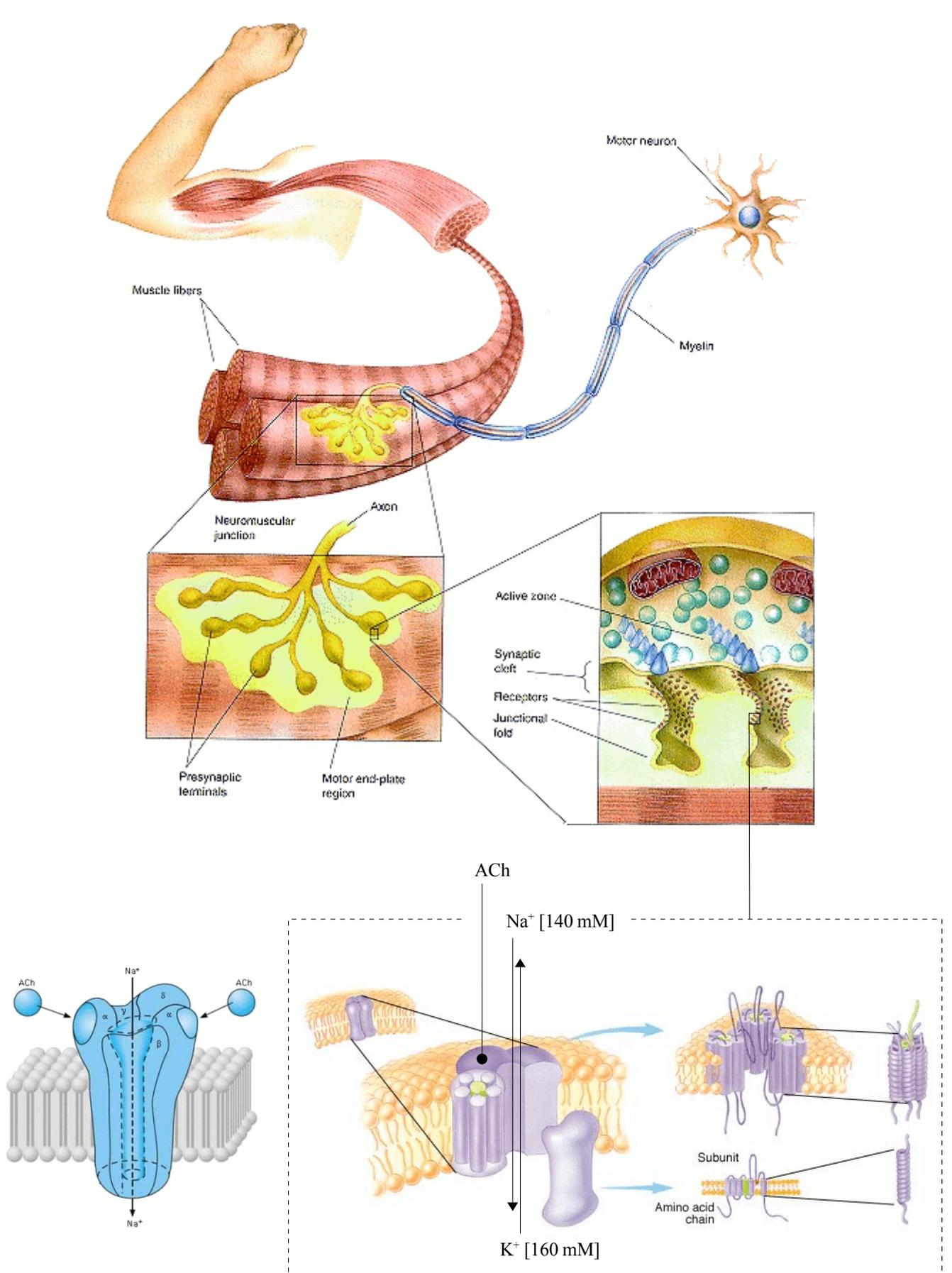


PHARMAKOLOGISCH-TOXIKOLOGISCHER DEMONSTRATIONSKURS

Die Motorische Endplatte

Physiologische Grundlagen



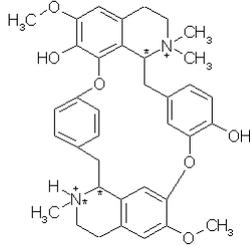
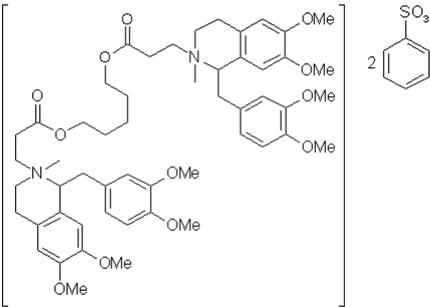
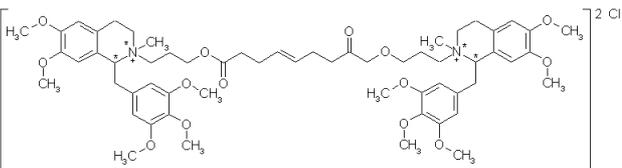
- Betrachtet man die motorische Endplatte so fällt der Blick einzig und allein auf die quergestreifte Muskulatur, die willentlich beeinflussbar und daher innerviert ist. Dem gegenüber steht die glatte Muskulatur, die nicht willentlich beeinflusst werden kann und neben dem Herzmuskel aus der Muskulatur des Gastrointestinaltraktes besteht.
- Die Innervation der Skelettmuskulatur erfolgt ausgehend vom ZNS über das Rückenmark, wo nach Umschalten im Vorderhorn die Reizleitung von sogenannten *α-Motoneuronen* übernommen wird. In der Regel wird hierbei jede einzelne Muskelfaser, die bis zu 30cm lang sein kann, von einem *α-Motoneuron* an einer motorischen Endplatte innerviert, weshalb man auch von einer *unifokalen* Innervation spricht. Die einzige Ausnahme stellen die äußeren Augenmuskeln dar, die von mehreren *α-Motoneuronen* versorgt werden, was man in diesem Fall als *multifokale* Innervation bezeichnet.
- Kommt es zu einem präsynaptischen Reiz, so verschmelzen Vesikel, die bis zu 5000 Mol Acetylcholin enthalten, mit der präsynaptischen Membran und setzen das Acetylcholin frei. Die Bindung des Acetylcholins an *nicotinische Acetylcholinrezeptoren* auf postsynaptischer Seite führt zu einer Öffnung dieser *ligandengesteuerten Ionenkanäle* und, da es sich hierbei um unspezifische Kationenkanäle handelt, zu einem Einstrom von Natrium respektive Ausstrom von Kalium.
- Die treibende Kraft dieser Ionenströme ist das Membranpotential, das aufgrund intrazellulärer negativer Überschussladungen durch Proteine und Phosphatreste, vor allem aber infolge des *Nernstpotentials* aus den Konzentrationsunterschieden an gelösten Ionen zustandekommt.
- Das Absinken des *Ruhemembranpotentials* infolge der Ionenströme wird auch als *Depolarisation* bezeichnet. Nachdem zunächst die motorische Endplatte depolarisiert öffnet nun *spannungsabhängige Natriumkanäle* in der Umgebung und erlauben den Einstrom von Natrium, sodass sich das elektrische Signal sukzessive entlang der Muskelfaser ausbreitet. Während die nicotinischen Acetylcholinrezeptoren aus einem Protein mit 5 transmembranären Domänen bestehen, sind spannungsabhängige Natriumkanäle ein Tetramer aus vier Proteinen, die jeweils sechs transmembranäre Domänen aufweisen.
- Gelangt die Depolarisationsfront entlang *transversaler Tubuli* in die Nähe des *sarkoplasmatischen Retikulums*, so wird darin gespeichertes Calcium freigesetzt, das anschließend zu einer Kontraktion der Muskelfaser führt.
- Der Abbau des die Erregung auslösenden Acetylcholins erfolgt zum größten Teil über ortsständige Acetylcholinesterasen in der Nähe des jeweiligen Rezeptors. Nur ein geringfügiger Teil wird von der etwas unspezifischeren Butyrylcholinesterase gespalten. Dieser Abbau ist essentiell für die Funktion des Muskels, da sonst keine weiteren Signale empfangen werden könnten. Das von den Esterasen freigesetzte Cholin und Acetat wird anschließend wieder in die präsynaptischen Nervenendigungen aufgenommen um dort erneut zu Acetylcholin zusammengesetzt und in Vesikeln gespeichert zu werden.
- Diese Verschaltung elektrischer Signale und mechanischer Bewegungen hat zu dem Begriff der *elektromechanischen Kopplung* geführt.

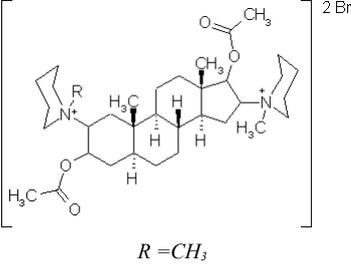
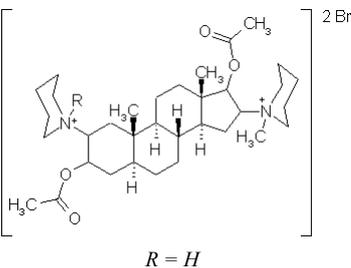
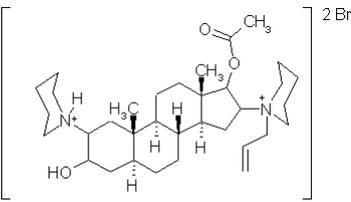
Pharmakologische Wirkprinzipien

- **Muskelrelaxantien**
 - Muskelrelaxantien, die bei Narkosen und zur Therapie bestimmter Vergiftungen (Tetanustoxin, Strychnin) benutzt werden, verursachen durch Interaktion mit nicotinischen Acetylcholinrezeptoren eine schlaffe Lähmung der Muskulatur. In jedem Falle ist eine Beatmung lebensnotwendig, da es sich bei der Lungenmuskulatur ebenfalls um quergestreifte Muskulatur handelt.
 - Im Hinblick auf den Wirkmechanismus, insbesondere die Veränderung des Ruhemembranpotentials der motorischen Endplatte, unterscheidet man ferner zwischen *stabilisierenden* und *depolarisierenden* Muskelrelaxantien.

• **Stabilisierende Muskelrelaxantien**

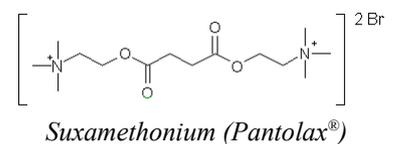
- Stabilisierende Muskelrelaxantien sind Verbindungen, die Acetylcholin kompetitiv am nicotinischen Acetylcholinrezeptor verdrängen. Da man durch Gabe von Acetylcholinesterasehemmstoffen wie Neostigmin die synaptischen Acetylcholinspiegel erhöhen kann sind derartige Muskelrelaxantien sehr gut steuerbar.

Benzylisochinolinderivate		
<ul style="list-style-type: none"> • Schlechte Resorption infolge des quartären Stickstoffes. • Keine ZNS-Gängigkeit 		
<p>d-Tubocurarin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine starke, nicht IgE-vermittelte Freisetzung von Histamin führt unter anderem zu einem Blutdruckabfall. • Die lange Wirkungsdauer macht es für kleine Operationen unbrauchbar. 	Wirkungseintritt [min] 4 – 6	Wirkungsdauer [min] 80 – 120
<p>Atracuriumbesilat (Tacrium®)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleichsweise gut steuerbar aufgrund der kurzen Wirkungsdauer. • Im Vergleich mit d-Tubocurarin geringere Histaminfreisetzung und damit geringerer Blutdruckabfall. 	2 – 4	20 – 30
<p>Mivacuriumchlorid (Mivacron®)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mivacuriumchlorid wird durch die BchE gespalten. 	2 – 4	10 – 20

Aminosteroidderivate		
<ul style="list-style-type: none"> Keine Histaminfreisetzung und damit auch kein Blutdruckabfall. 		
	Wirkungseintritt [min]	Wirkungsdauer [min]
Pancuroniumbromid (Organon, Curamed, ratiopharm)  $R = CH_3$	4 – 6	120 – 150
Vecuroniumbromid (Norcuronium®)  $R = H$	2 – 4	30 – 40
Rocuroniumbromid (Esmeron®) 	1 – 2	30 – 40

- Depolarisierende Muskelrelaxantien**

- Das einzige zur Zeit auf dem Markt befindliche depolarisierende Muskelrelaxans ist *Suxamethonium*, ein Agonist an nicotinischen Acetylcholinrezeptoren mit einem Wirkungseintritt von 1–2 Minuten und einer kurzen Wirkungsdauer von circa 10 Minuten.

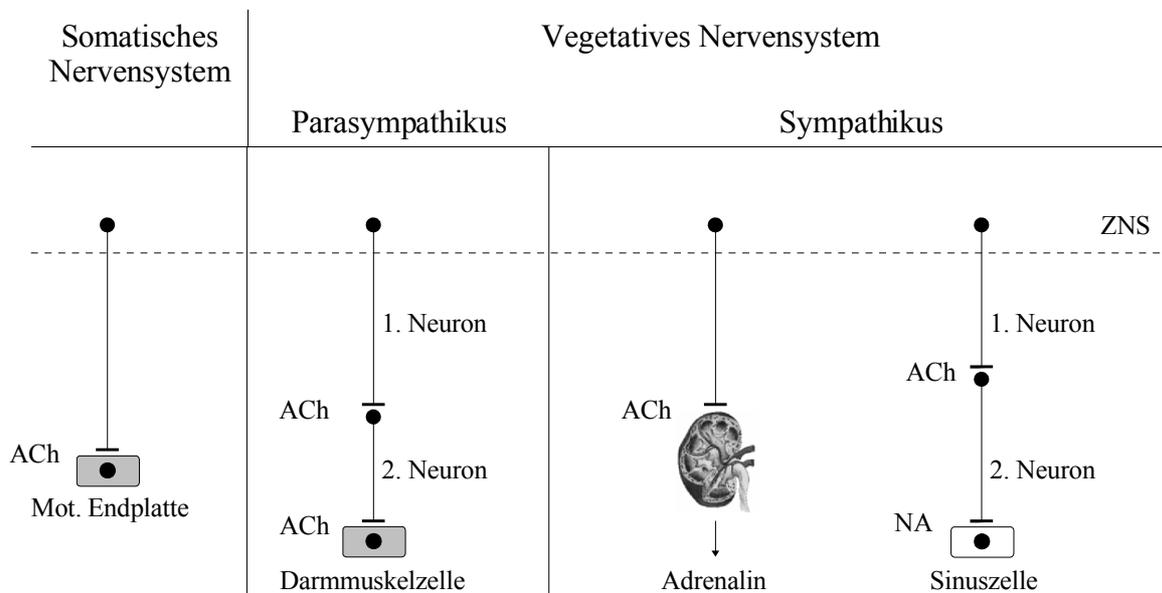


- Nachdem Suxamethonium an einen postsynaptischen Acetylcholinrezeptor gebunden hat kommt es zu einer Dauerdepolarisation der Endplatte. Der Grund hierfür ist, dass Suxamethonium nicht von Acetylcholinesterase, sondern nur langsam von Butyrylcholinesterase gespalten wird. Die Folge ist eine unvollständige Repolarisation der postsynaptischen Membran, da durch den dauerhaften Natriumeinstrom im Bereich der motorischen Endplatte das Membranpotential im Refraktärbereich der spannungsabhängigen Natriumkanäle bleibt.

- Man nutzt Suxamethonium vor allem zur Intubation, wobei nach der i.v.-Applikation zunächst einmalige Muskelzuckungen auftreten, denen dann die Erschlaffung folgt. Mögliche Nebenwirkungen von Suxamethonium sind Muskelkater und Hyperkaliämien, die aufgrund ihres arrhythmogenen Charakters besonders bei Patienten mit bereits erhöhten Kaliumspiegeln von Relevanz sind. Kontraindiziert ist die Gabe von Suxamethonium bei Augenoperationen, da es aufgrund der multifokalen Innervation zu erheblichen Komplikationen kommen kann. Ferner dürfen querschnittsgelähmte Patienten nicht mit Suxamethonium behandelt werden, da bei diesen Patienten infolge der Denervation die gelähmten Muskeln überall auf ihren Muskelfasern motorische Endplatten ausbilden und die Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans enorme Kontraktionen mit nicht vorhersehbaren Folgen auslösen würde.
- **Dantrolen**
 - Dantrolen hemmt die Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum der quergestreiften Muskulatur und wird bei schweren Muskelspasmen eingesetzt.
- **Botulinustoxin**
 - Botulinustoxin wird neben seiner kosmetischen Verwendung vor allem zur Behandlung von *Blepharospasmen*, Lidkrämpfen, eingesetzt. Es verhindert die Bildung von Acetylcholinvesikeln im präsynaptischen Teil durch den Abbau hierfür notwendiger Proteine.
- **Magnesium**
 - Magnesium hemmt in höheren Konzentrationen ebenfalls das Verschmelzen der Acetylcholinvesikel und wird daher bei Wadenkrämpfen substituiert. Es bleibt fraglich, ob bei oraler Gabe systemische Wirkspiegel erzielt werden können.
- **Myasthenia gravis**
 - Myasthenia gravis ist eine autoimmunologische Erkrankung bei der Antikörper gegen nicotinische Acetylcholinrezeptoren gebildet werden. Die Folge sind körperweite Lähmungen der quergestreiften Muskulatur, die sich aufgrund der multifokalen Innervation zuerst an den Augenlidern bemerkbar machen. Eine Therapie erfolgt in erster Linie durch Plasmapherese, aber auch die Gabe von Neostigmin als Acetylcholinesterasehemmstoff zeigt sich erfolgreich.

Das Nervensystem

- Während man anatomisch betrachtet zwischen dem *peripheren* und *zentralen* Nervensystem unterscheidet, hat vor allem eine Unterteilung in *somatisches* und *vegetatives* Nervensystem besondere Aussagekraft. So beschreibt das somatische Nervensystem den Teil, der die Wahrnehmung von Umweltreizen durch Sinnesorgane mit Oberflächen- und Tiefensensibilität und die Reaktion darauf durch Steuerung der quergestreiften Muskulatur regelt. Das vegetative Nervensystem hingegen reagiert auf Reize aus dem Körperinneren und greift kurzfristig in viscerale Funktionen ein. Deutlich davon abgegrenzt ist das *Endokrinium*, das die langfristige Regulation von Körperfunktionen übernimmt.



• *Das vegetative Nervensystem*

- Bestehend aus zwei Teilen, dem *Parasympathikus* und dem *Sympathikus*, die sich, sofern sie beide dasselbe Zielorgan innervieren, gegenläufig verhalten, hat das vegetative Nervensystem Anteil sowohl am peripheren, als auch am zentralen Nervensystem.
- Die sympathischen Ganglien liegen größtenteils in der Nähe des Rückenmarks, weshalb man aufgrund des makroskopischen Erscheinungsbildes auch von *Grenzstrangganglien* spricht und die Fortsätze des ersten und zweiten Neurons sind in etwa gleichlang.
- Die Nebenniere kann ebenfalls als sympathisches Ganglion aufgefasst werden, das nach Stimulation durch Acetylcholin Adrenalin, das in sogenannten enterochromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gespeichert ist, an das Blut abgibt. (Noradrenalin wirkt im Gegensatz zu Adrenalin immer lokal!)
- Die Ganglien des Parasympathikus hingegen liegen oft am oder im Erfolgsorgan und der Fortsatz des ersten Neurons ist entschieden länger als der des zweiten. Man spricht hier auch von *intramuraler* Innervation; ein Beispiel ist der *Auerbach'sche Plexus*, ein Geflecht von Ganglien, das die Muskulatur des Darmes durchzieht.

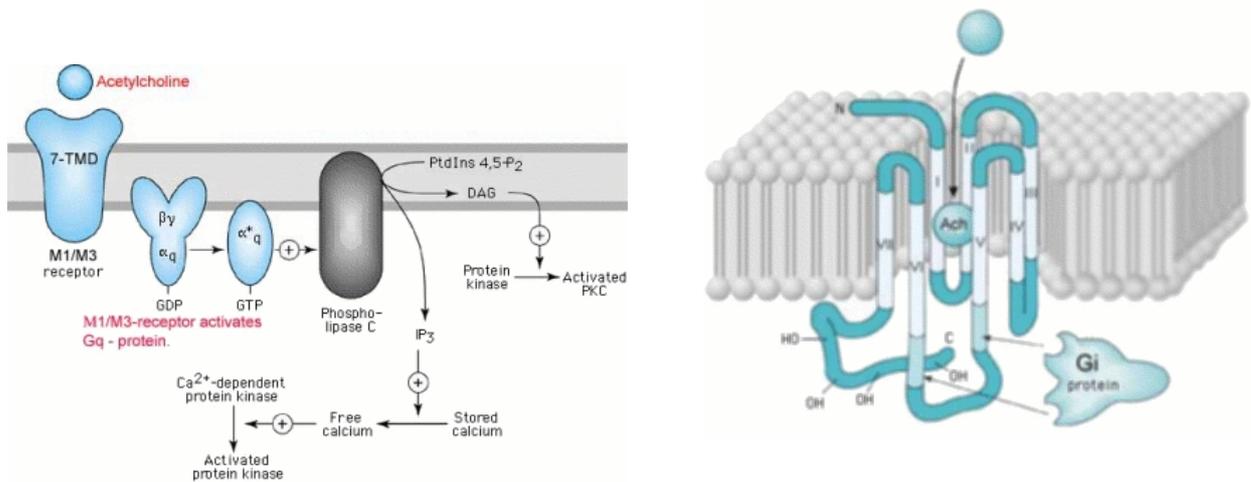
• *Das somatische Nervensystem*

- Das somatische Nervensystem kann knapp mit dem Begriff der motorischen Endplatte beschrieben werden und stellt die willkürlich steuerbare Innervation der Skelettmuskulatur dar.

• *Rezeptoren und ihre Liganden im Vergleich des somatischen und des vegetativen Nervensystems*

Lokalisation	Rezeptortyp	Agonist	Antagonist
Motorische Endplatte	Ionenkanal N_M	Nicotin	d-Tubocurarin
Vegetative Ganglien	Ionenkanal N_N	Nicotin	Ganglienblocker (Trimetaphan, Hexamethonium)
Paras. innerv. Erfolgsorgan	GPCR	Muscarin	Atropin

- **Der muscarinische Acetylcholinrezeptor**



- Nach Bindung des Liganden, beispielsweise Acetylcholin, an den Rezeptor kommt es zu einer Interaktion des i3-Loops des G-Protein gekoppelten Rezeptors, kurz *GPCR*, mit dem benachbarten G-Protein.
- Die Folge ist ein Austausch des zu diesem Zeitpunkt an das G-Protein gebundenen GDP's gegen GTP, was mit einem Ablösen der α -Untereinheit von dem in der Membran verbleibenden β/γ -Dimer verbunden ist.
- Anschließend wandert die α -Untereinheit zu einem ebenfalls benachbarten Effektorprotein, wie der Adenylatcyclase oder der Phospholipase C, und aktiviert dieses unter Verwendung der Energie aus dem nun gebundenen GTP.
- Während das derart aktivierte Effektorprotein seinerseits die Information weiterleitet wandert die α -Untereinheit zurück zum β/γ -Dimer und bindet erneut daran um für einen weiteren Zyklus zur Verfügung zu stehen.
- Man bezeichnet den Weg der Reizleitung vom Rezeptor über das nachgeschaltete Effektorprotein in die Zelle hinein als *Signaltransduktion*. Im Falle von GPCR dauert es 10–100 Millisekunden bis der Reiz weitergeleitet wird. Die Öffnung eines Ionenkanals hingegen benötigt nur 1–10 Millisekunden.
- Durch molekularbiologische Untersuchungen konnten bislang fünf verschiedene Subtypen des muscarinischen Acetylcholinrezeptors nachgewiesen werden. Sie unterscheiden sich in ihrer Aminosäuresequenz und ihrem gewebsspezifischen Vorkommen.

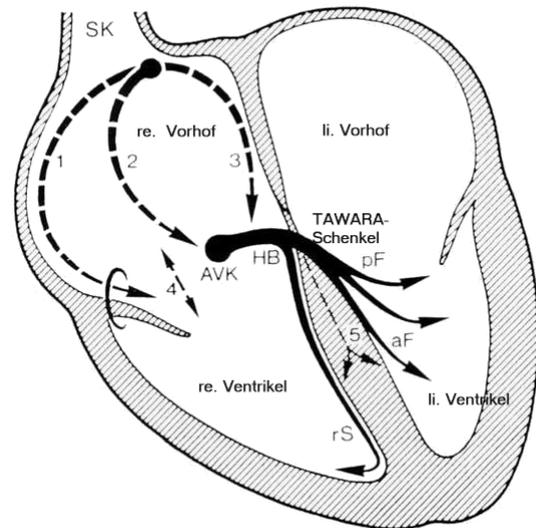
M ₁	neuronal
M ₂	cardial
M ₃	Glatte Muskelzellen, Drüsenzellen
M ₄	überwiegend im ZNS
M ₅	wenig bekannt

• **Die Wirkungen des Parasympathikus**

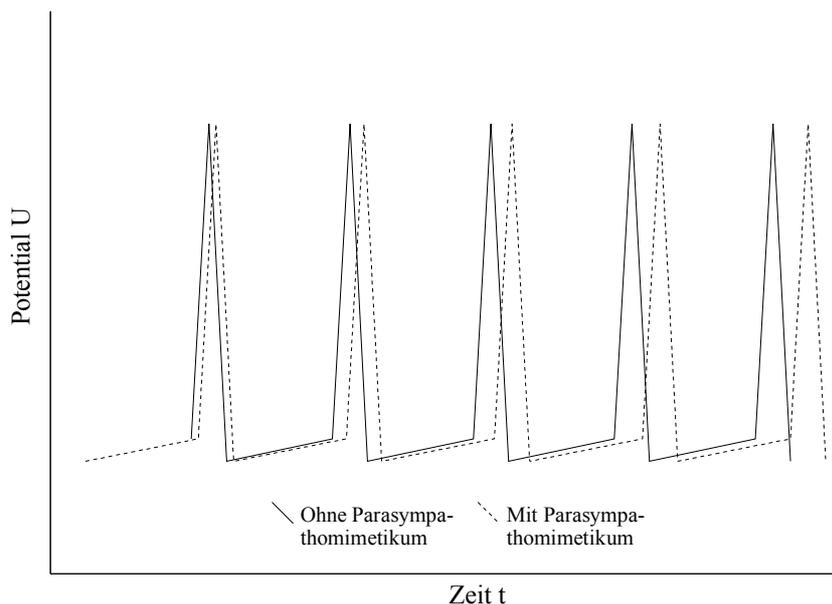
- Allgemein lässt sich sagen, dass der Parasympathikus solche Prozesse steuert, die mit der Aufnahme und Speicherung von Energie zu tun haben und in Ruhe ablaufen.

Bronchien	Verengung, Sekretion ↑
Auge	Akkommodation, Nahsichteinstellung
Speicheldrüsen	Sekretion ↑ (reichlich, dünnflüssig)
Gastrointestinaltrakt	Sekretion ↑, Peristaltik ↑, Sphinktertonus ↓
Blase	Blasentonus ↑, Sphinktertonus ↓
Herz	neg. chronotrop, neg. dromotrop, neg. inotrop (Vorhöfe), RR ↓ (NO ↑)

- Infolge einer im Vergleich zur Repolarisationsphase deutlich geringeren Öffnungswahrscheinlichkeit der Kaliumkanäle kommt es zur sogenannten langsamen diastolischen Depolarisation. Erst bei Erreichen des Schwellenpotentials öffnen die spannungsabhängigen Natriumkanäle und die Zelle depolarisiert schlagartig.
- Acetylcholin erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit der Kaliumkanäle während der Diastole und die Potentialkurve verläuft noch flacher. Das Schwellenpotential wird daher später erreicht und die Herzfrequenz sinkt.



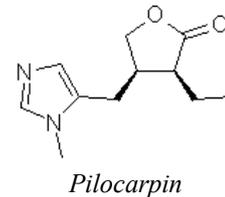
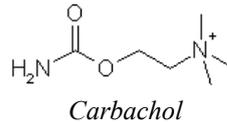
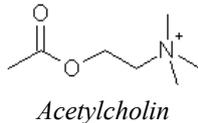
Cardiogramm unter Parasympathomimetika



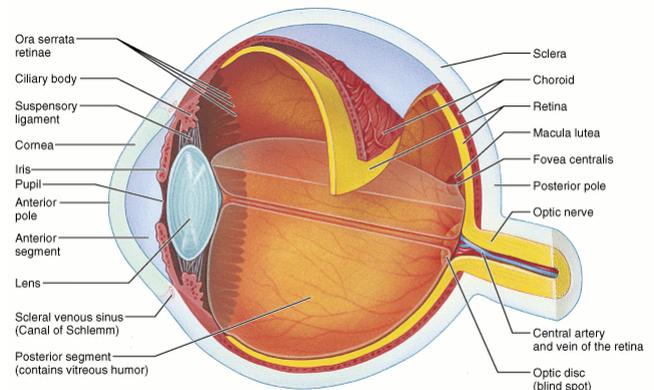
- **Parasympathomimetika**

- Man unterscheidet in Abhängigkeit ihres Wirkmechanismus *direkte* und *indirekte* Parasympathomimetika. Während die direkten Parasympathomimetika Agonisten an muscarinischen Acetylcholinrezeptoren darstellen, besteht die Gruppe der indirekten Parasympathomimetika aus Hemmstoffen der Acetylcholinesterase.

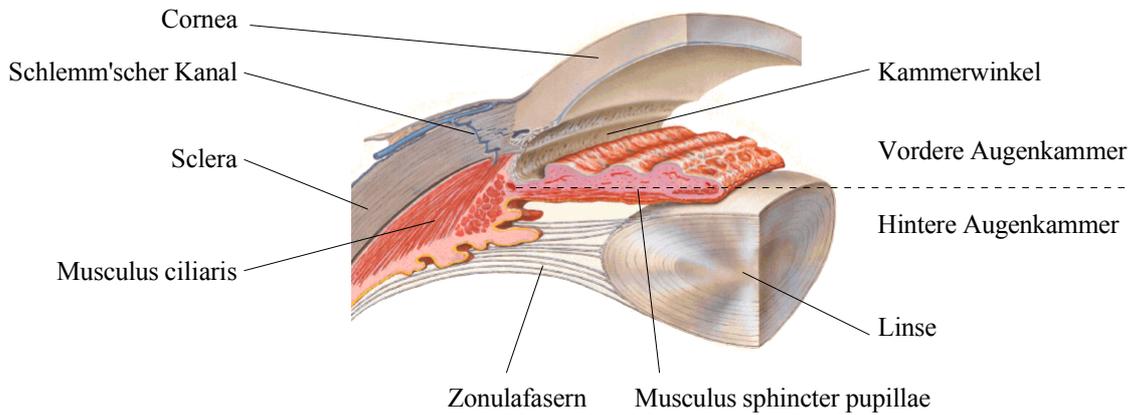
- **Direkte Parasympathomimetika**



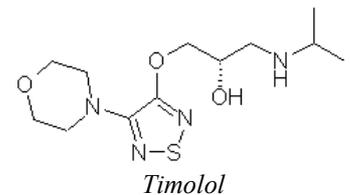
- Die vom endogenen Liganden Acetylcholin abgeleiteten Wirkstoffe Carbachol und Pilocarpin haben den großen Vorteil, das sie gegenüber Esterasen stabil sind. Pilocarpin hat aufgrund seines tertiären Stickstoffes wesentlich bessere Resorptionseigenschaften als Carbachol und sollte angesichts drohender Bradykardien nicht systemisch verabreicht werden. Die Beeinflussung aller Organe, die muscarinische Rezeptoren exprimieren, zeigt das große Manko der Parasympathomimetika: eine mangelnde Selektivität.
- *Asthma bronchiale* ist eine obligate Kontraindikation für die Gabe möglicherweise systemisch wirksamer Parasympathomimetika, da bei einem Asthmaanfall die Bronchien zusätzlich verengt und das Ausatmen so stark erschwert wird, dass es zu lebensbedrohlichen Erstickungsanfällen kommen kann. Bei einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz sollte ebenfalls von der Verwendung von Parasympathomimetika abgesehen werden, damit es infolge des bereits geschwächten Herzmuskels nicht zu einer bradykarden Unterversorgung des Körpers kommt.
- Neben dem systemischen Einsatz zur Behebung einer postoperativen Darm- und Blasenatonie nutzt man direkte Parasympathomimetika vor allem zur Glaukombehandlung.
- Sowohl der *Musculus ciliaris*, als auch der *Musculus sphincter pupillae* sind ringförmige Muskeln, die durch Kontraktion ihre innere Kreisfläche verkleinern. Im Falle des *Musculus ciliaris* führt dies zu einem geringeren Zug an der Linse, die daraufhin ihre natürliche Kugelform annimmt. Die daraus resultierende Änderung der Brennweite bringt eine Nachfokussierung mit sich. Eine Kontraktion des *Musculus sphincter pupillae* führt zu einer Verengung der Pupille durch eine Straffung der Iris.



- Die sogenannte *Fovea* ist der Bereich der Retina, in dem man aufgrund der geometrischen Verhältnisse besonders scharf sieht.
- Der *Musculus ciliaris* hat neben der Linsenverformung und damit der Fokussierung noch eine weitere Funktion. Seine Oberfläche besteht aus einem sekretorischen Epithel, das das sogenannte Kammerwasser sezerniert. Dieses füllt zunächst die hintere Augenkammer, strömt dann durch die Pupille in die vordere Augenkammer um schließlich im Kammerwinkel durch den *Schlemm'schen Kanal* abzufließen.



- Der Schlemm'sche Kanal ist durch das sogenannte Trabekelwerk, eine netz- bzw. schwammartige Struktur geschützt. Es soll ein Verlegen und damit ein Verstopfen des Kammerwasserabflusses vermeiden.
- Kommt es dennoch zu einer Verstopfung der Schlemm'schen Kanals so steigt der Augeninnendruck infolge des weiterhin sezernierten Kammerwassers. Die Folge ist eine schmerzfreie Verformung der Retina, die mit einer Verkleinerung des Gesichtsfeldes einhergeht und bis zur Erblindung führen kann.
- Je nach Grund der Verstopfung unterscheidet man zwischen *Weitwinkel-* und *Engwinkelglaukom*. Bei einem Weitwinkelglaukom ist der Kammerwinkel unverändert und die Ursache der Abflussbehinderung muss tiefer liegen. Bei einem Engwinkelglaukom hingegen ist es die Iris, die aufgrund einer zu geringen Kontraktionskraft des Musculus sphincter pupillae den Schlemm'schen Kanal verlegt.
- Beide Glaukomformen können durch die Gabe von Parasympathomimetika therapiert werden. Im Falle des Engwinkelglaukoms kontrahieren infolge der parasympathischen Innervation sowohl der Musculus ciliaris, als auch der Musculus sphincter pupillae. Letzteres führt zu einem Aufspannen der Iris, die den Schlemm'schen Kanal wieder freigibt, während die Kontraktion des Musculus ciliaris zur Akkomodation führt, eine Nebenwirkung, die in Kauf genommen werden muss. Auch das Weitwinkelglaukom profitiert von einer Kontraktion des Musculus ciliaris, da durch die Umverteilung der Muskelmasse der Abfluss des Kammerwassers erleichtert wird. Weiterhin besteht die Möglichkeit die Sekretion des Kammerwassers durch die Gabe von β -Blockern, in der Regel Timolol, zu drosseln.



- Wie für alle Applikationen am Auge gilt auch hier, dass die in den Bindehautsack eingeträufelte Flüssigkeit über den Tränen-Nasen-Gang in den Rachen und damit in den Gastrointestinaltrakt gelangen kann.

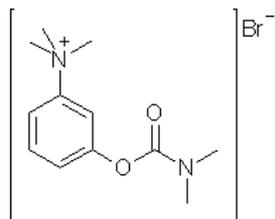
• **Indirekte Parasympathomimetika**

- Neben den gewünschten Effekten an muscarinischen Rezeptoren beobachtet man bei indirekten Parasympathomimetika Effekte, die auf die Interaktion des erhöhten endogenen Liganden Acetylcholin mit nichtmuscarinischen Rezeptoren zurückzuführen sind.
- Man unterscheidet die indirekten Parasympathomimetika anhand ihres Wirkmechanismus. So gibt es die therapeutisch genutzten reversiblen Hemmstoffe mit der großen Gruppe der *Stigmine* und die irreversiblen Hemmstoffe, die als Insektizide und Kampfstoffe Verwendung finden. Letztere sind meist organische Phosphor- oder Phosphonsäureester, sowie deren Thioanaloga.

- Sowohl die reversiblen, als auch die irreversiblen Acetylcholinesterasehemmer entfalten ihre Wirkung durch Übertragung der in ihnen enthaltenen Esterfunktion auf den aktiven Serinrest des Zielenzym.

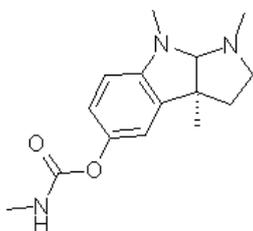
- *Stigmine*

Neostigminbromid



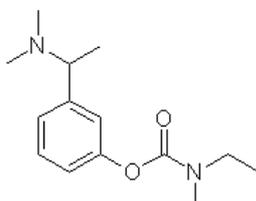
- Nicht ZNS-gängig
- Systemisch zur Abkürzung der curarinartigen Wirkung von Muskelrelaxantien und bei postoperativer Darm- oder Blasenatonie.
- Lokal zu Glaukomtherapie.

Physostigmin



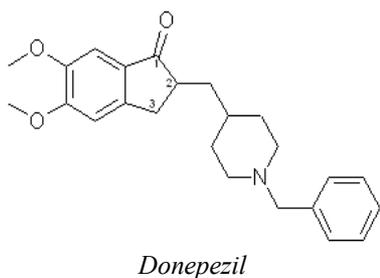
- ZNS-gängig
- Systemisch als Antidot bei Vergiftungen mit atropinartigen Substanzen.

Rivastigmin



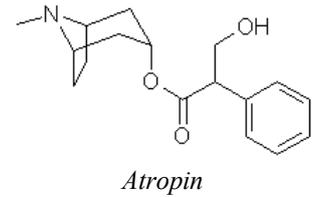
- ZNS-gängig
- Systemisch zur Therapie des *Morbus Parkinson*.
- Im Vergleich mit anderen Stigminen weniger leberschädlich.

- Sollten Vertreter der Stigmine keine ausreichende Wirkung zeigen, so kann man auf weitere reversible Hemmer der Acetylcholinesterase zurückgreifen. Wird hiermit ebenfalls keine positive Wirkung erzielt so bieten sich Substanzen aus der Gruppe der *Nootropika* an, die allgemein die Leistung des Gehirns verbessern.



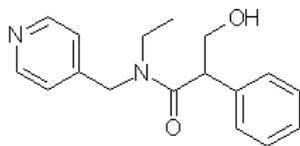
- **Parasympatholytika**

- Parasympatholytika sind Hemmstoffe der acetylcholinvermittelten Reizweiterleitung in parasympathisch innervierten Erfolgsorganen. Es handelt sich um atropinartige Substanzen, die sich an allen muscarinischen Acetylcholinrezeptoren kompetitiv antagonistisch verhalten. Antagonisten haben keine *intrinsische Aktivität*.



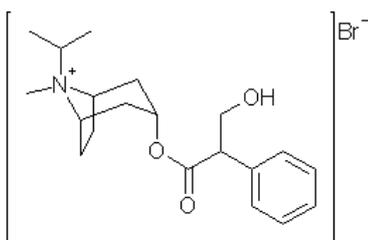
- Die physiologische Wirkung der Parasympatholytika stellt wie nicht anders erwartet die Gegenseite des Wirkprofils der Parasympathomimetika dar.
 - Speichelproduktion ↓
 - Magensaftproduktion ↓
 - Herzfrequenz ↑ (Tachykardie: HF > 100bpm, Bradykardie: HF < 60bpm)
 - Während die Parasympathomimetika eine Bradykardie durch eine erhöhte Öffnungswahrscheinlichkeit cardialer Kaliumkanäle hervorrufen, ist die Wirkung der Parasympatholytika auf übergeordnete Zentren, nämlich die Innervation des Herzens durch den 10. Hirnnerv, der auch *Nervus vagus* genannt wird, zurückzuführen.
 - Bronchodilatation
 - Ein Einsatz bei *Asthma bronchiale* ist jedoch wenig sinnvoll, da nur etwa 20% der auftretenden Bronchospasmen cholinerg Genese sind. Bei COPD hingegen ist die Gabe ein wichtiger Therapiezweig.
 - Blasen tonus ↓
- Man nutzt Atropin als Arzneistoff zur Prämedikation einer Narkose um eine Reizung des *Nervus vagus* beispielsweise bei der Intubation zu vermeiden, da dies einen möglichen Herzstillstand zur Folge haben kann. Ferner kann Atropin zur Pupillenerweiterung eingesetzt werden um dem Arzt eine Netzhautspiegelung zu ermöglichen.
- Ein großer Nachteil des Atropins ist seine lange Halbwertszeit, was zur Entwicklung weiterer Parasympatholytika geführt hat.

Tropicamid



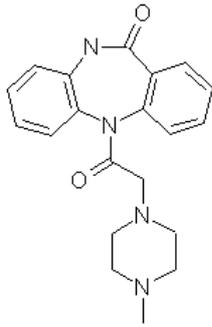
- Mydriasis

Ipratropiumbromid (Itrop®)



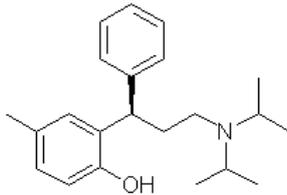
- Inhalationstherapeutikum bei COPD. (0,5 mg/ml) Der quartäre Stickstoff ist hierbei zwingend erforderlich um eine systemische Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt zu unterbinden.
- Perorale Applikation bei Bradykardie oder AV-Block. (10 mg)
- Mögliche Nebenwirkungen sind Mundtrockenheit, Obstipation und Miktionsbeschwerden, insbesondere dann, wenn bereits ein Prostataleiden besteht.

Pirenzepin (Gastrozepin®)

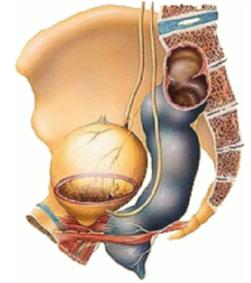


- Pirenzepin ist ein nicht ZNS-gängiger M₁-selektiver Antagonist, der zur Senkung der Magensaftproduktion und als Ulcusprotektivum eingesetzt werden kann.
- Dreidimensional betrachtet hat Pirenzepin die „klauenförmige“ Struktur des Atropins. Seine Ähnlichkeit mit tricyclischen Antidepressiva zeigt die leicht cholinerge Wirkung dieser Substanzklasse.

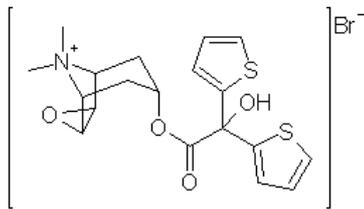
Tolterodin



- Tolterodin hemmt über parasymptomatische M₃-Rezeptoren eine Überreaktivität des *Musculus detrusor* und senkt dadurch eine erhöhte Wandspannung der Harnblase, die andernfalls zu spontanen Harnabgängen führen kann.
- Der beschriebene Wirkmechanismus beruht allerdings nicht auf einer M₃-Selektivität des Tolteridins, das zur Behandlung der Reizblase eingesetzt wird.

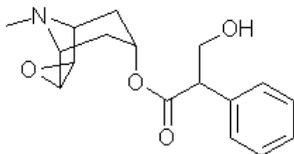


Tiotropiumbromid (Spiriva®)



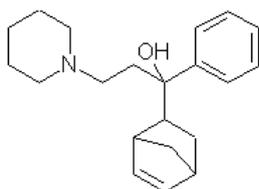
- Tiotropiumbromid besitzt eine sogenannte kinetische M₃-Selektivität. Während die Affinität des Tiotropiumbromids für alle muscarinischen Acetylcholinrezeptoren in etwa gleich ist, ist die Verweildauer nach Bindung an den M₃-Rezeptor im Vergleich zu den übrigen Rezeptoren wesentlich länger. Man braucht daher geringere Konzentrationen um an M₃-Rezeptoren halbmaximale Wirkungen zu erzielen.
- Man nutzt Tiotropiumbromid als Inhalationstherapeutikum der COPD bei einmal täglicher Applikation.

Scoploamin



- Scopolamin wird in erster Linie zur Therapie von Kinetosen (Reisekrankheit, Seekrankheit) genutzt. Um die hierfür notwendigen gleichmäßigen Blutspiegel zu erzielen empfiehlt sich die Verwendung transdermaler therapeutischer Systeme, kurz TTS.

Biperiden (Akineton®)



- Das leicht ZNS-gängige Biperiden wird als Therapeutikum bei *Morbus Parkinson* eingesetzt. Es dämpft das Übergewicht des cholinergen Systems, das durch den Untergang *neurostriärer Neurone* und den damit verbundenen Dopaminmangel zustandekommt.

- **Atropin-Vergiftung**

- Eine Vergiftung mit Atropin, beispielsweise durch Verzehr der Früchte von *Atropa belladonna*, äußert sich in ausgeprägten parasympholytischen Symptomen.
 - Pupillenerweiterung
 - Akkomodationsstörungen
 - Mundtrockenheit
 - Tachykardie
 - Geringe Schweißproduktion und starke Hautrötung infolge der Hyperthermie
 - Der Körper versucht durch Weitstellen peripherer Gefäße die Wärme, die sonst durch Schweiß abgegeben werden kann, loszuwerden.
 - Verwirrtheit, Halluzinationen
- Eine ursächliche Therapie der Atropinvergiftung erfolgt in der Regel durch Gabe indirekter Parasympathomimetika wie Physostigmin. Um die Hyperthermie zu lindern kann der Patient in ein Eiswasserbad gelegt werden.

- **Die Wirkungen des Sympathikus**

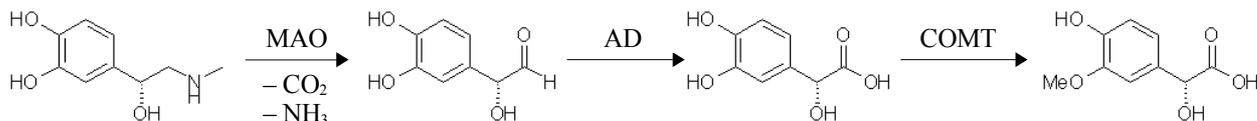
- Der Sympathikus steuert Körperfunktionen, die in Kampf- und Fluchtsituationen benötigt werden.

Skelettmuskulatur	Durchblutung ↑
Herz	pos. chronotrop (Herzfrequenz ↑), pos. inotrop (Kontraktionskraft ↑), pos. bathmotrop (Reizbildung ↑), pos. dromotrop (AV-Überleitung ↑)
Blut	Umverteilung aus dem Körperkern in die Peripherie, die Vitalfunktionen ausgenommen.
Leber	Glykogenolyse
Bronchien	Dilatation, Sauerstoffversorgung ↑
Blase	Miktion ↓, Blasonus ↓, Sphinktertonus ↑
Auge	Mydriasis (Weitstellung der Pupille, nur bei schwachem Licht)
Schweißdrüsen	Sekretion ↑ (Vermittelt über <i>sympathische</i> M ₃ -Rezeptoren)

- Die Wirkung des Sympathikus wird lokal durch *Noradrenalin*, systemisch hingegen durch *Adrenalin* ausgelöst. Die Wirkung dieser Neurotransmitter erfolgt in allen Fällen über GPCR, wobei man mehrere Subtypen voneinander unterscheidet.
 - α_x -Rezeptoren dienen der Erregung glatter Muskulatur.
 - β_1 -Rezeptoren sorgen für die sympathische Beeinflussung des Herzens.
 - β_2 -Rezeptoren verursachen eine Erschlaffung glatter Muskulatur und verstärkte Glykogenolyse.
 - β_3 -Rezeptoren steigern die Lipolyse.
- Das Wirkspektrum der einzelnen Pharmaka und der endogenen Liganden wird in erster Linie durch das Vorhandensein einer Substitution am Stickstoff und deren Größe beeinflusst. So führt eine voluminösere Substitution des Stickstoffes zu stärkerer β -Selektivität.

Rezeptor	α	β_1	β_2	β_3
Noradrenalin	●	●		●
Adrenalin	●	●	●	●
Isoprenalin		●	●	

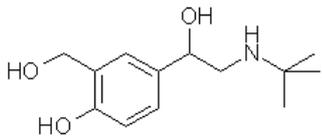
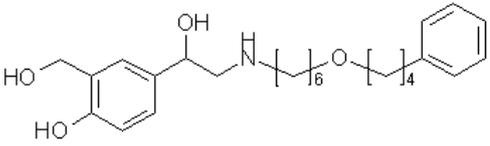
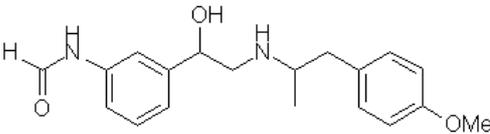
- Die Metabolisierung der endogenen Liganden und analoger Pharmaka erfolgt unter Katalyse zweier Enzyme. Während die Catechol-O-Methyltransferase, kurz *COMT*, eine Catecholstruktur benötigt um selektiv die Metaposition zu Methylieren, erkennt die Monoaminoxidase ihr Substrat an der α -Hydroxygruppe und spaltet bei einem kleinen Alkylsubstituenten die CN-Bindung.



- Sympathomimetika**

- α -Sympathomimetika** Erregung glatter Muskulatur

Systemische Anwendung	
Etilefrin (Effortil®) <i>Racemat</i>	<ul style="list-style-type: none"> p.o. Therapie der dauerhaften und anfallsweisen Hypotonie durch Vasokonstriktion. Trotz 100%iger Resorption liegt die Bioverfügbarkeit infolge eines starken Phase-II-Metabolismus nur bei 50%.
Norfenefrin (Novadral®) <i>Racemat</i>	<ul style="list-style-type: none"> p.o., i.v. Infolge des zusätzlichen Phase-I-Metabolismus durch MAO liegt die Bioverfügbarkeit nur noch bei 5%. Die Substanz wird aufgrund ihrer höheren α-Selektivität dennoch verwendet.
Lokale Anwendung	
Adrenalin 	<ul style="list-style-type: none"> Durch Auftropfen können Sickerblutungen während einer Operation unter Kontrolle gebracht werden. Adrenalin dient als Zusatz in Lokalanästhetika um die Durchblutung und damit den Abtransport an der Injektionsstelle zu verhindern und so die Wirkdauer zu verlängern. Es darf nicht an Extremitätenenden, sogenannten Akren, eingesetzt werden, da infolge der Minderdurchblutung hypoxische Zustände auftreten können, die ein Absterben des betroffenen Gewebes zur Folge haben.
Xylometazolin (Otriven®) 	<ul style="list-style-type: none"> In Augen- und Nasentropfen dient Xylometazolin zur Abschwellung geschwollener Schleimhäute. Neben der eigentlichen Indikation zur Unterstützung des Druckausgleiches bei Flugreisen wird es vor allem bei Schnupfen und allergischen Schleimhautreizungen verwendet. Um den Druckausgleich zu erleichtern kann die Schleimhaut der Ohrtrumpete durch Applikation im Rachen zum Anschwellen gebracht werden, wodurch sich der Mittelohrkanal weiter öffnet. Cave bei Bindehautrötungen, da eine virale Infektion zugrundeliegen kann. α-Sympathomimetika sollten maximal eine Woche lang angewendet werden, da es sonst zu Privilinismus (Privilin®) kommen kann. Privilinismus beschreibt den Teufelskreis, der sich aus einer chronischen Applikation von α-Sympathomimetika ergibt. Die durch die Vasokonstriktion ausgelöste Minderversorgung des Gewebes führt zu einer erneuten Schwellung, was eine wiederholte Applikation nach sich zieht. Die Folge der chronischen Anwendung ist eine Atrophie der betroffenen Schleimhaut. In jedem Fall ist eine kausale Therapie mit Virustatika oder Glucocorticoiden den α-Sympathomimetika vorzuziehen.

<p>Salbutamol (Sultanol®)</p>  <p><i>Racemat</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalationstherapeutikum bei Asthma bronchiale und COPD.
<p>Salmeterol (Aeromax®)</p>  <p><i>Racemat</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalationstherapeutikum bei Asthma bronchiale und COPD. • Wirkdauer etwa 12 Stunden infolge der effektiven Bindung über den Phenylalkoxyspacer an die Exosite des β_2-Rezeptors.
<p>Formoterol (Foradil P®)</p>  <p><i>Racemat</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhalationstherapeutikum bei Asthma bronchiale und COPD.

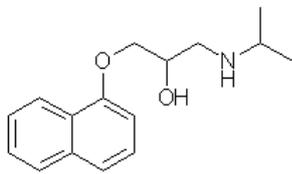
- Bei einem akuten Asthmaanfall gibt man Fenoterol oder Salbutamol, zur Prophylaxe die länger wirksamen β_2 -Sympathomimetika Salmeterol oder Formoterol, wobei letzteres einen etwas schnelleren Wirkungseintritt besitzt.
- Die zur Asthmaprophylaxe eingesetzte chronische Gabe länger wirksamer β_2 -Sympathomimetika hat, wenn sie nicht mit Glucocorticoiden kombiniert wird, eine Rezeptordesensibilisierung zur Folge.
- ***β -Sympatholytika***
 - β -Rezeptorantagonisten zeichnen sich zunächst dadurch aus, dass sie keinerlei Affinität zu α -Rezeptoren besitzen.
 - Bis auf *Penbutulol* und *Timolol* werden alle β -Blocker als Racemate verabreicht. Wenn auch nur eins der Enantiomere wirksam ist, so werden die unspezifischen Nebenwirkungen von beiden Enantiomeren hervorgerufen. *Sotalol* ist der einzige β -Blocker, der sich seine unspezifischen Nebenwirkungen zunutzemacht und durch Einlagerung in Membranen seine antiarrhythmische Wirkung entfaltet.
 - Um die unerwünschten Wirkungen nichtselektiver β -Blocker wie *Propranolol* an β_2 -Rezeptoren zu minimieren wurden weitere Derivate synthetisiert, die eine stärkere β_1 -Prävalenz zeigen und daher für die Therapie am Herzmuskel besser geeignet sind und keine Beeinflussung der Glykogenolyse zeigen.
 - *Indikationen für β -Blocker*
 - In Kombination mit Diuretika und ACE-Hemmern werden cardioprävalente β_1 -Blocker wie *Metoprolol* in erster Linie zur Behandlung der **essentiellen Hypertonie**, d.h. zur Behandlung einer Hypertonie unbekannter Pathogenese verwendet. Abgesehen von einer Senkung des

peripheren Gefäßwiderstandes und einem geringeren Schlagvolumen ist der genaue Wirkmechanismus bis heute ungeklärt und man nutzt die nach 1–2 Wochen einsetzende Wirkung aufgrund einer durch Langzeitstudien belegten besseren Lebenserwartung chronisch hypertoner Patienten.

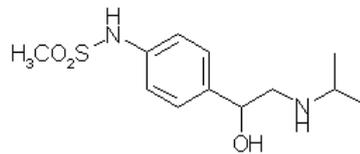
- Ebenfalls ist es möglich ischämische Hypoxien zu behandeln, die infolge von Koronarspasmen oder atherosklerotischen Veränderungen der Koronargefäße bei **Angina pectoris** auftreten. Durch eine Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfes und eine geringere Herzfrequenz kann das geschwächte Herz in einen Schongang versetzt werden, ein ebenfalls in der **Reinfarkt-Prophylaxe** angestrebtes Ziel.
- Die negativ chronotrope Wirkung der β -Blocker ausnutzend können **Herzarrhythmien**, insbesondere Sinustachykardien, gedämpft werden und auch bei **Herzinsuffizienz** erweisen sich β -Blocker als vorteilhaft. Entgegen der alten Lehrmeinung, das insuffiziente Herz nicht noch weiter herunterzufahren, können nichtselektive β -Blocker wie *Carvedilol* das Herz durch ein Herabsetzen des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz schonen und zum anderen die Vasokonstriktion durch Antagonismus an α -Rezeptoren verhindern. Manche β -Blocker sollen bei vorsichtiger Dosierung die Wahrscheinlichkeit spontaner, tödlicher Arrhythmien herabsetzen und eine Rezeptordesensibilisierung verhindern. Kommt es infolge nachlassender Kontraktilität zu einer Dauerstimulation des Herzens, so können sogenannte **Arrestine** die Rezeptoren besetzen und damit unbrauchbar machen. Sowohl eine bereits eingetretene Rezeptordesensibilisierung als auch deren Prophylaxe soll möglich sein.
- Eine Therapie des **Glaukoms** ist möglich, da sich durch Gabe von β -Blockern die Kammerwasserproduktion drosseln lässt.
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der β -Blocker*
 - Grundsätzlich ergeben sich Complianceprobleme aus der mangelnden Anpassungs- und Leistungsfähigkeit in Situationen körperlicher Anstrengung.
 - Trotz der systemischen Senkung des Blutdruckes beobachtet man lokalisierte, periphere Vasokonstriktionen anhand kalter Hände und Füße.
 - Bei Diabetes mellitus Patienten können Hypoglykämien auftreten, die in Ausnahmefällen zu hypoglykämischen Schocksituationen ausufern können.
 - β_1 -vermittelt
 - Bradykardie
 - Arrhythmie
 - AV-Block
 - um den adrenergen Anteil verringerte Herzkraft
 - β_2 -vermittelt
 - Bronchokonstriktion
(Cave: Asthma bronchiale, COPD)
- *Kontraindikationen für β -Blocker*
 - Grundsätzlich ist zu sagen, dass es keine generelle Kontraindikation für die Gabe von β -Blockern gibt. Je nach Situation des potentiellen Patienten muss über die möglichen Risiken einer Therapie nachgedacht werden.
 - Nichtselektive β -Blocker sind in zweierlei Hinsicht für Diabetiker problematisch. Kommt es nach Überdosierung von Insulin zu einem Abfall der Blutzuckerspiegel, so wird normaler-

weise Adrenalin ausgeschüttet, das über β_2 -Rezeptoren die Glykogenolyse aktiviert und über β_1 -Rezeptoren die Herzfrequenz erhöht, was ein Warnsignal für den Patienten darstellt. Nichtselektive β -Blocker verhindern beide Reaktionen des Körpers und können zu lebensbedrohlichen Situationen führen.

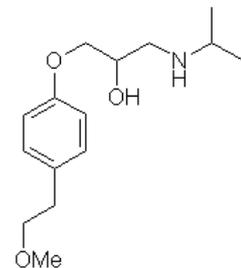
Propranolol (Dociton®)



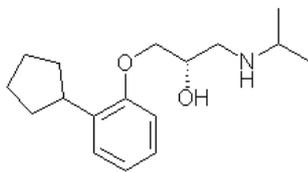
Sotalol (Favorex®)



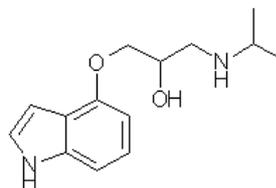
Metoprolol (Beloc®)



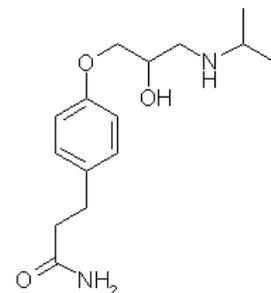
Penbutolol (Betapressin®)



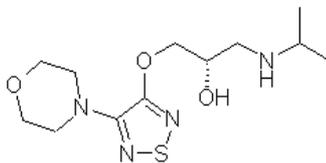
Pindolol (Visken®)



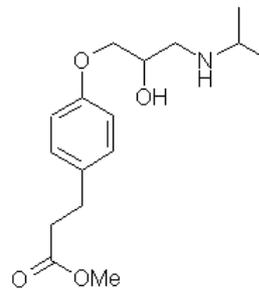
Atenolol (Atendol®)



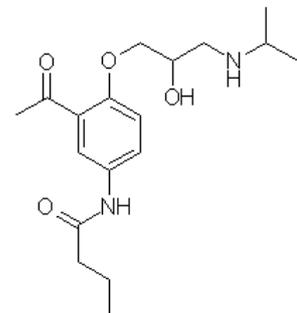
Timolol (Arutimol®)



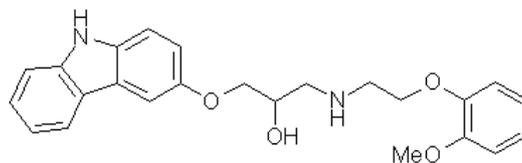
Esmolol (Brevibloc®)



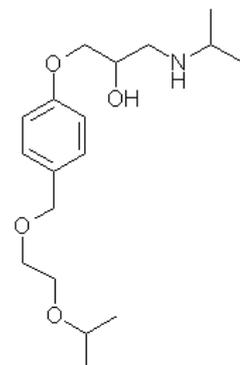
Acebutolol (Prent®)



Carvedilol (Dilatrend®)



Bisoprolol (Bisobloc®)



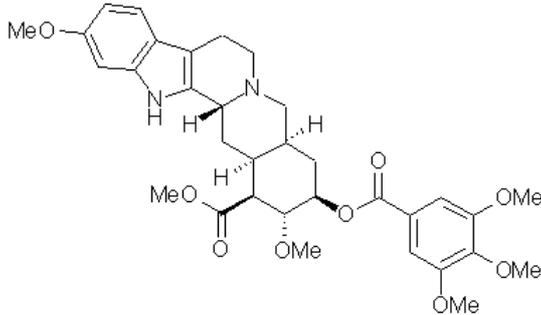
• *Differenzierung der β -Blocker*

- β_1 -Selektivität: Metoprolol, Atenolol, Acebutolol, Bisoprolol
- Pharmakokinetik: Esmolol nur i.v.
- Intrinsische, sympathomimetische Aktivität (ISA, partieller Antagonist): Pindolol
- Lipophilie: unspezifische Einlagerung (sog. membranstabilisierender Effekt) bei Sotalol

- **Antisymphotonika**

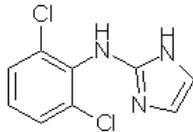
- Antisymphotonika, die die Aktivität des Sympathikus hemmen, wurden trotz ihrer geringen therapeutischen Breite und schwerwiegender Nebenwirkungen zur Therapie der Hypertonie und von Herzarrhythmien eingesetzt. In Bezug auf diese Indikation sind sie angesichts moderner Pharmaka obsolet.

Reserpin



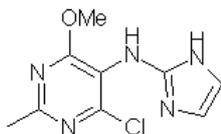
- *Rauwolfia serpentina*, Apocynaceae
- Durch eine Schädigung der Speichervesikel, die bis zur vollständigen Zerstörung gehen kann, kommt es zu einer verminderten Menge an verfügbaren biogenen Aminen, wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin.
- Bei Reserpin handelt es sich um ein sogenanntes „hit and run“-drug, da die Wirkung über die Elimination hinaus zum Tragen kommt.
- Nebenwirkungen, die sich aus dem Mangel an biogenen Aminen ergeben, sind Depressionen (Serotonin), Müdigkeit (Noradrenalin) und Schüttellähmungen (Dopamin).

Clonidin (Catapresan®)



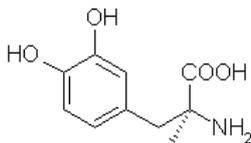
- Clonidin entfaltet seine blutdrucksenkende Wirkung auf zwei Wegen.
- Durch Aktivierung postsynaptischer α_2 -Rezeptoren im Sympathikuszentrum des ZNS kommt es zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Barorezeptorreflexes, was sich in einem Herabsetzen des Blutdrucknormwertes widerspiegelt.
- Der partielle Agonismus an präsynaptischen α_2 -Rezeptoren in der Peripherie imitiert die Feedbackkontrolle des Noradrenalins, das infolgedessen vermindert ausgeschüttet wird und an postsynaptischen α_1 -Rezeptoren zu einer geringeren Vasokonstriktion führt.
- Durch die Interaktion mit Noradrenalin wird eine sedierende Komponente als Nebenwirkung manifest.

Moxonidin (Cynt®)



- Moxonidin hat eine dem Clonidin vergleichbare Wirkung, soll jedoch zusätzlich an sogenannte Imidazolinrezeptoren binden über die bislang wenig bekannt ist.
- Die sedierende Wirkung ist weniger stark ausgebildet als bei Clonidin.

α -Methyldopa (Presinol®)



- Trotz der hemmenden Wirkung auf die L-DOPA-Decarboxylase entsteht analog der natürlichen Kaskade aus α -Methyldopa in geringen Mengen α -Methylnoradrenalin, ein α_2 -Agonist, der zentral blutdrucksenkend wirkt.
- Die Hemmung der L-DOPA-Decarboxylase führt vor allem zu einer Senkung der frei verfügbaren Menge sympathischer Neurotransmitter.
- α -Methyldopa führt durch den hervorgerufenen Dopaminmangel zu Schüttellähmungen und ist daher ein Reservemittel.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

- Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, kurz *RAAS*, ist neben dem Sympathikus ein weiteres System der Blutdruckregulation. Es gewährleistet zunächst eine ausreichende Perfusion der Nieren, wirkt jedoch über die Modulation des systemischen Blutdruckes auch auf Gewebe und Organe.

- **Blutdruckregulation**

- Neben dem venösen Blutdruck ist vor allem der arterielle Blutdruck entscheidend für die Perfusion des Lungen- und Körperkreislaufes und damit für die Versorgung des Körpers mit lebenswichtigen Stoffen.

- Gemessen nach *Riva Rocci* ergeben sich folgende Werte für normo- und hypertone Patienten:

	Normotonie	Hypertonie
Systole	120 mmHg	≥ 140 mmHg
Diastole	80 mmHg	≥ 90 mmHg

- Der Blutdruck selbst ist von zwei weiteren Größen abhängig:

- **Das Herzminutenvolumen [l/min]**

$$HMV = SV \cdot HF = 0,071 \cdot 70 \text{ min}^{-1} = 4,9 \text{ l/min}$$

- Während das Herzminutenvolumen in Ruhe zwischen 5 und 6 Litern pro Minute liegt, kann es in Situationen starker körperlicher Anstrengung auf bis zu 25 Liter pro Minute ansteigen.

- *Desto größer das Herzminutenvolumen, desto höher ist der Blutdruck.*

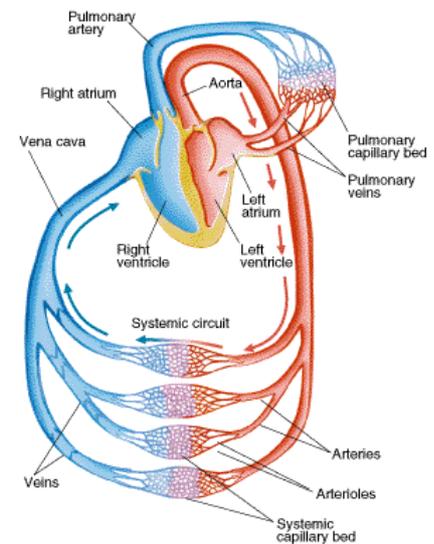
- **Der periphere Gefäßwiderstand**

- Der periphere Gefäßwiderstand, der auch arterieller Strömungswiderstand genannt wird, ist abhängig von der Kontraktion, Dilatation und Elastizität der sogenannten Widerstandsgefäße. Zu den Widerstandsgefäßen zählen die kleinen Arterien und Arteriolen, die Kapillaren tragen nur einen kleinen Teil zum peripheren Gesamtwiderstand bei.

- *Desto elastischer und weiter die Widerstandsgefäße sind, desto kleiner ist der Blutdruck.*

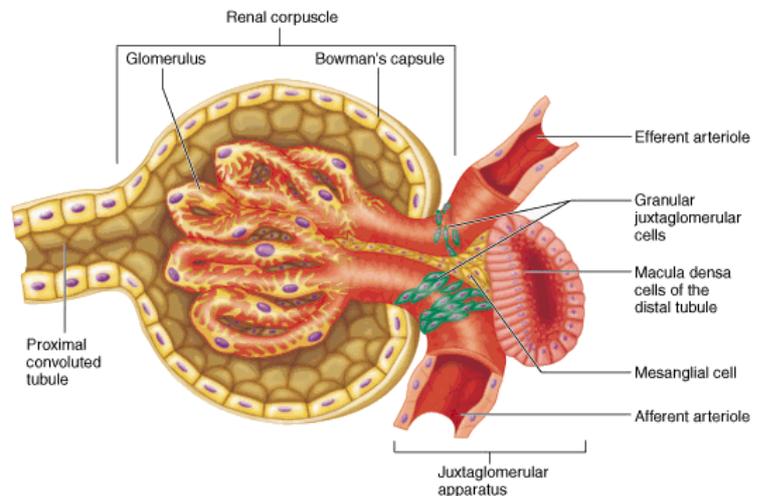
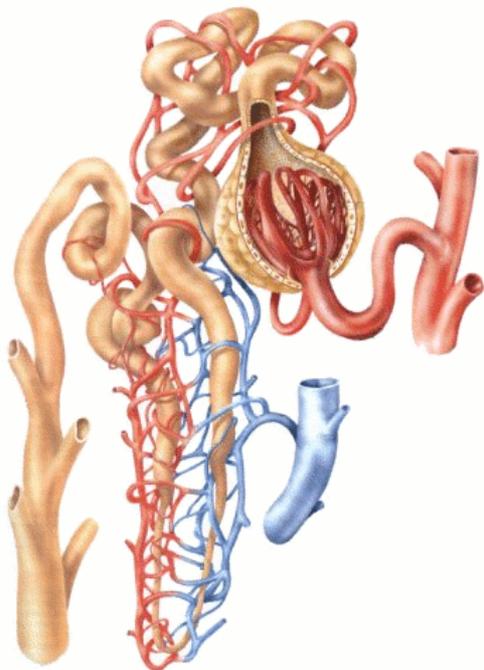
- Der Aorta, insbesondere dem Aortenbogen, kommt bei der Blutdruckregulation eine besondere Funktion zu. Während der Systole kommt es zu einem massiven Auswurf von Blut aus der linken Herzkammer, das durch eine Dilatation des Aortenbogens aufgenommen wird. In der darauffolgenden Diastole kontrahiert die gedehnte Aorta um den diastolischen Blutdruck von 80 mmHg aufrechtzuerhalten.

- Die Registrierung des aktuellen Blutdruckes erfolgt mit Hilfe sogenannter *Pressorezeptoren*. Lokalisiert im Aortenbogen und der Carotidgabel geben sie den analog zu Dehnungsmeßstreifen aufgenommenen Dehnungsreiz über afferente Fasern an das Kreislaufzentrum im ZNS weiter. Hier erfolgt ein Abgleich mit festen Sollwerten und gegebenenfalls eine Regulation des Herzminutenvolumens oder des peripheren Widerstands.



- **Physiologische Funktionen des RAAS**

- Um eine optimale Perfusion der Nieren zu gewährleisten sind diese zusätzlich mit einem Regulationsmechanismus versehen. Das Zentrum der Regulation bildet der sogenannte *juxtaglomeruläre Apparat*, der durch einen Kontakt des distalen Tubulus mit dem Vas afferens am Glomerulus zustandekommt.



- Kommt es zu einem Abfall des renalen Perfusionsdruckes, einem Abfallen der Natriumkonzentrationen oder einem erhöhten Sympathikustonus, so kommt es zur Reninsekretion aus *juxtaglomerulären Zellen*.
- Renin selbst besitzt proteolytische Aktivität und setzt aus Angiotensinogen Angiotensin I frei. Angiotensin I wird anschließend durch das *Angiotensin-Converting-Enzyme*, kurz ACE, in Angiotensin II umgewandelt, das physiologische Wirkung entfaltet.
- Neben geringen Mengen im Blut ist ACE ein größtenteils ortständiges Enzym, das an der luminalen Seite des Gefäßendothels lokalisiert ist. Man findet es in allen Geweben, vor allem aber in der Lunge, wo alles Blut vorbeikommt. Der historisch bedingte Name ACE suggeriert eine Spezifität, die, wie man später herausfand, nicht gegeben ist. Besser wäre die Bezeichnung *Dipeptidyl-carboxypeptidase*, da ACE von vielen Substraten mit geringer Spezifität ein carboxyterminales Dipeptid abspaltet. Die weitere Abspaltung eines Dipeptids von Angiotensin II liefert Angiotensin III, das weniger stark wirksam ist.
- Seine Wirkung entfalten Angiotensin II und III über sogenannte Angiotensin-Rezeptoren, bei denen zwei Subtypen unterschieden werden. Während die physiologischen Effekte auf eine Interaktion mit AT₁-Rezeptoren zurückzuführen sind, ist über die AT₂-Rezeptoren bislang wenig bekannt.

- **Wirkungen von Angiotensin II und III**

- *AT₁-rezeptorvermittelt*
 - Während eine Vasokonstriktion im arteriellen Strombett den peripheren Gefäßwiderstand und damit den Blutdruck steigert führt ein erhöhter Gefäßtonus im venösen Bereich zu einem größeren Blutangebot an das Herz, infolgedessen das Herzminutenvolumen und damit ebenfalls der Blutdruck steigt. Angiotensin II und III führen ferner über eine Sympathikusstimulation zur Blutdrucksteigerung.

- Eine gesteigerte Aldosteroninkretion wird ebenfalls durch Angiotensin II und III ausgelöst. Dieses in der Nebennierenrinde gebildete Mineralocorticoid bewirkt im enddistalen Tubulus eine verstärkte Sekretion von Kalium, sowie eine ebenso erhöhte Rückresorption von Natrium und Wasser. Die resultierende Zunahme des Blutvolumens hat ebenfalls eine Erhöhung des systemischen Blutdrucks zur Folge, die jedoch wesentlich langsamer als die bereits beschriebene, durch direkte Vasokonstriktion verursachte, Blutdrucksteigerung eintritt. Dieser Effekt wird durch eine zentrale Stimulation des Durstzentrums und die folgende Aufnahme hypotoner Flüssigkeit noch verstärkt.
- Ferner werden proliferative Vorgänge am Myokard und den Gefäßwänden gefördert, ein Vorgang, der bei KHK oder Atherosklerose zu Komplikationen führen kann, da bereits verengte Gefäße noch weiter verengt werden können und das Risiko eines Myokardinfarktes steigt.

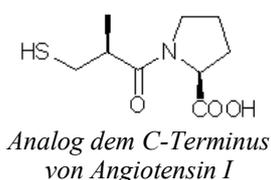
- *AT₂-rezeptorvermittelt*

- Die AT₂-Rezeptoren vermitteln im Großen und Ganzen entgegengesetzte Prozesse. Sie führen zu einer Vasodilatation und hemmen proliferative Vorgänge.

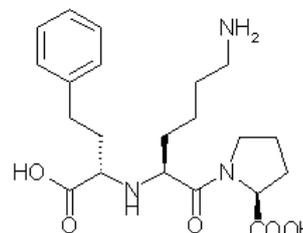
- **ACE-Hemmer**

- Bei ACE-Hemmern handelt es sich um reversible Hemmstoffe des Angiotensin-Converting-Enzyms. Sie werden aufgrund ihrer Dipeptidstruktur als falsches Substrat erkannt, können jedoch nicht gespalten werden und blockieren das Enzym.

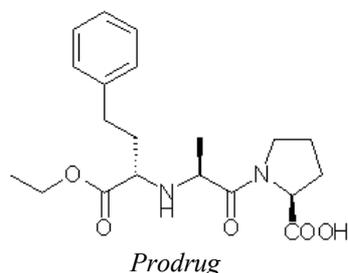
Captopril (Captobeta®)



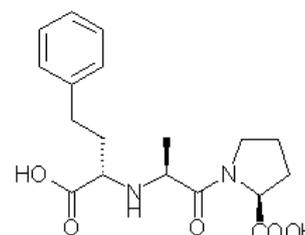
Lisinopril (Acerbon®)



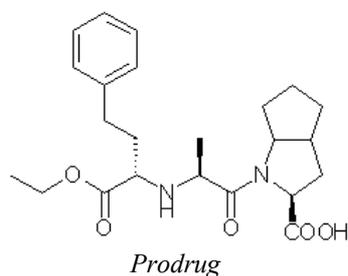
Enalapril (Benalapril®)



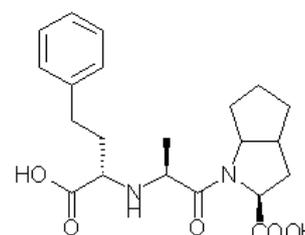
Enalaprilat



Ramipril (Delix®)



Ramiprilat



- Viele ACE-Hemmer werden hauptsächlich renal eliminiert, was eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei alten Menschen, erfordert.
- *Indikation*
 - ACE-Hemmer zählen zu den Antihypertensiva der ersten Wahl bei **essentieller Hypertonie**, da das RAAS in diesen Fällen häufig aktiviert ist und einen großen Beitrag zum erhöhten Blutdruck leistet. Auch bei gleichzeitigem Diabetes mellitus haben ACE-Hemmer positive Effekte. Sie besitzen einen **renoprotektiven Effekt** bei diabetischen Nephropathien, d.h. sie wirken durch eine Blutdrucksenkung und weitere bislang unbekannte Effekte Gefäßschäden entgegen, wie sie infolge von Blutzuckerspitzen auftreten. Ferner haben sie Vorteile gegenüber nichtselektiven β -Blockern, da ACE-Hemmer Hypoglykämien nicht maskieren, und nicht wie Thiazid-Diuretika zu einer geringeren Glucosetoleranz, d.h. einer inadäquaten Insulinausschüttung, führen. Bei zusätzlich bestehender KHK konnte eine signifikante Senkung der Mortalität gezeigt werden.
 - Durch eine generelle Verbesserung der Kreislaufsituation führen ACE-Hemmer zu einer Entlastung des Herzens und werden daher bei **Herzinsuffizienz** eingesetzt. Eine einschleichende Dosierung ist in diesem Fall unbedingt einzuhalten, da es zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall kommen kann, wenn der kompensatorische Effekt des RAAS plötzlich abgeschaltet wird.
 - ACE-Hemmer werden weiterhin zur Reinfarkt-Prophylaxe und bei diabetischen, sowie nicht-diabetischen Nephropathien genutzt.
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
 - Bei 5–15% der Patienten kommt es zu einem **trockenen Reizhusten**, der weder mit Antitussiva noch mit Antihistaminika therapiert werden kann und in vielen Fällen zum Therapieabbruch führt. Auslöser dieses Reizhustens ist ein erhöhter Bradykininspiegel in der Bronchialschleimhaut, der ebenfalls durch die ACE-Hemmer verursacht wird. Kinine sind kleine Peptide, die lokale Entzündungsreaktionen mit klassischen Symptomen hervorrufen (Vasodilatation: Rubor, Gefäßpermeabilität: Tumor, Schmerz: Dolor). Molekularbiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die zunächst für den Kininabbau verantwortlich gemachte Kininase II mit ACE identisch ist und dass es durch die Hemmwirkung der ACE-Hemmer zu einer Akkumulation der Kinine kommt.
 - Besonders bei niereninsuffizienten Patienten, bei denen ACE-Hemmer akkumulieren können, kann es zu kininvermittelten **Allergien** kommen. Diese äußern sich in Urtikaria, Exanthenen und sogenannten angioneurotischen Ödemen (Quincke-Ödemen), die besonders die Augen und Fingergelenke betreffen.
 - Hyperkaliämien durch Hemmung der enddistalen Kaliumsekretion haben Muskelschwäche, Darmstörungen und möglicherweise Herzrhythmusstörungen zur Folge, weshalb ein entsprechendes Monitoring durchgeführt werden sollte. Cave bei kaliumsparenden Diuretika, die einen additiven Effekt haben können.
 - Trotz des eigentlich renoprotektiven Effektes kann es durch mangelnde Perfusion bereits geschädigter Nieren zu Nephronschädigungen kommen, die sich in einer Proteinurie äußern. Da es bei Nichtbeachten zu einer Niereninsuffizienz kommen kann ist auch hier ein Monitoring anzuraten.
 - Geschmackstörungen
 - Leukopenie

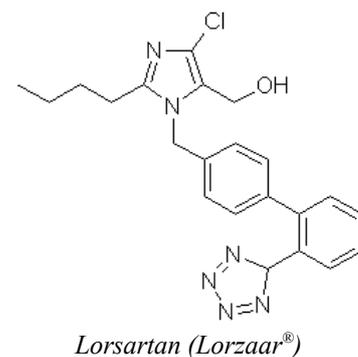
- Ein massiver Blutdruckabfall ist im Falle einer RAAS Aktivierung zu befürchten. Mögliche Gründe einer RAAS Aktivierung sind eine bereits bestehende Herzinsuffizienz oder eine mit Natriumverlusten verbundene Diuretikavorbehandlung. Auch Nierenarterienstenosen können zu einer Aktivierung des RAAS führen, das in diesem Fall die renale Perfusion sicherstellen soll.

- *Kontraindikationen*

- Sekundärer Bluthochdruck infolge einer beidseitigen Nierenarterienstenose bzw. einer einseitigen Nierenarterienstenose bei Einzelniere, was einen massiven Blutdruckabfall bis hin zu Nierenversagen zur Folge haben kann.
- Primärer Hyperaldosteronismus, das sogenannte *Conn-Syndrom*, bei dem es durch ein Nebennierenrindenadenom zu physiologisch erhöhten Aldosteronspiegeln kommt.
- Aufgrund der teratogenen Wirkung der ACE-Hemmer ist eine Applikation in der Schwangerschaft, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon kontraindiziert. Eine Reduktion des Fruchtwasservolumens kommt erschwerend hinzu.
- Schwere Niereninsuffizienz

- *AT₁-Rezeptorantagonisten*

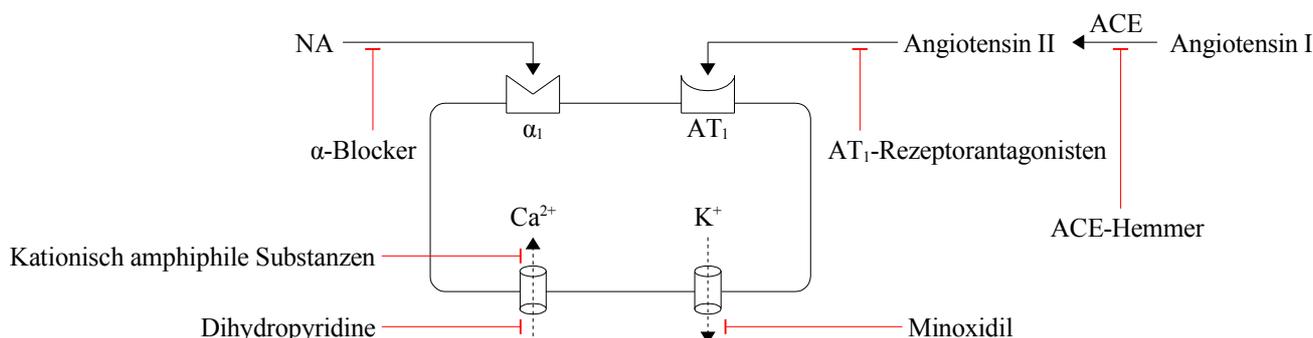
- Diese auch als *Sartane* bezeichneten Verbindungen haben einige Vorteile gegenüber den herkömmlichen ACE-Hemmern. Sie stellen eine wirksamere Blockade des RAAS dar, da die Umsetzung von Angiotensin I zu Angiotensin II und III zu einem geringen Prozentsatz auch unter Umgehung des ACE bewerkstelligt werden kann. Desweiteren stören sie nicht die AT₂-rezeptorvermittelten cardioprotektiven Effekte und auch der Kininabbau bleibt unbehelligt.



- In Indikation und Nebenwirkungen entsprechen die AT₁-Rezeptorantagonisten den ACE-Hemmern mit Ausnahme des Reizhustens und kininvermittelter Allergien. Zur Therapie der Herzinsuffizienz ist *Losartan* nur in Kombination mit Diuretika und herzwirksamen Glykosiden zugelassen.

Vasodilantien

- Schema der pharmakologischen Angriffspunkte an einer glatten Muskelzelle



- Spannungsabhängige Calciumkanäle werden anhand elektrophysiologischer Charakteristika eingeteilt. Besonders der L-Typ (**large, longlasting**) der glatten Muskulatur kann durch Pharmaka blockiert werden.

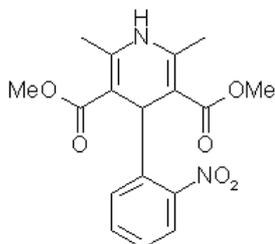
- **Calciumkanalblocker**

- Calciumkanalblocker, die auch als Calciumantagonisten bezeichnet werden, führen zu einer Vasodilatation im arteriellen Schenkel des Blutkreislaufes.

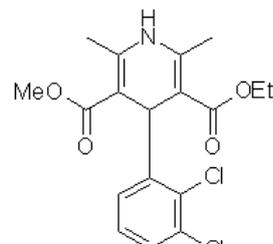
- **Dihydropyridine**

- Die Dihydropyridine binden extrazellulär an Calciumkanäle vom L-Typ und verhindern einen Calciumeinstrom bei Depolarisation der Zellmembran.
- Eingesetzt werden die Dihydropyridine bei **arterieller Hypertonie** und **Angina pectoris**. Die zunächst entwickelten Substanzen, die sich vom Nifedipin ableiten, fluten aufgrund ihrer hohen Lipophilie sehr schnell an und können durch den ausgelösten Blutdruckabfall zu einer Reflextachykardie führen, weshalb eine Retardierung notwendig ist. Dies war Anlass zur Entwicklung neuerer Substanzen, die eine „träge“ Kinetik aufweisen oder infolge einer basischen Seitenkette langsamer anfluten. Die hierdurch eingeführte Polarität verlangsamt die Resorption und führt zu einem anderen Verteilungsverhalten, da es durch Interaktionen mit den polaren Kopfgruppen der Phospholipidschichten zur Einlagerung in die Membran kommt.
- Eine weitere Nebenwirkung neben der Reflextachykardie sind prätibiale Ödeme.

Nifedipin (Adalat®)

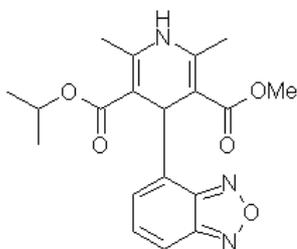


Felodipin (Modip®)



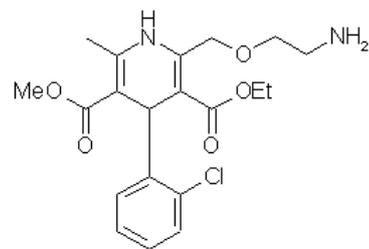
"Träge" Kinetik

Isradipin (Vascal®)



"Träge" Kinetik

Amlodipin (Norvasc®)

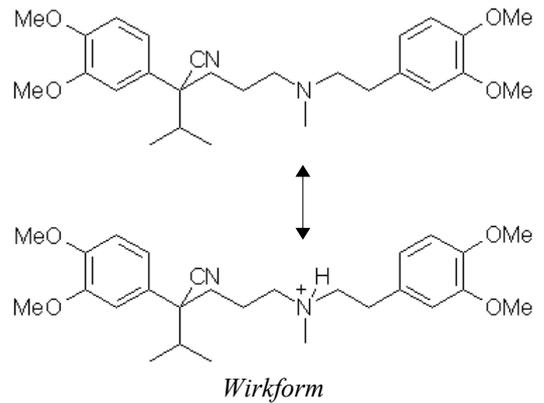


Basische Seitenkette

• **Kationisch amphiphile Substanzen**

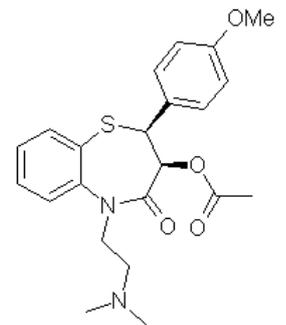
• **Verapamil (Isoptin®)**

- Wenn auch nur ein Enantiomer wirksam ist, wird das Racemat verwendet. Allerdings werden beide Enantiomere unterschiedlich stark verstoffwechselt und bei i.v. Applikation ist aufgrund der fehlenden Leberpassage eine Dosisanpassung notwendig.
- Nach intrazellulärer Bindung an Calciumkanäle vom L-Typ kommt es durch eine Hemmung des Calciumeinstromes neben einer Vasodilatation auch zu cardiodepressiven Effekten, wie negativer Chrono-, Dromo- und Inotropie. Man vermutet, dass weitere cardiale Strukturvarianten des L-Typs hierfür verantwortlich sind, die nicht von Dihydropyridinen angegriffen werden. Eine Folge dieser cardiodepressiven Wirkung ist das Ausbleiben einer Reflextachykardie.
- Eingesetzt werden Verapamil und verwandte Substanzen bei **Hypertonie**, **Angina pectoris** und bestimmten **Herzarrhythmien**. Eine mögliche Nebenwirkung von Verapamil sind Obstipationen, die bei etwa 30% der Patienten auftreten und wenn möglich durch diätetische Maßnahmen, d.h. ballaststoffreiche Kost kompensiert werden sollten.



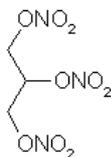
• **Diltiazem (Dilsal®)**

- Diltiazem bindet, wie seine vollkommen andere Struktur bereits vermuten lässt, an eine weitere intrazelluläre Bindungsstelle des L-Typ Calciumkanals. Ansonsten gleicht es dem Verapamil in seinem Indikations- und Nebenwirkungsspektrum.



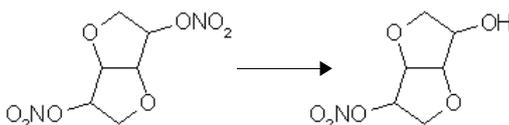
• **NO-Donatoren**

Glyceroltrinitrat GTN (Nitrolingual®)



- Nach bukkaler, sublingualer oder transdermaler Applikation wird in der Gefäßmuskulatur durch eine mitochondriale Aldehyddehydrogenase ein NO-Radikal unter Glutathionverbrauch, d.h. reduktiv, freigesetzt. Das zurückbleibende Glyceroldinitrat ist mehr oder weniger inaktiv und setzt kein weiteres NO mehr frei.
- Stickstoffmonoxid, das endogen ebenfalls aus dem Gefäßendothel stammt, hat eine stark erschlaffende Wirkung auf die Gefäßmuskulatur, insbesondere auf die Venen.

Isosorbitdinitrat ISDN (ISDN Stada®)
Isosorbitmononitrat ISMN (Corangin®)



- ISDN wird unter Freisetzung eines Stickstoffmonoxidradikals zu ISMN umgewandelt, dessen Salpetersäureester in Position 5 sterisch gehindert ist und ein weiteres NO-Radikal nur langsam abgibt.
- Hinzukommt eine andere Kinetik des ISMN, das aufgrund der freigewordenen Hydroxygruppe an Polarität gewonnen hat.
- Sowohl ISDN, als auch ISMN haben eine mehr venöse Vasodilatation zur Folge.

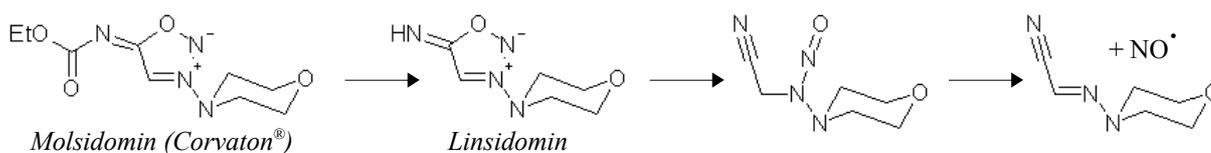
Nitroprussid-Natrium (Nipruss®)



- Nitroprussid-Natrium wird in Form einer i.v. Infusion zur Akuttherapie hypertoner Krisen benutzt und hat eine an Venen und Arterien gleichermaßen ausgeprägte Wirkung.
- Die freiwerdenden Cyanidionen haben zwar toxische Wirkung, aber die eingesetzten Konzentrationen sind derart gering, dass keine Nebenwirkungen auftreten.

- *Nebenwirkungen organischer Nitrate*

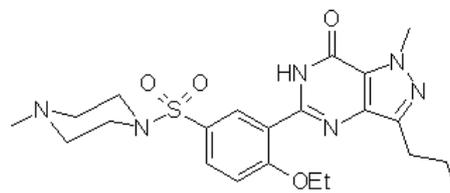
- Infolge des raschen Blutdruckabfalles kann es zu *Reflex tachykardien* kommen.
- Der sogenannte *Nitratkopfschmerz* kommt analog der Migräne durch die Weitstellung intrakranieller Gefäße zustande und geht unter fortwährender Therapie zurück.
- Die *Nitrattoleranz* beschreibt die Gewöhnung des Körpers an die ausgelösten Kreislauffeffekte, was zu Problemen beim Absetzen organischer Nitrate führen kann. Die Angestellten der Firma Dynamit Nobel bekommen daher glyceroltrinitrathaltige Pflaster für die arbeitsfreien Tage um eventuellen Entzugerscheinungen vorzubeugen.
- Um diese Form der Gewöhnung auszuschließen sollte wenn möglich eine tägliche nitratfreie Phase gewährleistet werden, die sogenannte *Nitratpause*.
- Ein Wirkstoff, der nicht zur Nitrattoleranz führt ist das **Molsidomin**. Über eine Kette von Reaktionen, die vermutlich keine mitochondriale Aldehyddehydrogenase involvieren, kommt es zu einer Freisetzung von Stickstoffmonoxid und einem dilatativen Effekt gleichermaßen an Venen und Arterien. Man nutzt Molsidomin aufgrund seiner langsamen Freisetzungskinetik nur zur Prophylaxe und nur in Fällen in denen andere NO-Donatoren nicht mehr helfen, da es in Tierversuchen zu einem gehäuften Auftreten von Nasenschleimhautkarzinomen bei Ratten gekommen ist.



- *Weitere Wirkprinzipien*

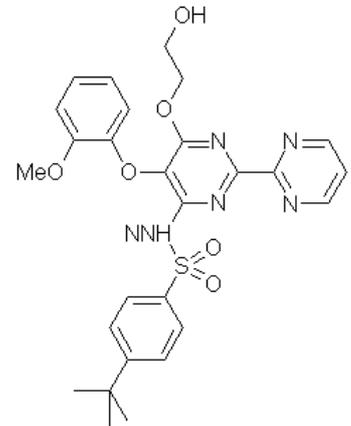
- *Sildenafil (Viagra®)*

- Sildenafil ist ein Phosphodiesterasehemmer. Kommt es durch Stickstoffmonoxid, das in diesem Fall aus Nervenendigungen freigesetzt wird, zu einer Aktivierung der Guanylatcyclase und damit zu einem Anstieg der cGMP-Konzentration, so wird dieser Effekt durch Phosphodiesterasen antagonisiert indem die cyclischen Phosphodiester gespalten werden. Um die durch NO-Freisetzung gefährdete Erektion länger aufrechtzuerhalten kann Sildenafil als Hemmstoff der Phosphodiesterase 5 eingesetzt werden. Diese besonders in den Schwellkörpern von Penis und Klitoris exprimierte Phosphodiesterase kann so daran gehindert werden durch Abbau des cGMP eine Vasodilatation und damit das Abfließen des Blutes aus den Schwellkörpern einzuleiten.
- Cave bei Komedikation mit organischen Nitraten, da PDE₅ auch in anderen Geweben exprimiert wird und es zu lebensbedrohlichen Blutdruckkrisen kommen kann.

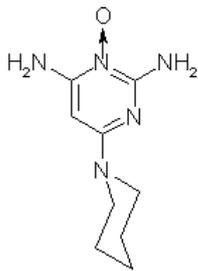


- *Bosentan (Tracleer®)*

- Bosentan ist ein Endothelinantagonist, der bei pulmonaler Hypertonie zum Einsatz kommt. Endothelin-1, ebenfalls ein Peptid das durch das *Endothelin-Conversion-Enzyme*, kurz ECE, aus Proendothelin-1 freigesetzt wird, ist der bislang stärkste bekannte endogene Vasodilatator.



- *Minoxidil (Lonolox®)*

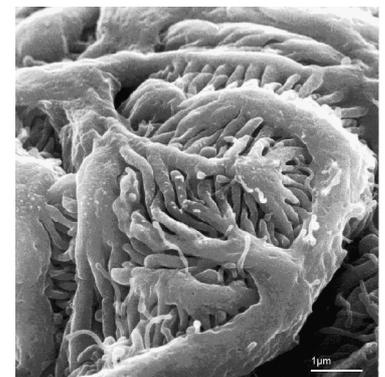


- Minoxidil ist ein Agonist an Kaliumkanälen und führt durch Hyperpolarisation der Membran zu einer geringeren Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Calciumkanäle ohne eine signifikante Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration herbeizuführen.
- Wegen seiner infolge der starken Vasodilatation ausgeprägten Blutdrucksenkung wird Minoxidil nur in Ausnahmefällen verabreicht. Man nutzt vielmehr eine Nebenwirkung des Minoxidils, nämlich eine starke Haarwuchsförderung. Als Lokaltherapeutikum bei Alopezie angewandt, kommt es zu keiner systemischen Wirkung, da die Resorption des Minoxidils nur unzureichend ist.

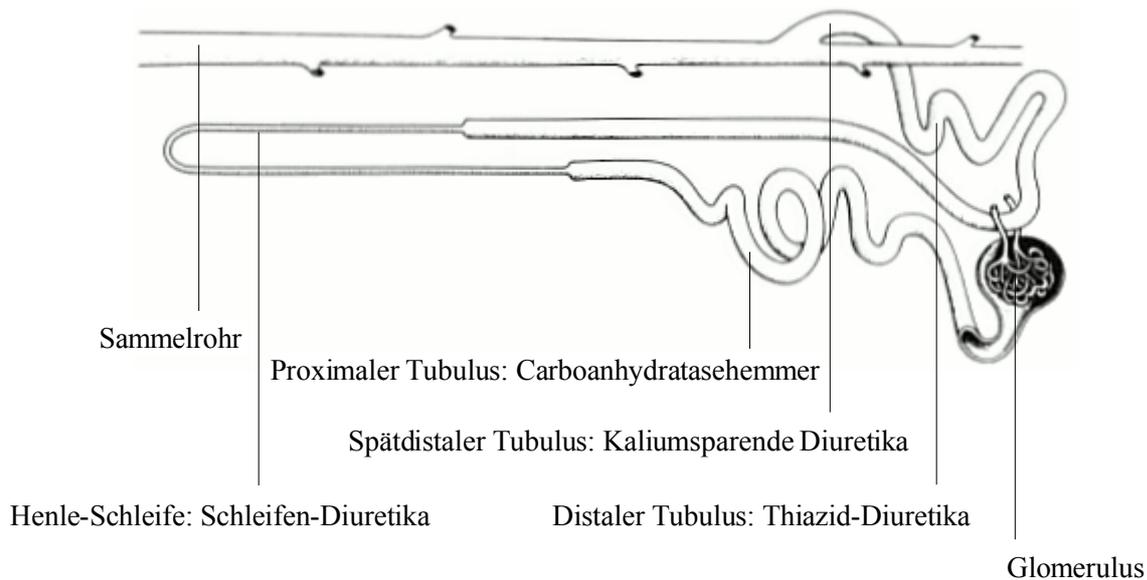
Diuretika

- *Physiologische Funktion der Niere*

- Kontrolle des Salz- und Wasserhaushaltes
- Kontrolle des Säure-Base-Haushaltes
- Elimination körpereigener und körperfremder Stoffwechselprodukte
- Rückresorption wichtiger Bestandteile, die zunächst filtriert werden
- Synthese von Hormonen, z.B. Erythropoetin
- Um diese vielfältigen Aufgaben zu bewältigen besitzt eine Niere ca. 1 Million Nephrone, die sich aus einem sogenannten Nierenkörperchen, das auch Glomerulus genannt wird, und dem nachgeschalteten Tubulusapparat zusammensetzen.
- Im Glomerulus findet die primäre Filtration des Blutes statt, im Tubulusapparat die Rückresorption wichtiger Substanzen. Die Kapillaren innerhalb des Glomerulus besitzen ein fenestriertes Epithel, das zusammen mit der darunterliegenden Basalmembran und den sie umfassenden Podocyten einen effektiven Filtrationsapparat schafft, der nur niedermolekulare Verbindungen, d.h. solche mit einem Molekulargewicht unter 70 kDa passieren lässt. Treibende Kraft der Filtration ist der Blutdruck, dem der osmotische Druck des zurückbleibenden Blutes und der hydrostatische Druck innerhalb der Bowman-Kapsel entgegenwirken. Die Gesamtmenge des zunächst anfallenden Primärharns, der auch als Ultrafiltrat bezeichnet wird, ist ein Maß für die Filtrationsleistung der Niere. Diese auch als glomeruläre Filtrationsrate, kurz GFR, bezeichnete Menge liegt bei etwa 120ml in der Minute.



Podocyten

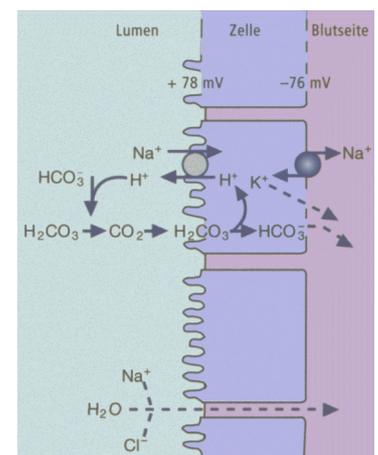


• Funktionsprinzip von Diuretika

- Diuretika führen durch eine erhöhte Salzausscheidung zu einer negativen Flüssigkeitsbilanz, d.h. sie führen zu einem Verlust an Körperflüssigkeit. Die resultierende Zunahme des kolloidosmotischen Druckes ermöglicht ein Ausschwemmen vorhandener Ödeme, birgt jedoch auch ein erhöhtes Risiko der Thrombusbildung in sich, was die Gefahr einer Embolie impliziert. Ferner können Diuretika bei unsachgemäßem Gebrauch zu einer Dehydratation des Körpers führen. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten, deren Durstempfinden gedämpft ist und die daher zu wenig trinken. Die Dehydratation kann schlimmstenfalls zu einem Kreislaufrückgang führen.
- Diuretika sind Mittel der ersten Wahl zur Blutdrucksenkung bei Hypertonikern. Eine unterstützende, kochsalzarme Diät ist empfehlenswert. Auch bei Herzinsuffizienz werden sie angewandt.

• Proximaler Tubulus

- Im proximalen Tubulus werden ca. 60% der Gesamtmenge an Wasser und Natriumchlorid rückresorbiert. Neben Aminosäuren werden auch niedermolekulare Proteine durch Endocytose wiedergewonnen, ein Vorgang der bei der Anwendung von Aminoglykosiden problematisch ist. Aminoglykoside werden da sie atypische Aminosäuren enthalten ebenfalls in die Zellen des proximalen Tubulus aufgenommen, können jedoch nicht weiter verwertet werden und führen durch Akkumulation zum Tod der Zellen und des Nephrons. Auch organische Säuren, die aufgrund ihres anionischen Charakters die Basalmembran nicht passieren können werden durch aktive Sekretion ausgeschieden. Diesen Effekt nutzen manche Diuretika um eine gezielte Anreicherung im Tubulusapparat zu erzielen.

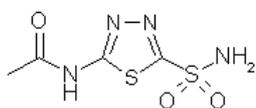


- Die Zellen des Tubulusapparates sind in allen Abschnitten durch sogenannte *tight junctions* miteinander verbunden. Man bezeichnet sie auch als *Zellhaften* oder *Zonae occludens*, da sie zu einer strikten Separation der luminalen und basolateralen Zellmembran führen und so einen Seitenwechsel membranständiger Funktionsproteine verhindern. Desweiteren stellen sie eine Diffusionsbarriere für größere Moleküle dar, die daher nur über spezielle Transportmechanismen aus dem Ultrafiltrat entfernt werden können.

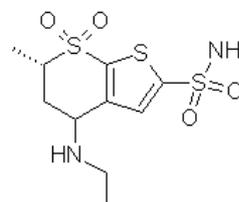
- *Carboanhydratasehemmer*

- Carboanhydratasehemmer wie **Acetazolamid** (Diamox®) hemmen die luminal Carboanhydratase und senken damit die für den Natriumtransport wichtige Menge an frei verfügbaren Protonen. Dennoch beträgt die Senkung der Natriumresorbtion lediglich 3% der Gesamtmenge, weshalb Hemmstoffe der Carboanhydratase nicht zur Diurese eingesetzt werden. Man nutzt sie in Form des **Dorzolamids** (Trusopt® AT) zur Therapie des Glaukoms, da die Carboanhydratase auch an der Kammerwasserproduktion beteiligt ist, und infolge der erhöhten Ausscheidung von HCO_3^- bei Höhenkrankheit zur Therapie der respiratorischen Alkalose.
- Mögliche Nebenwirkung neben einer Azidose infolge des HCO_3^- -Verlustes ist eine Hypokaliämie. Da bei Gabe von Carboanhydratasehemmern erhöhte Natriumkonzentrationen den distalen Tubulus erreichen kommt es dort zu einem verstärkten Austausch gegen Kalium, das dem Körper auf diesem Wege verlorenght.

Acetazolamid (Diamox®)

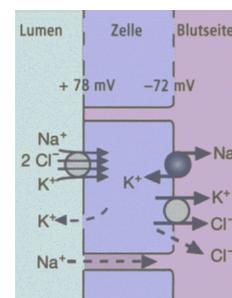


Dorzolamid (Trusopt®)



- **Henle-Schleife**

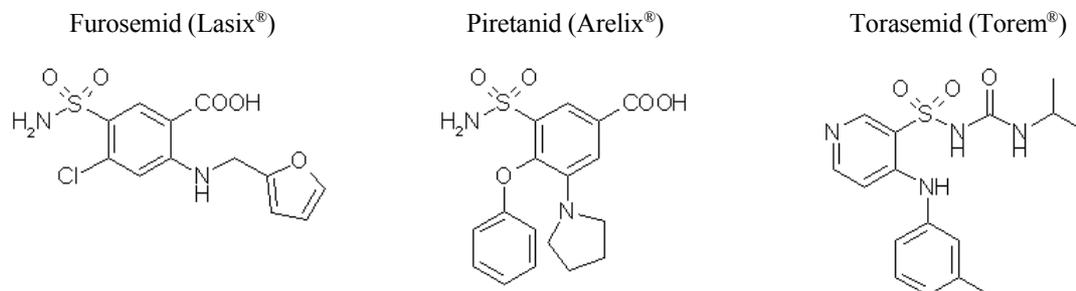
- Die Henle-Schleife nutzt ein besonderes Prinzip zur Rückresorption lebenswichtiger Bestandteile des Ultrafiltrates, das sogenannte *Haarnadelgegenstromprinzip*. Die Namensgebung beruht auf physiologischen und anatomisch makroskopischen Charakteristika dieses Tubulusabschnittes, der äußerlich einer Haarnadel gleicht und ein Gegenstromprinzip realisiert. Im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife ist das Endothel für Wasser undurchlässig und Natrium wird aktiv aus dem Lumen in das umliegende Gewebe resorbiert. Die daraus resultierenden lokal hohen Natriumkonzentrationen sorgen für ein starkes Konzentrationsgefälle in Richtung des absteigenden Astes sowie des Sammelrohres. Hier ist das Endothel für Wasser durchlässig und große Mengen Wasser werden rückresorbiert.
- Beim *Diabetes insipidus* kommt es durch einen Mangel an Adiuretin zu einer geringeren Aquaporindichte im Sammelrohr und das Gegenstromprinzip beschränkt sich auf die Wasserrückresorption aus dem absteigenden Ast der Henle-Schleife.



- *Schleifen-Diuretika*

- Schleifendiuretika wie Furosemid (Lasix®) entfalten ihre Wirkung im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife. Durch eine Hemmung des $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ -Cotransporters, die vermutlich durch eine Anlagerung an die Chloridbindungsstelle erfolgt, kommt es zu einer Störung des Gegenstromprinzips und einer schnell und stark erhöhten Wasserausscheidung.
- Nach intravenöser Gabe erreichen die Schleifen-Diuretika den Tubulus durch glomeruläre Filtration und aktive Sekretion über den Transporter für organische Säuren.

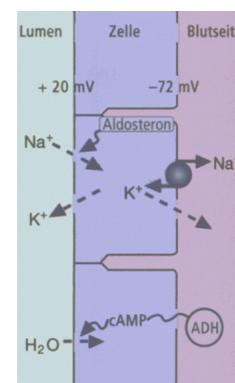
- Man nutzt sie notfallmedizinisch bei intravenöser Gabe zur forcierten Diurese um Hirn- und Lungenödeme auszuschwemmen, sowie bei Anurie und Vergiftungen mit Toxinen, die renal eliminiert werden. Schleifen-Diuretika führen auf einem bislang ungeklärten Mechanismus zur Vasodilatation und einer Senkung des peripheren Gefäßwiderstandes. Dieser besonders bei intravenöser Gabe beobachtete Effekt wird auch in peroralen Applikationen genutzt, die bei Hypertonie und Herzinsuffizienz eingesetzt werden.



- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Schleifen-Diuretika
 - Hypokaliämie
 - Hypomagnesämie
 - Eine mögliche Folge einer Hypomagnesämie sind Wadenkrämpfe.
 - Hypocalcämie
 - Dieser bei Osteoporosepatienten problematische Effekt wird zur Therapie der Tetanie bei Hypercalcämie genutzt, die beispielsweise die Folge eines Parathyroidealkarzinoms sein kann.
 - Störung des Hörvermögens
 - Bei Komedikation mit Aminoglykosiden ist große Vorsicht geboten, da sich die ototoxischen Nebenwirkungen addieren können.
 - Hyperurikämie
 - Durch Konkurrenz am Transporter für organische Säuren kann es zu erhöhten Blutharnsäurespiegeln kommen, die bei vorgeschädigten Patienten Gichtanfälle auslösen können.

• Distaler und spätdistaler Tubulus

- Im distalen Tubulus erfolgt eine Feineinstellung des NaCl/H₂O-Haushaltes durch spezielle Na⁺/K⁺-Antiporter. Die durch Chemo- und Barorezeptoren im juxtaglomerulären Apparat registrierte Rückresorptionsleistung kann über das RAAS im spätdistalen Tubulus reguliert werden. Überschreitet die Natriumkonzentration im distalen Tubulus einen bestimmten Schwellenwert so kann das gesamte Nephron von der Durchblutung abgeklemmt werden. Dieser Vorgang, der eigentlich dazu dient zerstörte Nephronen auszuschalten, wird im Fall einer Schockniere pathologisch, da bei Minderdurchblutung im Schockzustand die gesamte Niere abgeschaltet werden kann.

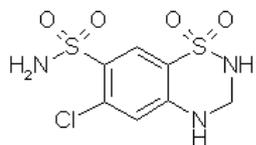


- Ein ebenfalls mit dem RAAS in Verbindung gebrachtes Phänomen, das bis heute nicht vollständig geklärt ist, ist die sogenannte *Autoregulation der Nierendurchblutung*. Unabhängig vom systolischen Blutdruck, der zwischen 80 und 180 mmHg schwanken kann, bleibt der renale Perfusionsdruck konstant um Schäden am Filtrationsapparat vorzubeugen.

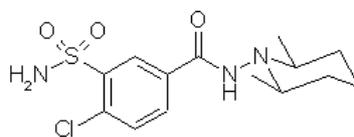
- *Thiazid-Diuretika*

- Thiazid-Diuretika hemmen analog zu den Schleifen-Diuretika den Na⁺/Cl⁻-Cotransporter im distalen Tubulus. Auch sie gelangen über glomeruläre Filtration und aktive Sekretionsvorgänge an ihren Wirkort. Thiazid-Diuretika sind die Diuretika der ersten Wahl bei Hypertonie und Herzinsuffizienz, da sie im Vergleich zu den Schleifen-Diuretika eine weniger drastische Wirkung aufweisen.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Thiazid-Diuretika
 - Hypokaliämie
 - Hypomagnesämie
 - Hypercalcämie
 - Im Gegensatz zu den Schleifen-Diuretika führen die Thiazide zu einer Erhöhung der Calciumspiegel und erhöhen dadurch das Risiko calciumhaltiger Nierensteine (CaC₂O₄). Trotz besserer Mineralisierung konnte keine Senkung der Knochenbruchfrequenz bei Osteoporosepatienten gezeigt werden.
 - Verminderte Glucosetoleranz
 - Die unzureichende Insulinausschüttung muss bei Diabetikern besonders berücksichtigt werden, wenn auch das Auftreten einer verminderten Glucosetoleranz bei heutiger Dosierung selten ist.
 - Erhöhte LDL-Spiegel
 - Auch eine Erhöhung der LDL-Spiegel ist bei heutiger Dosierung selten.

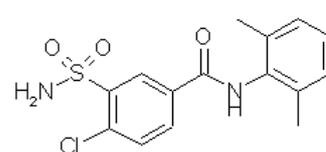
Hydrochlorothiazid (Esidrix®)



Cloпамid (Brinaldix®)



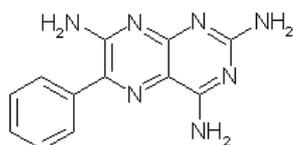
Xipamid (Aquaphor®)



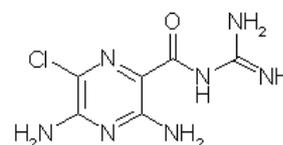
- *Kaliumsparende Diuretika*

- Triamteren/Xipamid (Neotri®), Amilorid/Furosemid (Diaphal®)
 - Triamteren und Amilorid, die nur in Kombination mit nichtkaliumsparenden Diuretika im Handel sind, hemmen den spät-distalen Natriumtransporter. Dieser tauscht in funktionellem Zusammenspiel mit einem Kaliumtransporter extrazelluläres Natrium gegen intrazelluläres Kalium und führt so zu einem Kaliumverlust. Da die kaliumsparenden Diuretika keine ernstzunehmende Eingenleistung haben, was die diuretische Wirkung betrifft, nutzt man sie um die durch andere Diuretika hervorgerufenen Kaliumverluste auszugleichen.
 - Bei Komedikation mit ACE-Hemmern kann es zu Hyperkaliämien kommen.

Triamteren

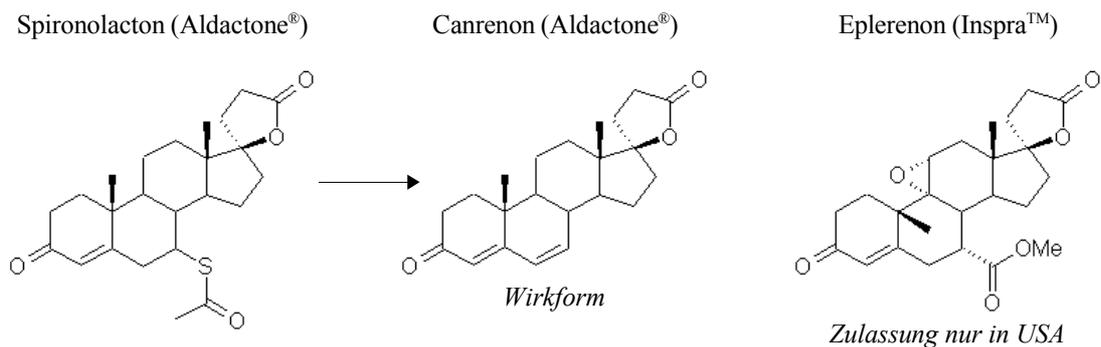


Amilorid



- Aldosteronantagonisten

- Aldosteronantagonisten hemmen die Wirkung des RAAS, das durch Aldosteron die Expression spätdestaler Transportsysteme fördert. Die Folge ist eine geringere Dichte der spätdestalen Natriumtransporter, was eine stärkere Diurese zur Folge hat. Aldosteronantagonisten werden heutzutage nur noch bei Hyperaldosteronismus eingesetzt, wenn es infolge eines Nebennierenrindenadenoms oder einer Leberzirrhose zu erhöhten Aldosteronspiegeln kommt.
- Mögliche Nebenwirkungen aufgrund der steroiden Struktur und daraus resultierenden Wechselwirkungen mit Sexualhormonrezeptoren sind Amenorrhoe und Gynäkomastie. Ferner kann es bei Überdosierung zu Hyperkaliämien kommen.



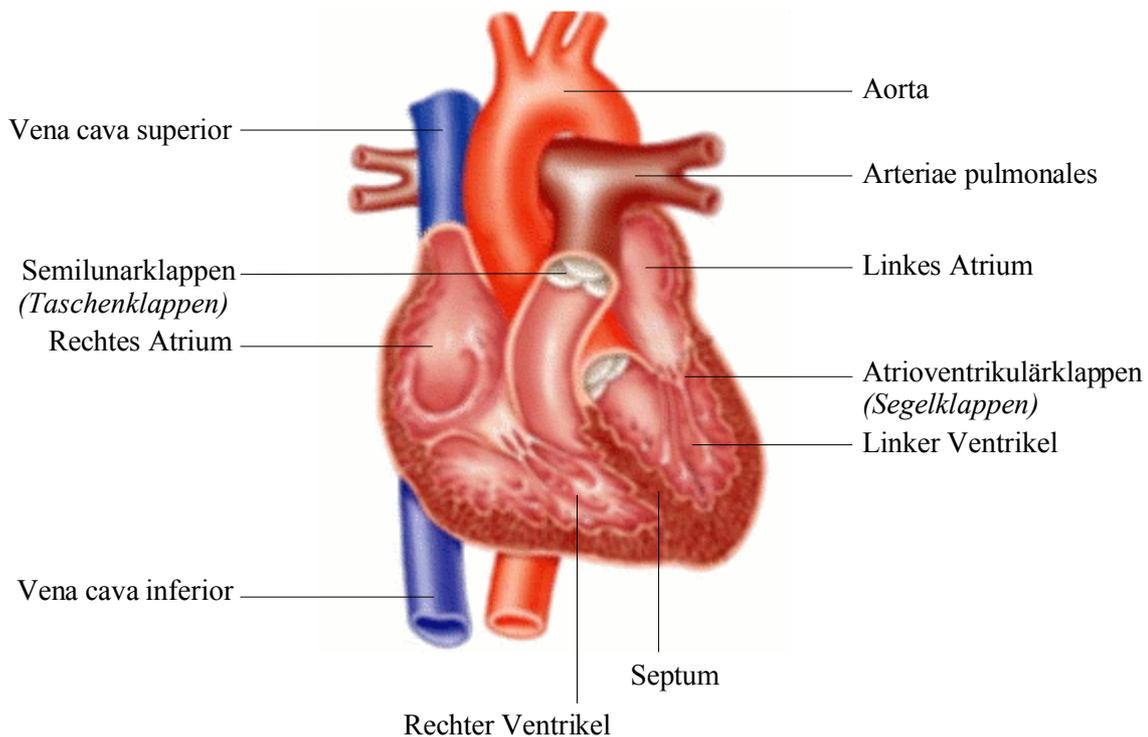
- **Osmodiuretika**

- Osmodiuretika wirken allein über eine Erhöhung des osmotischen Drucks des glomerulären Filtrates. Es handelt sich um kleine Moleküle, die glomerulär filtriert, aber nicht resorbiert werden. So gibt man 20%ige Mannitollösungen intravenös um Hirnödeme auszuschemmen oder um Glaukomanfälle, bei denen es innerhalb von Minuten zu einem äußerst schmerzhaften, steinharten Bulbus kommt, zu behandeln. Aufgrund der großen Applikationsvolumina dürfen Osmodiuretika nicht bei cardial bedingten Lungenödemem verabreicht werden. Auch bei drohendem Nierenversagen wendet man Osmodiuretika an, da sie für eine ausreichende Durchspülung der Nephronen sorgen und so ein Ansteigen der intratubulären Natriumkonzentration über den Abklemmschwellenwert verhindern.

Koronare Herzkrankheit

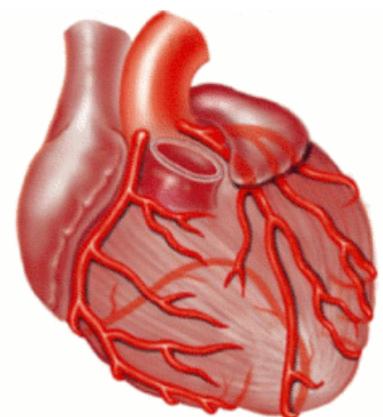
- Die koronare Herzkrankheit ist ein Überbegriff für die Krankheitsbilder der *Angina pectoris* und des *Myokardinfarktes*. Die Ursache ist in beiden Fällen ein akuter Sauerstoffmangel im Myokard, der durch eine Verengung der Herzkranzgefäße, die auch Koronargefäße genannt werden, verursacht wird.
- Die Symptome einer *Angina pectoris* sind Schmerzen hinter dem Brustbein, die in Situationen körperlicher Anstrengung auftreten und in den linken Oberkörper ausstrahlen können. In Extremfällen kann es zu einem mit Todesangst verbundenen Engegefühl in der Brust kommen.

- **Anatomie und Physiologie des Herzens**



- **Die KoronargefäÙe**

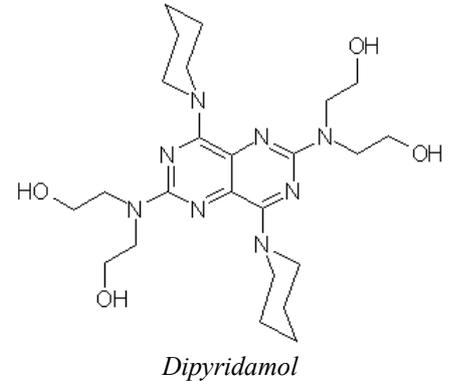
- Die KoronargefäÙe, bei denen man ebenfalls zwischen Koronararterien und Koronarvenen unterscheidet, übernehmen die Versorgung des Herzmuskels mit Blut. Die Koronararterien entspringen am Aortengrund, ziehen über das Herz und verzweigen sich im Myokard. Die das Blut zurückführenden Venen hingegen führen nachdem sie sich im *Sinus venosus* gesammelt haben direkt in den rechten Vorhof. Lediglich ein verschwindend kleiner Anteil des Blutes sickert direkt in das Herzlumen zurück und ist für die unvollständige Sauerstoffsättigung im linken Ventrikel verantwortlich.
- Folglich reguliert die Weite der KoronargefäÙe das Sauerstoffangebot an das Myokard, ein Sachverhalt der sich im Begriff der *metabolischen Autoregulation* widerspiegelt. Kommt es infolge einer verstärkten Herzmuskelaktivität zu erhöhten Metabolitkonzentrationen im Myokard, wobei besonders die durch ATP-Verbrauch erhöhten Adenosinpiegel zu nennen sind, so stellen sich die Koronararterien eigenständig weit um eine optimale Versorgung des Herzmuskels zu gewährleisten. Die hierdurch mögliche Durchblutungssteigerung des Myokards bis auf das fünffache des Normalvolumens wird auch als *Koronarreserve* bezeichnet.
- Da während der Systole die KoronargefäÙe infolge der Kontraktion des Myokards größtenteils zusammengedrückt sind, erfolgt die Durchblutung des Herzmuskels hauptsächlich innerhalb der Diastole. Doch auch während der Diastole steht der Herzmuskel unter leichter Anspannung, da das einströmende Blut ebenfalls einen leichten Druck auf die Herzwand ausübt. Dieser als *Vorlast* bezeichnete Effekt führt wiederum zu einer, wenn auch wesentlich geringeren Einengung der KoronargefäÙe. Insbesondere bei hohem Venentonus, d.h. bei verhältnismäßig geringer Venenweite, kommt es zu einem verstärkten Blutstrom ins Herz verbunden mit einer entsprechend erhöhten diastolischen Wandspannung und einer geringeren Sauerstoffversorgung des Myokards.



- Auch die Engstellung des arteriellen Gefäßsystems hat einen Einfluß auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. Ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand erfordert eine ebenso erhöhte Kontraktionskraft des Herzmuskels, die eine größere systolische Wandspannung mit sich bringt. Dieser auch als *Nachlast* bezeichnete Effekt führt folglich zu einer stärkeren Einengung der Koronargefäße während der Systole und einer infolgedessen schlechteren Versorgung des Myokards. Weitere Einflußfaktoren auf den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels sind neben der systolischen Wandspannung die Herzfrequenz und die Kontraktionsgeschwindigkeit.
- **Typen der koronaren Herzkrankheit**
 - *Koronarsklerotischer Typ*
 - Kommt es durch Auftreten atherosklerotischer Plaques zu einer Einengung des koronararteriellen Gefäßlumens, so kann die zunächst resultierende Sauerstoffminderversorgung des Herzmuskels durch eine Weitstellung im Rahmen der metabolischen Autoregulation kompensiert werden. Erst in Situationen körperlicher Anstrengung macht sich die ausgeschöpfte Koronarreserve bemerkbar, da der eintretende Sauerstoffmangel nicht ausgeglichen werden kann. Man spricht in diesem Fall von einer Belastungsangina, die, da sie nur in Anstrengungssituationen auftritt, auch als **stabile Angina** bezeichnet wird.
 - Werden die atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße nicht erkannt oder therapiert, so kann es zu Gefäßläsionen kommen. Diese führen zur Aktivierung von Thrombocyten, die nachfolgend aggregieren und vasokonstriktorisch wirksame Thromboxane ausschütten. Da diese Komplikation jederzeit auftreten kann, spricht man auch von einer **instabilen Angina**, die in jedem Fall ärztlichen Eingreifens bedarf um Folgeschäden zu vermeiden.
 - Löst sich ein derart entstandener Thrombus nicht mehr auf, so entsteht ein irreversibler Sauerstoffmangel im bislang versorgten Herzmuskelgewebe und die entstehenden Schäden können bis zu einer Nekrose des betroffenen Gewebes reichen. Man spricht in diesem Fall von einem **Herzinfarkt**.
 - *Koronarspastischer Typ*
 - Die koronarspastische Form der Angina pectoris, die nach ihrem Entdecker auch **Prinzmetal-Angina** genannt wird, zeichnet sich durch keinerlei morphologische Veränderungen des Herzmuskelgewebes aus und ist bis heute in ihrer Pathogenese nicht vollständig geklärt. Durch Spasmen der Koronararterien, die jederzeit auftreten können, kommt es zu einer Minderversorgung des Herzmuskels und den Symptomen einer Angina pectoris.
- **Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit**
 - Erhöhte LDL-Cholesterinspiegel
 - Rauchen
 - Hypertonie
 - Adipositas
 - Diabetes
 - Genetische Prädisposition

- **Therapiemöglichkeiten der koronaren Herzkrankheit**

- Grundsätzlich ist die Gabe von Vasodilatoren zur Therapie der Angina pectoris problematisch. Da die atherosklerotischen Gefäße in den meisten Fällen infolge der metabolischen Autoregulation bereits weitgestellt sind, führt die Gabe von Vasodilatoren nur zur Weitstellung der verbliebenen gesunden Gefäße. Der dadurch ausgelöste Druckabfall über den verengten Gefäßen führt lediglich dazu, dass diese schlechter durchblutet werden als vorher und dass das betroffene Herzmuskelgewebe erneut einem Sauerstoffmangel ausgesetzt wird. Dieser sogenannte **steal effect** war bei dem anfangs eingesetzten Dipyridamol derart ausgeprägt, dass es heutzutage nur noch in Kombination mit Acetylsalicylsäure als Thrombocytenaggregationshemmer Verwendung findet.



- **Therapie der Atherosklerose**

- Statine
- Änderung der Lebensgewohnheiten
- Gute Einstellung eines bestehenden Diabetes

- **Vermeidung einer Thrombocytenaggregation**

- Acetylsalicylsäure, niedrigdosiert (100mg/d)

- **Therapie der Anginasymptome**

- **NO-Donatoren**

- NO-Donatoren, insbesondere die venenprävalenten Vertreter GTN, ISDN und ISMN, führen über eine Weitstellung der Venen zu einer Senkung der Vorlast.
- Die NO-Donatoren, die gleichermaßen an Venen und Arterien wirken, wie Molsidomin oder Nitroprussid-Natrium, führen durch eine Weitstellung der Arterien zu einer Senkung der Nachlast.
- Hinzukommt eine Weitstellung der Koronargefäße, die insbesondere bei Koronarspasmen wie sie im Rahmen einer Prinzmetal-Angina auftreten von großem Nutzen ist.
- Neben der bukkalen, sublingualen oder transdermalen Applikation zur Prophylaxe werden die NO-Donatoren, die eine rasche Kinetik aufweisen, auch zur Akuttherapie genutzt, wobei Glyceroltrinitrat das Mittel der ersten Wahl ist.

- **Calciumkanalblocker**

- Aufgrund ihrer herabsetzenden Wirkung auf den peripheren Gefäßwiderstand, insbesondere im arteriellen Bereich, werden Calciumkanalblocker zur Senkung der Nachlast eingesetzt. Ferner führen sie zu einer Spasmolyse bei Koronarspasmen, weshalb man vor allem retardiertes Nifedipin zur Therapie der Prinzmetal-Angina nutzt.
- Die dämpfende Wirkung der kationisch amphiphilen Calciumkanalblocker auf das Herz ist neben der Vasodilatation ein weiterer günstiger Effekt, da der Sauerstoffbedarf auf diese Weise verringert werden kann. Aufgrund der negativen Inotropie der kationisch amphiphilen Calciumkanalblocker ist bei herzinsuffizienten Patienten Vorsicht geboten.

- **β-Blocker**

- Da β-Blocker das Herz bekanntermaßen in einen Schongang versetzen, können auch diese Substanzen genutzt werden um den Sauerstoffbedarf des Herzens zu drosseln. Sie sollten jedoch nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen, da eine Hemmung der β₂-vermittelten Vasodilatation der Koronargefäße unerwünscht ist.
- Langzeitstudien haben gezeigt, dass β-Blocker auch zur Reinfarkt-Prophylaxe eingesetzt werden können. Es ist allerdings unbedingt darauf zu achten, dass sie nicht mit kationisch amphiphilen Calciumkanalblockern kombiniert werden, da beide Substanzklassen einen negativ dromotropen Effekt haben und zusammen verabreicht zu einem AV-Block führen können.

- **Therapiemöglichkeiten eines Herzinfarktes**

- Um zwischen einem Herzinfarkt und einem Anginaanfall unterscheiden zu können schreibt die WHO vor, dass zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein müssen.
 - Persistierender Anginaanfall, der mit NO-Donatoren nicht therapierbar ist.
 - Relevante Veränderungen im EKG.
 - Typische Serumenzymveränderungen aus dem Untergang von Herzmuskelzellen.

- **Akuttherapie**

- Neben der medikamentösen Therapie mit Fibrinolytika, die den Thrombus auflösen sollen, gibt es weitere chirurgische Möglichkeiten. Die *percutane transluminale Coronarangioplastie*, kurz PTCA, beschreibt ein Verfahren, bei dem das verstopfte Gefäß mit Hilfe eines Ballons wieder geweitet wird. Meist wird anschließend ein sogenannter *stent* eingesetzt, ein Drahtgeflecht, das die betroffene Stelle in Zukunft weithalten soll. Mögliche Komplikationen sind Gerinnselbildungen am eingesetzten Drahtgeflecht oder eine Ruptur des atherosklerotischen Plaques während des Aufweitens durch den Ballon. Alternativ bietet sich die sogenannte *bypass*-Operation an, bei der das betroffene Gefäß durch ein an anderer Stelle entnommenes überbrückt wird.
- Zur Therapie der Symptome nutzt man in erster Linie Morphin zur Analgesie und Sympathikusdämpfung, sowie Benzodiazepine zur psychovegetativen Entkopplung, d.h. zur Dämpfung des Sympathikus über eine Anxiolyse. Ferner gibt man GTN intravenös um die Herzlast zu mindern.

- **Langzeitprophylaxe**

- Um mögliche Komplikationen wie Arrhythmien bei Schädigung des Reizleitungsgewebes oder Herzmuskelinsuffizienz bei größeren Nekrosen zu vermeiden müssen gefährdete Patienten eine entsprechende Prophylaxe betreiben. Solange keine Kontraindikationen vorliegen gibt man:
 - Statine
 - Acetylsalicylsäure, hochdosiert (300mg/d)
 - β-Blocker
 - ACE-Hemmer

Herzinsuffizienz

- Die Herzinsuffizienz ist keine eigenständige Erkrankung. Sie ist vielmehr das Endresultat verschiedener kardiovaskulärer Krankheitsbilder und unterscheidet sich daher auch in ihrer Pathogenese und Symptomatik. Allen Formen ist allerdings gemeinsam, dass das Herz nicht mehr über die nötige Kraft verfügt um den Körper und seine Organe ausreichend mit Blut zu perfundieren.
- *Pathophysiologie und Symptomatik*
 - Die **Linksherzinsuffizienz** beschreibt die Form der Herzinsuffizienz, bei der es durch eine unzureichende Kontraktionskraft des linken Ventrikels zu einem verminderten Schlag- und Herzminutenvolumen kommt. Die aufgrund der geringeren Organperfusion mangelhafte Sauerstoffversorgung der Organe führt zu einer generell herabgesetzten Leistungsfähigkeit der Patienten. Da es durch den geringen Blutausswurf aus dem linken Herzen zu einem pulmonalen Rückstau kommen kann, sind Lungenödeme eine häufige Folge der Linksherzinsuffizienz. Die Schwere der Lungenödeme kann sich zu einer Dyspnoe ausweiten, die durch den behinderten Gasaustausch oftmals eine Cyanose mit sich bringt.
 - Eine **Rechtsherzinsuffizienz**, die häufig die Folge einer Linksherzinsuffizienz ist, führt zu ähnlichen Symptomen wie die Linksherzinsuffizienz nur an anderer Stelle. So kommt es infolge des Blutrückstaus im Körperkreislauf ebenfalls zu Ödemen – z.B. Knöchelödeme, Stauungsleber und Stauungsentzündung bzw. -gastritis – die oftmals desnachts ausgeschwemmt werden, was zu nächtlichem Harndrang führt, der Nykturie.
- *Kompensationsversuche des Körpers*
 - Der Körper versucht auf zwei Wegen den Sauerstoffmangel auszugleichen. Durch eine Aktivierung des Sympathikus werden jedoch gegenläufige Prozesse in Gang gesetzt, sodass es in der Bilanz trotz massiv verstärkter Herztätigkeit zu keiner Veränderung der Sauerstoffversorgung des Körpers kommt. Während eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens, die zu Tachykardien und bei Dauerstimulation zu Arrhythmien führen kann, zunächst eine stärkere Organperfusion veranlasst, wird dieser Effekt durch die gleichfalls sympathisch veranlasste Erhöhung des peripheren Widerstandes, die eine erhöhte Nachlast und ein dadurch verringertes Schlagvolumen verursacht, annulliert. Insgesamt wird die Organperfusion somit nicht gesteigert, aber durch die verstärkte Herztätigkeit verbraucht der Herzmuskel vermehrt Sauerstoff.
 - Eine Aktivierung des RAAS führt ebenfalls zu einer Steigerung des peripheren Widerstandes mit den bereits genannten Konsequenzen und infolge der verstärkten Flüssigkeitsresorption wird die Ausbildung von Ödemen noch weiter gefördert.
 - Eine Hypertrophie des Herzmuskels im Sinne einer Erhöhung des Schlagvolumens durch eine stärkere Kontraktionskraft führt auch nicht zum Ziel, da der Muskel infolge des Sauerstoffmangels seine volle Kraft nicht entfalten kann.
- *Therapie der Herzinsuffizienz*
 - Die Therapie der Herzinsuffizienz hat zwei große Ziele. Zum einen will sie die Lebensqualität der Patienten durch eine gesteigerte Leistungsfähigkeit und zum anderen die Prognose, d.h. die Lebenserwartung verbessern.

- Die Therapie basiert im wesentlichen auf drei Prinzipien:
 - *Steigerung der Kontraktionskraft des Herzmuskels.*
 - **Herzwirksame Glykoside**
 - Die herzwirksamen Glykoside entfalten ihre positiv inotrope Wirkung durch eine bislang nicht vollständig geklärte Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase in einer Konformation des Natriumtransportes. Die Folge einer Hemmung dieses der Elektrolythomöostase nach Erregung dienenden Transportproteins wird zur Zeit in zwei Varianten diskutiert. Variante 1 vermutet, dass es durch einen Anstieg der intrazellulären Natriumkonzentration auf 9 mM zu vermehrter Aktivität der verbliebenen ungehemmten Na^+/K^+ -ATPasen kommt. Da diese kompensatorische Überaktivität nicht ausreicht um physiologische Natriumspiegel zu erreichen wird der Calciumausstrom über den $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ -Antiporter gedrosselt und die Folge der erhöhten intrazellulären Calciumspiegel ist eine verstärkte Kontraktilität des Herzmuskels. Variante 2 hingegen postuliert, dass es durch eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase zu einem Spezifitätsverlust assoziierter Natriumkanäle kommt, die nun auch Calciumionen passieren lassen und ebenfalls zu erhöhten intrazellulären Calciumspiegeln führen.
 - Die Kinetik der herzwirksamen Glykoside ist besonders von ihrer Lipophilie abhängig und g-Strophantin ist bereits so hydrophil, dass maximal 5% resorbiert werden. Die hieraus resultierenden starken interindividuellen Schwankungen machen die Applikation hydrophiler Verbindungen sehr problematisch, da die therapeutische Breite in allen Fällen sehr gering ist. So lassen sich die eingesetzten herzwirksamen Glykoside in Bezug auf ihre Lipophilie, Resorption und Wirkdauer in folgende abnehmende Reihenfolge bringen: Digitoxin, Metildigoxin, β -Acetyldigoxin, Digoxin und g-Strophantin.
 - Da, wie bereit angesprochen, die therapeutische Breite der herzwirksamen Glykoside sehr gering ist, kommt es bereits bei doppelter Dosierung zu Intoxikationen, die bei empfindlichen Patienten bereits bei therapeutischer Dosierung auftreten können. Symptome einer Vergiftung mit herzwirksamen Glykosiden sind:
 - Herz: Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen)
Kammerflimmern (häufigste Todesursache)
 - ZNS: Farbsehstörungen (Gelbsehen)
Halluzinationen
Krämpfe
Übelkeit, Erbrechen
 - Niere: Nierenfunktionsstörungen (Elektrolytverlust)
 - Die medikamentöse Therapie erfolgt auf vier Wegen:
 - Durch Kaliuminfusionen gleicht man zum einen die renalen Kaliumverluste aus und setzt zum anderen die Bindungswahrscheinlichkeit der herzwirksamen Glykoside herab, da diese bekanntermaßen an eine Natriumtransportkonformation binden.
 - Antiarrhythmika wie Phenytoin und andere Verbindungen der Klasse I werden intravenös verabreicht.
 - Cholestyramin, das eigentlich zur verstärkten Cholesterinausscheidung dient, kann ebenfalls eingesetzt werden, da es durch Bindung der herzwirksamen Glykoside deren enterohepatischen Kreislauf verhindert.
 - Eine Gabe von Digitalis-Antikörperfragmenten kann ebenfalls angewandt werden.

- *Indikationen*
 - Chronische Herzmuskelinsuffizienz (pos. Inotropie)
 - Vorhofflimmern (neg. Dromotropie)
 - Supraventrikuläre Tachykardie (neg. Chronotropie)
- *Nebenwirkungen*
 - An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass herzwirksame Glykoside bei empfindlichen Patienten bereits bei therapeutischer Dosierung zu Intoxikationen führen können.
 - Ferner sei darauf hingewiesen, dass herzwirksame Glykoside mit vielen Arzneistoffen interagieren, die ebenfalls zur Therapie der Herzinsuffizienz genutzt werden.
 - Thiazid-Diuretika führen durch eine mögliche Hypokaliämie zu einer Wirkungsverstärkung, da die Bindungswahrscheinlichkeit durch die geringeren Kaliumkonzentrationen erhöht ist.
 - Kaliumsparende Diuretika hingegen können durch eine ausgelöste Hyperkaliämie zu einem Wirkungsverlust der herzwirksamen Glykoside führen.
 - Kationisch amphiphile Calciumkanalblocker können, da sie ebenfalls eine cardio-depressive Wirkung haben, bei Komedikation zu einem AV-Block führen.
 - Antidiarrhoika führen durch eine Lähmung der Darmperistaltik zu einer längeren Verweildauer der Nahrung im Darm, was die Resorptionsrate deutlich erhöht.
 - Adsorbentien, die ja auch zur Behandlung akuter Intoxikationen dienen, führen zu geringeren Wirkspiegeln.
- *Senkung der Vor- und Nachlast um die Herzarbeit zu verringern.*
 - **ACE-Hemmer**
 - ACE-Hemmer sollten möglichst frühzeitig mit höchstmöglicher Erhaltungsdosis gegeben werden. Eine einschleichende Dosierung ist aufgrund einer möglicherweise starken RAAS-Aktivität unbedingt einzuhalten, da es sonst zu massiven Blutdruckkrisen kommen kann. ACE-Hemmer senken die Nachlast und erhöhen somit das Schlagvolumen. Ferner senken sie den venösen Rückstau und die Aldosteroninkretion, zwei Effekte die der Bildung von Ödemen entgegenwirken.
 - **AT₁-Rezeptorantagonisten**
 - Da für diese neue Substanzklasse die Studienlage zur Zeit noch unbefriedigend ist, dürfen sie nur in Kombination mit ACE-Hemmern verabreicht werden.
 - **Diuretika**
 - Auch Thiazide können in Kombination mit kaliumsparenden Diuretika zur Senkung des peripheren Widerstandes eingesetzt werden, wenn auch der Wirkmechanismus bislang ungeklärt ist. In schweren Fällen können auch Schleifen-Diuretika verwendet werden. Alle Substanzen führen zudem zu einer Ausschwemmung von Ödemen, da sie einen erhöhten Flüssigkeitsverlust herbeiführen.

- **Organische Nitrate**

- Organische Nitrate senken je nach Substanz die Vor- oder Nachlast am Herzen und führen somit zu einem geringeren Risiko der Ödembildung.

- *Schutz des Herzens vor sympathischer Aktivierung.*

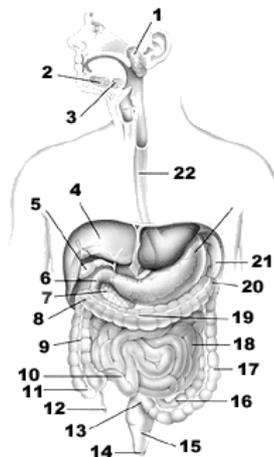
- **β-Blocker**

- β-Blocker, insbesondere β₁-prävalente β-Blocker, schützen das Herz vor dem sauerstoffzehrenden Sympathikusantrieb und verhindern die unnützen Kompensationsversuche des Körpers. Aufgrund ihrer cardiodepressiven Wirkung müssen sie unter ärztlicher Aufsicht verabreicht werden um im Falle einer Blutdruckkrise intervenieren zu können.

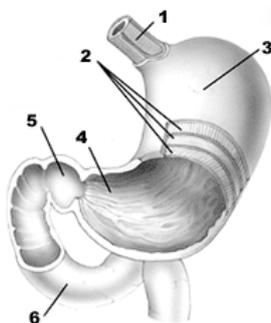
Magen-Darm-Therapeutika

- *Anatomische Grundlagen*

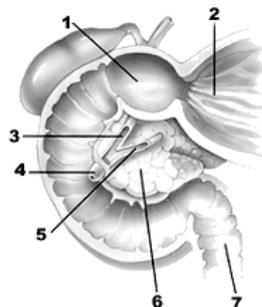
1. Parotid Gland
2. Sublingual Gland
3. Submandibular Gland
4. Liver
5. Gallbladder
6. Duodenum
7. Pancreas
8. Hepatic Flexure
9. Ascending Colon
10. Ileum
11. Cecum
12. Appendix



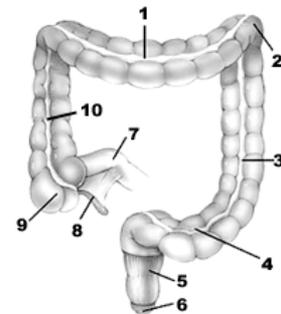
13. Sigmoid Flexure
14. Anus
15. Rectum
16. Sigmoid Colon
17. Descending Colon
18. Jejunum
19. Transverse Colon
20. Splenic Flexure of Transverse Colon
21. Spleen
22. Stomach
23. Esophagus



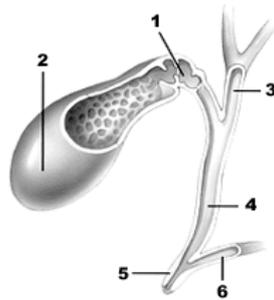
1. Esophagus
2. Wall Layers
3. Fundus of Stomach
4. Pylorus
5. Duodenal Bulb
6. Duodenum



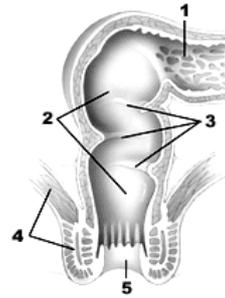
1. Duodenal Bulb
2. Pylorus
3. Common Bile Duct
4. Duodenal Papilla
5. Pancreatic Duct
6. Pancreas
7. Jejunum



1. Transverse Colon
2. Splenic Flexure
3. Descending Colon
4. Sigmoid Colon
5. Rectum
6. Anus
7. Ileum
8. Appendix
9. Cecum
10. Ascending Colon



1. Cystic Duct
2. Gallbladder
3. Common Hepatic Duct
4. Common Bile Duct
5. Duodenal Papilla
6. Pancreatic Duct



1. Sigmoid Colon
2. Rectum
3. Rectal Valves
4. Sphincter Muscles
5. Anal Canal

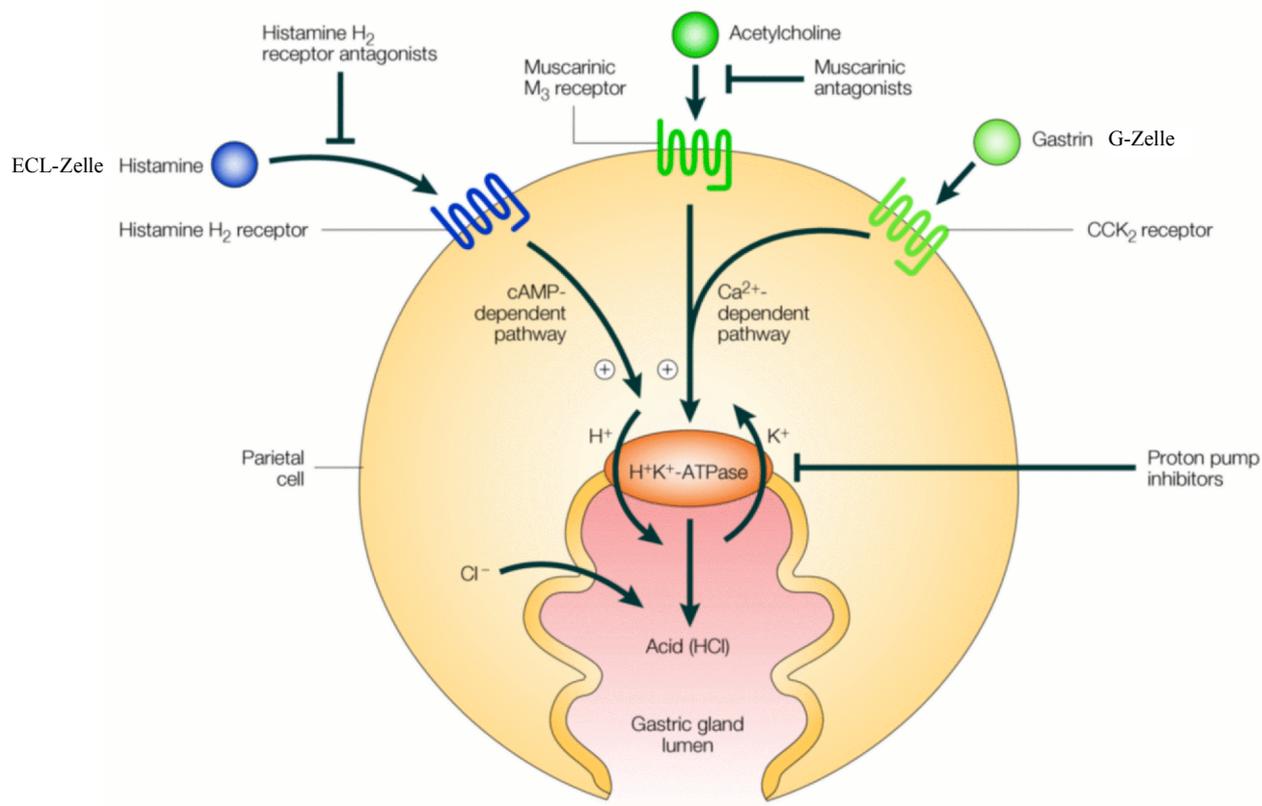
- Die zunächst im *Mund* zerkleinerte und enzymatisch vorverdaute Nahrung passiert beim Schlucken zuerst den Rachen, der auch *Pharynx* genannt wird und den Übergang des Schluckvorganges vom somatischen zum vegetativen Nervensystem darstellt. Anschließend rutscht sie durch den von zwei Sphinktermuskeln verschlossenen *Ösophagus* in den *Magen*, der in vier weitere Abschnitte unterteilt ist. Den Eintrittsbereich des Ösophagus bezeichnet man als *Kardia*, den oberen Abschnitt als *Fundus*, der gefolgt vom *Korpus* durch das *Antrum* abgeschlossen wird, das begrenzt durch den *Pylorus* den Übergang zum *Dünndarm* bildet. Der Magen sorgt durch die in den Belegzellen gebildete Salzsäure für eine Abtötung potentiell pathogener Keime in der Nahrung und führt zu einer Denaturierung der darin enthaltenen Proteine, die so durch die aus dem Pepsinogen der Hauptzellen freigesetzten Pepsine besser abgebaut werden können. Schleim, der in Nebenzellen gebildet wird, sorgt für einen ausreichenden Schutz der Magenschleimhaut vor sauren pH-Werten zwischen 0,5 und 1,8. Ferner sezernieren sogenannte G-Zellen des Antrums Gastrin, das seinerseits die Belegzellen zu einer stärkeren Salzsäureproduktion anregt. Der derart vorverdaute Nahrungsbrei gelangt nun durch den Pylorus in den Dünndarm, der ebenfalls in mehrere Abschnitte gegliedert ist. Alle Dünndarmabschnitte – das *Duodenum* (Zwölffingerdarm), das *Jejunum* (der Leerdarm) und das *Ileum* (der Krummdarm) – dienen der intensiven Verdauung der Nahrung und der Resorption ihrer Bestandteile, weshalb die Oberfläche des Dünndarmes enorm vergrößert ist. Nachdem der anfangs saure Mageninhalt durch Pankreas- und Gallensekrete vom pH-Optimum der Pepsine auf das der pankreatischen Verdauungsenzyme bei pH 7–8 gebracht worden ist, wird die Nahrung durch Misch- und Propulsivbewegungen durch den Dünndarm befördert. Diese Misch- und Propulsivbewegungen werden durch lokale Dehnungsreize ausgelöst und von einem autonomen Nervensystem, dem *enteritischen Nervensystem* gesteuert. Nachdem nun im Dünndarm der Großteil an Nährstoffen aufgenommen worden ist, gelangt der Dünndarminhalt in den *Dickdarm*, wo ihm weiteres Wasser entzogen wird. Der Dickdarm gliedert sich ebenfalls in drei Teile – das *Caecum* (Blinddarm) mit dem *Appendix vermiformis* (Wurmfortsatz), das *Colon* und das *Rectum*. Das Colon ist entsprechend seiner makroskopischen Anatomie in vier weitere Abschnitte unterteilt, nämlich das *C. ascendens*, das *C. transversum*, das *C. descendens* und das *C. sigmoideum*. Die Faltung des Dickdarmes ist im Vergleich zum Dünndarm wesentlich geringer, da die zur Wasserrückresorption benötigte Oberfläche deutlich kleiner ausfällt. Der Abschluß des Verdauungstraktes erfolgt am Ende des Rectums durch zwei weitere Schließmuskeln, von denen der eine aus glatter, der andere aus quergestreifter Muskulatur besteht.

- *Physiologische Grundlagen*

- Man differenziert drei Phasen der Verdauung, die sich vorallem in der Sekretion von Salzsäure und proteolytischen Enzymen unterscheiden.

- *Kephalische Phase*

- Die kephalische Phase beschreibt den Zeitraum kurz vor der Nahrungsaufnahme, in dem es durch Sehen und Riechen bereits zu einer Erregung des Magens durch den Nervus vagus kommt. Die Erregung der ECL-, G- und Belegzellen führt in allen Fällen zu einer erhöhten Salzsäureproduktion durch die Belegzellen in den *Foveolae gastricae*.



- *Gastrische Phase*

- Die gastrische Phase umfasst den Aufenthalt der Nahrung im Magen. Hier kommt durch Dehnungs- und chemische Reize zu einer verstärkten Produktion von Magensäure und Pepsinen. Erreicht die Nahrung das Antrum wird ferner Gastrin ausgeschüttet, das durch seine Wirkung an den Belegzellen die Salzsäuresekretion noch einmal steigert.
- Die im Rahmen der Salzsäuresekretion in das Magenlumen abgegebenen Protonen und Chloridionen gelangen auf unterschiedlichen Wegen dahin. Während die aus der Dissoziation von Kohlensäure gewonnenen Protonen über eine H⁺/K⁺-ATPase aktiv aus der Belegzelle hinausgepumpt werden, folgen die Chloridionen, nachdem sie über einen HCO₃⁻/Cl⁻-Antiporter im Austausch gegen Hydrogencarbonat in die Belegzelle hineingelangt sind, über einen K⁺/Cl⁻-Symporter dem elektrochemischen Gleichgewicht .

- *Intestinale Phase*

- Erreicht der nun vorverdaute Speisebrei den Pylorus und tritt in den Dünndarm über, so führt der saure Mageninhalt zu einer Sekretinausschüttung aus Zellen des Dünndarms. Erreicht das Sekretin über die Blutbahn den Magen so drosselt es die Sekretion von Salzsäure und steigert noch einmal die Freisetzung von Pepsinogenen.

- *Erkrankungen des Magens und der Speiseröhre*

- Kommt es zum Ungleichgewicht defensiver und aggressiver Mechanismen im Bereich des Magens, so ist in der Regel eine Schädigung der Magenschleimhaut die Folge.

Defensive Mechanismen	Aggressive Mechanismen	
	Direkt	Indirekt
<ul style="list-style-type: none"> • Mucosabarriere • Ausreichende Durchblutung • Schleimproduktion • Hydrogencarbonat 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesteigerte HCl- und Pepsinogensekretion 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesteigerte Aktivität des Nervus vagus • Stress • Rauchen • Alkohol • Erbliche Veranlagung • Falsche Ernährung • Gesteigerte Histaminfreisetzung • Gesteigerte Gastrinfreisetzung

- Das *peptische Ulcus* ist eine runde oder ovale Läsion der Magenschleimhaut, die unter Mitwirkung der Magensäure entsteht und bei der im Gegensatz zu sogenannten Erosionen auch darunterliegende Gewebsschichten betroffen sind.
- Eine *Gastritis* hingegen ist eine Entzündung der Magenschleimhaut, die schlimmstenfalls mit Erosionen einhergehen kann, die aber, wenn sie chronisch ist und nicht therapiert wird, die Entstehung peptischer Ulcera nach sich ziehen kann.
- Die sogenannte *Refluxösophagitis* ist eine Entzündung der Speiseröhre und wird durch ein wiederholtes Aufsteigen von saurem Mageninhalt verursacht, was meist durch einen insuffizienten Ösophagussphinkter ermöglicht wird.
- Da viele Erkrankungen des Magens auf falsche Lebensumstände zurückgeführt werden können, sollten diese in erster Linie umgestellt werden bevor man eine medikamentöse Therapie in Erwägung zieht. So sollte man auf Rauchen und übermäßigen Alkoholkonsum verzichten und wenn möglich mehrmals täglich kleinere Mahlzeiten zu sich nehmen. Bei einer bestehenden Refluxösophagitis sollte vor allem abends auf schwere Kost verzichtet werden und auch das leichte Hochstellen des Bettes erweist sich als vorteilhaft.

- *Medikamentöse Therapie*

- **Antacida**

- Antacida sind basische und damit protonenbindende Salze, die den pH des Magens auf etwa 3,5 anheben. Man nutzt sie bei Übersäuerung des Magens durch Alkoholabusus, falsche Ernährung oder bei Refluxösophagitis. Antacida sollten etwa drei Stunden nach dem Essen eingenommen werden, da auch die Nahrung einen puffernden Effekt auf den pH des Magens hat. Die kationische Komponente sollte wenn möglich nicht resorbiert werden, da es ansonsten zu Interaktionen mit der Elektrolythomöostase des Körpers kommen kann.

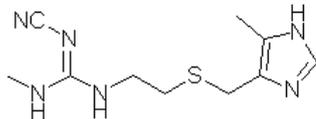
Mg(OH) ₂	<ul style="list-style-type: none"> • Eine etwa 10%ige Resorption des Magnesiums ist für beobachtete Diarrhoeen verantwortlich. • Bei einer bestehenden Niereninsuffizienz ist die Anwendung von Magnesiumhydroxid kontraindiziert, da Magnesium nicht renal eliminiert werden kann und es bei hohen Magnesiumspiegeln zu Arrhythmien kommen kann.
---------------------	---

Al(OH) ₃	<ul style="list-style-type: none"> Aluminiumhydroxid zeigt eine vergleichsweise geringere Alkalibelastung. Aufgrund seiner adstringierenden Wirkung kann Aluminium zu Obstipationen führen und durch Komplexierung von Phosphat im Darm die Phosphatresorption beeinträchtigen. Dies kann in Extremfällen zu einer Osteomalzie führen, weshalb man Aluminium- und Magnesiumhydroxide in komplexgebundener Form appliziert, die sich in ihren Nebenwirkungen gegenseitig aufheben
NaHCO ₃	<ul style="list-style-type: none"> Natriumhydrogencarbonat zeigt einen im Vergleich zu Magnesium- und Aluminiumhydroxid wesentlich schnelleren Wirkungseintritt. Nachteilig erweist sich jedoch die hohe Alkalibelastung und die Entwicklung von CO₂ infolge der Säureneutralisation.
CaCO ₃	<ul style="list-style-type: none"> Calciumcarbonat zeigt ebenfalls einen schnelleren Wirkungseintritt, führt jedoch zu Obstipationen und durch Komplexierung von Phosphat im Darm zu einer geringeren Phosphatresorption.

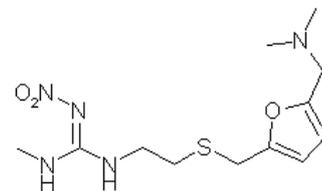
• Antihistaminika

- Bei den am Magen angewandten Antihistaminika handelt es sich um Antagonisten an H₂-Rezeptoren. Sie hemmen den Hauptstimulus der Säuresekretion, nämlich die histaminvermittelte Freisetzung von Salzsäure aus den Belegzellen.
- Antihistaminika sind indiziert zur Therapie und Prophylaxe peptischer Ulcera, insbesondere bei chronischer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika, und bei Refluxösophagitis.
- Aufgrund ihrer hohen Selektivität und mangelnder Penetration ins ZNS, kommt es zu keinerlei zentralen Effekten. Lediglich Cimetidin hemmt CYP3A4, weshalb bei Komedikation mit CYP3A4-Substraten, wie Azolantimykotika, eine Dosisanpassung vorgenommen werden muss.

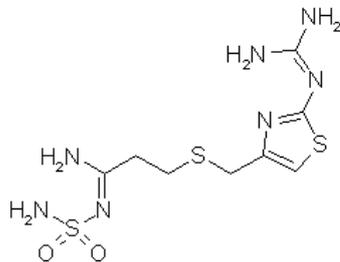
Cimetidin (Azucimet®)



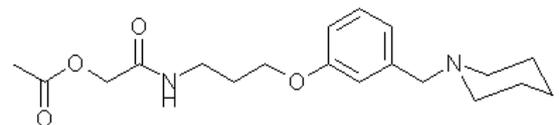
Ranitidin (Ranidura®)



Famotidin (Ganor®)



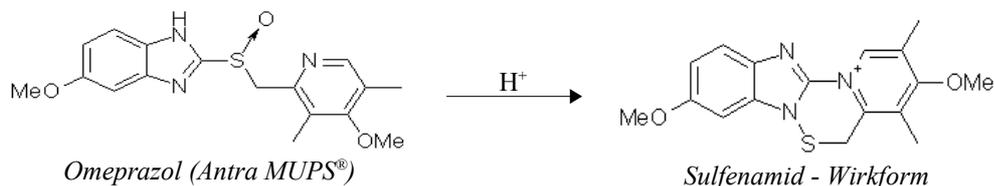
Roxatidinacetat (Roxit®)



• Protonenpumpenhemmer

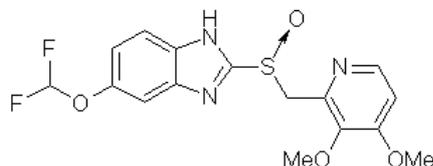
- Verbindungen dieser Wirkstoffklasse hemmen die H⁺/K⁺-ATPase durch irreversible Bindung und verhindern so die durch Ca²⁺ oder cAMP induzierte Salzsäuresekretion der Belegzellen. Alle Verbindungen sind Prodrugs, die erst im stark sauren Milieu des Magens aktiviert werden und aufgrund ihres Applikationsweges und Wirkmechanismus hervorragende Beispiele für ein gezieltes *drug targeting* sind.

- Man gibt Protonenpumpenhemmer in magensaftresistenten Applikationsformen um eine Aktivierung im gesamten Lumen des Magens zu vermeiden. Nach Resorption im Darm gelangen sie in die Belegzellen und werden an der luminalen Seite sezerniert. Hier erfolgt die Aktivierung durch Umlagerung im stark sauren Milieu und man erzielt hohe Wirkkonzentrationen bei kleiner Dosierung, was ein äußerst geringes Spektrum an Nebenwirkungen zur Folge hat.

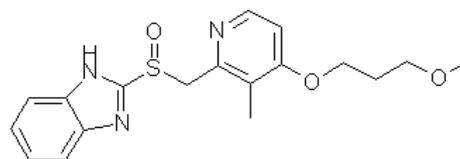


- Da die Protonenpumpenhemmer irreversibel an die H^+/K^+ -ATPase binden und die Neusynthese einige Zeit in Anspruch nimmt, haben sie trotz einer kurzen Plasmahalbwertszeit von 1–2 Stunden eine so hohe biologische Halbwertszeit, dass eine einmal tägliche Gabe ausreicht.
- Eingesetzt werden die Protonenpumpenhemmer zur Therapie des peptischen Ulcus und zur Rezidivprophylaxe. Auch bei Refluxösophagitis, dem Zollinger-Ellison-Syndrom, einem gastrinsezernierenden Tumor, und bei der Eradikation von *Helicobacter pylori* im Rahmen einer Tripeltherapie kommen diese Verbindungen zum Einsatz.

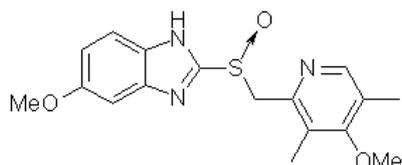
Pantoprazol (Pantozol®)



Rabeprazol (Pariet®)



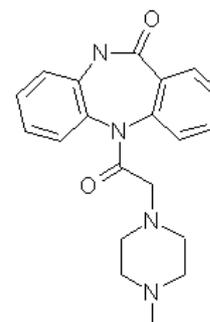
Esomeprazol (Nexium®)



S-Enantiomer
(Metabolismus *S*: CYP3A4; *R*: CYP2C19)

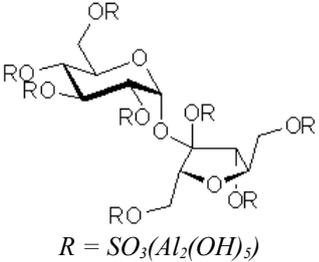
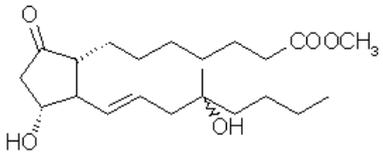
• Parasympatholytika

- Durch eine Unterdrückung der parasympathischen Impulse an den ECL-Zellen sowie eine Hemmung der Reizweiterleitung in den parasympathischen Ganglien kann die Ausschüttung von Salzsäure direkt oder indirekt über die verminderte Histaminfreisetzung gedrosselt werden. *Pirenzepin (Gastricur®)*, das zur Ulcustherapie und bei Refluxösophagitis verwendet wird, ist ein M_1 -selektiver Antagonist, der daher nicht direkt an den Belegzellen angreift. Aufgrund seiner typischen parasympatholytischen Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit und Tachykardie ist es bis auf Ausnahmefälle obsolet.



- **Zytoprotektive Substanzen**

- Die als zytoprotektiv bezeichneten Wirkstoffe fördern die defensiven Mechanismen der Magenschleimhaut, sind aber in ihrer Wirkung deutlich schwächer als die H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer und kommen daher nur als Komedikation zum Einsatz.

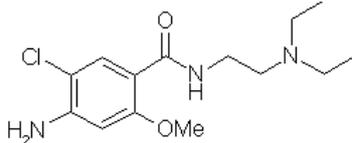
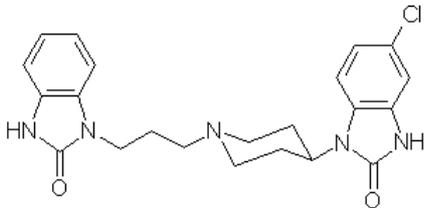
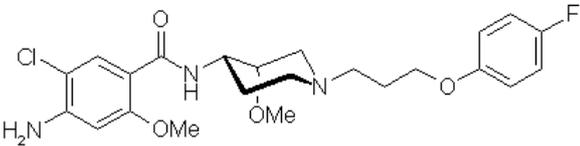
<p>Sucralfat (Ulcogant®)</p>  <p>$R = SO_3(Al_2(OH)_3)$</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sucralfat bildet im sauren Milieu des Magens durch Aufnahme von Protonen einen zähen Schleim, der sich schützend über die Magenschleimhaut und den Ulcusgrund legt. • Sucralfat sollte eine Stunde vor dem Essen eingenommen werden, da es durch die Nahrungsaufnahme zu einer Abnahme der Acidität im Magen kommt und eine Schleimbildung nun nicht mehr stattfinden kann.
<p>Misoprostol (Cytotec®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Misoprostol ist ein halbsynthetisches Prostaglandin-E-Analogon, das ebenso wie seine natürlichen Vertreter eine Senkung der Salzsäureproduktion und eine Steigerung der Schleimproduktion veranlasst. • Infolge seiner Derivatisierung hat es allerdings eine wesentlich längere Halbwertszeit und, da es sich um ein systemisch verabreichtes Gewebshormon handelt, einige starke Nebenwirkungen wie Bauchschmerzen und Diarrhoeen. • Eine Gabe während der Schwangerschaft ist aufgrund der weheninduzierenden Eigenschaften des Misoprostols kontraindiziert.
<p>Bismutverbindungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bismutverbindungen schützen durch einen bislang unbekanntem Wirkmechanismus ebenfalls die Magenschleimhaut und haben gegenüber <i>Helicobacter pylori</i> bakterizide Wirkung.

- *Therapie einer Infektion mit Helicobacter pylori*

- Obwohl viele Menschen mit *Helicobacter pylori* infiziert sind entwickeln nur manche ein dadurch bedingtes Ulcus. Kommt es allerdings zu einer Gastritis oder einem peptischen Ulcus durch die Infektion mit *Helicobacter pylori*, so kann durch die erfolgreiche Eradikation des Erregers eine vollständige Heilung erfolgen. Können innerhalb von vier Wochen nach einer Behandlung keine Erreger nachgewiesen werden, so gilt die Therapie als erfolgreich.
- Die bereits erwähnte, zur Eradikation angewandte Tripeltherapie setzt sich aus einem Protonenpumpenhemmer und zwei unterschiedlichen Antibiotika zusammen, die über sieben Tage eingenommen werden müssen. Typischerweise nutzt man Omeprazol in Verbindung mit Metronidazol und Clarithromycin. Sollten diese Antibiotika nicht vertragen werden kann auch Amoxicillin mit Tetracyclin kombiniert werden.

- *Prokinetika*

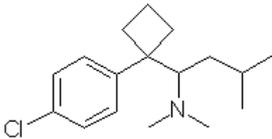
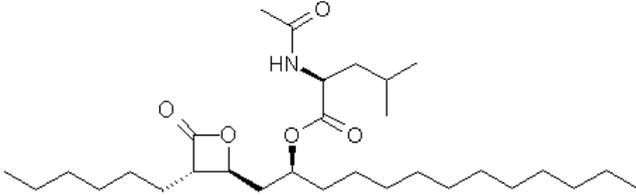
- Prokinetika sind Verbindungen, die die Passage der Nahrung durch den Gastrointestinaltrakt beschleunigen, indem sie die Frequenz peristaltischer Wellen im Ösophagus, im Magen und im oberen Dünndarm erhöhen. Man nutzt sie bei Gastroparese-Patienten, das sind Patienten mit einer Lähmung des Magens, und zur Entleerung des Gastrointestinaltraktes vor Operationen oder diagnostischen Eingriffen.

<p>Metoclopramid (Gastrosil®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramid entfaltet sowohl seine antiemetische, als auch seine prokinetische Wirkung über einen Antagonismus an D₂-Rezeptoren. Man bezeichnet Metoclopramid auch als <i>dirty drug</i>, da es agonistisch auch an 5HT₃- und antagonistisch an 5HT₄-Rezeptoren bindet. • Infolge seiner ZNS-Gängigkeit kommt es durch die Blockade zentraler Dopaminrezeptoren zu extrapyramidalmotorischen Störungen.
<p>Domperidon (Motilium®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Domperidon ist im Gegensatz zu Metoclopramid und Cisaprid nicht ZNS-gängig. Als selektiver Dopaminrezeptorantagonist, kommt es weder zu zentralen noch zu serotonergen Nebenwirkungen.
<p>Cisaprid (Propulsin® a.H.)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisaprid ist ein partieller Agonist an 5HT₄-Rezeptoren und hat keine antiemetische Wirkung. Da es nicht an Dopaminrezeptoren bindet kommt es trotz ZNS-Gängigkeit nicht zu extrapyramidalmotorischen Störungen. • Aufgrund seiner stark arrhythmogenen Wirkung sind alle Präparate außer Handel.

• *Medikamentöse Therapie der Adipositas*

- Ob eine Adipositas vorliegt, oder nicht, wird anhand des sogenannten *body mass index*, kurz BMI, festgestellt. Liegt der BMI über 25, so spricht man von Übergewicht, liegt er über 30, so spricht man von Adipositas.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

<p>Sibutramin (Reductil®)</p>  <p>BMI ≥ 27</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sibutramin gehört zur Klasse der SSNRI, der Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren, und führt zu einem erhöhten Sättigungsgefühl. Im Tierversuch konnte eine Thermogenese nachgewiesen werden, was ein Zeichen für einen gesteigerten Energieverbrauch ist. • Da Sibutramin den Blutdruck und Puls beeinflusst, darf es nur bei ärztlichem Monitoring eingenommen werden. Eine Einnahme bei psychischen Störungen ist aufgrund des Wirkmechanismus kontraindiziert. • Da die Nutzen-Risiko-Abschätzung schlecht ausfällt ist Sibutramin vorallem ein Lifestyle-Medikament.
<p>Orlistat (Xenical®)</p>  <p>BMI ≥ 28</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Orlistat hemmt die pankreatischen Lipasen und verhindert dadurch die Fettresorption. • Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind infolge der unverdauten Lipide ein öliges Sekret und Flatulenz beim Stuhlgang, vorausgesetzt das eine fetthaltige Nahrung zugeführt wird. Die Compliance ist dementsprechend schlecht. • In Studien konnte eine Gewichtsreduktion von lediglich 9% nachgewiesen werden.

- *Antidiarrhoika*

- Je nach Ursache unterscheidet man verschiedene Formen der Diarrhoe:
 - Bakterientoxine *(Reisediarrhoe)*
 - Infektion des Darmes mit Bakterien *(Funktionelle Diarrhoe, z.B. durch Shigellen)*
 - Gesteigerte intestinale Motilität *(Hyperthyreose)*
- Allen Formen gemeinsam sind hingegen die Ziele einer Therapie:
 - Verhindern der Exsikkose
 - *Orale Rehydrationslösung*
 - Die orale Rehydrationslösung nutzt in ihrer Zusammensetzung (20g Glucose, 3,5g Natriumchlorid, 3g Natriumcitrat und 1,5g Kaliumchlorid in einem Liter Wasser gelöst) den Natrium-Glucose-Transporter im Dickdarm aus. Während der Cotransport von Kochsalz und Wasser durch Bakterientoxine gehemmt werden kann funktioniert der Natrium-Glucose-Transporter noch, der ebenfalls Wasser zum Ausgleich des osmotischen Drucks aus dem Darmlumen rückresorbiert.
 - Verringern der Stuhlfrequenz
 - *Loperamid (Imodium®)*
 - Loperamid ist ein Opioid, das selektiv an Opioidrezeptoren des enterischen Nervensystems wirkt. Der Grund dafür, dass Loperamid keine zentrale Wirkung hat, liegt darin, dass es nach Passieren der Bluthirnschranke über ein sogenanntes MDR-1-Protein direkt wieder ausgeschleust wird. Loperamid verhindert die Propulsivbewegungen des Darmes, nicht jedoch die Mischbewegungen.
 - Eingesetzt wird Loperamid bei Reisediarrhoeen über einen Zeitraum von maximal 48 Stunden. Sollte bis dahin keine Besserung eingetreten sein ist in jedem Fall ein Arzt aufzusuchen. Kinder im Alter unter 2 Jahren dürfen nicht mit Loperamid behandelt werden, da die Bluthirnschranke zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgebildet ist und zentrale Nebenwirkungen zu befürchten sind.
 - *Adsorbentien*
 - Medizinische Kohle, die allerdings in Mengen von 4–8g aufgenommen werden müsste.
 - Lyophilisate aus *Saccharomyces boulardi*, die ebenfalls Bakterientoxine adsorbieren sollen (Perenterol®).
 - *Adstringentien*
 - Gerbstoffhaltige Drogen (*Brombeerblätter, Eichenrinde, etc.*) können ebenfalls bei Durchfällen eingesetzt werden.

Blut und Blutgerinnung

- *Physiologische Bestandteile des Blutes*

- Blutplasma, bestehend aus 90% Wasser und 10% gelösten Substanzen (70% Plasmaproteine, 20% niedermolekulare Stoffe, 10% Elektrolyte).

- Die Plasmaproteine werden ihrerseits nach Molekulargewicht, Ladung und Struktur eingeteilt.

- *Albumine* Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks, Transport
- *α_1/α_2 -Globuline* Transport
- *β -Globuline* Transport
- *γ -Globuline* Antikörper

- Blutzellen, sie stehen über den sogenannten Hämatokrit mit dem Blutplasma in Zusammenhang.

$$\text{Hämatokrit} = \frac{\text{Blutzellvolumen}}{\text{Blutvolumen}} = \wedge 45 \rightarrow$$

- *Erythrocyten*

- 5.000.000/ μl
- Unter Einfluß von renal gebildetem Erythropoetin reifen 160 Millionen pro Minute im Rahmen der sogenannten Erythropoese im Knochenmark heran.
- Erythrocyten haben eine Lebensdauer von circa 120 Tagen und werden nach ihrem Tod in Milz und Leber abgebaut. Unter Recycling des Eisens wird das in ihnen enthaltene Hämoglobin zu Bilirubin verstoffwechselt, das biliär eliminiert wird.

- *Leukocyten*

- 4.000–8.000/ μl

- *Lymphocyten*

- Dienen der spezifischen Immunabwehr und werden anhand des Organs in dem sie geprägt werden unterteilt.

- *T-Lymphocyten* Thymus
- *B-Lymphocyten* Knochenmark

- *Granulocyten*

- Die Granulocyten werden anhand ihrer histologischen Anfärbbarkeit unterschieden.

- *Neutrophile Granulocyten*

- Neutrophile Granulocyten, die aufgrund ihrer hohen Phagozytoseaktivität auch als Fresszellen bezeichnet werden, dienen der unspezifischen Immunabwehr.

- *Eosinophile Granulocyten*

- Die eosinophilen Granulocyten dienen ebenfalls der unspezifischen Immunabwehr und führen darüber hinaus durch Bindung von Histamin zur Eindämmung allergischer Reaktionen.

- *Basophile Granulocyten*

- Die basophilen Granulocyten stellen mit 0,1% einen verschwindend geringen Teil der Granulocyten dar und haben die Speicherung von Histamin und Heparin zur Aufgabe.

- *Monocyten*

- Monocyten verweilen maximal 30 Stunden innerhalb der Blutbahn und wandern anschließend ins Gewebe. Dort werden sie zu Makrophagen, die ebenfalls der unspezifischen Immunabwehr dienen.

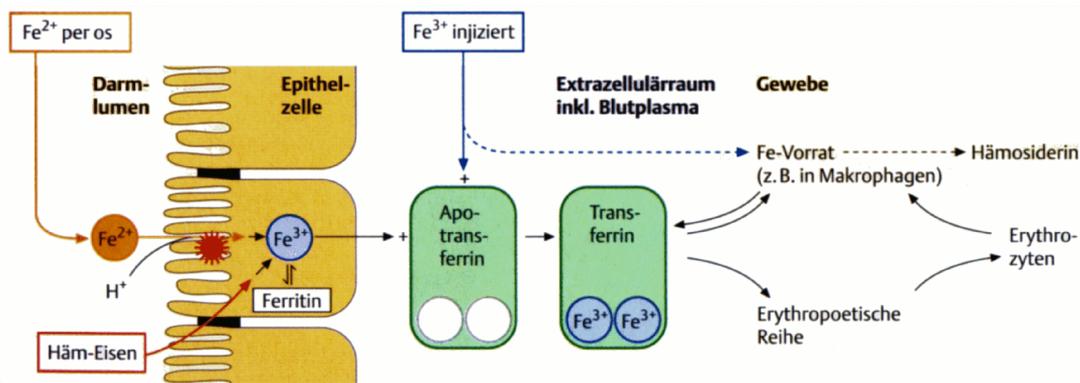
- *Thrombocyten*

- 300.000/ μ l
- Thrombocyten sind zellkernlose Abschnürungen sogenannter Megacaryocyten des Knochenmarks. Ihre Lebensdauer liegt zwischen 8 und 11 Tagen und sie spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der Blutgerinnung.

- **Anämien**

- Eine Anämie oder auch Blutarmut beschreibt einen Mangel an Erythrocyten oder Hämoglobin. In beiden Fällen führt der resultierende Sauerstoffmangel zu schneller Ermüdbarkeit, Herzrasen bei geringer Belastung und einer Blässe der Haut und Schleimhäute.

- *Eisenstoffwechsel*



- Wie dargestellt kann Eisen nur in der Oxidationsstufe +II direkt resorbiert werden, lediglich als Hämkomplex kann auch die Oxidationsstufe +III aus dem Darmlumen in die Endothelzellen gelangen. Nach Oxidation zur Oxidationsstufe +III kann Eisen dann in Form des sogenannten Ferritins gespeichert werden oder durch Bindung an Apotransferrin in die Blutbahn gelangen um zur Erythropoese zu Verfügung zu stehen.
- Hämosiderin ist eine schlecht verwertbare Form des Eisens. Bislang ist ungeklärt ob es sich um eine weitere Speichermöglichkeit oder um die Überreste verstorbener Makrophagen handelt.

- *Eisenmangelanämie*

Hypochrome Anämie

- Es gibt zwei grundlegende Gründe für eine Eisenmangelanämie: ein Bilanz- oder ein Verwertungsproblem. Das Bilanzproblem beschreibt ein Ungleichgewicht zwischen der Eisenaufnahme und der Eisenausscheidung. Eine mangelnde Eisenaufnahme kann durch vegetarische Ernährung, Medikamente und einen hypoaziden Magen verursacht werden, da bei zu hohem pH im Magen das mit der Nahrung aufgenommene Myoglobin nicht gespalten werden kann. Mögliche Ursachen eines erhöhten Eisenverlustes sind chronische Blutungen oder eine Schwangerschaft. Das Verwertungsproblem hingegen impliziert einen mangelnden Einbau des Eisens während der Erythropoese. Ein Grund hierfür ist oft das Fehlen von Erythropoetin.
- Therapiemöglichkeiten
 - Fe(II)sulfat, Fe(II)chlorid, Fe(III)gluconat
 - Eine mangelnde Eisenaufnahme kann durch Gabe von Eisen behandelt werden. Hierbei ist zu beachten, dass Fe²⁺ peroral und Fe³⁺ intravenös verabreicht werden muss. Die perorale Gabe sollte infolge der vielen Nebenwirkungen der intravenösen vorgezogen werden. Eine intravenöse Gabe ist nur bei Resorptionsstörungen indiziert.
 - Die Nebenwirkungen einer Eisenapplikation machen sich besonders in der Oxidationsstufe +III bemerkbar. Während die perorale Gabe von Fe²⁺ lediglich bei 15–20% der Patienten zu unspezifischen Magen-Darm-Störungen führt, kommt es bei i.v.-Applikation von Fe³⁺, einer Lewis-Säure, zu Gefäßschäden an der Injektionsstelle, sowie zu Kopf- und Herzschmerzen, die bis zum Kollaps gehen können. Fe³⁺-Infusionen sollten daher immer langsam erfolgen um eine Anbindung des Eisens an Apotransferrin zu ermöglichen.

- *Megaloblastenanämie*

Hyperchrome Anämie

- Die Megaloblastenanämie beschreibt ein Auftreten großer, hämreicher Erythroblasten respektive Erythrocyten, die jedoch in ihrer Anzahl deutlich vermindert sind. Je nach Pathogenese unterscheidet man zwischen zwei weiteren Formen der Megaloblastenanämie.
- Perniziöse Megaloblastenanämie
 - Die perniziöse Form der Megaloblastenanämie wird durch einen Mangel an Vitamin B₁₂ ausgelöst. Grund hierfür ist ein Mangel an dem in den Belegzellen des Magens sezernierten *intrinsic factor*, der das Vitamin B₁₂ in einen resorbierbaren Komplex überführt. Vitamin B₁₂ selbst ist ein Kofaktor bei der DNA-Synthese und ein Mangel trifft insbesondere die sich schnell teilenden Zellen des Knochenmarks und damit die Erythropoese. Weitere Folgen sind neurologische Schäden, die zu Mißempfinden und psychischen Störungen führen können.
 - Die einzige Therapiemöglichkeit ist die intravenöse Injektion von Vitamin B₁₂.
- Vitamin B₁₂-resistente Megaloblastenanämie
 - Diese aufgrund der Nichttherapierbarkeit mit Vitamin B₁₂ als Vitamin B₁₂-resistent bezeichnete Form der Megaloblastenanämie beruht auf einem Mangel an Folsäure, da das mit der Nahrung aufgenommene Polyglutaminfolat nicht gespalten wird. Folsäure ist ebenfalls ein wichtiger Kofaktor bei der DNA-Synthese und führt zu denselben Symptomen wie die perniziöse Form.
 - Analog erfolgt die Therapie durch Substitution von 5mg Folsäure, wobei eine perorale Applikation möglich ist. Wichtig ist, dass eine mögliche perniziöse Form immer abgeklärt werden muss, da die Folsäuresubstitution zwar den Mangel an Vitamin B₁₂ bei der DNA-Synthese ausgleichen nicht aber die irreversiblen neurologischen Schäden verhindern kann.

- *Renale Anämien*

Normochrome Anämie

- Die infolge eines Erythropoetinmangels bei entsprechender Nierenerkrankung wie Niereninsuffizienz auftretende renale Anämie zeichnet sich durch eine verminderte Erythrocytenproduktion aus. Sie wird auch als normochrome Anämie bezeichnet, da der Hämoglobingehalt physiologisch unverändert ist.
- Die Therapie erfolgt durch Substitution des fehlenden Erythropoetins, das gentechnisch gewonnen wird. *Epoetin* entspricht dem humanen Erythropoetin und muss alle 1 bis 2 Tage s.c. oder i.v. injiziert werden. *Darbopoetin* hingegen hat im Vergleich zu humanem Erythropoetin durch eine modifizierte Glykosidierung der Seitenketten wesentlich längere Halbwertszeiten und erlaubt ein längeres Applikationsintervall.

- **Hämostase**

- Unter dem Oberbegriff Hämostase werden die Blutungsstillung und die Blutgerinnung zusammengefasst. Analog zur natürlichen Abfolge spricht man auch von *primärer* und *sekundärer* Hämostase.

- *Primäre Hämostase*

- Die primäre Hämostase führt zu einer Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes und verhindert durch ein Absenken des Blutdrucks einen größeren Blutverlust. Durch Faktoren, die aus den zerstörten Endothelzellen freigesetzt werden, werden Thrombocyten aktiviert, die sich an der Gefäßläsion anlagern und durch Vernetzung einen *Thrombocytenpfropf* bilden.

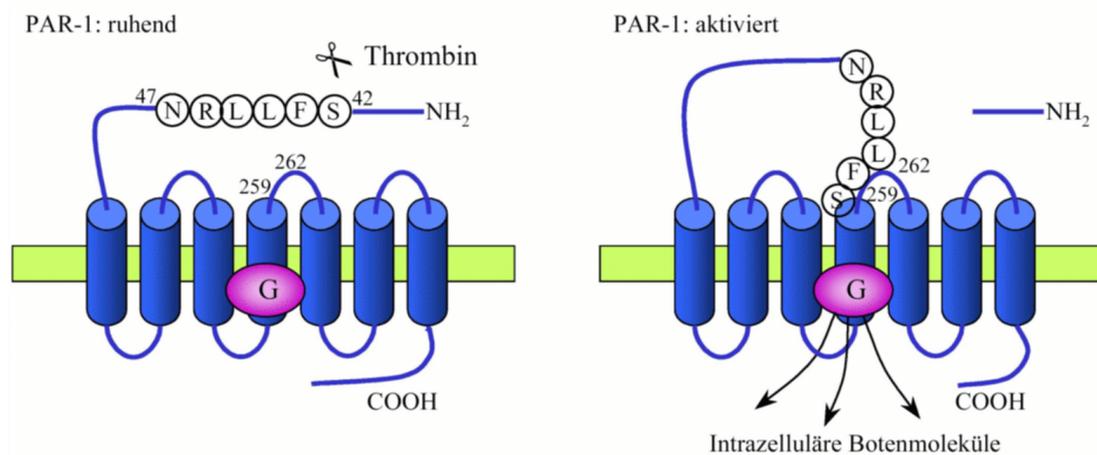
- *Sekundäre Hämostase*

- Die sekundäre Hämostase dient nicht so sehr der akuten Eindämmung des Blutverlustes sondern mehr dem langfristigen Verschluss der Wunde durch Fibrinbildung. Eine komplexe Kaskade, in der jeweils übergeordnete Faktoren die ihnen untergeordneten Faktoren durch proteolytische Abspaltung aktivieren, führt zunächst zur Freisetzung von Thrombin, das Fibrinogen in die Fibrinopeptide A und B spaltet. Diese Fibrinopeptide können sich spontan zu einem Polymer zusammenlagern, das durch den ebenfalls von Thrombin aktivierten Faktor XIII quer- und längsvernetzt wird. Um einen optimalen Wundverschluss und eine schnellere Wundheilung zu gewährleisten zieht sich der so entstandene *Fibrinpfropf* im Rahmen der sogenannten Retraktion zusammen und führt zu einer Annäherung der Wundränder.
- Die Gerinnungskaskade wird anhand der auslösenden Faktoren in ein *extrinsisches* und ein *intrinsisches* System unterteilt. Das durch die Gewebeläsion freigesetzte Gewebethromboplastin initiiert das extrinsische oder auch extravaskuläre System, das infolge seiner etwas kürzeren Kaskade zu einer etwas schnelleren Thrombinfreisetzung führt. Das intrinsische oder auch intravaskuläre System hingegen wird über den ständig im Blut zirkulierenden Hagemann-Faktor aktiviert und löst eine etwas längere Kaskade aus.
- Die physiologische Gegenregulation der Gerinnungskaskade erfolgt neben etwa 20 weiteren Faktoren durch Antithrombin III und Protein C. Antithrombin III hemmt die Faktoren IIa, IXa, Xa, XIa und XIIa; Protein C die Faktoren Va und VIIIa. Die Auflösung eines bereits entstandenen Fibrinpfropfes erfolgt durch Plasmin im Rahmen der sogenannten Fibrinolyse, wobei erneut Fibrinopeptide entstehen, die sich jedoch nicht mehr zusammenlagern können. Die Freisetzung von Plasmin kann durch zwei Faktoren ausgelöst werden: den Gewebelplasminogen-

aktivator, der auch als t-PA bezeichnet wird – *tissue plasminogen activator* – oder durch Urokinase, die physiologischerweise das Menstruationsblut flüssig hält. Die Aktivierung des Plasminogens ist ein sehr ortsspezifischer Prozess, da das Plasminogen besonders an Fibringerinnsel bindet.

- **Exkurs: Thrombinrezeptoren**

- Thrombinrezeptoren sind GPCR und spielen eine gewisse Sonderrolle, da sie ligandengesteuerte Rezeptoren mit enzymatischer Aktivität darstellen. Thrombin führt hierbei nach Bindung an eine periphere Bindungsstelle zu einer N-terminalen Abspaltung am Rezeptorprotein und der so neue entstandene N-Terminus aktiviert den Rezeptor.



- **Störungen der Hämostase**

- *Erhöhte Blutungsneigung*

- Man unterscheidet zwei Formen der Hämophilie. Die verhältnismäßig häufig auftretende Hämophilie A, die im Volksmund auch als Bluterkrankheit bezeichnet wird, ist auf ein Fehlen des Faktors VIII zurückzuführen. Die wesentlich seltenere Hämophilie B beruht auf einem Fehlen des Faktors IX.
- Beide Formen der Hämophilie sind genetisch bedingt und werden X-chromosomal vererbt. Eine Therapie erfolgt durch Substitution der rekombinanten Gerinnungsfaktoren. So kann *Moroctocog alfa*[®] als rekombinante Form des Faktors VIII zur Blutungsprophylaxe und zur Akutbehandlung bei Patienten mit Hämophilie A eingesetzt werden. Zur Blutungsprophylaxe reicht eine einmal wöchentliche intramuskuläre Injektion.

- *Erhöhte Gerinnungsneigung*

- Patienten mit einer erhöhten Gerinnungsneigung haben ein erhöhtes Risiko einer Thrombusbildung. Thromben sind intravaskuläre Blutgerinnsel und man unterscheidet je nach Pathogenese und Zusammensetzung *weiße* und *rote Thromben*.

	Weißer Thromben	Roter Thromben
Primärreaktion	Thrombocytenaggregation	Fibrinbildung
Sekundärreaktion	Bildung eines weißen Fibrinschwanzes	Erythrocyteneinlagerung
Lokalisation	Arterien (Hypertonie, Atherosklerose)	Venen (Immobilisierte Patienten)

- Die große Gefahr von Thromben ist die Bildung eines Embolus, d.h. dass sich ein Thrombus ablöst und ein stromabwärts liegendes Gefäß verstopft. Die so zustandegekommene Embolie kann schlimmstenfalls die Lunge, das Herz oder das Gehirn betreffen. Um diesen schwerwiegenden Komplikationen im Rahmen von Operationen oder bei chronischen Leiden vorzubeugen werden die sogenannten Antikoagulanzen eingesetzt.

- *Antikoagulanzen*

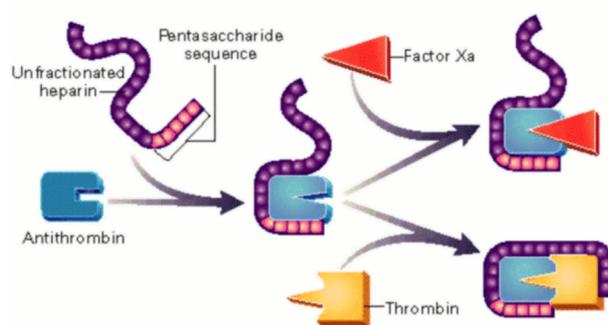
- Während in vitro oftmals die Komplexierung oder Oxalsäurefällung von Calcium zur Unterdrückung der Blutgerinnung genutzt wird, bietet sich diese Möglichkeit in vivo selbstverständlich nicht an. Die Komplexierung mit EDTA oder Citronensäure kann gegebenenfalls durch Zugabe weiteren Calciums ausgeglichen werden um beispielsweise die Gerinnungszeit zu bestimmen. Nur in Notfällen kann durch Citrat stabilisiertes Blut langsam infundiert werden.

- *Wirkbeschleuniger des Antithrombin III*

- **Heparin**

- Heparin, das physiologischerweise in Mastzellen vorallem des Darms und der Lunge gespeichert ist, wird aus Schweinedarmmucosa gewonnen. Die Verwendung von Rinderlungen ist infolge von BSE nicht mehr üblich.

- Heparin beschleunigt die Inaktivierung des Thrombins und des Faktors Xa um das bis zu 1000fache. Während zur Inaktivierung des Thrombins die gleichzeitige Bindung an Thrombin und Antithrombin III notwendig ist, reicht zur Inaktivierung des Faktors Xa die alleinige Bindung an Antithrombin III. Heparin hemmt somit nicht die Entstehung eines Thrombus, sondern lediglich dessen Wachstum.



Protaminhydrochlorid, ein aus Lachssperma gewonnenes, polykationisches Protein ist in der Lage das polyanionische Heparin zu komplexieren und kann daher intravenös als Antidot verwendet werden.

- *Indikationen*

- Thromboseprophylaxe (Zwei- bis viermal täglich 5000 IE.)
- Thrombolyse (20000–40000 IE pro Tag in Form einer Dauerinfusion.)
- Rezidivprophylaxe nach Myokardinfarkt (Depotpräparate)

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Blutungen
- Allergische Reaktionen durch verschleppte, tierische Eiweiße.
- Osteoporose
- Haarausfall

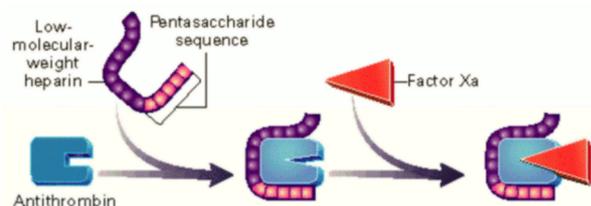
- Heparininduzierte Thrombopenie **HIT**
 - HIT I: Moderate Abnahme der Thrombocytenzahl noch während oder bereits bei Beginn der Therapie, die allerdings keine klinische Relevanz hat.
 - HIT II: Drastische, lebensbedrohliche Reduktion der Thrombocytenzahl mit hohem Risiko thromboembolischer Gefäßverschlüsse, die entweder mit einer Latenz von 1 bis 2 Wochen oder bei Vorbehandlung mit Heparin direkt auftreten kann. Möglichlicherweise handelt es sich um eine allergische Reaktion, bei der sich aus Heparin und einem bislang unbekanntem Faktor Neoepitope bilden, die sich auf der Thrombocytenoberfläche ablagern und eine Verklumpung hervorrufen.

- *Kontraindikationen*

- Stark blutende evtl. offene Wunden.
- Chronische Magen-Darm-Ulcera
- Starke Hypertonie infolge einer drohenden Gefäßruptur.
- HIT II

- **Niedermolekulares Heparin**

- Dalteparin (*Fragmin*[®]), Enoxaparin (*Clexan*[®])
- Niedermolekulares Heparin, das durch Fraktionierung von Standardheparin gewonnen wird, ist ein bevorzugter Inaktivator des Faktors Xa, da es infolge seiner kürzeren Kettenlänge nicht in der Lage ist gleichzeitig an Thrombin und Antithrombin III zu binden. Da es eine deutlich längere Halbwertszeit aufweist, muss niedermolekulares Heparin nur einmal täglich subcutan gespritzt werden.



- *Indikationen*

- Thromboseprophylaxe
- Thrombosetherapie

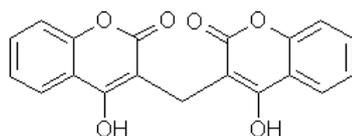
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des niedermolekularen Heparins verhalten sich analog zu denen des Heparins. Trotz der kürzeren Kettenlänge besteht ein 75%iges Risiko einer Kreuzreaktivität bei HIT II und Protaminhydrochlorid stellt ein deutlich schwächeres Antidot dar.

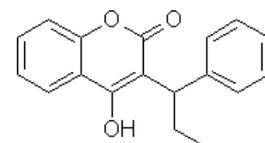
- **Heparinoide**

- Danaparoid (*Orgaran*[®])
 - Danaparoid, das zu 85% aus Heparansulfat besteht wird ebenfalls aus Schweinedarmmucosa gewonnen. Man nutzt es zur Gerinnungshemmung bei Patienten mit HIT II, wobei eine restliche Kreuzreaktivität von 5% verbleibt, weshalb ein Monitoring der Thrombocytenzahl unerlässlich ist.

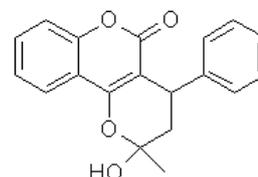
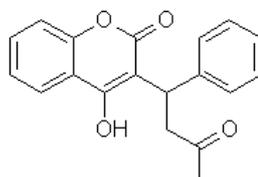
- Fondaparinux (*Arixtra*[®])
 - Fondaparinux ist das erste vollsynthetisch gewonnene Heparanoid, ein ebenfalls polysulfatiertes Pentasaccharid, das allerdings nicht durch Protaminhydrochlorid komplexiert werden kann. Es verhindert ausschließlich die Wirkung des Faktors Xa und birgt bei linearer Wirkungskinetik ein deutlich geringeres Risiko allergischer Reaktionen. Bei einmal täglich subcutaner Applikation ist es zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen zugelassen.
- *Direkte Thrombinhemmstoffe*
 - **Hirudin und Analoga**
 - Das ursprünglich aus *Hirudo medicinalis*, dem Blutegel, gewonnene Hirudin, das heute zusammen mit den abgeleiteten Wirkstoffen Lepirudin und Desirudin biotechnologisch gewonnen wird, führt zu einer direkten Inaktivierung des Thrombins, die nicht von Antithrombin III abhängig ist.
 - Man nutzt Hirudin und seine Analoga, die aufgrund ihres proteogenen Ursprungs obligat parenteral verabreicht werden müssen, zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit HIT II.
 - **Ximelagatran (*Exanta*[®])**
 - Mit Ximelagatran wurde der erste, oral verfügbare Thrombinhemmstoff in den Markt eingeführt. Das zur Resorptionsverbesserung eingesetzte Prodrug wird im Körper zur eigentlichen Wirkform, dem Melagatran, umgesetzt. Aufgrund der geringen Erfahrungen und einer möglichen Hepatotoxizität ist Ximelagatran nur unter ärztlicher Aufsicht zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Operationen im Klinikbereich zugelassen.
- *Hemmstoffe der Synthese von Gerinnungsfaktoren*
 - **Cumarine**
 - Dicoumarol und die davon abgeleiteten, oral verfügbaren, synthetischen Derivate hemmen die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und damit die Menge an frei verfügbarem Vitamin K, das zur γ -Carboxylierung von Glutaminsäureresten im Rahmen der Synthese von Gerinnungsfaktoren benötigt wird. Vitamin K fungiert als Antidot.



Dicoumarol



Phenprocoumon (Macumar[®]) HWZ ~ 150h



Warfarin (Coumadin[™]) – Hemiketalbildung HWZ 37 – 50h

- *Indikationen*
 - Prophylaxe und Langzeitprophylaxe von Thromboembolien
 - Rezidivprophylaxe nach Myokardinfarkt

- *Nachteile*
 - Um eine optimale Wirkung der Cumarine zu erzielen muss auf eine Vitamin-K-arme Diät geachtet werden, d.h. man sollte auf Leber und Blattgemüse verzichten und auch die Produktion von Vitamin K durch Darmbakterien muss berücksichtigt werden. Ein Mangel an Vitamin K, beispielsweise aufgrund seiner Fettlöslichkeit bei Gallen- und Darmerkrankungen oder bei Anwendung eines Breitbandantibiotikums, das die Darmflora schädigt, kann zu erhöhter Blutungsneigung führen und muss durch parenterale Gabe von Vitamin K therapiert werden. Ein Monitoring der sogenannten *Thromboplastinzeit* ist daher unbedingt zu empfehlen.
 - Man bestimmt den sogenannten Quick-Wert, indem man in einer Citratblutprobe durch Zusatz des Thromboplastinreagenzes die extrinsische Gerinnungskaskade auslöst. Das Thromboplastinreagenz enthält neben Calcium und Phospholipiden, das gerinnungsauslösende Gewebethromboplastin. Man misst nun die Gerinnungszeit und erhält durch Vergleich mit Werten gesunder und nichttherapierter Patienten den Quick-Wert. Man bevorzugt heutzutage allerdings die sogenannte INR, *international normalized ratio*, die durch einen chargenspezifischen Korrekturfaktor die Individualität des jeweils benutzten Thromboplastinreagenzes berücksichtigt.

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
 - Blutungen
 - Die zunächst paradox anmutenden hämorrhagischen Hautnekrosen sind eine Folge davon, dass auch die Synthese von Protein C einem endogenen Gerinnungshemmer von Vitamin K abhängig ist. Da Protein C eine kürzere Verweildauer im Blut hat, als die ebenfalls in Abhängigkeit von Vitamin K synthetisierten Gerinnungsfaktoren kann es zu Beginn der Therapie zu Mikroembolien kommen, die in erster Linie die Haut betreffen.
 - Verlangsamte Heilung von Knochenbrüchen
 - Starke Teratogenität bei 60% der Patienten, weshalb die Gabe von Cumarinen in der Schwangerschaft absolut kontraindiziert ist.

- *Wechselwirkungen*
 - Die Resorption von Cumarinen kann bei gleichzeitiger Einnahme von Antacida oder medizinischer Kohle stark eingeschränkt sein.
 - Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung kann es bei Komedikation mit Substanzen vergleichbarer Plasmaeiweißbindung zu Spitzenspiegeln durch Verdrängung aus der Bindung kommen.
 - Cumarine unterliegen einem starken Metabolismus durch CYP450-Isoenzyme und sind entsprechend anfällig gegenüber Induktoren oder Inhibitoren des CYP450-Systems.

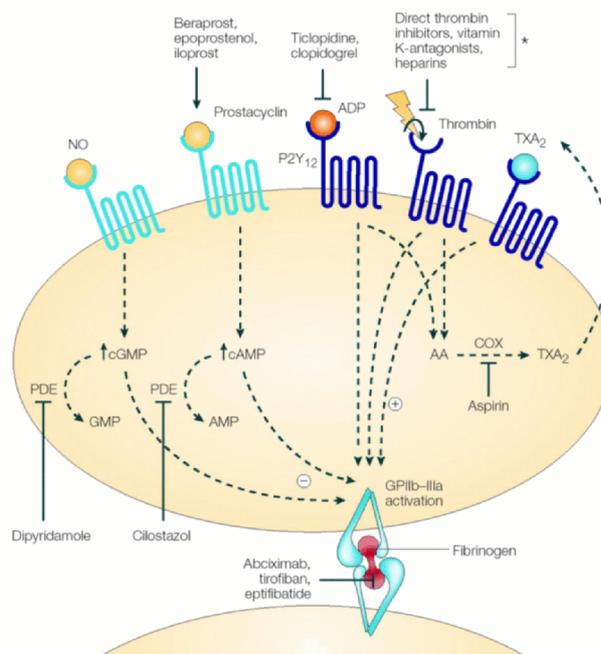
- *Fibrinolytika*
 - Fibrinolytika, die auch als Plasminogenaktivatoren bezeichnet werden, sind in der Lage bereits entstandene Thromben durch verstärkte Plasminbildung aufzulösen. Sie werden typischerweise zu Akuttherapie tromboembolischer Gefäßverschlüsse – Lungenembolie, Herzinfarkt, Beinvenenthrombose – genutzt und dabei in Form von Dauerinfusionen gegeben. Mögliche Nebenwirkungen in Form von Blutungen sind der Grund warum Fibrinolytika nur eingeschränkt zur Apoplextherapie genutzt werden.
 - ***Urokinase***
 - Dieser endogene Plasminogenaktivator wird auf gentechnischem Weg gewonnen.
 - ***Streptokinase***
 - Dieser aus β -hämolisierenden Streptokokken gewonnene Plasminogenaktivator bildet zunächst einen Komplex mit Plasminogen, der dann in der Lage ist weiteres Plasminogen zu Plasmin zu aktivieren. Dieser Mechanismus birgt eine gewisse Gefahr, da es bei Überdosierung zur vollständigen Komplexbildung des im Blut vorhandenen Plasminogens kommen kann, wobei kein aktivierbares Plasminogen verfügbar bleibt.
 - ***Anistreplase***
 - Dieser synthetisch gewonnene Komplex aus Plasminogen und einer durch Anissäure geschützten Streptokinase versucht die Überdosierungsproblematik der Streptokinase zu umgehen. Anistreplase wird nach i.v. bolus Gabe nur langsam entschützt und führt so zu einem Depoteffekt. Sowohl Streptokinase, als auch Anistreplase können aufgrund ihres bakteriellen Ursprungs zu Immunreaktionen führen.
 - ***Alteplase***
 - Alteplase ist ein rekombinanter Gewebepasminogenaktivator, weshalb man auch von rt-PA spricht. Alteplase birgt ein deutlich geringeres Blutungsrisiko, da es genau wie sein endogener Counterpart eine äußerst hohe Affinität zu Fibrin aufweist. Man nutzt Alteplase zur Lysetherapie bei akutem Herzinfarkt.
- *Plasminhemmstoffe*
 - **p-Aminomethylbenzoesäure, Tranexamsäure**
 - Bei den Plasminhemmstoffen handelt es sich um Lysinanaloga, die die Plasminbindungsstelle besetzen und so eine Fibrinolyse verhindern. Man nutzt sie als Antidot bei Überdosierung von Fibrinolytika und als Antagonisten der Urokinase bei Operationen im Urogenitaltrakt und starken Menstruationsblutungen.
- *Thrombocytenaggregationshemmer*
 - **Acetylsalicylsäure**
 - Acetylsalicylsäure hemmt die TXA₂-Synthese der Thrombocyten und die endotheliale Prostacyclin-Synthese durch irreversible Acetylierung der COX. Während TXA₂ eine Thrombocytenaggregation vermittelt wird dies durch Prostacyclin verhindert. Die zunächst gegensinnig scheinende Hemmung der endothelialen Prostacyclin-Synthese kann jedoch durch Neusynthese der COX in den Endothelzellen ausgeglichen werden, während den Thrombocyten ein adäquater Proteinbiosyntheseapparat fehlt.

- Die Dosierung bleibt mit 100–300mg pro Tag deutlich unter der Dosierung bei Anwendung als NSAR.

- *Indikationen*

- Rezidivprophylaxe nach Myokardinfarkt
- Thromboseprophylaxe nach *bypass/stent*-Operation
- Apoplexprophylaxe
- Cerebrale Durchblutungsstörungen
- Instabile Angina pectoris

- Die Aggregation der Thrombocyten wird durch das Glykoprotein IIB-IIIa ermöglicht, das eine Vernetzung der Thrombocyten über Fibrinogen erlaubt. Unterschiedliche Faktoren, wie ADP, Thrombin, Serotonin und TXA₂, führen über Rezeptoren auf der Thrombocytenoberfläche zu einer Konformationsänderung des Glykoproteins IIB-IIIa, das anschließend Fibrinogen bindet. Sowohl die Bindung des Fibrinogens, als auch die Aktivierung des Glykoproteins IIB-IIIa ist ein Angriffspunkt moderner Thrombocytenaggregationshemmer.



- **Hemmstoffe des ADP-Rezeptors**

- *Ticlopidin* und *Clopidogrel* inaktivieren den ADP-Rezeptor und verhindern eine Aktivierung des Glykoproteins IIB-IIIa auf diesem Weg. Möglicherweise werden die Rezeptoren irreversibel zerstört, indem wichtige Disulfidbrücken durch freie Sulfhydrylgruppen der Arzneistoffe reaktiv gespalten werden. Aufgrund ihrer schweren Nebenwirkungen – eine therapielimitierende Neutropenie, Thrombopenie, allergische Reaktionen und Diarrhoe – dürfen Ticlopidin oder Clopidogrel, das besser verträglich ist, nur angewandt werden, wenn eine Therapie mit Acetylsalicylsäure nicht möglich ist.

- *Indikationen*

- Apoplexprophylaxe
- Herzinfarktprophylaxe
- Cerebrale Durchblutungsstörungen

- **Hemmstoffe des Glykoproteins IIB-IIIa**

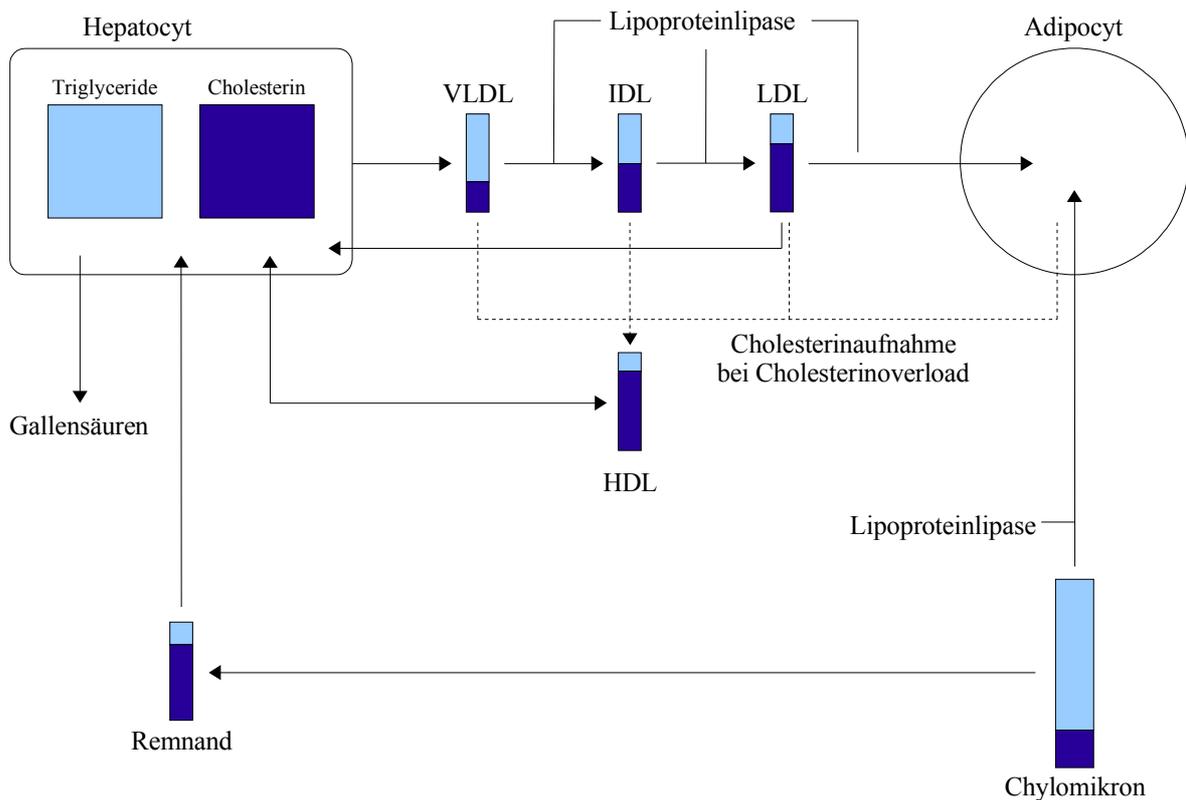
- *Abciximab*, das F_{ab}-Fragment eines monoklonalen Antikörpers, und die Peptidanaloga *Tirofiban* und *Eptifibatid*, die allesamt parenteral verabreicht werden müssen hemmen die vernetzende Wirkung des Glykoproteins IIB-IIIa. Man nutzt diese äußerst effektiven Substanzen in Kombination mit Heparin bei *bypass*-Operationen und der PTCA.

Störungen des Lipidstoffwechsels

- *Nahrungsfette: Resorption und Transport*

- Rund 90% der mit der Nahrung aufgenommenen Fette sind Triglyceride, die von Zungengrund- und Pankreaslipasen in Monoglyceride und Fettsäuren gespalten werden. Desweiteren bestehen die Nahrungsfette aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden und fettlöslichen Vitaminen.
- Durch Mizellbildung mit Gallensäuren gelangen alle Bestandteile der Nahrungsfette über passive Diffusion in das Dünndarmepithel. Hier werden erneut Triglyceride gebildet und zusammen mit den restlichen Fettbestandteilen in sogenannten *Chylomikronen* verpackt. Diese werden dann über den *Ductus thoracicus*, der aufgrund des Emulsionstransportes auch als Milchbrustgang bezeichnet wird, in das venöse System eingespeist.
- Da sowohl körpereigene, als auch körperfremde Fette im Blut nicht löslich sind, werden sie durch Bindung an Proteine transportfähig gemacht. Die dadurch entstehenden Lipoproteine haben einen hydrophoben Kern, eine hydrophile Hülle und bestehen aus Triglyceriden, Cholesterin, Cholesterinestern und Phospholipiden, die an sogenannte Apolipoproteine, das sind in erster Linie α_1 -, α_2 - und β -Globuline, gebunden sind. Man klassifiziert die verschiedenen Lipoproteine anhand ihrer Dichte, deren prozentuale Zusammensetzung in folgender Tabelle wiedergegeben ist:

	Triglyceride	Cholesterin	Phospholipide	Apolipoproteine
Chylomikronen	90	5	4	1
VLDL	60	15	15	10
LDL	10	42	22	26
HDL	5	20	30	45



- *Cholesterin*
 - Neben dem mit der Nahrung aufgenommenen Cholesterin verfügt der Körper auch über die Möglichkeit Cholesterin in der Leber zu synthetisieren. Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran und bildet den Grundbaustein der Gallensäuren, Steroidhormone und des Vitamin D.
 - Bei der Cholesterinsynthese in der Leber stellt die HMG-CoA-Reduktase, die einer negativen Rückkopplung unterliegt, den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar und ist daher ein wichtiges pharmakologisches Target. Die Leberzellen verfügen allerdings über einen weiteren Mechanismus um den Cholesteringehalt zu erhöhen. Sie können die Dichte an LDL-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche erhöhen, ein Effekt, der bei der Therapie von Hyperlipoproteinämien genutzt wird.
- *Hyperlipoproteinämien*
 - Hyperlipoproteinämie steht als Überbegriff für unphysiologisch hohe Blutspiegel einzelner Lipidanteile, wenn auch diese meist in direktem Zusammenhang stehen. So beschreibt der Begriff der *Hypercholesterinämie* erhöhte LDL-Spiegel, der der *Hypertriglyceridämie* zu hohe VLDL-Spiegel, da VLDL-Partikel besonders reich an Triglyceriden sind. Wie bei vielen Erkrankungen wird auch hier zwischen primären und sekundären Hyperlipoproteinämien unterschieden.
 - *Primäre Hyperlipoproteinämie*
 - Primäre Hyperlipoproteinämien sind genetisch bedingt. Meist liegt ein Mangel an LDL-Rezeptoren vor.
 - *Sekundäre Hyperlipoproteinämie*
 - Im Gegensatz zu primären zeigen sekundäre Hyperlipoproteinämie eine konkrete Erkrankung, deren Folge sie sind. Neben möglichen Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus ist häufig eine fettreiche Ernährung und Adipositas der auslösende Faktor.
 - *Therapiestrategien*
 - Während primäre Hyperlipoproteinämien nur medikamentös in den Griff zu bekommen sind, sollte bei sekundären Formen zunächst die zugrundeliegende Erkrankung, oftmals eine falsche Ernährung, beseitigt werden. Medikamente sollten nur dann eingesetzt werden, wenn eine Gewichtsreduktion keinen Erfolg zeigt.
 - Eine Behandlung ist jedoch unbedingt erforderlich, da Hyperlipoproteinämien schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben können. Durch ein erhöhtes Atheroskleroserisiko steigt auch das Risiko einer koronaren Herzkrankheit und cerebrale Durchblutungsstörungen treten verstärkt auf. Um das Risiko einer koronaren Herzkrankheit möglichst gering zu halten wurden folgende Grenzwerte der einzelnen Lipidbestandteile festgelegt:

Ohne weiteren KHK-Risikofaktor

LDL < 155 mg/dl
LDL + HDL < 215 mg/dl
TG < 200 mg/dl

Bei weiterem KHK-Risikofaktor

LDL < 135 mg/dl
LDL + HDL < 200 mg/dl
TG < 200 mg/dl

- *Therapieprinzipien*

- *Hemmstoffe der Cholesterinresorption*

- **Anionenaustauscherharze**

Colestyramin (Quantalan[®]), Colestipol (Colestid[®])

- Anionenaustauscherharze binden die mit dem Gallensekret ins Duodenum ausgeschütteten Gallensäuren und verhindern so die Resorption und den enterohepatischen Kreislauf der Lipide, insbesondere des Cholesterins. Auch Arzneistoffe können in ihrer Resorption betroffen sein. So binden vorallem herzwirksame Glykoside, Thiazid-Diuretika, Cumarine und orale Kontrazeptiva an Anionenaustauscherharze. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass bei Breitbandantibiotika besondere Vorsicht geboten ist. Arzneistoffe, die ihre Wirkkonzentration über einen enterohepatischen Kreislauf aufrechterhalten, sind auf die dekonjugierenden Bakterien der Darmflora zwingend angewiesen. Werden diese durch unspezifische Antibiotika abgetötet so kommen keine Wirkspiegel zustande.
- Die Folge der unzureichenden Cholesterinresorption ist, dass die *denovo*-Synthese von Cholesterin in der Leber und die LDL-Resorption aus dem Blut durch eine erhöhte Rezeptordichte verstärkt wird.
- Durch Einsatz der Anionenaustauscherharze erzielt man eine maximale Reduktion der LDL-Spiegel um 20%.

- *Indikationen*

- Hypercholesterinämie (Wirkung auf Triglyceride nicht ausreichend.)
- 3–4 mal täglich 4–10g (Complianceprobleme; um die Resorption anderer Arzneistoffe nicht zu beeinträchtigen sollte die Applikation 1h vor oder 4h nach der Einnahme erfolgen.)

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

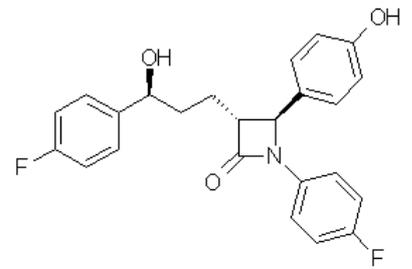
- Resorptionsstörungen
 - Fette (Steatorrhoe, Fettstuhl)
 - Fettlösliche Vitamine (Vitaminsubstitution)
- Obstipation, Flatulenz

- **β-Sitosterol (Sito-Lande[®])**

- β-Sitosterol, ein pflanzliches Cholesterinanalogen, nutzt ebenfalls den duodenalen Cholesterintransporter, wird von den Epithelzellen jedoch direkt wieder in das Darmlumen abgegeben.
- Um die Cholesterinresorption um gut 10% senken zu können müssen allerdings 4–6g vor jeder Mahlzeit eingenommen werden, was zusammen mit häufig auftretenden gastrointestinalen Beschwerden die Compliance stark einschränkt.

- **Ezetimib (Ezetrol®)**

- Ezetimib hemmt die duodenale Cholesterinresorption auf einem bislang unbekanntem Mechanismus, vermutlich über Konkurrenz an einem Cholesterintransporter.



- *Indikationen*

- Mono- und Kombinationstherapie mit Statinen bei primärer Hypercholesterinämie.

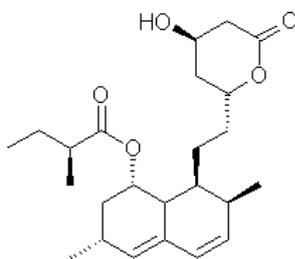
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Für Ezetimib sind in erster Linie unspezifische Nebenwirkungen wie Unwohlsein, Übelkeit oder Kopfschmerzen beschrieben. In Kombinationstherapien ist selbstverständlich auf die Nebenwirkungen der Komedikation zu achten.

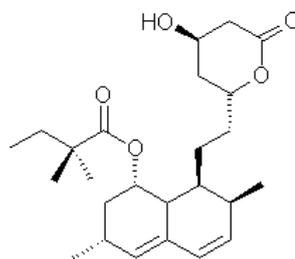
- *Hemmstoffe der Cholesterinsynthese*

- **HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren**

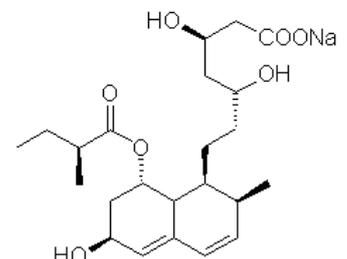
Lovastatin (Mevinacor®)



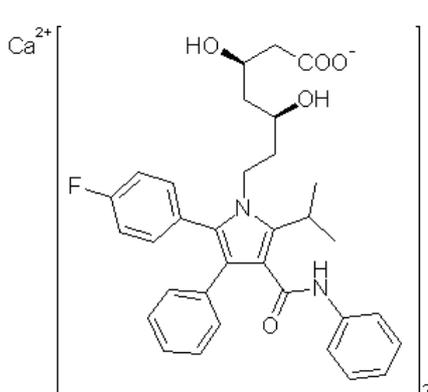
Simvastatin (Zocor®)



Pravastatin (Pravasin®)



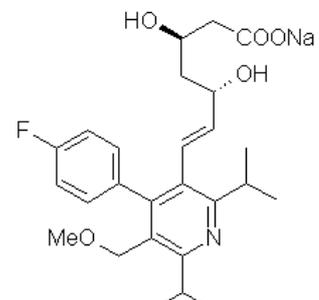
Atorvastatin (Sortis®)



Fluvastatin (Cranoc®)



Cerivastatin (Lipobay® a.H.)



- HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren, die nach ihrer INN-Endung auch *Statine* genannt werden, hemmen die HMG-CoA-Reduktase reversibel mit hoher Affinität. Um die intrazellulären Cholesterinspiegel anzuheben erhöht die Leber die LDL-Rezeptordichte und es kommt zu einer Senkung der LDL-Spiegel um bis zu 40%. Weitere positive

Effekte sind eine leichte Senkung der Triglyceridspiegel und ein Ansteigen der HDL-Spiegel.

- *Indikationen*

- Hypercholesterinämie
- KHK- und Rezidivprophylaxe bei Myokardinfarkt

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Bei Einnahme von Statinen kann es zu einer Schädigung der Skelettmuskulatur und einem Untergang von Muskelzellen kommen. Dieser Vorgang, der bis zur Rhabdomyolyse, d.h. bis zur vollständigen Auflösung des betroffenen Muskels führen kann, hat eine massive Myoglobinämie zur Folge, die im Extremfall zu einer Verstopfung des glomerulären Filtrationsapparates und zu Nierenversagen führen kann. Weiterhin kann es zu Leberschäden und Linsentrübungen kommen, weshalb ein Monitoring der *Creatinkinase* (Muskeltoxizität), der *Transaminasen* (Hepatotoxizität), sowie eine regelmäßige ophthalmologische Untersuchung anzuraten sind.
- Da Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin vorallem über CYP3A4 verstoffwechselt werden, ist besondere Vorsicht bei Komedikation mit Induktoren und Inhibitoren dieses Isoenzym geboten. Pravastatin, das vorallem über unspezifische Hydrolasen im Blut metabolisiert wird, hat ein geringeres Interaktionspotential und nutzt zudem ein spezielles Transportsystem um in die Leberzellen zu gelangen. Bis auf Cerivastatin haben alle Statine eine geringe systemische Verfügbarkeit und führen nur selten zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nur Cerivastatin führte unter anderem wegen seiner hohen Bioverfügbarkeit zu einem gehäuften Auftreten von Rhabdomyolysen und wurde vom Markt genommen.

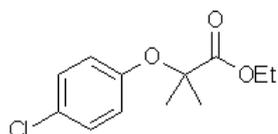
- *Pleiotrope Effekte*

- Der Begriff pleiotrope Effekte steht für vielseitig gerichtete Effekte der Statine, deren Mechanismen in den meisten Fällen bislang ungeklärt sind. So kommt es unter der Gabe von Statinen zu einer *verbesserten Endothelfunktion*, die möglicherweise durch eine Aktivierung der *endothelialen NO-Synthase*, ENOS, hervorgerufen wird. Auch *antiphlogistische* und *antioxidative* Effekte, die atherosklerotische Entzündungen positiv beeinflussen können, und eine Hemmung des Zellwachstums sind für Statine beschrieben.

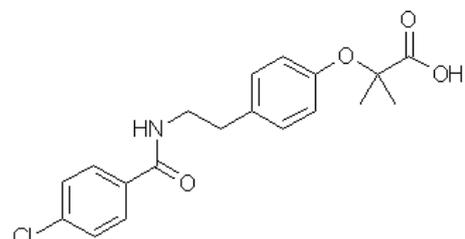
- *Senkung der Triglyceridspiegel*

- **Fibrate**

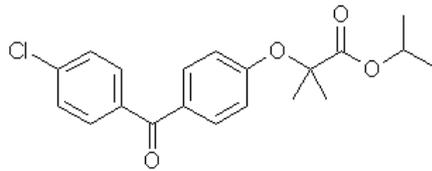
Clofibrat (Clofibrat® a.H.)



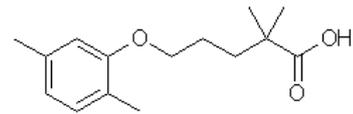
Bezafibrat (Azufibrat®)



Fenofibrat (Lipidil®)



Gemfibrozil (Gevilon®)



- Die Fibrat senken mit einem bislang ungeklärten Mechanismus die VLDL- und damit die Triglyceridspiegel. Möglicherweise liegt eine Erhöhung der Lipoproteinlipasenaktivität zugrunde.
- *Indikationen*
 - Senkung der Triglyceridspiegel bei diätresistenten, genetisch bedingten Hypertriglyceridämien.
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
 - Myalgien, bis hin zu Rhabdomyolysen
 - Nephropathien
 - Gallensteine
 - Haarausfall
 - Libidoverlust
 - Clofibrat ist mittlerweile außer Handel, da es zu einem erhöhten Thromboembolierisiko bei koronarer Herzkrankheit, zu gehäuften Anfällen von Angina pectoris, zu Arrhythmien und einer verstärkten Wirkung von Cumarinen führt.
- *Kontraindikationen*
 - Fibrat dürfen nicht mit Statinen kombiniert werden. Ferner ist die Gabe von Fibraten bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Gallenblasenerkrankungen und in der Schwangerschaft kontraindiziert.
- **Nicotinsäure und Nicotinsäurederivate**

Tocopherolnicotinat, Xantinolnicotinat, Inositolnicotinat, Acipimox, Pyridylcarbinol

- Nicotinsäure und ihre Derivate wirken durch eine verminderte Fettsäurefreisetzung aus Fettgewebe. Sie senken somit die zur Triglyceridsynthese zur Verfügung stehenden Fettsäurespiegel und damit auch die VLDL-Spiegel. Eine mögliche Aktivierung der Lipoproteinlipase wird zur Zeit diskutiert.
- *Indikationen*
 - Therapie genetisch bedingter Hyperlipidämien als Mittel der letzten Wahl.

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
 - Aufgrund der vasodilatativen Wirkung von Nicotinsäure und Nicotinsäurederivaten kommt es bei Einnahme zum sogenannten Flush, d.h. zu einem Erröten, und zu Hypotonie. Bei 50% der Patienten kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und Hyperglykämien bei verminderter Glucosetoleranz. Durch Interferenz mit der renalen Harnsäuresekretion und infolge der hohen Dosierung kann es zu Gichtanfällen kommen.

- **Omacor[®]**
 - Die unter dem Handelsnamen Omacor[®] vertriebenen ω 3-Fettsäureethylester sollen als falsche Substrate der Triglyceridsynthese in der Leber wirken und so die Triglyceridspiegel senken.

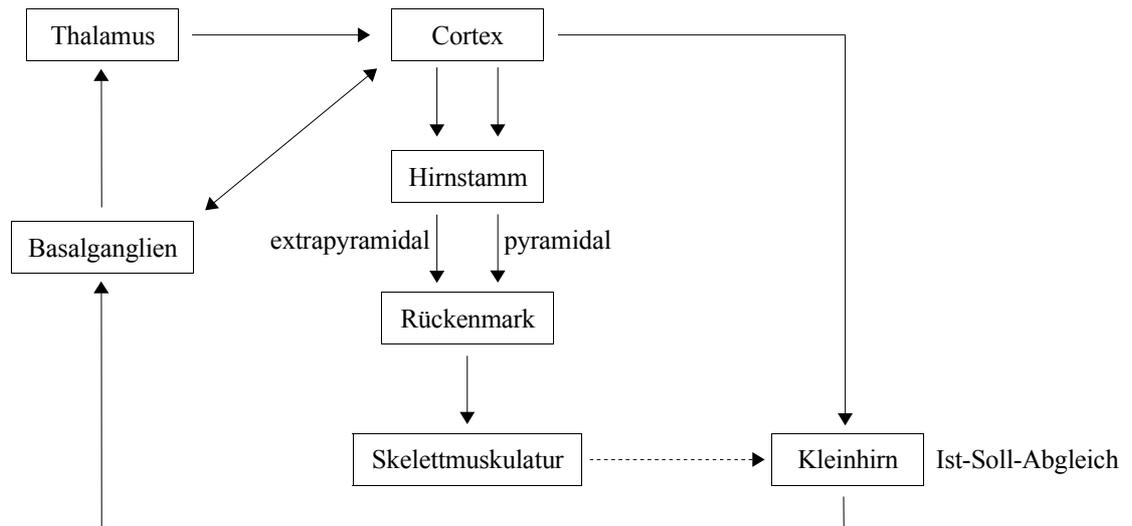
- *Indikationen*
 - Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkt zusätzlich zur Standardtherapie.
 - In Kombination mit Diät oder Statinen bei Hypertriglyceridämien

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
 - Unangenehmes Aufstoßen mit Fischgeschmack und Fischgeruch.
 - Übelkeit, Erbrechen
 - Ekzeme, Akne
 - Erhöhung der Gerinnungszeit durch Hemmung der TXA₂-Synthese.

Morbus Parkinson

- Morbus Parkinson ist neben Morbus Alzheimer die bedeutendste Alterserkrankung der Industrieländer. Morbus Parkinson, nach seinem Erstbeschreiber James Parkinson benannt, umfasst einen ganzen Symptomkomplex, der je nach Pathogenese unterteilt wird.
- Der *idiopathische* oder auch *primäre* Morbus Parkinson betrifft etwa 80% der Patienten und hat eine nicht diagnostizierbare Pathogenese.
- Der *symptomatische* Morbus Parkinson hingegen, der auch als *sekundärer* Morbus Parkinson bezeichnet wird, besitzt eine bekannte Ursache und trifft etwa 20% der Patienten. Meist tritt er infolge von Traumata, Noxen oder Medikamenten auf. Im letzten Fall spricht man auch von einem *funktionellen* Morbus Parkinson, der durch Dopaminrezeptorantagonisten wie Neuroleptika, Metoclopramid, Reserpin und α -Methyldopa ausgelöst werden kann. Als pharmakologisches Tool sei noch Methylphenyltetrahydropyridin, kurz MTPT, erwähnt, das zur Induktion von Morbus Parkinson genutzt wird.
- Grundsätzlich betrachtet sind die Symptome des Morbus Parkinson auf eine Erkrankung der Basalganglien zurückzuführen, die als Bestandteil des extrapyramidal-motorischen Systems den Ruhetonus und die unwillkürliche Motorik regulieren. In ihrer Funktion als Meldeglied im pyramidalen System nehmen sie ebenfalls Einfluß auf Ausmaß und Richtung willkürlicher Bewegungen.

- Schematische Darstellung der Bewegungssteuerung



- Symptome

- *Motorische Symptomtrias*

Plus-Symptome

- Rigor (Steifer Muskeltonus)
- Ruhetremor (Dieser geht bei willkürlichen Bewegungen teilweise oder vollständig zurück.)

Minus-Symptome

- Akinesie (Verlangsamter Einsatz und Durchführung einer Bewegung; mimische Starre.)

- *Vegetative Symptome*

- Hypersalivation
- Hyperhydrosis („Salbengesicht“ durch übermäßige Talgproduktion.)
- Hypotonie
- Funktionsstörungen von Blase und Darm

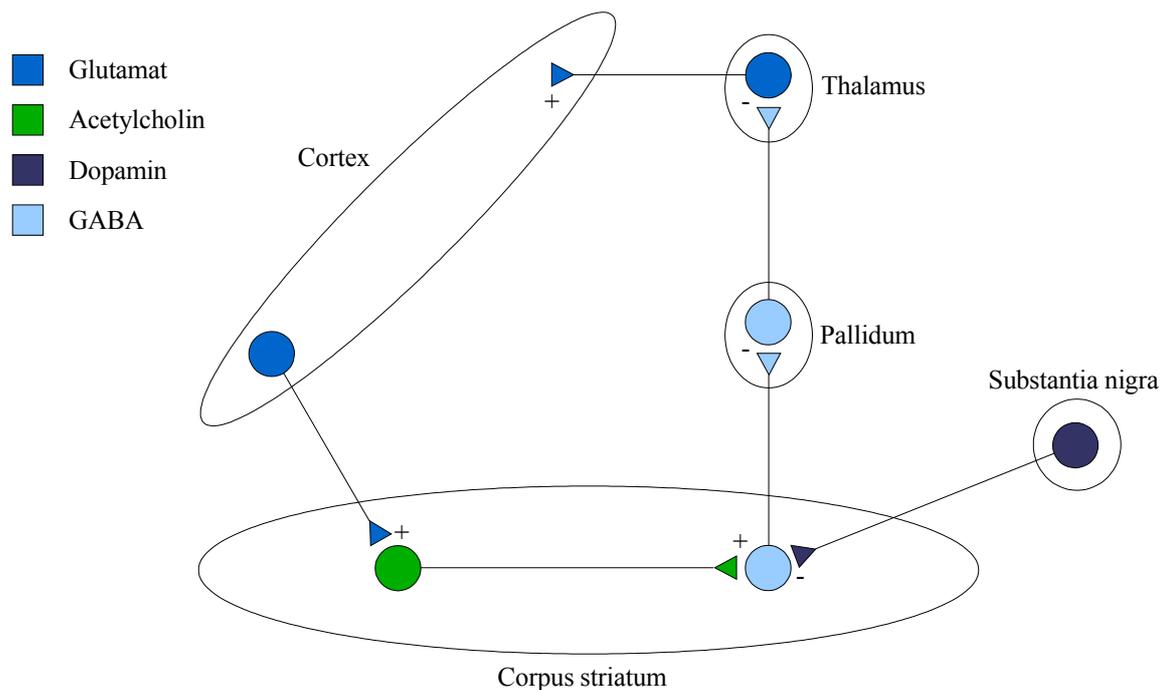
- *Psychische Symptome*

- Bradyphenie (Verlangsamte Denkprozesse)
- Depression
- Demenz

- Pathogenese

- Auslöser des Morbus Parkinson ist der Untergang dopaminerger Neurone, die von der *Substantia nigra* zum *Corpus striatum* ziehen. Die Folge ist ein Ungleichgewicht der Glutamat- (↑), Acetylcholin- (↑) und Dopaminspiegel (↓) im *Corpus striatum*, da die negativen Rückkopplungsmechanismen verloren gehen. Symptome treten allerdings erst dann auf, wenn 80% der dopaminergen Neurone zugrundegegangen sind, da das Gehirn bis zu diesem Punkt über ausreichende Kompensationsmaßnahmen verfügt.

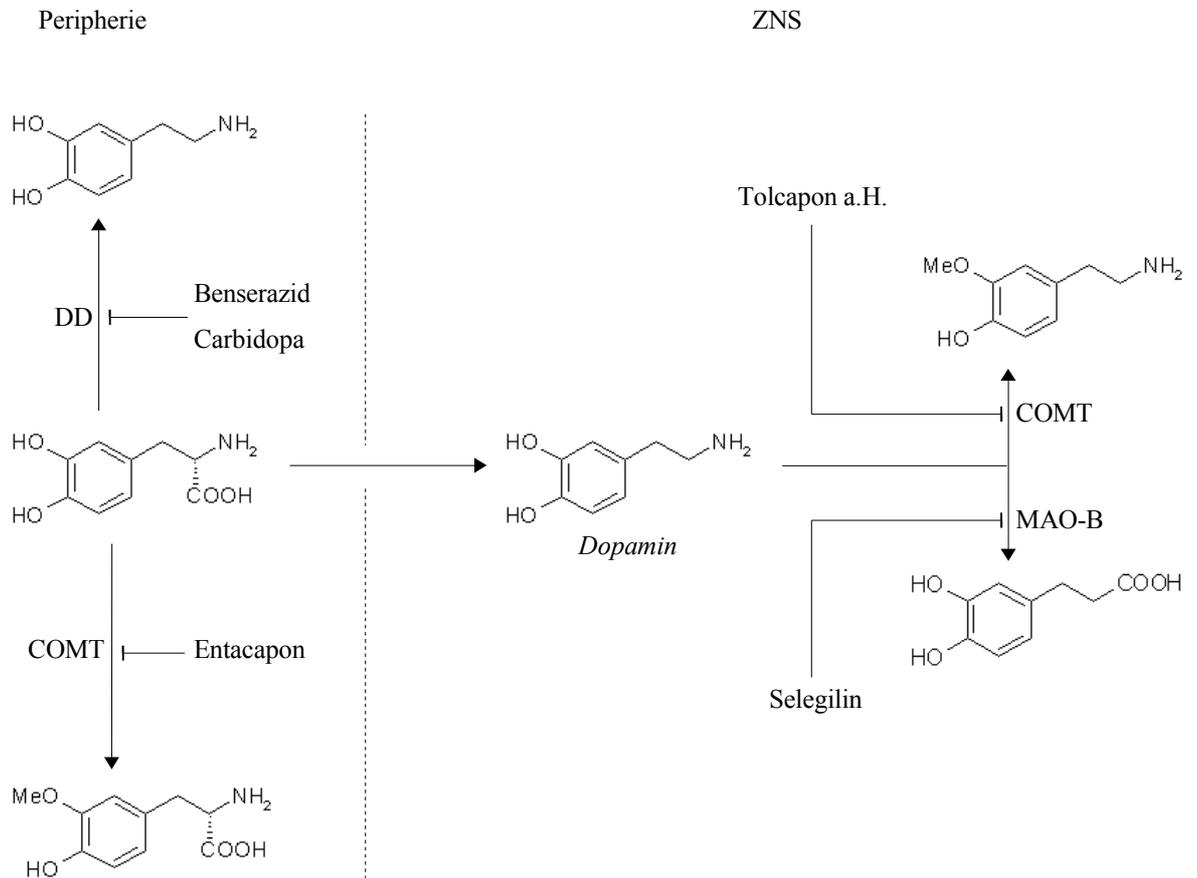
- Stark vereinfachte Darstellung der Kerngebiete des Gehirns und ihrer Verschaltung



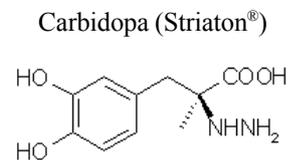
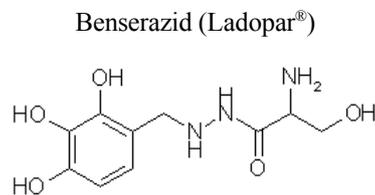
- *Symptomatische Therapieprinzipien*

- **Förderung der dopaminergen Neurotransmission**

- Erhöhung der Dopaminkonzentrationen im ZNS
- Da Dopamin selbst nicht ZNS-gängig ist gibt man L-DOPA, eine Vorstufe, die über einen Aminosäurecarrier die Bluthirnschranke aktiv überwinden kann. Um einen peripheren Abbau des L-DOPA durch die L-DOPA-Decarboxylase und die damit verbundenen dopaminergen Nebenwirkungen zu verhindern kombiniert man die Gabe von L-DOPA mit Hemmstoffen der L-DOPA-Decarboxylase, die nicht ZNS-gängig sind und daher nur in der Peripherie wirken. Auch die Hemmung metabolisierender Enzyme wie COMT und MAO-B hat sich als vorteilhaft erwiesen.
- Die durch Dopamin vermittelten unerwünschten Wirkungen sind eng mit der Lokalisation dopaminergerezeptoren verknüpft.
 - D₁-artig (D₁, D₅)
 - Nieren-, Mesenterialarterien: Orthostatische Dysregulation durch Vasodilatation
 - Limbisches System: Halluzinationen, psychische Störungen
 - D₂-artig (D₂, D₃, D₄)
 - Area postrema: Übelkeit, Erbrechen
 - Hypophysenvorderlappen: Verminderte Prolaktinfreisetzung
 - Corpus striatum: Extrapyramidalmotorische Störungen
 - Limbisches System: Halluzinationen, psychische Störungen
- Da Dopamin in hohen Konzentrationen auch β_1 -Rezeptoren erregt, kann es zu Arrhythmien und Tachykardien kommen.

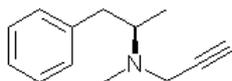


• **Hemmstoffe der L-DOPA-Decarboxylase**



- Benserazid und Carbidopa hemmen, da sie nicht ins ZNS permeieren, die L-DOPA-Decarboxylase nur peripher. Sie führen dazu, dass statt 10% nun 50% des applizierten L-DOPA das ZNS erreichen.
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*
 - Typische dopaminerge Nebenwirkungen
 - Durch kompetitive Nutzung des Aminosäurecarriers kommt es zu sogenannten on-off-Fluktuationen und zur Desensibilisierung.
- *Wechselwirkungen*
 - Eiweißhaltige Nahrung hat einen starken Einfluß auf den Aminosäurecarrier.
 - Vitamin B₆ steigert den peripheren Abbau von L-DOPA.

- **MAO-B-Hemmstoffe**



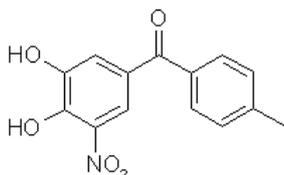
Selegilin (Amindan®)

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

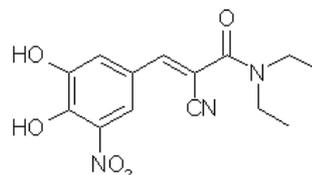
- Typische dopaminerge Nebenwirkungen
- Bei hohen Konzentrationen tritt die MAO-B-Prävalenz des Selegilins in den Hintergrund und auch MAO-A wird gehemmt. Bei Catecholaminreicher Nahrung, wie zum Beispiel Käse oder Rotwein, der größere Mengen an Tyramin enthält, kann es zum sogenannten *cheese effect* kommen, d.h. zu einer physiologischen Wirkung der Catecholamine, da diese in der Leber nicht durch MAO-A/B abgebaut werden können.

- **COMT-Hemmstoffe**

Tolcapon (a.H. wegen Lebertoxizität)



Entacapon (Comtess®)



- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Typische dopaminerge Nebenwirkungen
- Braunfärbung des Urins

- *Wechselwirkungen*

- Entacapon bildet mit Eisen einen Chelatkomplex, was bei Komedikation mit Eisenpräparaten unbedingt zu beachten ist.

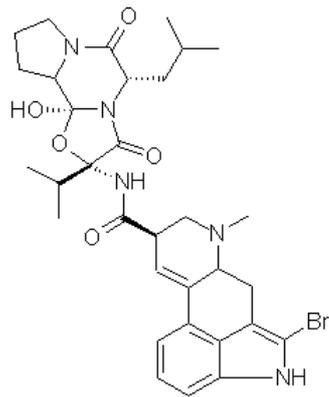
- Dopaminrezeptoragonisten

- **Lysergsäurederivate**

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

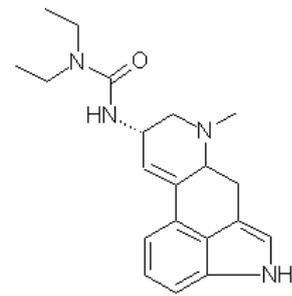
- Typische dopaminerge Nebenwirkungen
- Fibrosen, insbesondere Lungenfibrosen
- Schlafattacken (Keine aktive Teilnahme am Straßenverkehr!)

Bromocriptin (Bromocrel[®])



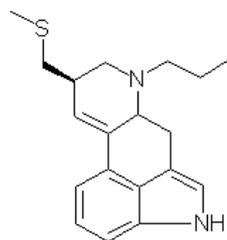
D₁/D₂-Agonist

Lisurid (Dopergin[®])



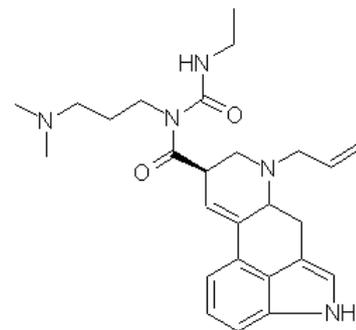
D₂-Agonist, 5HT₃-Antagonist

Pergolid (Parkotil[®])



D₁/D₂-Agonist

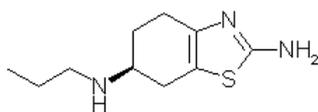
Cabergolin (Cabaseril[®])



HWZ ~ 60h (vorteilhaft!)

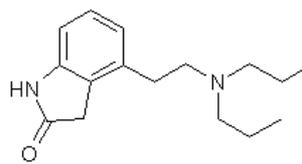
• **Nicht-Lysergsäure-Derivate**

Pramipexol (Sifrol[®])



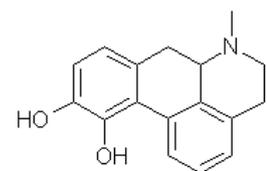
D₂/D₃-Agonist

Ropinirol (Requip[®])



D₂/D₃-Agonist

Apomorphin (s.c./i.m.)



D₁/D₂-Agonist

• *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

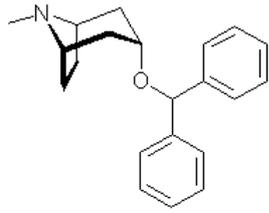
- Typische dopaminerge Nebenwirkungen
- Apomorphin erfordert eine antiemetische Komedikation, in der Regel Domperidon, da es nicht ZNS-gängig ist und keinen Einfluß auf zentrale Dopaminrezeptoren hat.

• **Hemmung der cholinergen Neurotransmission**

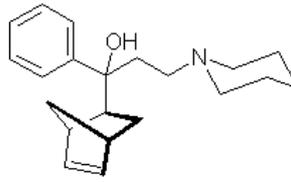
- ZNS-gängige Antagonisten an muscarinischen Acetylcholinrezeptoren

- Die besonders zur Therapie des Tremor eingesetzten zentralen Antagonisten an muscarinischen Acetylcholinrezeptoren haben die typischen Nebenwirkungen von Parasympatholytika.

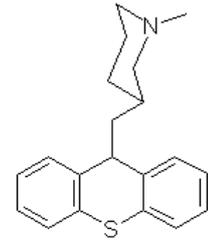
Benzatropin (Cogentin®)



Biperiden (Akineton®)



Metixen (Tremarit®)

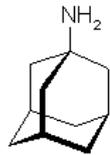


- **Hemmung der glutamatergen Neurotransmission**

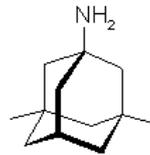
- NMDA-Rezeptorantagonisten

- Die Wirkung der NMDA-Rezeptorantagonisten konnte bislang in vivo nicht nachgewiesen werden. Man vermutet, dass sie ähnlich einem Flaschenkorken den glutamatergen Ionenkanal verstopfen.
- Für Budipin wurde ein Stufenplanverfahren wegen seiner Cardiotoxizität eingeleitet.

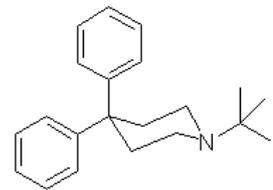
Amantadin (Adekin®)



Memantin (Axura®)



Budipin (Parkinsan®)

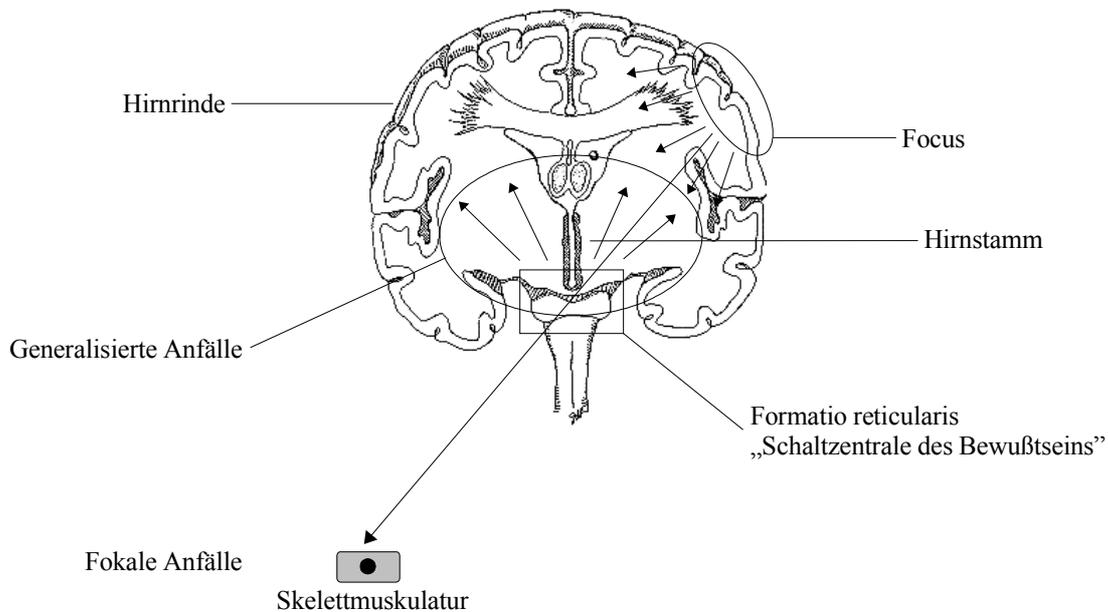


- **Nicht medikamentöse Therapie**

- Alle nicht medikamentösen Therapieansätze sind bislang nur experimentell in der Klinik und kein Ersatz für eine Pharmakotherapie.
 - Tiefenhirnstimulation über implantierte Elektroden.
 - Gentherapie mit dem Ziel die Neuronenproliferation zu fördern.
 - Transplantation fötaler Stammzellen.

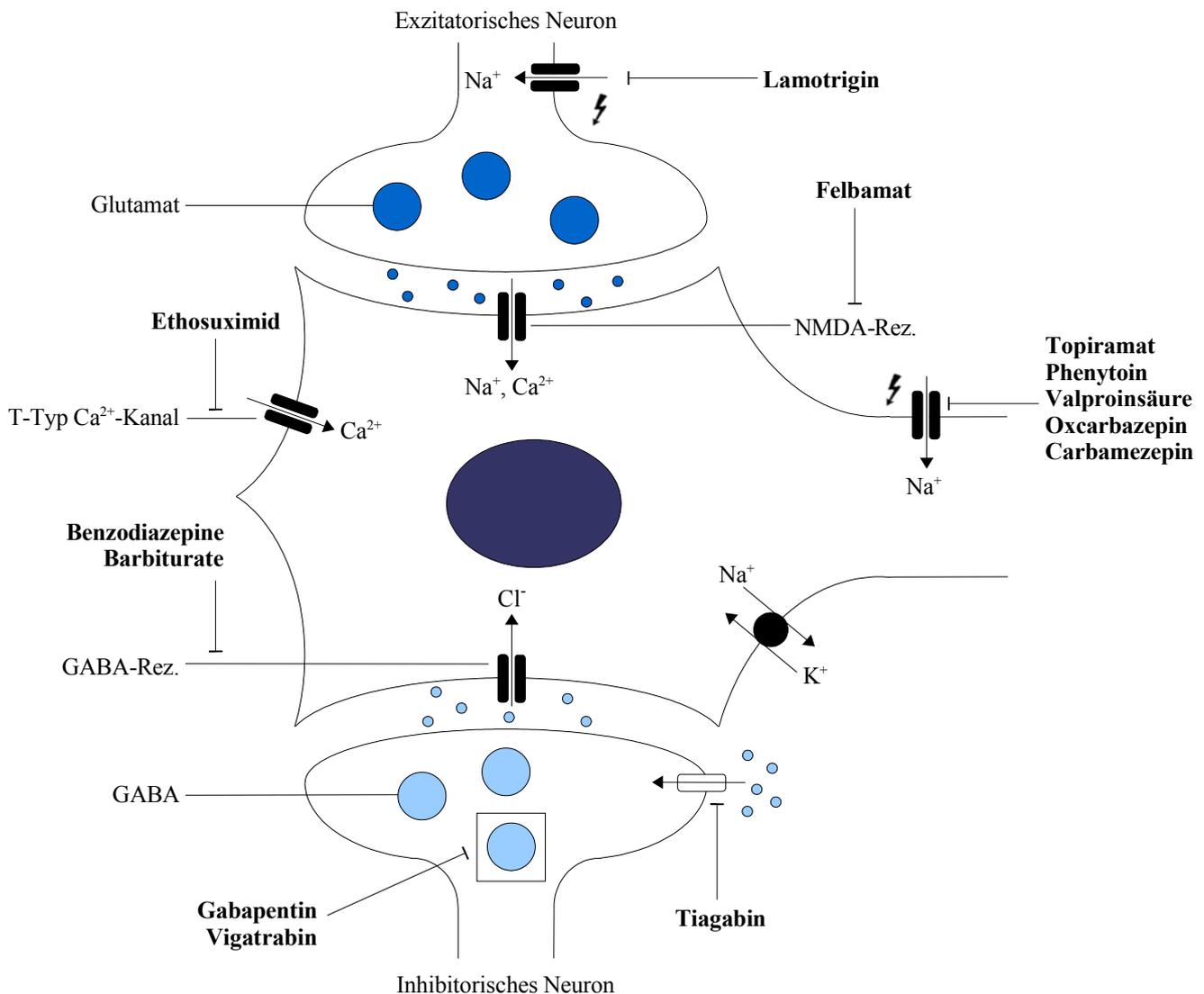
Epilepsie

- Der Begriff Epilepsie, der sich aus dem Griechischen ableitet und soviel wie „Ergriffenwerden“ bedeutet, beschreibt die Symptome, die die Folge einer massiven, elektrischen Entladung von Nervenzellen im Gehirn sind. Hierbei kommt es zu spontanen, synchronen und zeitlich stark begrenzten Entladungen und die Lokalisation im Gehirn entscheidet über die Symptomatik.
- Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Unterscheidung von epileptischen Gelegenheitsanfällen und einer Epilepsie. Während ein epileptischer Gelegenheitsanfall, den durchschnittlich jeder Mensch einmal in seinem Leben erleidet, eine klare Pathogenese besitzt, spricht man erst ab zwei epileptischen Anfällen unklarer Pathogenese von einer Epilepsie.
- Das Risiko an Epilepsie zu erkranken ist im Kindesalter und ab dem 60. Lebensjahr erhöht. Hierbei gibt es keine direkte Vererbung, sondern lediglich eine genetische Prädisposition, die eine erhöhte Anfallsneigung bei Auftreten weiterer Faktoren verursacht. Eine Epilepsie darf nicht als Form geistiger Behinderung aufgefasst werden, wenn auch beide Krankheitsbilder parallel auftreten können.



- Je nachdem, ob nur einzelne Areale oder aber das gesamte Gehirn betroffen sind, unterscheidet man sogenannte *fokale* und *generalisierte* Anfälle. Die generalisierten Anfälle werden weiterhin in *primär* und *sekundär generalisierte* Anfälle unterteilt. Bei primär generalisierten Anfällen ist das gesamte Gehirn von vorneherein betroffen, bei sekundär generalisierten besteht zunächst ein Focus, der sich auf das gesamte Gehirn ausweitet.
- Einzelne epileptische Anfälle stellen in der Regel keine Lebensgefahr dar. Treten jedoch mehrere epileptische Anfälle ununterbrochen innerhalb von 30 Minuten auf spricht man vom *Status epilepticus*. Der Status epilepticus muß unbedingt durch intravenöse oder rektale Gabe von Benzodiazepinen beseitigt werden, da eine Hypoxie des Gehirns mit schwerwiegenden Komplikationen droht.

- *Pathogenese epileptischer Anfälle und pharmakologische Angriffspunkte*



- Während die exzitatorischen Neuronen einen Kationeneinstrom verursachen und damit zu einer Depolarisation der Membran führen, sorgen die inhibitorischen Neuronen durch einen Anioneneinstrom für das genaue Gegenteil, eine Membranhypolarisation.

- Mögliche Ursachen für einen epileptischen Anfall sind entweder ein Ungleichgewicht der beteiligten Neurotransmitter oder aber der beteiligten Elektrolyte.

- *Transmitterungleichgewicht*

- Mangel an inhibitorischen Neuronen
- GABA-Mangel
- Glutamat-Überschuß

- *Elektrolytungleichgewicht*

- Defekt der Na⁺/K⁺-ATPasen
- Defekt der spannungsabhängigen Natriumkanäle. (Schwellenpotential zu negativ!)

- *Diagnostik*

- Beschreibung des Anfallverlaufes durch Angehörige.
- EEG bei Provokation mäßiger Anfälle unter ärztlicher Aufsicht (Schlafentzug, Lichtblitze).
- Strukturelle Hirnveränderungen durch CT oder MRT.

- *Therapie*

- Ein chirurgischer Eingriff ist nur selten möglich, da das erkrankte Gewebe nur schwer zu lokalisieren ist.
- Ein ausschleichender Therapieabbruch kann nach 3 Jahren Anfallsfreiheit gewagt werden.
- Antiepileptika werden trotz ihrer hohen Teratogenität auch in der Schwangerschaft gegeben, da das Risiko eines epileptischen Anfalls während der Schwangerschaft noch schwerwiegender zu bewerten ist. Wenn möglich sollte man zeitgerecht eine Monotherapie mit Retardformulierungen anstreben.

- *Therapieprinzipien*

- **Stabilisierung des Ruhemembranpotentials**

- Hemmstoffe des spannungsabhängigen Natriumkanals
 - Carbamazepin
 - Oxcarbamazepin Abgeleitet von Carbamazepin kann Oxcarbamazepin nicht zum Epoxid metabolisiert werden, das für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen verantwortlich gemacht wird.
 - Valproinsäure Hohe Teratogenität → *Spina bifida*
 - Phenytoin Hirsutismus (Übermäßiger Haarwuchs)

- Hemmstoffe des T-Typ Calciumkanals (T: tiny, transient; vgl. L: large, longlasting)

- Ethosuximid

- **Dämpfung exzitatorischer Effekte**

- Hemmstoffe des spannungsabhängigen Natriumkanals

- Lamotrigin Anwendung auch bei bipolaren, d.h. manisch-depressiven Depressionen.

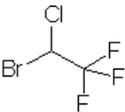
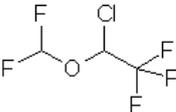
- Hemmstoffe des NMDA-Rezeptors

- Felbamat Exositebindung verursacht Konformationsveränderung, die die Glutamatbindung erschwert.

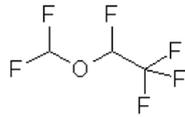
- Die fortschreitende Ausschaltung des zentralen Nervensystems durch die Gabe von Narkotika wird in vier verschiedene Narkosestadien unterteilt:
 - Analgesie
 - Motorische und vegetative Exzitation.
 - Toleranz, d.h. Bewußtlosigkeit und Muskelrelaxation, die eine Beatmung erforderlich macht.
 - Paralyse verbunden mit der lebensbedrohlichen Gefahr eines Kreislaufversagens.
- Die einzelnen Stadien sind in ihrer Ausprägung und ihre Zeitdauer individuell sehr verschieden und abgesehen von Exzitation und Paralyse im Allgemeinen gut verträglich. Eine Kontrolle der Dosierung des Narkotikums, beispielsweise Diethylether, erfolgt in der Regel anhand von Herzfrequenz, Blutdruck und Pupillenreflexen.
- Die Kombinationsnarkose, die heutzutage die übliche Form einer Narkose darstellt, versucht die einzeln gewünschten Effekte durch separate Gabe unterschiedlicher Pharmaka zu erzielen um die Hochdosierung, wie sie im Rahmen einer Mononarkose benötigt wird, zu umgehen.
 - Muskelrelaxation *Suxamethonium, curarinartige Substanzen*
 - Bewußtlosigkeit *Ether, Inhalationsnarkotika*
 - Antinozizeption *Fentanyl*
 - Vegetative Stabilisierung *Atropin, Noradrenalin*

• Inhalationsnarkotika

- Gasnarkotika
 - Gasnarkotika, wie Stickoxydul (N₂O, Lachgas), werden aufgrund der problematischen Handhabung seltener eingesetzt.
- Dampfnarkotika
 - Dampfnarkotika sind gut steuerbare und damit sichere Inhalationsnarkotika. Es handelt sich in der Regel um nicht brennbare Flüssigkeiten mit einem Siedepunkt unterhalb von 50°C, die eine Analgesie, nicht aber eine Narkose hervorrufen. Bei Verwendung eines Verdampfers können sie zur Kombinationsnarkose beispielsweise mit Stickoxydul genutzt werden.

<p>Halothan</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe, kurzzeitige Exzitation. • Halothan kann infolge seiner negativ inotropen, negativ chronotropen und vasodilatativen Wirkung zu lebensgefährlichen Kreislaufdepressionen führen. Auch Herzrhythmusstörungen können infolge einer gesteigerten Empfindlichkeit des Myokards gegenüber Catecholaminen auftreten. • 20% der verabreichten Dosis wird in hepatotoxische Metabolite umgewandelt.
<p>Isofluran (Forene®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Mittel der ersten Wahl. • Isofluran weist gegenüber Halothan ein noch geringeres Exzitationsstadium auf. • Auch die kreislaufdepressiven Eigenschaften sind schwächer ausgeprägt und weniger als 1% der verabreichten Dosis wird in hepatotoxische Metabolite umgewandelt. • Wenn auch das racemische Gemisch zum Einsatz kommt, konnte für beide Enantiomere eine unterschiedliche Aktivität nachgewiesen werden. Dies ist ein deutlicher Hinweis auf Rezeptorinteraktionen, möglicherweise mit GABA- oder nicotinischen Acetylcholinrezeptoren.

Desfluran (Suprane®)

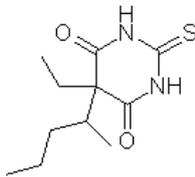


- Desfluran, das noch schneller als Halothan und Isofluran anflutet, ist in seiner Steuerbarkeit dem Stickoxydul vergleichbar.
- Auch die Metabolisierung wurde gegenüber Isofluran noch einmal verbessert, sodass nunmehr weniger als 0,2% der verabreichten Dosis in hepatotoxische Metabolite umgewandelt wird.

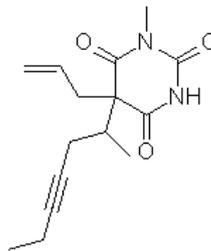
• Injektionsnarkotika

- Injektionsnarkotika, die auch als i.v.-Narkotika oder i.v.-Kurz-narkotika bezeichnet werden, wurden in erster Linie für eine bessere Steuerbarkeit entwickelt.

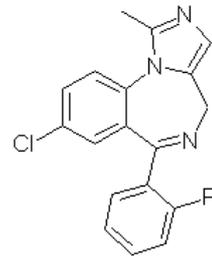
Thiopental (Trapanal®)



Methohexital (Brevimytal®)

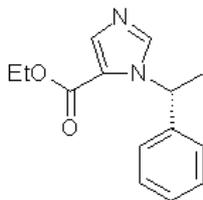


Midazolam (Dormicum®)

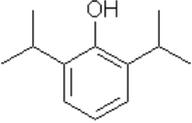
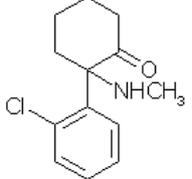


- Die ursprünglich eingesetzten Barbiturate *Thiopental* und *Methohexital*, sowie das neben weiteren Substanzen heutzutage genutzte Benzodiazepin *Midazolam* weisen bereits auf einen Wirkmechanismus hin. Sie führen durch allosterische Wirkverstärkung am GABA_A-Rezeptor, der zwei Bindungsstellen aufweist, zu einer Hyperpolarisation des Membranpotentials und damit zu einer verstärkten Dämpfung. Ein weiterer Mechanismus, der durch *Ketamin* realisiert wird, ist die Hemmung des NMDA-Rezeptors, der nur eine Bindungsstelle aufweist. Durch eine Blockade der Ionenpore wird der Einstrom von Natrium- und Calciumionen und damit die Depolarisation der Zellmembran verhindert, was ebenfalls in einer zentralen Dämpfung resultiert.
- Die Barbiturate werden aufgrund ihres Mißbrauchpotentials nicht mehr genutzt. Bei Gabe des ebenfalls schnell anflutenden, gut steuerbaren und Bewußtlosigkeit hervorrufenden Midazolams muß die mögliche Atemdepression beachtet werden; insbesondere bei Ende der Intubation und Kombination mit Opioiden wie Fentanyl. Ein weiterer Vorteil des Midazolams ist die teilweise hervorgerufene Amnesie, die den Patienten die manchmal unangenehmen Nebenwirkungen der Anästhesie vergessen lassen.

Etomidat (Hypnomidate®)



- Etomidat wirkt nicht antinozizeptiv und nicht muskelrelaxierend. Man nutzt es in Kombinationsnarkosen um eine Bewußtlosigkeit herbeizuführen.
- Etomidat verteilt sich nach einmaliger Injektion rasch im Körper und flutet im Gehirn, das besonders stark durchblutet wird besonders schnell an. Fast ebenso schnell wird es jedoch im Körper umverteilt und der Patient gelangt wieder zu Bewußtsein. Eine weitere Applikation von Etomidat ist allerdings nicht möglich, da der Wirkstoff langsam ausgeschieden wird und es zu Kumulationseffekten kommen kann.
- Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ist die Hemmung der 11β-Hydroxylase, ein Schlüsselenzym der Cortisol- und Aldosteronsynthese. Ein Einsatz bei Morbus Cushing ist möglich.

<p>Propofol (Disoprivan®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Propofol ist das einzige i.v.-Kurz-narkotikum, das eine vollständige Narkose, d.h. eine Mononarkose, erlaubt. Man spricht in diesem Fall auch von einer TIVA, <i>totale intravenöse Anästhesie</i>. • Propofol unterliegt einem schnellen Metabolismus – Glucuronidierung, Sulfatierung, p-Hydroxylierung und Konjugation –, sodass innerhalb von 2 Stunden ein Großteil der verabreichten Dosis unwirksam ist. Die hieraus resultierende gute Steuerbarkeit des Propofols erlaubt eine intravenöse Infusion.
<p>Ketamin (Ketanest®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ketamin führt durch Hemmung des NMDA-Rezeptors vor allem zur Inaktivierung sogenannter Assoziationsbahnen, der Hirnrinde und des Thalamus opticus. Da das limbische System weniger betroffen ist, spricht man von einer <i>dissoziativen Anästhesie</i>, in der der Patient eher geistig abwesend als schlafen zu sein scheint. • Nach i.v.-Bolusinjektion kommt es innerhalb von 15 Minuten zur Bewusstlosigkeit, der für 30 Minuten ein Wachzustand ohne Wahrnehmung der Realität folgt, der mit Halluzinationen und Analgesie verbunden ist. • Ketamin erzeugt keine Muskelrelaxation und wird meist mit Midazolam kombiniert, um dem Patienten die unangenehme Erinnerung an die dissoziative Anästhesie zu nehmen. Um der ebenfalls ausgelösten Catecholaminfreisetzung und der damit verbundenen Kreislaufregung entgegenzuwirken, können zusätzlich α/β-Blocker gegeben werden. • Aufgrund dieser kreislaufregenden Wirkung ist der Einsatz von Ketamin bei Patienten mit Hypertonie oder Angina pectoris absolut kontraindiziert.

• Neuroleptanalgesie

- Die Neuroleptanalgesie beschreibt die gleichzeitige Gabe von bewußtseinsdämpfenden und analgetischen Arzneistoffen. Die Neuroleptanalgesie bietet den Vorteil, dass die Patienten erweckbar bleiben, was bei Operationen, die die Interaktivität des Patienten verlangen, insbesondere bei neurochirurgischen Eingriffen, benötigt wird.
- Man kombiniert meist ein Opioid mit einem Neuroleptikum oder Benzodiazepin, das im Falle der sogenannten *Neuroleptanästhesie* noch um ein Narkotikum erweitert werden kann. Die Neuroleptanästhesie wird besonders bei Patienten mit Herzkreislaufproblemen angewandt, da so eine zusätzliche Belastung des Kreislaufs durch die Geschehnisse während der Operation vermieden werden kann.

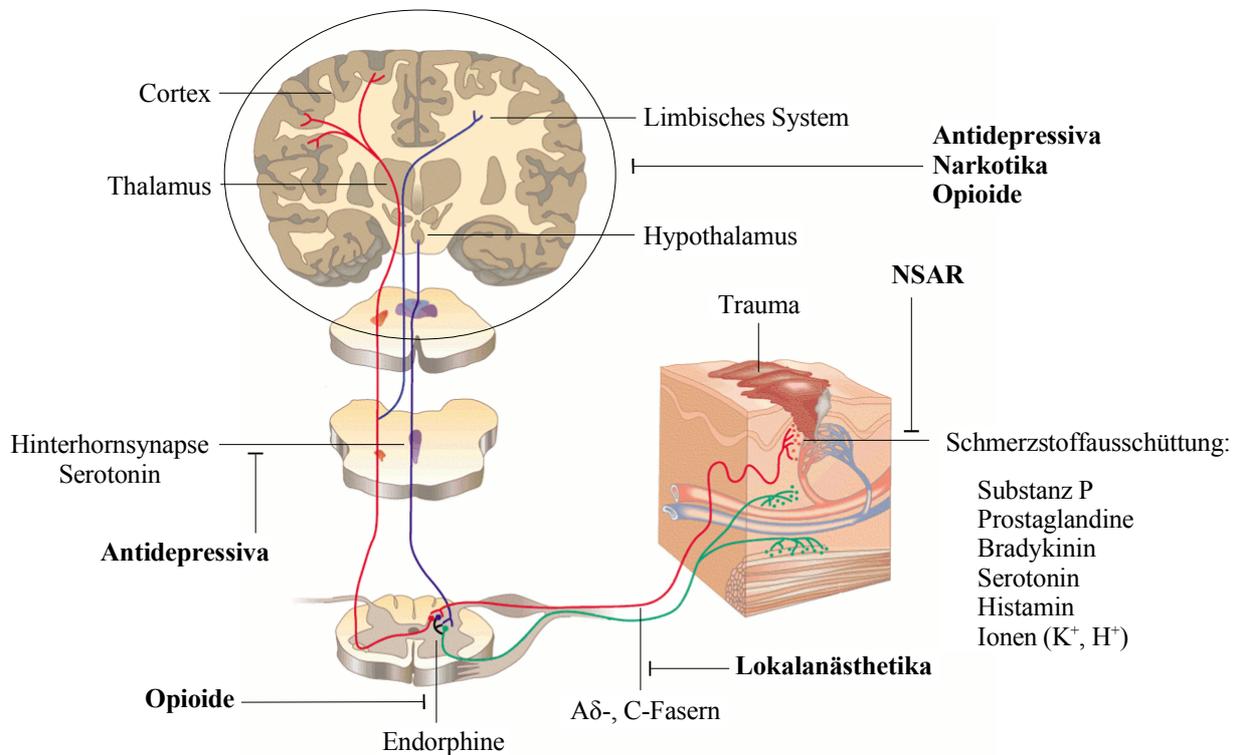
Fentanyl + Droperidol, Fentanyl + Midazolam

Analgetika

- Analgetika sind Pharmaka zur Schmerztherapie. Schmerz ist fast immer die Folge einer weiteren Erkrankung und die Therapie mit Analgetika ist somit eine rein symptomatische Therapie.
- Fast alle Organe können Schmerz empfinden, respektive zu Schmerzen führen. Eine bedeutende Ausnahme ist das Gehirn, das keinerlei Schmerzempfinden zeigt, beispielsweise bei intracranialen Blutungen.

- *Das nozizeptive System*

- Der schmerzverarbeitende Teil des Nervensystems wird auch als nozizeptives System bezeichnet. Es weist im Vergleich mit dem Rest des Nervensystems einige Besonderheiten auf, die im Folgenden aufgezeigt werden sollen.



- *Entstehung eines Schmerzes und die physiologischen Besonderheiten des nozizeptiven Systems*

- Kommt es infolge eines Traumas oder anderer Noxen zu einer Schädigung von Gewebe, so werden sogenannte Schmerzstoffe ausgeschüttet.
- Sie erreichen über Diffusion die peripheren Nervenendigungen des nozizeptiven Systems und lösen entweder selbst ein Aktionspotential aus oder steigern im Fall der Prostaglandine die Empfindlichkeit der Nervenendigungen für die Auslösung eines Aktionspotentials. Da die Nervenendigungen eine breite Palette an Schmerzstoffen akzeptieren spricht man auch von Nozizeptoren.
- Über Aδ-Fasern, die in Haut und Schleimhäuten vorkommen und die aufgrund ihrer Myelinscheiden ein schnelle Reizleitung ermöglichen, werden kurze Signale, die meist für Reflexe verantwortlich sind, an das zentrale Nervensystem übermittelt. Sogenannte C-Fasern, die zusätzlich in Organen vorkommen und keine Myelinscheiden besitzen, übertragen die aufgenommenen Reize wesentlich langsamer und sorgen in der Regel für die physiologische Reaktion auf die Noxe.
- Im Rückenmark erfolgt die erste Umschaltung des Schmerzreizes, die in diesem Fall spezifisch durch Substanz P über den synaptischen Spalt getragen wird. Angekommen im Thalamus werden die eingehenden Reize in verschiedene Gehirnareale verteilt. So findet in der Großhirnrinde die Lokalisation und Quantifizierung des Schmerzes statt, während das Limbische System die emotionale Antwort, also das eigentliche Schmerzempfinden auslöst. Der Hypothalamus sorgt schließlich für die vegetative, sympathikusvermittelte Antwort.

- Eine weitere Besonderheit ist das *antinozizeptive System*, das den direkten Gegenspieler der Schmerzmeldung an das zentrale Nervensystem darstellt. Es vermag die über C-Fasern weitergegebenen Reize am ersten Umschaltunkt, also an Interneuronen im Rückenmark zu stoppen, indem es präsynaptisch die Ausschüttung von Substanz P und postsynaptisch deren Wirkung hemmt. Diese durch sogenannte Endorphine vermittelte kurzfristige Unterdrückung des Schmerzempfindens ist allerdings individuell sehr verschieden.

- *Therapieprinzipien*

- **Lokalanästhetika**

- Lokalanästhetika verhindern durch Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle sowohl die Entstehung, als auch die periphere und zentrale Weiterleitung der Aktionspotentiale.

- **Opioide**

- Opioide sind in ihrer Wirkung Analoga der körpereigenen Endorphine und fördern die Wirkung des antinozizeptiven Systems. Sie beeinflussen ferner die Weiterverarbeitung der einlaufenden Aktionspotentiale im zentralen Nervensystem. Auch Narkotika und Antidepressiva, die auch als Koanalgetika bezeichnet werden, haben einen Einfluss auf das nozizeptive respektive antinozizeptive Nervensystem.
- Opioide entfalten ihre Wirkung an sogenannten Opioidrezeptoren, bei denen man drei Subtypen ($\delta/\kappa/\mu$) unterscheidet, für die jedoch bislang kein einheitliches Verteilungsschema gefunden werden konnte. Die körpereigenen Liganden hingegen, die Endorphine, die ebenfalls unterschiedliche Strukturen aufweisen, werden gezielt an einzelnen Synapsen ausgeschüttet und verfügen daher über eine hohe Spezifität. Alle bislang bekannten Opioidrezeptoren sind GPCR, die Ionenkanäle als Effektorproteine besitzen. So kommt es durch die Öffnung von Kaliumkanälen und das Schließen von Calciumkanälen zu einer Hyperpolarisation der nozizeptiven Zellmembranen, was die Weiterleitung von Nervenimpulsen erschwert.

- *Wirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- **Zentrale Wirkungen und Nebenwirkungen**

- analgetisch
- sedativ, hypnotisch
- tranquillisierend
- euphorisierend, dysphorisierend
(Nur bei schnellem Anfluten wirken Opioide je nach Stimmungslage euphorisierend oder dysphorisierend.)
- antitussiv
- atemdepressiv
(Eine möglicherweise lebensbedrohliche Atemdepression kommt bei Schmerzpatienten nicht zum Tragen, da hier die durch den Hypothalamus veranlasste, vegetative Hochregulation lediglich kompensiert wird.)
- emetisch, antiemetisch
(Da Opioide die Bluthirnschranke durch passive Diffusion überwinden, kommt es über die Area postrema zunächst zu einer emetischen Wirkung. Erst wenn ausreichende Mengen die Bluthirnschranke passiert haben wird das Brechzentrum gehemmt.)
- miotisch

Analgetika

BTM

Antitussiva

Intoxikationskontrolle

- Periphere Wirkungen und Nebenwirkungen

- Spastische Obstipation
(Diese Lähmung der propulsiven Darmperistaltik tritt bei 90% der Patienten auf und ist in vielen Fällen therapielimitierend. Eine Komedikation mit Laxantien wird häufig verschrieben und ermöglicht eine gewisse Höherdosierung. Die Lähmung der Darmmuskulatur ist im Fall der Opiode krampfhafter Natur und nicht wie bei Parasympatholytika durch einen zu geringen Muskeltonus zu erklären.)
- Erhöhte Schließmuskeltoni

Antidiarrhoika

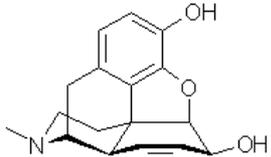
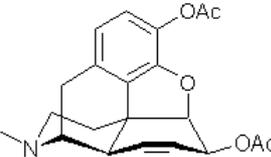
- Zentral-Periphere Wirkungen und Nebenwirkungen

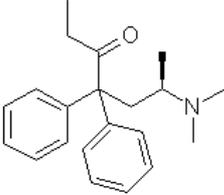
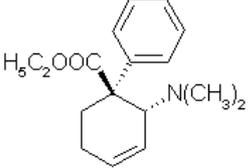
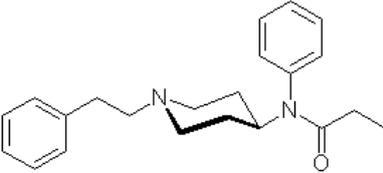
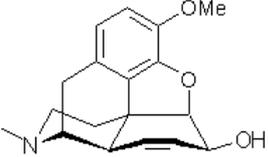
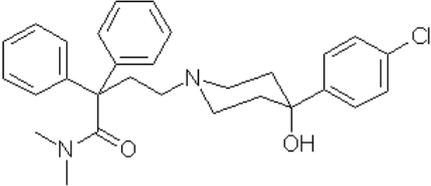
- Tachyphylaxie
(Die Ausbildung einer Toleranz gegenüber den Opioiden erfordert eine sukzessive Dosisanpassung, die bei chronischer Applikation bis auf das 50fache anwachsen kann. Auch ein ausschleichendes Absetzen ist obligat, da es sonst zu Entzugerscheinungen kommen kann. Die opioidinduzierte Obstipation und Miosis sind von einer Tachyphylaxie nicht betroffen.)

- *Kontraindikationen*

- Die Kontraindikationen der Opiode sind vielfältig und stehen in direktem Zusammenhang mit ihren Wirkungen, die ja nach Patient auch als Nebenwirkungen aufzufassen sind. In erster Linie sind die drohende Atemdepression und Störungen des Gastrointestinaltraktes zu nennen.

- *Klassifikation*

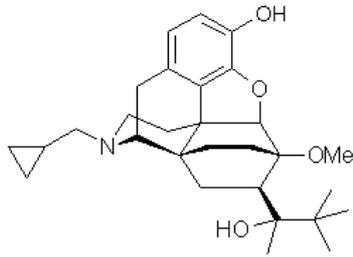
Vollagonisten	
<ul style="list-style-type: none"> • Vollagonisten unterscheiden sich untereinander in ihrer Affinität, üben aber bei ausreichender Dosierung immer einen maximalen Effekt aus. 	
Morphin (Morphin Merck®) 	<ul style="list-style-type: none"> • Starker Metabolismus: Glucuronidierung (C₃:C₆ = 5:1) C₃-Glucuronid: inaktiver Metabolit C₆-Glucuronid: stärker wirksam, da es durch eine spezielle Faltung lipophiler und damit ZNS-gängiger wird und eine höhere Affinität zu Opioidrezeptoren besitzt. • Applikation: per oral, nicht retardiert • Wirkungseintritt: 30min. • Wirkdauer: 3–4h
Heroin (Diacetylmorphin, Diamorphin) 	<ul style="list-style-type: none"> • Heroin, ein Prodrug des Morphins, wird aufgrund seiner wesentlich höheren Lipophilie besser resorbiert und gelangt schneller in ZNS. • Auch der first-pass-Effekt des Heroins ist durch die Acetylgruppen deutlich geringer. • Heroin besitzt aufgrund seines großen Abhängigkeitspotentials keine therapeutische Bedeutung.

<p>L-Methadon (L-Polamidon[®])</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • L-Methadon wird wegen seiner gegenüber Morphin deutlich längeren Wirkdauer von 1–1,5 Tagen und den wesentlich schwächeren Entzugssymptomen zur Substitutionstherapie bei Heroin- oder Morphinentzug verwendet. • Die Einnahme von Morphin oder Heroin außerhalb der Therapie birgt ein deutliches Risiko einer Atemdepression. • Um die euphorisierende Wirkung zu vermeiden ist eine perorale Gabe von L-Methadon obligat.
<p>Tilidin (Findol N[®])</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Tilidin, das morphinanaloge Wirkung besitzt, steht stellvertretend für eine Gruppe von Substanzen, die mit dem Ziel entwickelt wurden das Mißbrauchspotential zu minimieren. • In fixer Kombination mit Naloxon ist Tilidin ein starkes Analgetikum, das nicht unter die BtMVV fällt. Der Zusatz von Naloxon verhindert das schnelle Anfluten bei intravenöser Applikation. Wird das Arzneimittel hingegen ordnungsgemäß peroral eingenommen, so unterliegen beide Bestandteile einem starken Metabolismus. Naloxon wird hierbei zu unwirksamen Metaboliten, Tilidin hingegen zu seiner Wirkform dem Nortilidin umgesetzt.
<p>Fentanyl (Durogesic[®])</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Fentanyl ist das stärkste, bislang bekannte Opioid. • Parenteral als TTS oder in Kombination mit Droperidol zur Neuroleptanalgesie eingesetzt, entfaltet Fentanyl innerhalb von 2 Minuten seine Wirkung, die bereits nach 30 Minuten wieder abklingt.
<p>Codein(Codipront Mono[®])</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Codein wird in erster Linie als Antitussivum genutzt. • In Kombination mit NSAR wird es auch als Analgetikum eingesetzt, was zunächst die Biotransformation zum analgetisch wirksamen Morphin voraussetzt. • Codein unterliegt nicht dem BtMG. • In Kombination mit Alkohol kann Codein zu einer verstärkten Sedierung und spastischen Obstipationen führen.
<p>Loperamid (Imodium[®])</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Loperamid, das keiner Verschreibungspflicht unterliegt, wird als nicht ZNS-gängiges Opioid zur Behandlung akuter Durchfallerkrankungen genutzt. • Der Grund für die fehlende ZNS-Gängigkeit ist, dass Loperamid nach passieren der Bluthirnschranke direkt über p-Glykoprotein-Effluxpumpen wieder aus dem ZNS heraustransportiert wird. Eine Gabe bei Kindern unterhalb von 12 Jahren ist mit äußerster Vorsicht anzugehen, da das Effluxsystem zu diesem Zeitpunkt noch nicht vollständig ausgebildet sein kann.

Partialagonisten

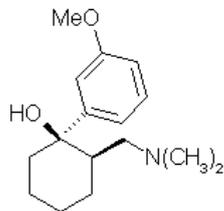
- Partialagonisten haben einen, je nach Substanz unterschiedlichen, in jedem Fall nicht maximalen Effekt.

Buprenorphin (Temgesic®)



- Buprenorphin ist ebenfalls ein Ergebnis der Versuche Opiode zu entwickeln, die ein weniger großes Abhängigkeitspotential besitzen.
- Der Einsatz von Partialagonisten ist jedoch generell in Frage zu stellen, da sich dieselben Effekte auch durch niedrigere Dosierung von Vollagonisten erzielen lassen.
- Ein spezifisches Problem des Buprenorphins ist seine extrem hohe Affinität zu Opioidrezeptoren, die einen Antagonismus im Falle von Intoxikationen unmöglich machen.
- Buprenorphin muss deutlich geringer als Morphin, etwas höher als Fentanyl dosiert werden und wirkt etwa 6–8h.

Tramadol (Tramal®)

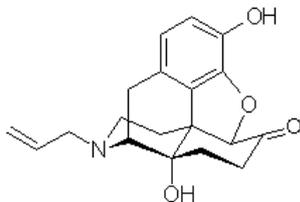


- Tramadol weist im Vergleich mit anderen Opioiden eine deutlich geringere intrinsische Aktivität auf.
- Auch Tramadol unterliegt nicht dem BtMG und ist daher das meistverkaufte Opioid in Deutschland.

Antagonisten

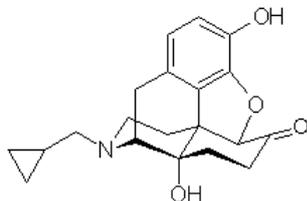
- Antagonisten haben keine intrinsische Aktivität und blockieren den Rezeptor. Sie dienen als Antidot bei Intoxikationen mit Voll- respektive Partialagonisten.

Naloxon (Naloxon Curamed®)



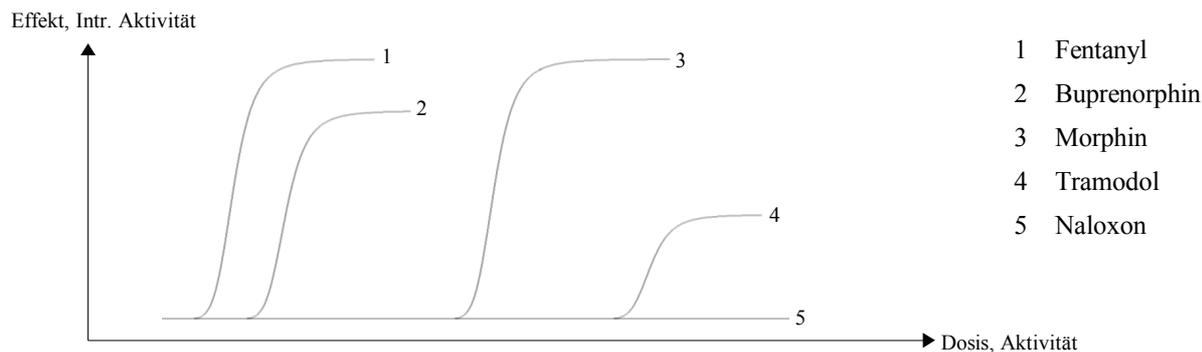
- Da die Allylsubstitution des Naloxons sehr anfällig gegenüber metabolisierenden Enzymen ist, muß Naloxon in jedem Fall parenteral verabreicht werden.
- Die Wirkdauer des Naloxons liegt zwischen 30 und 45 Minuten, weshalb im Falle einer Intoxikation mit längerwirksamen Opioiden eine Mehrfachgabe notwendig ist.

Naltrexon (Nemexin®)



- Naltrexon, das sowohl peroral, als auch parenteral verabreicht werden kann weist im Gegensatz zu Naloxon eine Wirkdauer von 1–2 Tagen auf.
- Man nutzt Naltrexon insbesondere zur Rückfallprophylaxe bei ehemals Heroin- oder Morphinabhängigen, die so einer Versuchung vorbeugen können.

- *Dosis-Wirkungskurven ausgewählter Opiode im Vergleich*

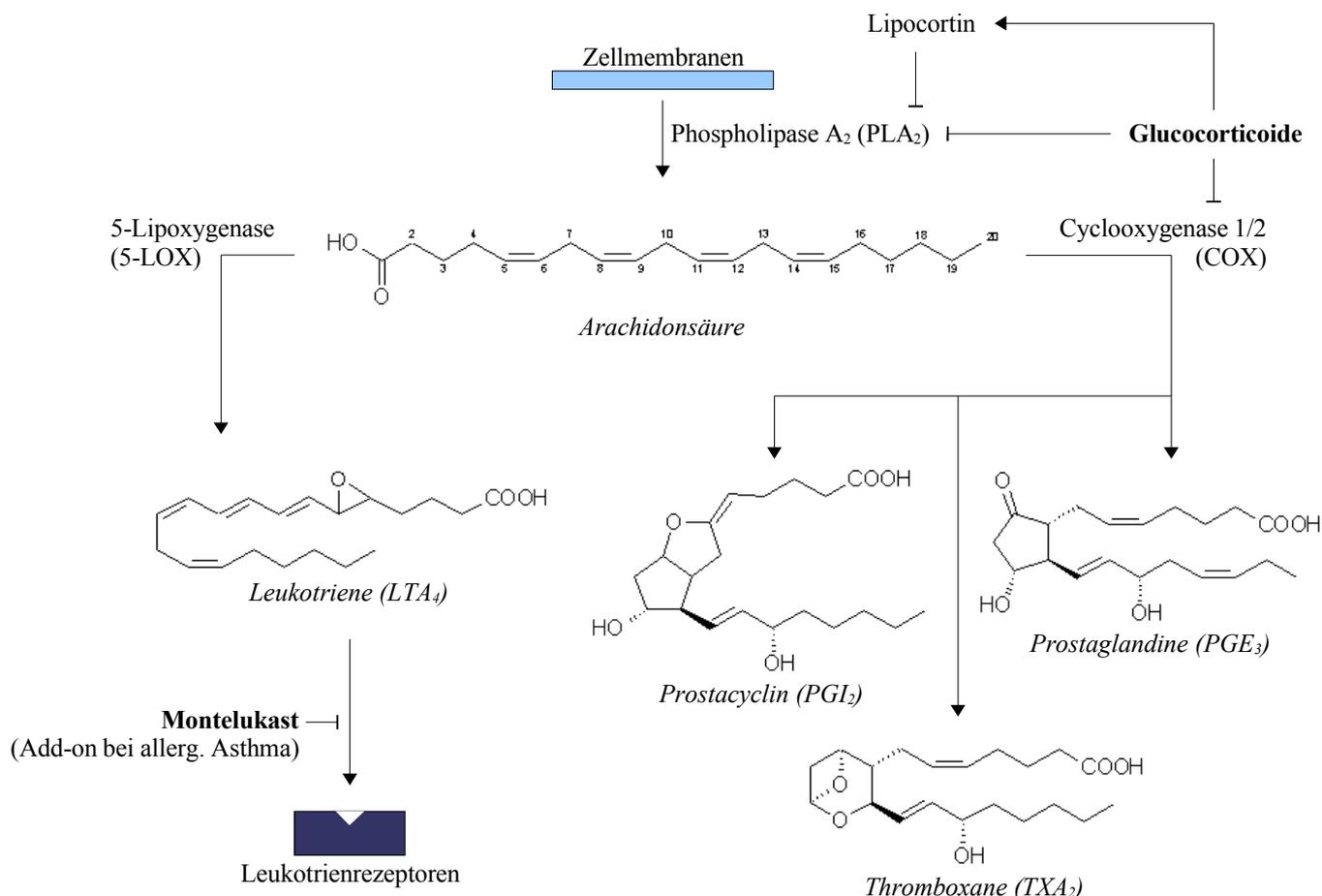


- **Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese**

- Hemmstoffe der Prostaglandinsynthese senken die Menge an frei verfügbaren Prostaglandinen und verhindern die Entstehung von Aktionspotentialen, indem sie eine Steigerung der Empfindlichkeit der Nozizeptoren unterbinden. Die Wirkung erfolgt über eine nicht-selektive, bei neueren Verbindungen auch selektive, Hemmung der am Eicosanoid-Stoffwechsel beteiligten Cyclooxygenasen.

- *Eicosanoid-Stoffwechsel*

- Eicosanoide sind eine sehr heterogene Gruppe von Gewebshormonen, die eine hohe Reaktivität und damit Instabilität aufweisen und daher nur von kurzer Wirkdauer sind und die ihre Wirkung über spezielle GPCR entfalten.



- Übersicht über die Lokalisation und Funktion der Eicosanoide

	Lokalisation	Synthese	Funktion
Prostaglandine	Körpergewebe	COX2	Sensibilisierung von Nozizeptoren (Dolor)
	Kapillarstrombett	COX2	Vasodilatation (Calor, Rubor, Tumor)
	Hypothalamus	COX2	Temperatursollwert ↑ (Fieber)
	Nierengefäße	COX1, COX2	Nierendurchblutung ↑
	Magenzellen	COX1	Schleimproduktion ↑ HCl-Produktion ↓
	Uterus	COX2	Muskeltonus ↑
PGI ₂	Gefäßendothel	COX2	Vasodilatation Thrombocytenaggregation ↓
TXA ₂	Thrombocyten	COX1	Vasokonstriktion Thrombocytenaggregation ↑
Leukotriene	Leukocyten, Mastzellen	5-LOX	Vasodilatation Bronchokonstriktion Leukocytenwanderung Allergische Reaktionen

- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)**

- Unter der Gruppe der NSAR werden Verbindungen zusammengefasst, die wie die Glucocorticoide die Cyclooxygenasen beeinflussen. Während die Glucocorticoide die Genexpression der Cyclooxygenasen unterdrücken, hemmen NSAR die Cyclooxygenasen selbst.

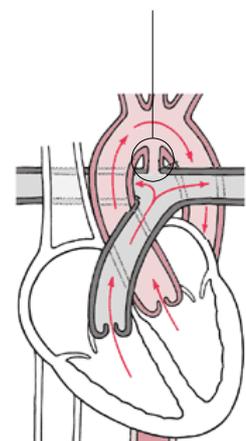
- Indikationen der NSAR*

- Kopf-, Zahn- und Regelschmerzen
- Entzündungen
- Fieber

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der NSAR*

- Bei chronischer Applikation kann es zu einer renalen Minderdurchblutung kommen.
- Schädigung der Magenschleimhaut
- Wehenhemmung
- Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus botalli, der beim Ungeborenen eine Rechtsherzschädigung infolge des pulmonalen Rückstaus verhindert.
- Pseudoallergische Reaktionen, da die Arachidonsäure vermehrt in Leukotriene umgewandelt wird.
- Analgetikainduzierter Kopfschmerz, eine Form der Abhängigkeit. (Applikation max. 3 Tage am Stück und nicht mehr als 10 Tage im Monat.)

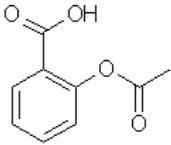
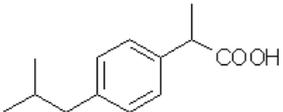
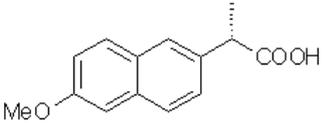
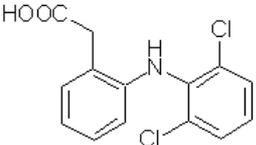
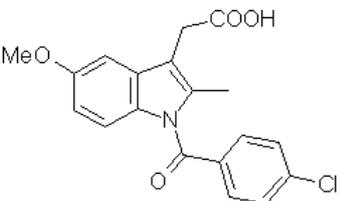
Ductus arteriosus botalli

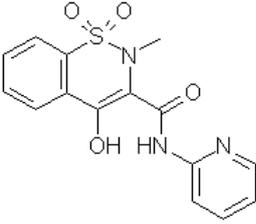
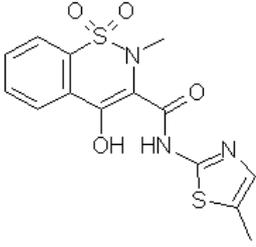
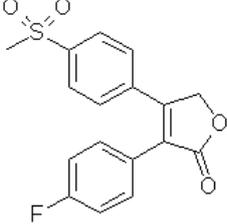
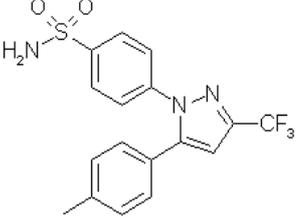


- *Kontraindikationen der NSAR*

- Bestehende Nierenschädigung
- Bestehendes Ulcus-Leiden
- Schwangerschaft, 3. Trimenon
- Allergiker
- Asthmatiker

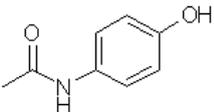
- *Arzneistoffe*

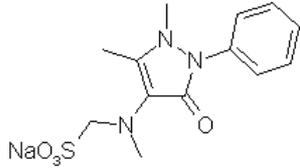
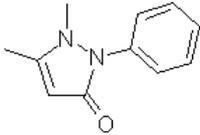
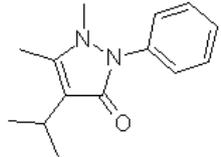
<p>Acetylsalicylsäure (Aspirin®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • ASS zeigt einen schnellen Wirkungseintritt, da es bereits im Magen löslich ist. • Wirkdauer: 2–4h • Dosierung: Erwachsene 3 x tgl. 500–1000mg; Kinder 3 x tgl. 500mg (Cave: Kinder unter 16 Jahre können bei einer gleichzeitigen viralen Infektion ein Reye-Syndrom entwickeln.) • Die durch ASS hervorgerufene irreversible Hemmung der COX ermöglicht den Einsatz zur Prophylaxe von Herz- und Hirninfarkten (100mg/d, 300mg/2d).
<p>Ibuprofen (Aktren®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Ibuprofen wirkt stärker analgetisch als ASS und hat zudem eine gute antiphlogistische Wirkung. • Ibuprofen wird vor allem zur Therapie von Regelschmerzen genutzt und stellt in diesem Zusammenhang eine kausale Therapie dar. • Wirkdauer: 4–6h • Dosierung: Erwachsene 3 x tgl. 200–400mg bei akuten Schmerzen oder > 400mg zur Dauertherapie; Kinder 3 x tgl. 200mg
<p>Naproxen (Aleve®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Naproxen, das in seiner Wirkung dem Ibuprofen vergleichbar ist, wird wegen seiner längeren Wirkdauer von 8–12h zur Therapie langanhaltender Schmerzen eingesetzt. • Naproxen soll in Form seines Natriumsalzes eine bessere Kinetik aufweisen.
<p>Diclofenac (Voltaren®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac wird in erster Linie zur chronischen Therapie rheumatoider Erkrankungen genutzt und wirkt hierbei ebenfalls analog Ibuprofen. • Diclofenac zeigt in der Regel seltener unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die aber, wenn sie auftreten (10% der Patienten), stärker sind als bei Ibuprofen oder Naproxen. • Wirkdauer: 4–6h • Dosierung: 3 x tgl. 50mg; Akuttherapie 3 x tgl. 12,5–25mg
<p>Indometacin (Amuno®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Indometacin wird wie Diclofenac zur Therapie rheumatoider Erkrankungen genutzt. • Es zeigt jedoch wesentlich häufiger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (40% der Patienten), von denen neben Schwindel und Müdigkeit vor allem eine mögliche Knochenmarksdepression zu nennen sind.

Oxicame		
<p>Piroxicam (Felden®)</p> 	<p>Meloxicam (Mobec®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Die Oxicame sind nur von sehr geringer therapeutischer Bedeutung, da sie in ihrer Wirkung dem Indometacin vergleichbar sind und eine Halbwertszeit von 70h aufweisen, was im Hinblick auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen als äußerst fraglich zu beurteilen ist.
Coxibe		
<p>Rofecoxib (Vioxx®)</p> 	<p>Celecoxib (Celebrex®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Mit den Coxiben, die vorallem zur Therapie rheumatoider Erkrankungen genutzt werden, ist es erstmals gelungen selektive Inhibitoren der COX2 zu entwickeln. Nach einem langsamen Wirkungseintritt, der durch die schlechte Wasserlöslichkeit zu erklären ist, wirken die Coxibe 8–10h. Trotz ihrer Selektivität kommt es immer noch zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die jedoch wesentlich seltener auftreten. Neben den bereits genannten Kontraindikationen der NSAR dürfen Coxibe nicht bei KHK angewandt werden, da sie durch die Hemmung der Prostacyclinsynthese atherosklerotische Gefäßverschlüsse und das Auftreten von Angina pectoris fördern.

• Weitere antipyretische Analgetika

- Hierunter fallen einige Wirkstoffe, deren Wirkmechanismen bislang nicht vollständig verstanden werden, die ebenfalls analgetische und antipyretische, jedoch keine antiphlogistische Wirkung zeigen.
- Die anfangs diskutierte Hemmung einer möglichen COX3 scheint unwahrscheinlich, möglicherweise handelt es sich um Reduktionsmittel die in die Eicosanoidsynthese eingreifen.

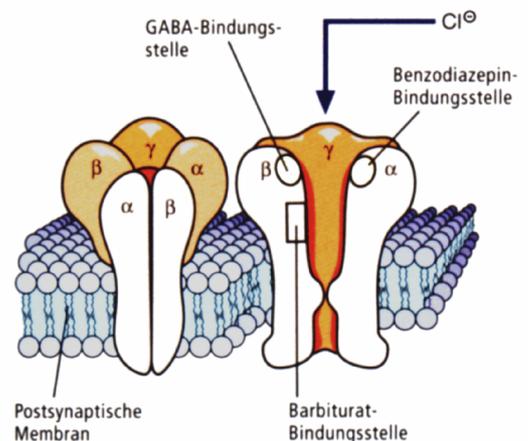
<p>Paracetamol (Benuron®)</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol wurde schnell als wirksamer Metabolit des Phenacetins erkannt, das wegen seiner Nephrotoxizität nicht in der Therapie angewandt wird. Im Rahmen seiner therapeutischen Dosierung von 3 x tgl. 500–1000mg ist Paracetamol gut verträglich und kann sowohl bei Kindern, als auch in der Schwangerschaft angewendet werden. Erst bei akuter Überdosierung kommt es durch CYP450 vermittelte Chinoniminbildung zur Reaktion mit Glutathion und, sobald dessen Vorrat erschöpft ist, zu Reaktionen mit Sulfhydrylgruppen anderer Leberenzyme. Wird kein Acetylcystein als Antidot gegeben kann es zu qualvollen Schmerzen kommen, die mit einem Leberkoma und möglicherweise tödlich enden können.
---	---

Pyrazolinonderivate		
Metamizol (Novalgine®)	Phenazon (Aequiton-P®)	Propyphenazon (Demex®)
		
<ul style="list-style-type: none"> • Metamizol wirkt analgetisch, antipyretisch und spasmolytisch und ist das im Vergleich mit den übrigen schwachen Analgetika am stärksten wirksame Analgetikum. • Man nutzt es insbesondere aufgrund seiner spasmolytischen Wirkung bei Koliken. • Neben einem möglichen Kreislaufkollaps ist vor allem eine drohende Agranulocytose als unerwünschte Arzneimittelwirkung zu nennen, die Grund dafür war, das Metamizol in vielen Ländern vom Markt genommen wurde. 	<ul style="list-style-type: none"> • Phenazon und Propyphenazon sind im Vergleich mit Metamizol etwas schwächer wirksam, zeigen jedoch seltener unerwünschte Arzneimittelwirkungen und unterliegen daher nicht der Verschreibungspflicht. • In Anbetracht des Spektrums an Nebenwirkungen bleibt die Anwendung bei Regelschmerzen allerdings fraglich, da mit Ibuprofen ein deutlich nebenwirkungsärmerer, gleichwertiger Wirkstoff zur Verfügung steht. 	

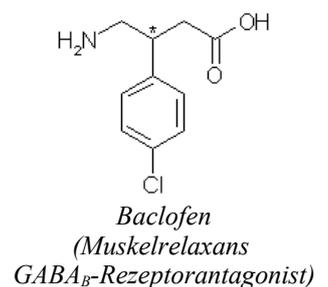
Benzodiazepine und Nonbenzodiazepine

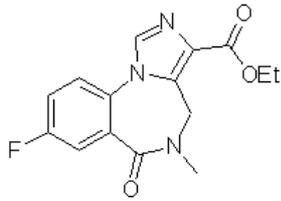
- Benzodiazepine, die eine zentral dämpfende Wirkung haben, entfalten diese an inhibitorischen Neuronen des limbischen Systems und der Formatio reticularis. Sie fördern über eine allosterische Modulation die Wirkung von GABA an GABA_A-Rezeptoren und sind infolgedessen:

- anxiolytisch
(Im Gegensatz zu Neuroleptika, die eine Angst ursächlich bekämpfen, führen Benzodiazepine zu einer Bewußtseinsverschiebung, die den Patienten die Angst nicht länger wahrnehmen läßt.)
- sedierend
(Aufgrund der anxiolytischen und gleichzeitig sedierenden Wirkung spricht man auch von einer psychovegetativen Entkopplung, d.h. dass ein Übergreifen psychischer Stimuli auf das vegetative Nervensystem verhindert wird.)
- hypnotisch
- myotonolytisch
- antikonvulsiv



- Während der GABA_A-Rezeptor ein ligandengesteuerter Ionenkanal ist, der durch Einstrom von Chloridionen zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran führt, gibt es auch GABA_B-Rezeptoren, die als GPCR an der Reizleitung im Rückenmark beteiligt sind. Durch die Bindung eines Benzodiazepins zwischen einer α - und einer γ -Untereinheit des aus insgesamt fünf Untereinheiten ($\alpha/\beta/\gamma$) bestehenden GABA_A-Rezeptors wird die Wirkung von GABA erhöht, d.h. nur wenn GABA überhaupt vorhanden ist kommt es öfter zu einer Öffnung des Ionenkanals.



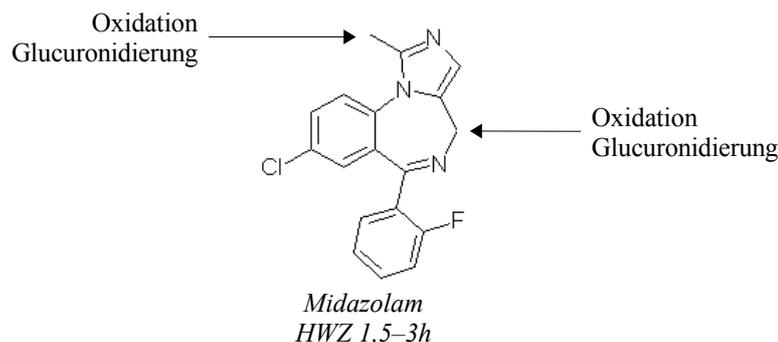
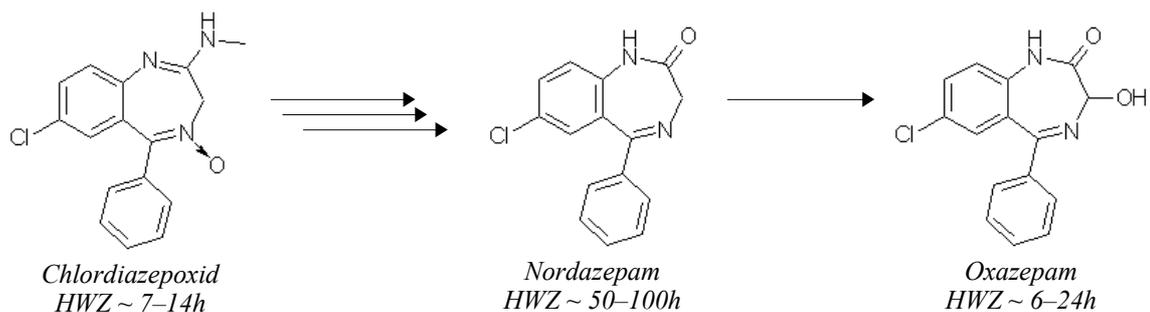
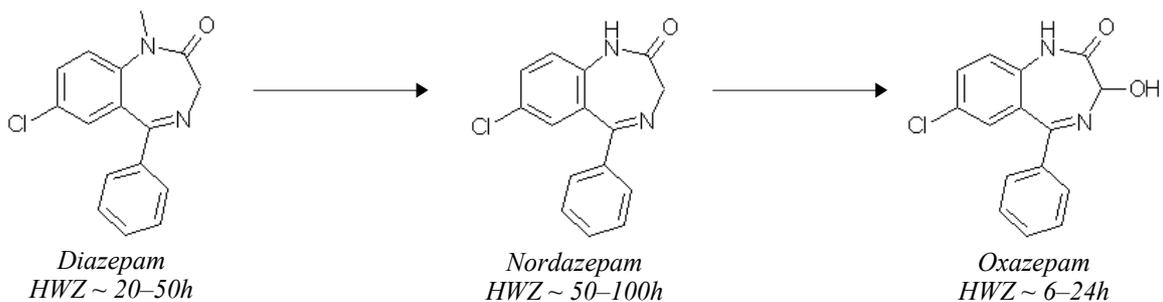


- Mit *Flumazenil* (Anexate®) wurde ein Antagonist gefunden, der die Benzodiazepinbindungsstelle kompetitiv besetzt. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass dadurch lediglich die GABA-fördernde Wirkung der Benzodiazepine, nicht aber die gabaerge Grundaktivität an GABA_A-Rezeptoren verringert wird. Man nutzt Flumazenil sowohl als Antidot bei Benzodiazepinintoxikationen, als auch zum postoperativen Erwecken. Hierbei ist zu beachten, dass Flumazenil mit 53 Minuten eine meist kürzere Halbwertszeit hat als die zur Narkose eingesetzten Benzodiazepine und dementsprechend eine Mehrfachgabe notwendig ist.

- Neben den Benzodiazepinen und Barbituraten, die agonistische Wirkung an GABA_A-Rezeptoren besitzen, und Flumazenil, das antagonistische Eigenschaften in Bezug auf die Benzodiazepine aufweist, sind auch inverse Agonisten bekannt. Die lediglich als pharmakologische Tools angewandten β-Carboline verringern nach Bindung an den GABA_A-Rezeptor die Wirkung von GABA.

- *Pharmakokinetik und Metabolismus einiger Benzodiazepine*

- Phase I liefert für klassische Benzodiazepine in der Regel aktive Metaboliten. Trizyklische Derivate wie das Midazolam oder Brotizolam werden hingegen inaktiviert.



- Phase II führt durch Glucuronidierung zu inaktiven Metaboliten, da diese aufgrund der verringerten Lipophilie nicht mehr ins ZNS permeieren können.

- *Klassifizierung der Benzodiazepine*

- **Nach pharmakokinetischen Parametern**

- Gruppe 1: Der Arzneistoff ist ein Prodrug mit langwirksamen, aktiven Metaboliten.

Chlordiazepoxid

- Gruppe 2: Der Arzneistoff ist aktiv und hat langwirksame, aktive Metaboliten.

Diazepam

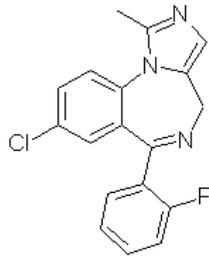
- Gruppe 3: Arzneistoffe, die nicht in Gruppe 1 oder Gruppe 2 einzuordnen sind.

Midazolam

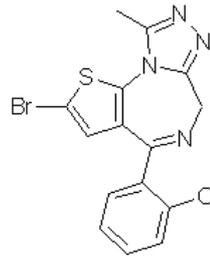
- **Nach klinischen Parametern**

- Kurzwirksame Benzodiazepine

Midazolam (Dormicum®)

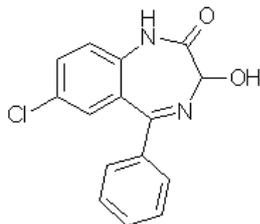


Brotizolam (Lendormin®)

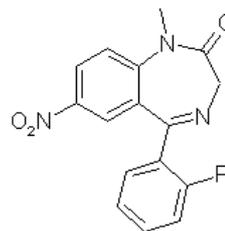


- Mittellangwirksame Benzodiazepine

Oxazepam (Adumbran®)

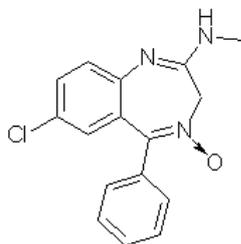


Flunitrazepam (Rohypnol®)

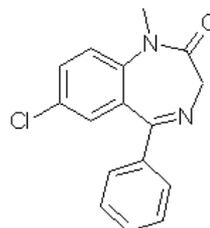


- Langwirksame Benzodiazepine

Chlordiazepoxid (Librium®)



Diazepam (Valium®)



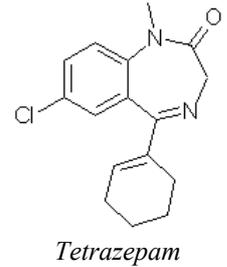
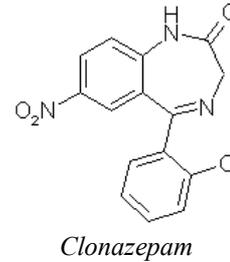
- *Anwendung der Benzodiazepine*

- **Schnell- und kurzwirksame Benzodiazepine**

- Angstzustände (Psychovegetative Entkopplung, beispielsweise nach Herzinfarkt)
- Erregungszustände
- Schlafstörungen (Brotizolam)
- Anästhesie: Narkoseprämedikation (p.o./s.c.), Narkoseeinleitung (i.v.) (Midazolam)

- **Langwirksame Benzodiazepine**

- Epilepsie
- Status epilepticus (Clonazepam, Diazepam)

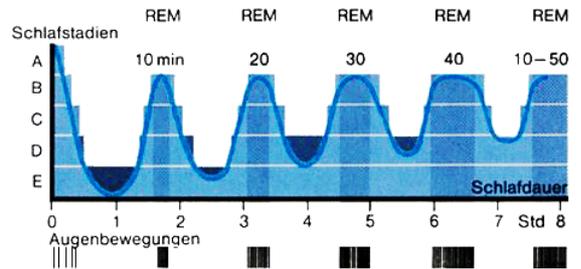


- **Myotonolytische Benzodiazepine**

- Muskelverspannungen (Tetrazepam)

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Persönlichkeitsveränderungen (Geistige Verflachung, Gleichgültigkeit)
- Vermindertes Reaktionsvermögen
- Muskuläre Hypotonie (Bewegungs-, Gangunsicherheit)
- Veränderte Schlafqualität
 - Unter der Therapie mit Benzodiazepinen kommt es zu einem geringeren Anteil der REM-Phasen. Die körpereigenen Kompensationsversuche führen beim Absetzen der Therapie zu einem Überschießen und die Folge des zu großen Anteils an REM-Phasen ist das Gefühl des Patienten schlecht geschlafen zu haben.
 - Dieser *rebound*-Effekt, der auch bei anderen Wirkungen der Benzodiazepine beobachtet werden kann, führt in vielen Fällen zur Abhängigkeit. Ein Therapieabbruch sollte daher in jedem Fall ausschleichend vorgenommen werden.
- Atemdepression
- Muskelrelaxation bei Neugeborenen während der Geburt, da Benzodiazepine die Plazentarschranke überwinden können (*floppy child*, Flumazenil).
- Hypotonie
- Anterograde Amnesie
- Paradoxe Erregungszustände
- Wirkverstärkung bei Komedikation mit ZNS-hemmenden Substanzen, z.B. Barbituraten, Ethanol.
- CYP450-Interaktionen (beispielsweise Cimetidin)

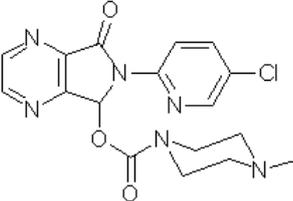
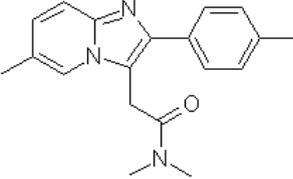
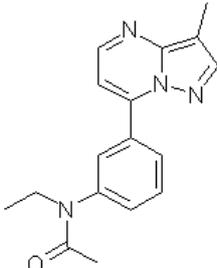


- *Kontraindikationen*

- Positive Abhängigkeitsanamnese
- Myasthenia gravis (Myotonolyse)

- **Nonbenzodiazepine**

- Nonbenzodiazepine stellen strukturell keine Benzodiazepine dar, wirken aber ebenfalls agonistisch an der Benzodiazepinbindungsstelle des GABA_A-Rezeptors. Diese Klasse neuartiger Benzodiazepinanaloge soll weniger Nebenwirkungen aufweisen, da es sich um subtypselektive Substanzen handelt. So wurden bislang sechs unterschiedliche α -Untereinheiten gefunden, die ebenso unterschiedlich im Gehirn verteilt sind.
- Während die klassischen Benzodiazepine an die Untereinheiten α_1 , α_2 , α_3 und α_5 binden, wirken die Nonbenzodiazepine selektiv an α_1 -Untereinheiten enthaltenden GABA_A-Rezeptoren, denen die sedierende und hypnotische Wirkung zugeschrieben wird. Es bleibt anzumerken das ein Großteil der in vitro gefundenen Selektivität in vivo verloren geht, weshalb es weiterhin zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt.

	t_{\max}	HWZ	Indikation
Zopiclon (Somnosan®) 	1,5 – 2h	5h	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlafstörungen • Durchschlafstörungen
Zolpidem (Stilnox®) 	0,5 – 2h	2,5h	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlafstörungen
Zaleplon (Sonata®) 	1h	1h	<ul style="list-style-type: none"> • Einschlafstörungen

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Das Nebenwirkungsspektrum der Nonbenzodiazepine gleicht dem der Benzodiazepine, wobei es wesentlich seltener zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommt.
- Eine Ausnahme bilden paradoxe Erregungszustände, die häufiger, insbesondere bei cerebralsklerotischen Patienten, auftreten. Im Fall cerebralsklerotischer Veränderungen kann Coffein als durchblutungsförderndes Mittel eingesetzt werden. (Ein Kaffee zum Einschlafen!)
- Bei möglichen Intoxikationen ist Flumazenil ebenfalls ein Antidot, da sich Benzodiazepine und Nonbenzodiazepine in ihrem Wirkmechanismus nicht unterscheiden.

- Psychische Erkrankungen

- *Neurosen*

Softwarefehler

- Neurosen sind in der Regel die Folge eines negativen Lernens, d.h. dass die Patienten bei im Sinne der Gesellschaft falschen Handlungen das Gefühl empfinden etwas Richtiges getan zu haben. Neurosen werden daher nicht medikamentös sondern durch eine Verhaltenstherapie behandelt, in der die Patienten durch wiederholte Konfrontation mit ihren Handlungen erkennen, dass diese nicht richtig sondern falsch sind.
- Neurosen sind mit einer gesteigerten Bereitschaft verbunden Angst zu empfinden. Hierbei kreisen die Gedanken der Patienten permanent um ihre Angst, was sich in einem ständigen Flucht- und Vermeidungsverhalten äußert.
- Angstneurosen (Herzangstneurose)
 - Eine Angstneurose zeichnet sich dadurch aus, dass die Angst des Patienten auf sich selbst gerichtet ist. So fürchten sich Patienten mit einer Angstneurose beispielsweise ständig davor einen Herzinfarkt zu erleiden.
- Phobien (Agoraphobie, Arachnophobie)
 - Eine Phobie unterscheidet sich von einer Angstneurose darin, dass die Angst auf Objekte oder Situationen gerichtet ist.
- Zwangsneurosen (Zählzwang, Kontrollzwang, Waschzwang)
 - Bei einer Zwangsneurose drängen sich bestimmte Handlungsimpulse, Gedanken oder Vorstellungen immer wieder in den Vordergrund und können trotz der Einsicht des Patienten, dass es sich um etwas Falsches handelt, nicht ignoriert werden.

- *Psychosen*

Hardwarefehler

- Depressionen
 - Eine Depression, deren Risiko mit dem Alter erheblich zunimmt (40%, > 80 Jhr.), äußert sich in vermindertem Antrieb und schlechter Stimmungslage. Die Folgen einer Depression und der damit verbundenen Überbewertung negativer Eindrücke sind zahlreich: Trauer, Sorge, Ermüdbarkeit ↑, Konzentrationsfähigkeit ↓, Libido ↓, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verspannungen, Kopfschmerzen, Infektionsanfälligkeit ↑.
 - Man unterscheidet zwei Formen der Depression. Eine *endogene* Depression hat keine erkennbare Ursache und wird oft mit dem Begriff der Melancholie beschrieben. Die *reaktive* Depression hingegen ist die Folge eines tragischen Ereignisses, beispielsweise der Tod eines Angehörigen.
 - Die Therapie einer Depression erfolgt in aller erster Linie mit sogenannten *trizyklischen Antidepressiva*, denen weitere moderne Wirkstoffklassen, die nachfolgend erörtert werden, hinzugegestellt werden können.

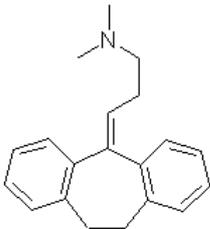
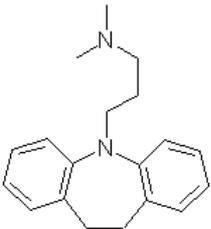
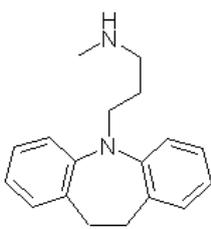
- Zykllothymie
 - Die Zykllothymie beschreibt einen Wechsel von depressiven und manischen Phasen, weshalb man sie auch zu den bipolaren, affektiven Störungen zählt. Ein Zyklus beginnt meist mit einer euphorischen Phase (2 Wochen – 5 Monate), die nach vollständiger Remission eine depressive Phase (6 Monate) nach sich zieht.
- Schizophrenie
 - Eine Schizophrenie äußert sich in psychischen und psychomotorischen Störungen. So kommt es zu einem unbewußt falschen Wahrnehmen der Realität, was sich in Sinnestäuschungen, Denkstörungen, Wahn und Autismus äußern kann. Motorisch betrachtet sind unkontrollierte Zuckungen, aber auch Bewegungsarmut mögliche Folgen einer Schizophrenie.
 - Die Therapie schizophrener Patienten erfolgt typischerweise mit *Neuroleptika*.
- Manie
 - Eine Manie und die damit verbundene Euphorie ist meist Bestandteil einer Zykllothymie, sie kann aber auch für sich allein auftreten. Folgen der Manie sind ein verringertes Schlafbedürfnis, verminderte Nahrungsaufnahme, unzureichende Hygiene und eine gefährliche Selbstüberschätzung, die nicht selten zu einer Selbstgefährdung wird.
- Borderline Persönlichkeitsstörung (BPS)
 - BPS trägt den Namen Borderline, weil man lange davon ausging, dass es sich um eine Erkrankung an der Grenze zu Psychosen handelt. Heute weiß man, dass es zu einer Fehlfunktion der Gefühlsbildung kommt, was extreme Stimmungsschwankungen und autoaggressive Handlungen, bis hin zum Suizid, nach sich zieht.
 - Die Borderline Persönlichkeitsstörung wird durch eine Kombination aus Neuroleptika und trizyklischen Antidepressiva behandelt.
- Wirkstoffklassen und Wirkmechanismen
 - **Trizyklische Antidepressiva – TCA, NSMRI**
 - Die trizyklischen Antidepressiva werden auch als *nicht selektive Monoamin Reuptake Inhibitoren* bezeichnet, obwohl für einige Substanzen eine gewisse Spezifität gegeben ist. Wichtig ist, dass die psychischen Wirkungen der trizyklischen Antidepressiva erst mit einer gewissen Latenz, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen allerdings sofort eintreten.
 - Eben diese Latenz macht die für lange Zeit zur Erklärung des Wirkmechanismus bemühte Monoaminmangel-Hypothese unwahrscheinlich. So soll ein Mangel an Monoaminen, insbesondere Serotonin und Noradrenalin, für die depressiven Befindlichkeitsstörungen verantwortlich sein. Durch Gabe trizyklischer Antidepressiva läßt sich die präsynaptische Wiederaufnahme dieser Monoamine verhindern und so eine höhere Konzentration im synaptischen Spalt herbeiführen. Eine mögliche Rezeptordesensibilisierung bei Langzeitanwendung trizyklischer Antidepressiva ist nicht auszuschließen.

- Eine weitere Erklärung des Wirkmechanismus liegt darin begründet, dass Verbindungen aus der Klasse der trizyklischen Antidepressiva an vielen Rezeptoren antagonistisch wirksam sind. Hierbei leitet sich die erwünschte antipsychotische Wirkung von einem Antagonismus an 5HT_{2A}-Rezeptoren ab, während der Antagonismus an M-, α₁-, H₁- und 5HT_{2C}-Rezeptoren die unerwünschten Arzneimittelwirkungen erklärt.

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

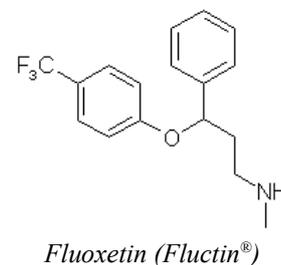
- Mundtrockenheit (M)
- Miktionsstörungen, insbesondere bei BPH (M)
- Hypotonie, evtl. Reflextachykardie (α₁)
- Sedation (H₁)
- Appetitsteigerung, Gewichtszunahme (5HT_{2C})
- Arrhythmien

(Chinidinartige Wirkung am Herzen, da trizyklische Antidepressiva strukturelle Ähnlichkeit mit Natriumkanalblockern besitzen und die erhöhten Noradrenalin Spiegel über β₁-Rezeptoren den Herzmuskel stimulieren.)

	Amitryptilin (Saroten®)	Imipramin (Tofranil®)	Desipramin (Pertofran®)
			
Wirkung	stimmungsaufhellend dämpfend	stimmungsaufhellend stabilisierend	stimmungsaufhellend aktivierend
Wirkmechanismus	NARI = 5HTRI		NARI > 5HTRI

- **Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren – SSRI**

- Die neuen SSRI haben gegenüber den NSMRI wesentlich weniger und nicht die klassischen Nebenwirkungen, da sie selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin, nicht aber weitere Rezeptoren hemmen.
- Selektive Serotonin Reuptake Inhibitoren haben keinen Einfluß auf die Noradrenalinkonzentration im synaptischen Spalt und führen damit nicht zur Antriebssteigerung, die mit erhöhter Suizidgefahr verbunden wäre.

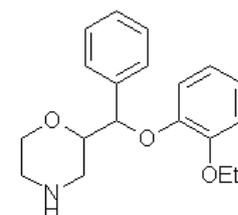


- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Starke Nervosität
- Schlaflosigkeit
- Diarrhoe

- **Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren – SNRI**

- Selektive Noradrenalin Reuptake Inhibitoren spiegeln die zweite Wirkkomponente der TCA wider, indem sie selektiv zu einer Antriebssteigerung führen, die Stimmungslage jedoch unbehelligt lassen. Man gibt sie vor allem bei gehemmten Formen der Depression, da sie im Vergleich mit Fluoxetin eine noch geringere Suizidrate aufweisen.
- Auch die SNRI haben keine Affinität zu anderen Rezeptoren, die für die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der TCA verantwortlich gemacht werden.



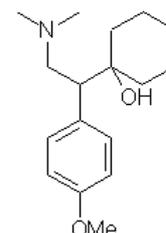
Reboxetin (Edronax®)

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Mundtrockenheit
- Hypertension
- Obstipation

- **Selektive Serotonin/Noradrenalin Reuptake Inhibitoren – SSNRI**

- Die Gruppe der SSNRI ist erst seit kurzer Zeit auf dem Markt und soll den SSRI in Bezug auf den Behandlungserfolg überlegen sein.
- Venlafaxin ist nur zur Therapie Erwachsener zugelassen, da Studien mit Jugendlichen eine um 2% erhöhte Suizidrate und eine erhöhte Feindseligkeit ans Tageslicht gebracht haben.



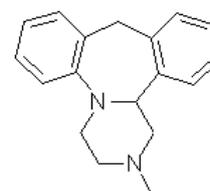
Venlafaxin (Trevilor®)

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Müdigkeit, leichte Sedation
- Übelkeit
- Schlafstörungen
- Kopfschmerzen (50% der Patienten; bei Depressionen besonders unangenehm.)

- **Förderer der Monoaminfreisetzung**

- Substanzen dieser Gruppe blockieren präsynaptische α_2 -Rezeptoren, unterbrechen so den Rückkopplungsmechanismus und führen zu einer verstärkten Noradrenalinausschüttung. Gegenüber den trizyklischen Antidepressiva tritt die Wirkung verzögert auf, aber unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in ihrem Spektrum dem der TCA gleichen, kommen deutlich seltener vor.

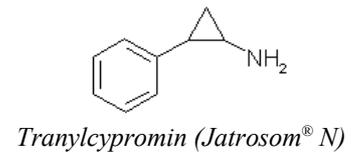


Mianserin (Mianeurin®)

- **Hemmstoffe der Monoaminoxidase**

- Nicht selektive MAO-Hemmer

- Die nicht selektiven Hemmstoffe der Monoaminoxidase, die geringe therapeutische Bedeutung besitzen, führen zu einem Anstieg von Serotonin und Noradrenalin indem sie sowohl die Monoaminoxidase A, als auch die Monoaminoxidase B hemmen.



- Während die ausgelöste Antriebssteigerung sofort eintritt kommt es erst mit einiger Latenz zur antidepressiven Wirkung. Man nutzt MAO-Hemmer generell nur dann, wenn eine Therapie mit NSMRI, SSRI, SNRI oder SSNRI keinen Effekt zeigt und wenn es sich nicht um suizidgefährdete Patienten handelt.

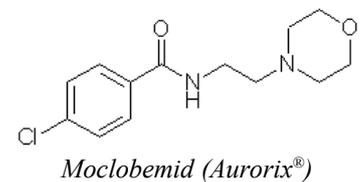
- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Agitiertheit
- Hypertone Krise („cheese effect“ bei tyraminreicher Nahrung)

- Selektive MAO_A-Hemmer

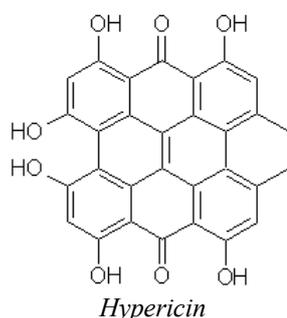
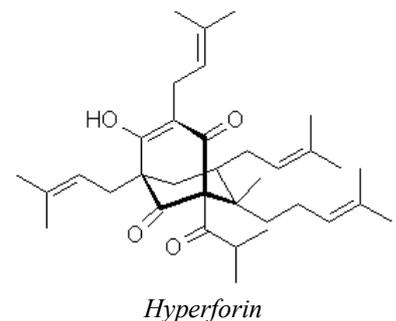
- Die Anwendung selektiver Hemmstoffe ist ein Versuch die schwerwiegenden Nebenwirkungen im Zusammenhang mit tyraminreicher Nahrung zu vermeiden.

- In diesem Kontext sei darauf hingewiesen, dass die Gabe von Selegilin, einem selektiven MAO_B-Hemmer, bei Morbus Parkinson in Frage gestellt werden kann, da dopaminhaltige Neurone vorallem MAO_A exprimieren.



- **Johanniskraut**

- *Hypericum perforatum*, Hypericaceae, enthält Hyperforin, einen nicht selektiven Wiederaufnahmehemmer von GABA, Glutamat und Dopamin, und man nutzt Johanniskraut-Präparate bei leichten Depressionen.



- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Photosensibilisierung durch Naphthodianthrone
- Arzneimittelinteraktionen durch CYP3A4-Induktion (Cave: Selbstmedikation)

- **Lithiumsalze**

- Lithiumsalze wie Lithiumcarbonat (Li_2CO_3 , Hypnorex[®]) haben bei gesunden Patienten keine Wirkung. Lithium hat chemisch betrachtet große Ähnlichkeit mit Natrium und kann dessen renale Resorption bzw. Elimination empfindlich stören. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite des Lithiums ist daher ein Monitoring zwingend erforderlich.

- *Indikationen*

- Therapie der Manie
(Latenz 6–12 Tage: evtl. Kombination mit sofort wirksamen Neuroleptika.)
- Prophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen
(Latenz 6–12 Monate)
- Add-on bei schweren, therapieresistenten Depressionen

- *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen*

- Zentral-nervöse Störungen bei Lithiumüberdosierung
(z.B. feinschlägiger Tremor)
- Struma durch lithiuminduzierte Hyperthyreose
(Lithium stört die Thyroxinsynthese und durch regulativ erhöhte TSH-Spiegel kommt es zum Wachstum der Schilddrüse.)
- Diabetes insipidus
(Lithium hemmt die Wirkung von ADH.)
- Übelkeit, Diarrhoe, Gewichtszunahme