dieser Quotient durch körperliche Bewegung und Lebensstiländerungen (va. Ernährung) verbessert.



Der Cholesterin-Pool im Körper wird gefüllt aus oraler Aufnahme (ca. 300 mg/d) und endogener Synthese (ca. 700-900 mg/d). Ausgeschieden wird Cholesterin über Faeces als neutrale (600 mg/d) und saure (400 mg/d) Steroide über den Urin (50 mg/d) und über die Haut (75 mg/d). Der Cholesterin-Pool speist die Hormonsynthese und dient als Baustein für die Membranen. Normalerweise wird durch die Aufnahme von LDL die Cholesterolsynthese gehemmt. Bei Patienten mit familiären Hypercholesterinämie ist der LDL-Rezeptor defekt, was zu einer ständig aktiven Cholesterinsynthese führt.



8.1 HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe

HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe hemmen die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv, was zu einer Senkung der Cholesterolsynthese führt. Das führt kompensatorisch zu einer Zunahme der LDL-Rezeptoren und dadurch zu einer stärkeren Internalisierung von LDL-Cholesterin, was zu einer deutlichen Abnahme von LDL-Cholesterol im Plasma führt. Die Indikationen sind eine Hypercholesterinämie und ein hohes Risiko für atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankungen. Zwischen dem LDL-Cholesterol und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen besteht ein linearer Zusammenhang (tiefer ist besser). Die wichtigste Gruppe von HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffen sind Statine, welche entweder Prodrugs oder direkt aktiv sind. Sie werden eingeteilt in Typ 1 (mit Buryryl-Gruppe) und Typ 2 (mit Fluorophenyl-Gruppe). Jede Dosisverdopplung führt zu einer LDL-Cholesterol-Senkung von ca. 6%, welche nachweislich zu einer Prognoseverbesserung von koronaren Herzkrankheiten führt. Zusätzlich führen sie zu einer Plaquestabilisierung unabhängig vom Lipidstatus bei einem akuten Koronarsyndrom. Neben der Cholesterolsenkung gibt es noch weitere zusätzliche Wirkungen, welche auf der Inhibition von Isoprenoiden und der Isoprenylierung basieren (weniger Verankerung von intrazellulären Signalmolekülen wie Rho, Ras, Rac). Dazu gehören: eine verbesserte Endothelfunktion, Entzündungshemmung, Plaquestabilisierung, vermindertes Thromboserisiko.

Ezetimib = inhibiert den Cholesterol-Transporter NPC1L1 was zu einer verminderten Aufnahme von Cholesterol führt. Durch die Kombination von einem Statin mit Ezetimib kann die gleiche LDL-Senkung bei einer deutlich tieferen Dosis des Statins erreicht werden.

8.2 Anionenaustauscherharze

Anionenaustauscherharze sind basische Polymere, welche nicht resorbierbar sind und den enterohepatischen Kreislauf unterbrechen. Das führt zu einer erhöhten Ausscheidung von Gallensäuren, welche aus körpereigenem Cholesterol gebildet werden. Das führt zu einer Zunahme an LDL-Rezeptoren und einer erhöhten Aufnahme von Cholesterol aus dem Blut in die Leber. Das führt zu einem tieferen LDL-Spiegel aber auch zu einer Expressionszunahme der HMG-CoA-Reduktase.

8.3 PCSK9-Inhibitoren

Das Protein PCSK9 induziert die Down-Regulation des LDL-Rezeptors durch die Bindung an den LDL-Rezeptor. Das führt zu einem Abbau des Rezeptors, was zu einer geringeren LDL-Aufnahme und dadurch zu einer höheren Plasmakonzentration führt. Durch PCSK9-Inhibitoren wird dieser Abbau verhindert, was zu einer erhöhten Aufnahme und dadurch einer geringeren Plasmakonzentration von LDL führt. Die zusätzliche Gabe von PCSK9-Inhibitoren zur Standardtherapie führt zu einer LDL-Cholesterol Senkung von 60%. Die Indikation ist heterozygote familiäre Hypercholesterinämie oder eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung.

8.4 Hypertriglyzeridämie

Erhöhte Triglyzeride sind nicht eindeutig assoziiert mit kardiovaskulären Erkrankungen und werden generell durch Gewichtsnormalisierung, Alkoholkarenz und körperliche Aktivität behandelt. Eine Senkung ist indiziert bei Pankreatitis und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre

Erkrankungen. Die medikamentöse Senkung beinhaltet Fibrate (Agonisten von PPARalpha) und Nicotinsäurederivate (Aktivieren PUMA-G Rezeptor).

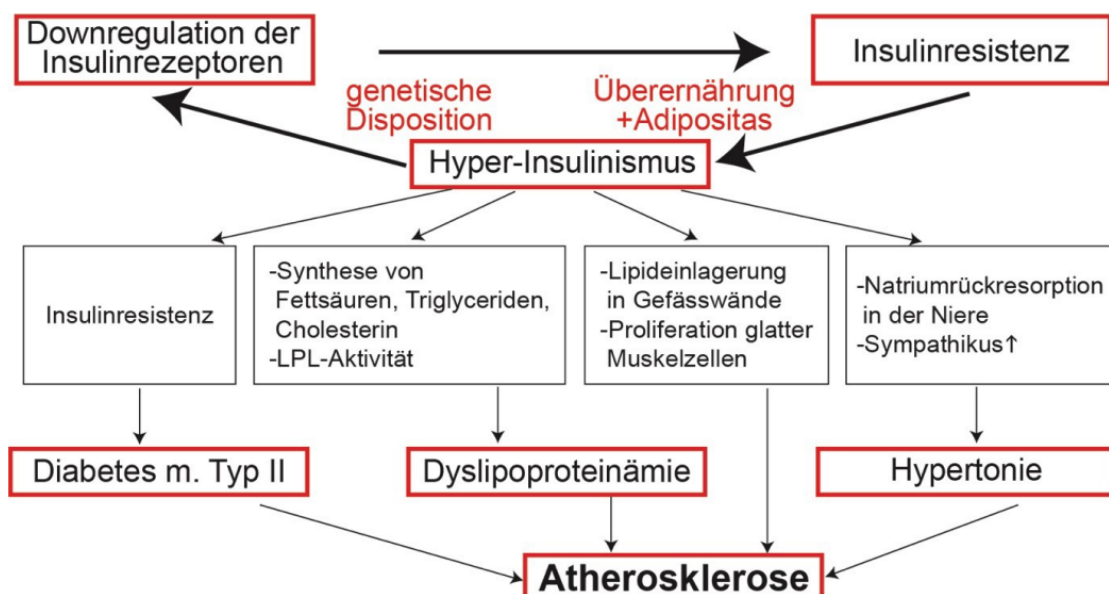
9 Diabetes Mellitus

Die Erkrankung Diabetes Mellitus ist eingeteilt in Typ 1 und Typ 2.

- **Diabetes Mellitus Typ 1** wird auch juveniler Diabetes (Manifestation normalerweise vor dem 30. Lebensjahr) genannt und ist ein absoluter Insulinmangel mit einer unveränderten Insulinsensitivität. Dabei wurden die Insulin-Produzierenden β -Zellen zerstört. Faktoren für eine Erkrankung sind eine Virusinfektion oder eine Autoimmunerkrankung, welche zu einer Antikörperbildung gegen β -Zellen und körpereigenes Insulin führt. Durch den Insulinmangel kommt es zu einer Hyperglykämie.
- **Latenter Typ 1 Diabetes im Erwachsenenalter** tritt bei Erwachsenen bis ins hohe Alter auf und ist eine langsame und graduelle Zerstörung von β -Zellen. Es besteht eine Gefahr für eine falsche Einstufung als Typ 2-Diabetiker (Problem: orale Antidiabetika sind unwirksam).
- **Diabetes Mellitus Typ 2** bei dem die Insulinsensitivität mit der Zeit zurückgeht. Die Insulinsekretion nimmt in einer ersten Phase zu (Blutzuckerspiegel bleibt konstant). In einer zweiten Phase sinkt die Insulinsekretion wieder (β -Zellen sind erschöpft) und der Blutzuckerspiegel steigt an.

Insulinresistenz = wenn der Insulinbedarf über mehr als 2 Tage grösser ist als 200 I.E. (gesunder Pankreas sezerniert 20-40 I.E./Tag). Die Insulinwirkung wird reduziert durch verminderte Insulinrezeptorzahl, Insulinantikörper und fehlerhafte Signalübermittlung durch den Insulinrezeptor.

Metabolisches Syndrom (= Syndrom X) beschreibt den Zusammenhang zwischen Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Hypertonie und Atherosklerose. Die primäre Therapie zielt auf eine Senkung des Übergewichts ab. Weitere Therapiemöglichkeiten sind Senkung des Blutzuckers, Blutdrucksenkung und Behandlung der Fettstoffwechselstörung.



9.1 Insulin

Proinsulin ist ein Protein, welches sich aus einer A-Kette, einer B-Kette und einem C-Peptid zusammensetzt. Die A-Kette und die B-Kette sind über mehrere Disulfid-Brücken verknüpft und bilden das Insulin. Die Insulinfreisetzung in β -Zellen ist über zwei Signalwege gesteuert:

- **Glucose** bindet an den GLUT1-Rezeptor auf β -Zellen, wird in die Zelle transportiert und abgebaut. Dadurch wird die ATP-Konzentration erhöht (was die ADP-Konzentration senkt). Die erhöhte ADP-Konzentration inhibiert den ATP-gesteuerten K^+ -Kanal, welcher K^+ in die Zelle transportiert. Durch diese Inhibition steigt die K^+ -Konzentration in der Zelle an, was zu einer Änderung der Spannung führt und spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle öffnet. Diese Öffnung erhöht die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, was zu mehr Exozytose führt.
- **Nahrungsaufnahme** löst eine Ausschüttung von Inkretinen (z.B. GLP-1) aus, welche an den GLP-1-Rezeptor auf β -Zellen binden. Diese Bindung führt zu einer Erhöhung von cAMP, was die spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle öffnet. Diese Öffnung erhöht die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration, was zu mehr Exozytose führt.

Insulin bindet an den Insulin-Rezeptor in verschiedenen Gewebearten und löst verschiedene Effekte aus. Insulin fördert anabole (aufbauenden) Stoffwechselprozesse wie Glykogensynthese (Leber), Lipidsynthese (Fettzelle) und Proteinsynthese (Muskel). Zusätzlich hemmt Insulin katabole (abbauenden) Stoffwechselprozesse wie Glykogenolyse, Gluconeogenese, Proteinolyse oder Lipolyse. Glukagon ist der Gegenspieler von Insulin, welcher anabole Prozesse hemmt und katabole Prozesse fördert.

Es gibt verschiedene Insuline mit einer unterschiedlichen Wirkdauer. Diese reicht von 2-4h (Lispro) bis 20-24h (Glargin). Sie sind eingeteilt in:

- **Normalinsulin** ohne Verzögerungszusätze mit einer Wirkdauer von 6-8h. Es ist entweder ein Humaninsulin (oft aus Schweineinsulin hergestellt) oder ein Schweineinsulin. Bei der Injektion bilden sich Hexamere, welche sich verzögert in Dimere und Monomere auflösen. Nur die Monomere können die Kapillarmembran überqueren, was die Aufnahme verzögert.
- **Kurzwirksame Insulinanaloga** bei welchen gewisse Aminosäuren durch andere ersetzt sind (B23/B28/B29). Sie zerfallen nach der Injektion sofort in Insulin-Moleküle (statt Hexamere zu bilden wie Normalinsulin), welche sofort aufgenommen werden können.
- **Langwirkende Insulinanaloga** haben eine Wirkverzögerung durch die Bildung eines Depots (verschiedene Methoden). Insulin glargin fällt bei pH 7.4 in neutralem Gewebe aus und wird konstant über 24h freigesetzt. Insulin detemir bindet über eine Fettsäure (Myristinsäure) an Albumin und wird verzögert freigesetzt. Insulin degludec bildet ein subkutanes Depot als Hexamer und bindet zusätzlich über eine C16-Fettsäure an Albumin.
- **Verzögerungsinsulin** ist die Kopplung von Insulin an eine schwer lösliche Substanz (Protamin oder Zink). Die Kristalle gehen nur langsam in Lösung, was zu einer verzögerten Freisetzung führt.
- **Mischinsulin** ist eine Kombination aus Normalinsulin und Verzögerungsinsulin, was zu einem schnellen Initialeffekt und einer langen Wirkdauer führt.

9.2 Diabetes Mellitus Typ 1

Wird generell über eine subkutane Bolusgabe von Insulin therapiert. Normalerweise gibt man ein langwirksames Insulin zum Decken des Basisinsulins und ein kurzwirksames Insulin welches an die Mahlzeit angepasst ist (je nach Bedarf 2- oder 3-Mal pro Tag). Bei Patienten mit einer therapieresistenten Form von Diabetes Mellitus Typ 1 oder wenn sie Probleme haben mit Hypoglykämien gibt es auch die Möglichkeit eine Kombination aus Bolus und Insulinpumpe zu verwenden. Dabei übernimmt die Insulinpumpe das Bereitstellen von Basisinsulin und nach den Mahlzeiten wird weiterhin ein Bolus Insulin verabreicht. Der Vorteil sind weniger Hyperglykämien morgens und Hypoglykämien nachts und es kann das gleiche Insulin (Kurzwirksames) für beide Anwendungen verwendet werden. Die Therapie mittels Insulinpumpe reduziert die kardiovaskuläre Mortalität und die Anzahl schwerer Hypoglykämien gegenüber der Basis-Bolustherapie. Je näher der Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 am Normwert ist, desto kleiner sind die Langzeitkomplikationen. Das erhöht jedoch die Gefahr einer Hypoglykämie, da die Gegenregulation (mit Glukagon) gestört ist. Mögliche Auslöser sind: Überdosierung von Insulin, unzureichende Nahrungsaufnahme, zu hohe Muskelarbeit oder Arzneimittelinteraktionen.

9.3 Diabetes Mellitus Typ 2

Es gibt medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapiemöglichkeiten. Die nicht-medikamentöse Therapie beinhaltet die Reduktion des Übergewichts, Senken der Fettzufuhr, ballaststoffreiche Kost, erhöhte körperliche Aktivität und ein Senken des Alkoholkonsums. Die medikamentöse Therapie umfasst orale Antidiabetika welche auch kombiniert werden können um die nötige Senkung des HbA1c-Werts zu erreichen.

- **Metformin** aktiviert die AMP-Kinase in den Muskel (Erhöhte Glukoseaufnahme) und blockiert die Atmungskette in der Leber, was die AMP-Kinase aktiviert (senkt Triglycerid- und VLDL-Spiegel und hemmt Gluconeogenese). Die Insulinwirkung wird erhöht ohne in den Insulinspiegel einzugreifen und wird vor allem bei einer Kombination mit Übergewicht eingesetzt.
- **Sulfonylharnstoffe** hemmen den K_{ATP} -Kanal und es kommt zu einer vermehrten Freisetzung von Insulin. Wird vor allem bei normalgewichtigen Patienten verwendet. Die Wirksamkeit lässt schneller nach als bei Metformin und ein Überschreiten der Maximaldosis führt zu keiner signifikanten Wirkungssteigerung. Ein Problem ist das Sulfonylharnstoff-Versagen bei welchem sich die Stoffwechsellage nach längerer Therapie verschlechtert (Erschöpfung der β -Zellen). Zusätzlich kommt es zu Diabetesprogression.
- **Thiazolidindione** (Glitazone) sind Agonisten an PPAR γ (adipogener Transkriptionsfaktor) und führen zu einer Steigerung der Insulinsensitivität. Vorteile sind die pathophysiologisch orientierte Therapie und das seltene Auftreten von Hypoglykämien.
- **GLP-1-Rezeptor-Agonisten** (= Inkretin-Mimetika) aktivieren die Insulinsekretion und simulieren so die Nahrungsaufnahme.
- **DDP-4-Inhibitoren** hemmen den Abbau von GLP-1 und GIP durch DDP-4. Das führt zu einem Anstieg der Inkretine und einer verstärkten antidiabetischen Wirkung.
- **SGLT-2-Hemmer** inhibieren den Natrium-Glucose-Cotransporter 2 (Wiederaufnahme von Glucose aus dem Urin) im proximalen Tubulus der Niere. Das führt zu einer erhöhten renalen Glukoseausscheidung und einer leichten Diurese.