

Pharmakologie und Toxikologie

Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen

Bearbeitet von
Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, Martin Wehling, Lutz Hein

18., überarbeitete Auflage 2016. Buch. Rund 740 S. Hardcover
ISBN 978 3 13 368518 4
Format (B x L): 19,5 x 27 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Sonstige Medizinische Fachgebiete > Pharmakologie, Toxikologie](#)

Zu [Sachverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

The logo for beck-shop.de features the text 'beck-shop.de' in a bold, red, sans-serif font. Above the 'i' in 'shop' are three red dots of varying sizes, arranged in a slight arc. Below the main text, the words 'DIE FACHBUCHHANDLUNG' are written in a smaller, red, all-caps, sans-serif font.

beck-shop.de
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](#) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

10.1	Physiologische Vorbemerkungen	105
10.2	Beeinflussung des Parasympathikus	108
10.3	Der Sympathikus	118
10.4	Die ganglionäre Übertragung	141
10.5	Glatte Muskulatur	142

10.1 Physiologische Vorbemerkungen

Das **vegetative** oder **autonome Nervensystem** besteht aus einem zentralen und einem peripheren Anteil. Der **zentrale Anteil** ist im Rückenmark und Hirnstamm gelegen; seine spezifische pharmakologische Beeinflussung ist bisher nur begrenzt möglich. Vom **peripheren Anteil** hat der efferente Teil für die experimentelle Pharmakologie und für die Therapie jedoch eine sehr große Bedeutung gewonnen.

Box 10.1 Regulation der Funktion vegetativer Organe

Die vegetativen Organe bedürfen einer ständigen Steuerung, damit ihre Funktion den Gesamtbedürfnissen des Organismus angepasst ist. Diese Regelung kann neural und humoral geschehen. Für die meisten vegetativen Organe (glatte Muskeln, Herz, Drüsen) erfolgt die Funktionssteuerung durch das vegetative (autonome) Nervensystem, dessen beide funktionellen Teile, der **Parasympathikus** und der **Sympathikus**, meistens gegensätzlichen Einfluss auf die Organfunktion nehmen. Diese neural vermittelte Einstellung unterliegt weiterer Modulation durch Hormone und Lokalhormone, wodurch eine Fein Anpassung an die jeweiligen Bedürfnisse erfolgt.

Der **anatomische Aufbau** des peripheren vegetativen Nervensystems ist schematisch in **Abb. 10.1** dargestellt. Eine Besonderheit des vegetativen Nervensystems besteht darin, dass alle Nervenfasern, die aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) austreten, nochmals auf ein Neuron umgeschaltet werden (postganglionäres Neuron). Die **sympathischen** präganglionären Nervenfasern verlassen das ZNS ausschließlich in den Rückenmarksegmenten Th₁ bis L₃. Der **Parasympathikus** dagegen schließt sich den vier Hirnnerven N. oculomotorius, N. facialis (Chorda tympani), N. glosso-pharyngeus und zur Hauptsache dem N. vagus an. Lediglich die Organe des kleinen Beckens werden parasympathisch von den Nn. sacrales versorgt, die aus dem Sakralmark entspringen (**Abb. 10.1**).

Die **physiologischen Wirkungen** von Parasympathikus und Sympathikus auf verschiedene Organe sind in **Tab. 10.1** zusammengefasst. **Abb. 10.2** zeigt schematisch die verschiedenen Synapsen mit ihren Überträgerstoffen sowie den jeweils angreifenden Pharmaka. Am Erfolgsorgan (glatte Muskel, Herz, Drüse, aber auch Gefäßendothelzelle) kann durch entsprechende Pharmaka eine Erregung bzw. Hemmung des vegetativen Nervensystems imitiert werden.

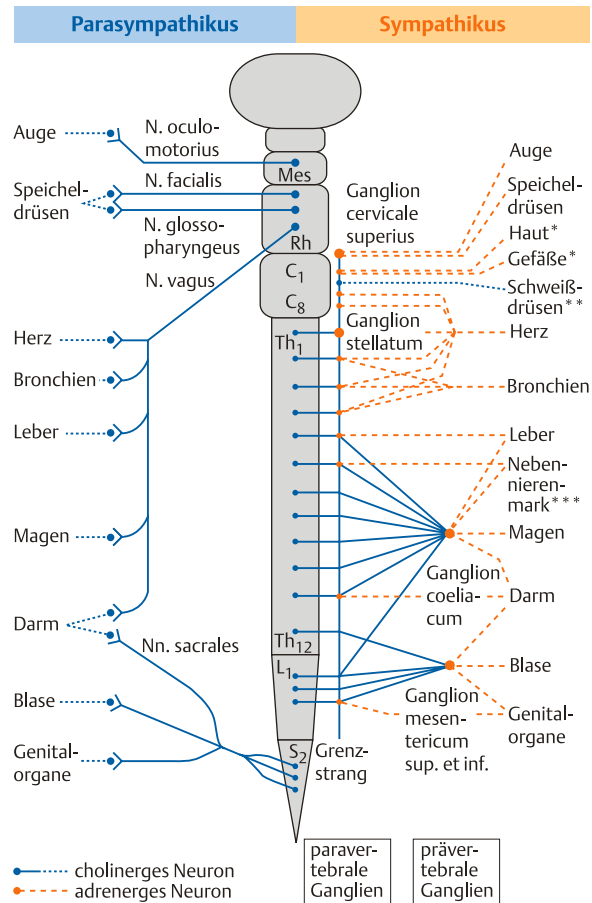


Abb. 10.1 Aufbau des peripheren vegetativen Systems. durchgezogene Linien: präganglionär gestrichelte Linien: postganglionär Mes: Mesencephalon Rh: Rhombencephalon

* Die Haut und die Gefäße erhalten ihre postganglionären sympathischen Fasern je nach Lokalisation aus dem entsprechenden Teil des Grenzstrangs: segmentale Versorgung.

** Die Schweißdrüsen werden durch den Sympathikus innerviert, wobei das postganglionäre Neuron jedoch Acetylcholin als Überträgerstoff benutzt.

*** Nebennierenmark- (chromaffine) Zelle, entspricht dem 2. Neuron.

Die paravertebral umgeschalteten adrenergen postganglionären Fasern sind zum Teil dargestellt.

Tab. 10.1 Gegensätzliche Wirkungen von Sympathikus und Parasympathikus. Für beide Systeme sind die Rezeptortypen der Erfolgsorgane angegeben

Organ	Parasympathikus	beteiligter Rezeptortyp	Sympathikus	beteiligter Rezeptortyp
Pupille	Verengung (M. sphincter pupillae)	M ₃	Erweiterung (M. dilatator pupillae)	α ₁
Bronchien	Verengung	M ₃	Erweiterung	β ₂
Bronchialdrüsen	Stimulation	M ₃	Hemmung	α ₁
Magen	HCl-Produktion ↑	M ₁		
Darm	Sekretion ↑ Peristaltik ↑	M ₃	Peristaltik ↓ Sphinktertonus ↑	β ₂ α
Uterus	unterschiedlich, je nach Funktionszustand		Wehenhemmung	β ₂
Harnblase				
Detrusor	Tonussteigerung	M ₃	Tonussenkung	β ₃
Sphinkter			Tonussteigerung	α ₁
Blutgefäße	Dilatation (Endothel-vermittelt)	M ₃	Konstriktion Dilatation	α ₁ , α ₂ β ₂
Herz				
Sinusknoten	neg. chronotrop	M ₂	pos. chronotrop	β ₁ > β ₂
Vorhof	neg. inotrop	M ₂	pos. inotrop	β ₁ > β ₂
AV-Knoten	neg. dromotrop	M ₂	pos. dromotrop	β ₁ > β ₂
Ventrikel	kein Einfluss auf die Kontraktionskraft		pos. inotrop, arrhythmogen	β ₁ > β ₂
Speicheldrüsen	viel dünnflüssiger Speichel		wenig zäher Speichel	α ₁

Entsprechend den Überträgersubstanzen Acetylcholin und Noradrenalin, die eine Nervenzelle (Neuron) an ihrem Ende freisetzt, werden **cholinerge** und **adrenerge Neurone** unterschieden. Der Begriff cholinerges Neuron beschränkt sich nicht auf das vegetative Nervensystem, da auch verschiedene Neurone im ZNS sowie die motorischen, die Skelettmuskeln versorgenden Neurone cholinergischer Natur sind: Acetylcholin ist auch Überträgersubstanz an der motorischen Endplatte (S. 313). Wie von cholinergen und adrenergen Neuronen gesprochen wird, so dienen die Ausdrücke cholinerg und adrenerg auch zur Charakterisierung von Wirkstoffen: Eine cholinerge Substanz (Cholinomimetikum) wirkt wie eine Acetylcholin-Freisetzung aus den Nervenzellen, entsprechend eine adrenerge Substanz wie eine Noradrenalin-Freisetzung.

Die „vegetativen Pharmaka“ können nach ihrem prinzipiellen **Wirkungsmechanismus** unterschieden werden in:

- Substanzen, die sich an die **Rezeptoren** für Acetylcholin oder Noradrenalin anlagern (Definition von Rezeptoren s. S. 26). Wird dadurch ein zelluläres Signal ausgelöst, handelt es sich um einen **Agonisten** („**direktes Mimetikum**“, s. a. S. 33), wird dagegen der Rezeptor nur blockiert, sind die betreffenden Substanzen **Antagonisten** („**Lytikum**“) (**Abb. 10.3 c**).
- Substanzen, die die **synaptische Konzentration der Überträgerstoffe** verändern, indem sie in den Stoffwechsel von Acetylcholin und Noradrenalin eingreifen (Synthese, Speicherung im Gewebe, Freisetzung aus dem Nerven-

ende, Inaktivierung). Da diese Pharmaka sich nicht direkt an die Rezeptoren der Erfolgsorgane binden, sondern den physiologischen Überträgermechanismus verändern, wird folglich von indirekt wirkenden Pharmaka gesprochen: **indirekte Parasympathomimetika** und **indirekte Sympathomimetika** (**Abb. 10.3 b**). Im Bereich der sympathischen Nervenendigung gibt es auch Möglichkeiten, die *Menge an freigesetztem Überträgerstoff herabzusetzen*. Ein Beispiel ist die Beeinträchtigung der Noradrenalin-Speicherung durch Reserpin (S. 139). Dieser Eingriff führt zu einer Herabsetzung des Sympathikotonus, was bei der Therapie der essenziellen Hypertonie therapeutisch eventuell ausgenutzt werden kann: **Anti-sympathotonika**.

So wie Acetylcholin nicht nur im Parasympathikus, sondern auch im ZNS sowie an der motorischen Endplatte wirkt, sind die Wirkungen der Pharmaka ebenfalls dieser anatomischen Einteilung entsprechend zuzuordnen. Atropin blockiert sowohl die vegetativen als auch die zentralen Effekte von Acetylcholin. Umfassender als die Termini „Parasympathomimetika, -lytika“ wären die Begriffe „Muscarinrezeptor-Agonisten“ bzw. -Antagonisten“.

Die Anpassung an die notwendige Funktionslage durch das vegetative Nervensystem erfolgt im Allgemeinen **reflektorisch**, es sei nur an die Regulation des Blutdrucks, die helligkeitsabhängige Pupillenweite oder die Steuerung der Speichelsekretion erinnert.

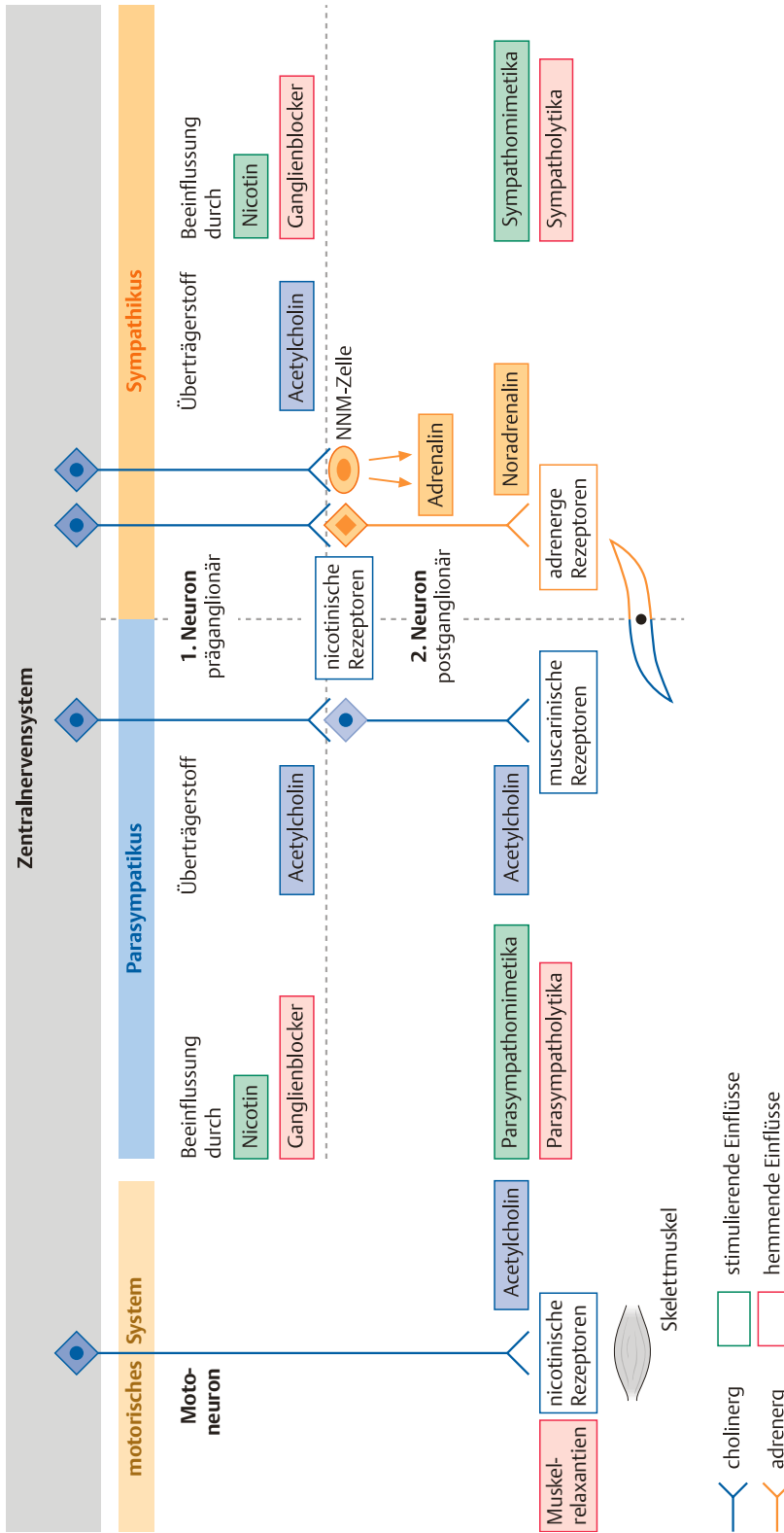


Abb. 10.2 Überträgerstoffe im vegetativen und motorischen System. Die Rezeptoren für die vegetativen Überträgerstoffe Acetylcholin und Noradrenalin lassen sich durch erregende und hemmende Pharmaka beeinflussen.

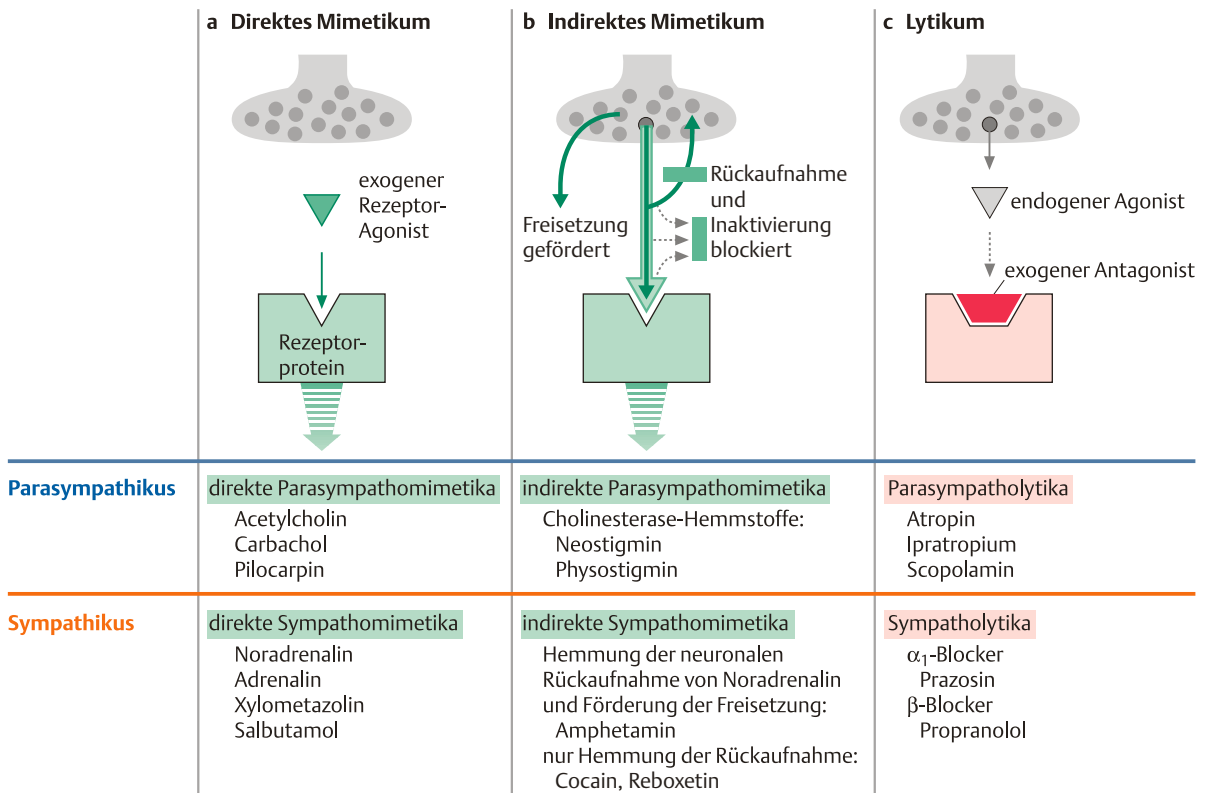


Abb. 10.3 Wirkprinzipien zur Beeinflussung der vegetativen Steuerung.

10.1.1 Enterisches Nervensystem („Gehirn des Darmes“)

Besonders kompliziert sind die Verhältnisse im Verdauungskanal, der eine funktionelle Automatie besitzt. Afferente Fasern informieren das ZNS über die augenblickliche Situation im Intestinaltrakt, vom ZNS her laufen Impulse über den Parasympathikus und den Sympathikus zu den zahlreichen Ganglienzellen des Ösophagus, des Magens und des Darmes. Hier befinden sich Nervenplexen, die die Motorik und die Sekretionsleistung steuern. Dazu sind viele Interneurone und Motoneurone notwendig, die mittels verschiedener Überträgersubstanzen den Tonus der glatten Muskulatur steigern oder hemmen und die Drüsensekretion an den Bedarf anpassen.

Da sich die glatte Muskelzelle im Ruhezustand in einem mittleren Kontraktionszustand befindet, muss dieser Tonus sowohl gesteigert als auch verringert werden, damit Pendel- oder peristaltische Bewegungen ablaufen können. Diese Koordination hat über eine größere Distanz zu erfolgen, denn vor einem aboral wandernden Schnürring müssen lange Abschnitte erschlaffen, damit der Darminhalt weiter transportiert wird. Besonders raffinierter Koordination bedürfen die Bewegungsabläufe beim Durchtritt der Speisen durch die Cardia, des Mageninhaltes durch den Pylorus und der Faeces durch den Anus. Die intramuralen

Neurone, angeordnet in zwei Plexus (Meissner- und Auerbach-Plexus), benutzen eine Reihe von Transmittern wie Serotonin, Histamin, Glutamat, Substanz P, Enkephaline, das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Cannabinoide, Stickstoffmonoxid, Motilin, Tachykinin und Cholezystokinin. Hinzu kommen die Wirkstoffe aus den enteroendokrinen Zellen: wiederum Serotonin, sowie Cholezystokinin und Somatostatin. Der Parasympathikus und der Sympathikus bedienen sich ihrer üblichen Transmitter: Acetylcholin und Noradrenalin. Die Zielzellen besitzen die entsprechenden Rezeptoren; daraus ergibt sich die Möglichkeit, durch die Gabe von Pharmaka mehr oder minder spezifisch in das Geschehen einzugreifen.

10.2 Beeinflussung des Parasympathikus

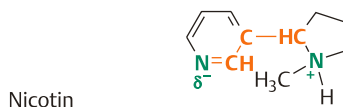
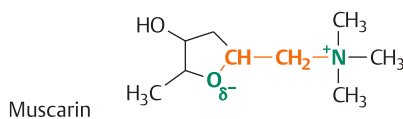
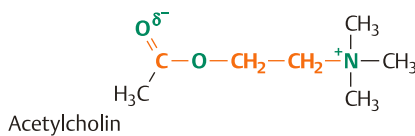
10.2.1 Grundlagen: Acetylcholin

Synthese und Freisetzung. Acetylcholin wird in cholinergen Neuronen durch die Cholinacetyltransferase aus Cholin und Acetyl-Coenzym A synthetisiert (Abb. 10.4). Über einen ve-

sikulären Transporter wird es dann aus dem Zytoplasma in die Transmittervesikel befördert. Bei einer Depolarisation der präsynaptischen Membran fließt Ca^{2+} in das Axoplasma und bewirkt die Exozytose von Acetylcholinvesikeln. In den synaptischen Spalt freigesetztes Acetylcholin aktiviert post- und präsynaptische Rezeptoren, wird aber schnell durch Cholinesterasen gespalten und dadurch inaktiviert. Cholin wird nach Rücktransport in das Neuron zur Neusynthese von Acetylcholin wiederverwendet.

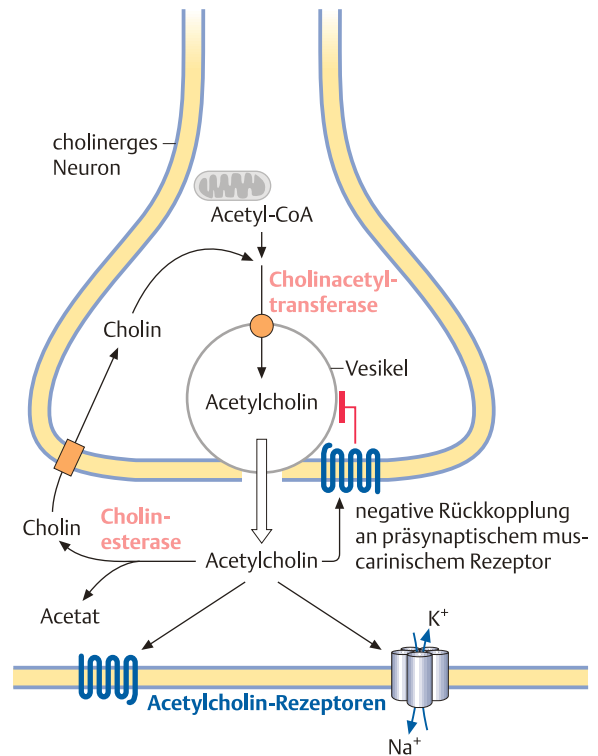
Acetylcholin-Rezeptortypen. Die physiologischen Wirkungen von Acetylcholin werden durch Aktivierung verschiedener Rezeptortypen vermittelt. Als Hauptgruppen werden die Acetylcholin-Rezeptoren vom **Nicotin-Typ** und vom **Muscarin-Typ** unterschieden (Abb. 10.4). Die Klassifizierung leitet sich von der spezifischen erregenden Wirkung von Nicotin und von Muscarin auf diese Rezeptoren ab. Muscarin stammt aus dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*). Diese Substanz hat zwar nicht für die Therapie, jedoch für die *experimentelle Pharmakologie* Bedeutung erlangt.

Muscarin wirkt nur an den Acetylcholin-Rezeptoren der parasympathisch innervierten Erfolgsorgane; man nennt deshalb diese Art der cholinergen Übertragung *muscarinartig*. An den Acetylcholin-Rezeptoren der Ganglien und der motorischen Endplatte zeigt Muscarin keinen Effekt. Hier ist die cholinerge Wirkung dagegen mit Nicotin (s. S. 141) zu erzielen; man spricht daher auch von *nicotinartiger* Wirkung. Die muscarinartigen Wirkungen sind durch Atropin, die nicotinartigen am Ganglion durch Ganglienblocker und an der Endplatte durch Muskelrelaxantien aufhebbar.



Beim „Nicotin-Rezeptor“ handelt es sich um ein Ionenkanalprotein (s. S. 26). Der „Muscarin-Rezeptor“ ist auf den parasympathisch innervierten Endorganen (glatte Muskeln, Herz, Drüsen) und im Zentralnervensystem vorhanden. Die M-Rezeptoren gehören zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (s. S. 27). Sie lassen sich in 5 Subtypen differenzieren (Abb. 10.4).

Neben den Rezeptoren ist im cholinergen System (s. S. 314) auch die Acetylcholinesterase für die Pharmakologie und Toxikologie von besonderem Interesse, weil es spezifische Hemmstoffe dieses Enzyms gibt.



Muscarin-Typ

- $M_1 \rightarrow G_{q/11}$: Neurone (Erregung)
- $M_2 \rightarrow G_{i/o}$: Herz (neg. chronotrop, neg. dromotrop, neg. inotrop)
- $M_3 \rightarrow G_{q/11}$: glatte Muskulatur (Tonuserhöhung), Drüsen (Sekretion)
- $M_4 \rightarrow G_{i/o}$: präsynaptische Hemmung (gemeinsam mit M_2)
- $M_5 \rightarrow G_{q/11}$: ZNS

Nicotin-Typ

- neuronal** (Pentamer aus $\alpha_2 - \alpha_{10}, \beta_2 - \beta_4$ Untereinheiten):
– vegetative Ganglien (Erregung)
- muskulär** (Pentamer aus $2 \alpha_1, \beta_1, \gamma/\epsilon, \delta$ Untereinheiten):
– motorische Endplatte (Depolarisation)

Abb. 10.4 Cholinerge Nervenendigung und Einteilung der Acetylcholin-Rezeptoren.

Wirkungsmechanismus von Acetylcholin. In der motorischen Endplatte der Skelettmuskulatur und in den vegetativen Ganglien, wo die Reaktion im Millisekunden-Maßstab ablaufen muss, bindet sich Acetylcholin an einen **ligand-gesteuerten Ionenkanal**, den **nicotinischen Rezeptor**. Die kurzfristige Anlagerung von Acetylcholin an das Rezeptorprotein erhöht die Leitfähigkeit für Na^+ und K^+ und senkt damit das Membranpotenzial der Zelle. Der nicotinische Ionenkanal besteht aus fünf Proteinen, die gemeinsam einen Kationenkanal bilden. Die pentameren Ionenkanäle der Neuronen und der Skelettmuskulatur unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung (neuronaler und muskulärer Typ). Dies erklärt, warum Antagonisten des Acetylcholin-Rezeptors in ihrer Affinität zu den zwei Rezeptortypen stark differieren können, so dass eine gezielte Blockade des einen oder des anderen Typs möglich ist, was therapeutisch

große Vorteile bringt (Muskelrelaxanzen und Ganglienblocker).

Verglichen mit den **nicotinischen Rezeptoren** verläuft die Impulsübertragung durch die **muscarinischen Rezeptoren** langsamer. Wie auf S. 27 ausgeführt wird, sind die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die nach Besetzung durch einen Agonisten über eine Aktivierung von GTP-bindenden Proteinen schließlich die Funktion von Effektorproteinen (z. B. Kanalproteinen, Phospholipase C) verändern. Die Zeiträume für diese Reaktionskette liegen im Sekundenbereich. M_1 -, M_3 - und M_5 -Rezeptoren aktivieren $G_{q/11}$ -Proteine, während die Subtypen M_2 und M_4 an $G_{i/o}$ -Proteine gekoppelt sind.

Der von Acetylcholin im Herzen über M_2 -Rezeptoren hervorgerufene, negativ chronotrope und dromotrope Effekt an Schrittmacher- bzw. Reizleitungsgewebe wird durch zwei Ionenkanäle vermittelt: Die Aktivierung eines K^+ -Kanals ($I_{K(ACh)}$) verstärkt die Hyperpolarisation des Membranpotenzials. Die verminderte intrazelluläre cAMP-Bildung reduziert den Schrittmacherstrom (I_h -Kanäle), sodass die diastolische Depolarisation langsamer erfolgt, so dass die Schrittmacherfrequenz sinkt oder gar ein Herzstillstand auftritt (**Abb. 10.5**). Durch die Permeabilitätsände-

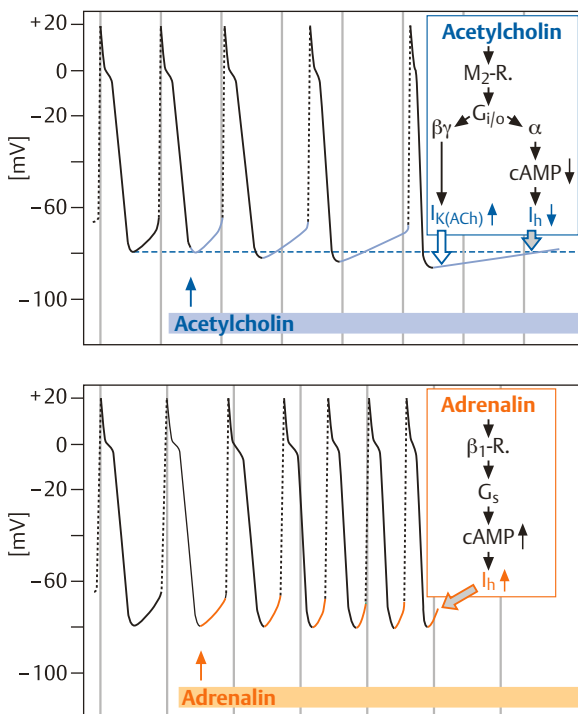


Abb. 10.5 Schrittmacherpotenziale des Herzens unter dem Einfluss von Acetylcholin und Adrenalin. Acetylcholin hyperpolarisiert das maximale diastolische Potenzial (durch Aktivierung von $I_{K(ACh)}$), verlangsamt die diastolische Depolarisation (durch Hemmung des I_h -Stroms) und vermindert so die Schlagfrequenz (negativ chronotroper Effekt). Adrenalin beschleunigt die diastolische Depolarisation (durch Aktivierung von I_h) und erhöht damit die Schlagfrequenz (positiv chronotroper Effekt). (Experiment aus dem Institut für Pharmakologie, Universität Kiel)

ring kann auch die Form von Aktionspotenzialen beeinflusst werden. **Abb. 10.6** zeigt den deformierten Erregungsvorgang der Vorhofmuskulatur. Die extreme Verkürzung des Aktionspotenzials durch Acetylcholin ist wahrscheinlich die Ursache für die verringerte Kontraktionskraft (negativ inotroper Effekt): Die Erregung dauert nicht lang genug an, um das kontraktile System völlig zu aktivieren.

In der **glatten Muskulatur** steht die über M_3 -Rezeptoren vermittelte Aktivierung von Phospholipase C im Vordergrund. Phospholipase C bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Überträgersubstanz Inositol-(1,4,5)-trisphosphat, die ihrerseits zu einer Erhöhung der zytosolischen Ca^{2+} -Konzentration führt.

Die Steigerung der **Drüsensekretion** durch den Parasympathikus scheint ebenfalls über M_3 -Rezeptoren abzulaufen.

Die vasodilatatorische Wirkung von Acetylcholin stellt hingegen keinen direkten Effekt von Acetylcholin an der glatten Gefäßmuskelzelle dar, sondern wird vom **Gefäßendothel** ausgelöst, das M_3 -Rezeptoren besitzt. Das Endothel setzt unter dem Einfluss von Acetylcholin die glattmuskulär erschlaffende Substanz NO (Stickstoffmonoxid) frei.

Pharmakologische Einflussnahme. Es gibt zwei Möglichkeiten, die postganglionären Wirkungen von Acetylcholin zu imitieren (**Abb. 10.3**):

- **Direkte Parasympathomimetika** haben denselben Angriffspunkt wie Acetylcholin. Praktisch bewähren sich nur Substanzen, die nicht oder nicht so schnell durch Cholinesterasen abgebaut werden wie Acetylcholin.
- **Indirekte Parasympathomimetika** (Acetylcholinesterase-Inhibitoren) hemmen den Abbau des körpereigenen Acetylcholin durch die Cholinesterase.

Beide Möglichkeiten könnten als Mechanismus-spezifisch bezeichnet werden, sie weisen aber **keine Organspezifität** auf. Für therapeutische Zwecke wären Substanzen sehr nützlich, die gezielt nur ein bestimmtes Organ beeinflussen. Die verschiedenen Rezeptor-Subtypen eröffnen vielleicht in Zukunft die Möglichkeit einer organspezifischen Therapie. Der M_1 -Antagonist Pirenzepin ist ein Beispiel für eine Substanz mit einer gewissen Subtyp-selektiven Affinität.

10.2.2 Parasympathomimetika

Überblick

Parasympathomimetika imitieren eine Erregung des Parasympathikus

Direkte Parasympathomimetika

- ▶ Agonisten an den muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren. Diese G-Protein-gekoppelten Rezeptoren lassen sich in verschiedene Subtypen unterteilen, jedoch konnten bisher keine Substanzen mit hoher Subtyp-Selektivität entwickelt werden.
- ▶ Bei systemischer Gabe Bradykardie, Blutdruckabfall, Bronchokonstriktion, Erbrechen, Durchfall; ggf. Gegenmittel: Atropin.

Carbachol

- ▶ Lokale Glaukom-Therapie.

Pilocarpin

- ▶ Lokale Glaukom-Therapie.

Indirekte Parasympathomimetika (Cholinesterase-Hemmstoffe)

- ▶ Steigerung der Acetylcholin-Konzentration im synaptischen Bereich durch Hemmung der Acetylcholinesterase. Die Wirkung betrifft sowohl die muscarinische Übertragung als auch die nicotinsche Übertragung an der motorischen Endplatte und den vegetativen Ganglien.

„Reversible Hemmstoffe“

- ▶ Wie bei den direkten Parasympathomimetika.

Neostigmin

- ▶ Quartäres Amin, nicht ZNS-gängig.
- ▶ Behandlung der Myasthenia gravis und zur Beendigung der Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien.

Physostigmin

- ▶ Tertiäres Amin, ZNS-gängig.
- ▶ Lokale Glaukom-Therapie, Therapie einiger zentraler Vergiftungen.

Donepezil, Rivastigmin, Galantamin

- ▶ ZNS-gängig, helfen bei der Alzheimer-Erkrankung begrenzt.

„Irreversible Hemmstoffe“ vom Typ der Organophosphate

- ▶ Irreversible Hemmstoffe der Cholinesterasen.
- ▶ Insektizide.

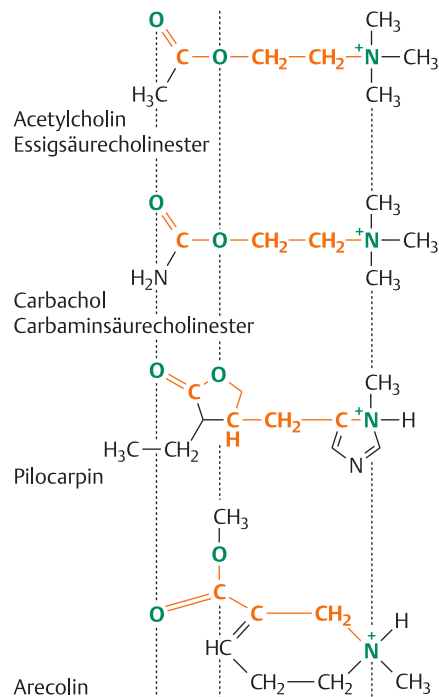
Direkte Parasympathomimetika

Acetylcholin enthält für die Bindung an den Acetylcholin-Rezeptor zwei wichtige, räumlich getrennte Zentren: den positiv geladenen Stickstoff und den Ester-Anteil mit einer negativen Partialladung.

Die Lebensdauer des Acetylcholin-Rezeptor-Komplexes liegt im Millisekunden-Bereich.

Die direkt wirksamen Parasympathomimetika **Carbachol**, **Pilocarpin** und **Arecolin** besitzen wie Acetylcholin die typischen zwei aktiven Zentren in einem bestimmten Abstand voneinander, wie es für die Interaktion mit muscarinischen Rezeptoren notwendig ist.

Ein Vergleich der Strukturformeln zeigt, dass zwischen den Substanzen aber deutliche chemische Unterschiede bestehen: Selbst die Ester Carbachol und Arecolin werden nicht oder nur sehr langsam von der Cholinesterase hydrolysiert. Die genannten Substanzen sind daher länger wirksam als Acetylcholin. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass Pilocarpin und Arecolin einen tertiären, Acetylcholin, Carbachol und Muscarin dagegen einen quartären Stickstoff enthalten. Die tertiären Verbindungen können in Form der freien Base in das Zentralnervensystem eindringen, was zusätzlich zentrale Wirkungen auslöst.

**Acetylcholin**

▶ **Wirkungsweise.** Wird Acetylcholin intravenös injiziert, so stehen Symptome im Vordergrund, die durch Erregung postganglionärer parasympathischer Rezeptoren ausgelöst werden: Blutdrucksenkung durch negativ chronotrope Wirkung und indirekt (Endothel-vermittelt) ausgelöste Vasodilatation, negativ inotrope Wirkung am Vorhof (Abb. 10.6), Bronchokonstriktion, Tonussteigerung des Darms (Abb. 10.7), Erregung der Harnblasenmuskulatur, vermehrte Drüsensekretion, Anregung der Säure- und Pepsinogen-Produktion im Magen. Die ganglionären Strukturen und die motorische Endplatte sind weniger empfindlich, so dass die genannten parasympathischen Symptome im Vordergrund stehen.

▶ **Pharmakokinetik.** Die Dauer der Acetylcholinwirkung ist sehr kurz, weil die Substanz außerordentlich schnell abgebaut wird. Die schnelle Elimination macht Acetylcholin für eine systemische therapeutische Anwendung ungeeignet; es kann aber nach Augenoperationen verwendet werden, um schnell eine Miosis zu erreichen.

Carbachol und Pilocarpin

▶ **Wirkungsweise.** Obwohl **Carbachol** auch die ganglionären Acetylcholin-Rezeptoren erregt, steht wie bei Acetylcholingabe die muscarinerge Wirkung im Vordergrund. Nach subkutaner Injektion von 0,25 mg kommt es zu starken parasympathischen Wirkungen, wie vermehrter Schweiß-, Speichel- und Magensaftsekretion, Zunahme der Darmperistaltik, aber auch zu Bradykardie, Verschlechterung der Herzfunktion, Erweiterung der Arteriolen und Hautgefäße. Trotzdem sinkt der Blutdruck wegen gegenregulatorischer Vorgänge nicht oder nur kurzfristig ab. Bei

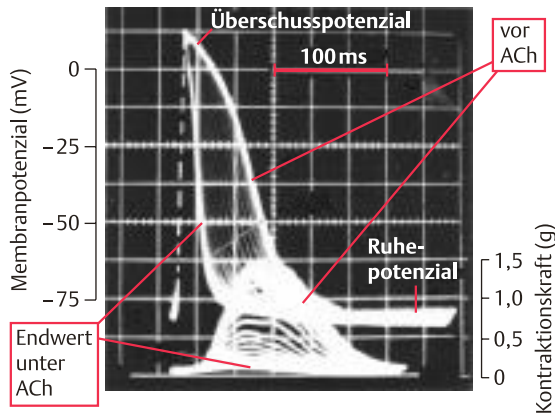


Abb. 10.6 Wirkung von Acetylcholin auf Aktionspotenzial und Kontraktionskraft des Vorhofs. Die mit intrazellulären Mikroelektroden am Meerschweinchenvorhof abgeleiteten Aktionspotenziale und die Kontraktionen wurden fortlaufend registriert und übereinander projiziert. Die schnelle Depolarisation ist gestrichelt retuschiert. Zugabe von Acetylcholin (5×10^{-8} g/ml) verändert die Form der Aktionspotenziale und die Höhe der Kontraktionsamplitude. Beachte: Das Aktionspotenzial wird stark verschmälert (Beschleunigung der Repolarisation), das Ruhe-Membranpotenzial wird etwas negativer, die Amplitude des Aktionspotenzials („Überschusspotenzial“) bleibt unverändert. (Experiment aus dem Institut für Pharmakologie, Universität Kiel)

Einträufeln einer 1%igen Lösung in das Auge wird die Pupille verengt und bei Glaukom der Innendruck des Auges erniedrigt. Carbachol (Carbaminoylcholin) kann durch Cholinesterasen nicht oder nur sehr langsam abgebaut werden. Ähnlich wie Carbachol kann der Carbaminsäure- β -methylcholinester (**Bethanechol**) zur cholinomimetischen Stimulation glatter Muskulatur Verwendung finden. **Pilocarpin** stammt aus den Blättern (Folia Jaborandi) von *Pilocarpus pennatifolius*. Es wirkt prinzipiell wie Carbachol; die Beeinträchtigung der Herzfunktion ist aber ausgeprägter. Daher

kann nur die lokale Applikation befürwortet werden. Ausnahme: Per-os-Gabe beim Sjögren-Syndrom zur Linderung von Mund- und Augentrockenheit.

► **Anwendung.** Wie Carbachol ist auch Pilocarpin lokal am Auge beim **Glaukom** wirksam. Der Druck sinkt infolge der Erweiterung des Schlemm-Kanals und der Fontanaräume im Iriswinkel, also der Abflusswege für das Kammerwasser (s.S. 146). Die schweißtreibende Wirkung von Pilocarpin kann bei der Diagnose einer Mukoviszidose (Nachweis eines abnorm erhöhten Na-Gehalts des Schweißes) ausgenutzt werden. Hierzu dient eine iontophoretische, lokale Anwendung von Pilocarpin.

Dosierung. Zur Erniedrigung des Innendruckes bei Glaukom wird Pilocarpin in einer Lösung von 2% in das Auge geträufelt.

► **Nebenwirkungen.** Selbst bei lokaler Applikation als Augentropfen muss mit systemischen Wirkungen gerechnet werden (s.S.45). Alle Nebenwirkungen, aber auch die gewünschten Wirkungen, lassen sich durch intravenöse Injektion von 0,5 – 1 mg Atropin (oder mehr) beseitigen.

Box 10.2 Das Genussmittel Arecolin

Dieses Alkaloid aus der Betel-Nuss, der Frucht von *Areca catechu*, besitzt muscarinartige und nicotinartige Wirkungen. Die Nüsse sind in Südostasien als Genussmittel weit verbreitet. Sie werden zusammen mit Kalk gekaut, um die Resorption zu fördern. Im Gegensatz zu den quartären Parasympathomimetika dringt die tertiäre Substanz Arecolin gut in das Zentralnervensystem ein (S.50). Ihr pK_a -Wert liegt bei 7,8, so dass *in vivo* immer ein Teil der Substanz als freie Base vorliegt. Das Wirkungsbild von Arecolin ist bei gewohnheitsmäßiger Aufnahme immer durch die zentralnervöse Komponente bestimmt, die im Gegensatz zur peripheren Parasympathikus-Erregung subjektiv als angenehm empfunden wird. Betelnuss-Kauen führt zu bleibender Schädigung der Zähne und erhöht die Häufigkeit oraler Karzinome.

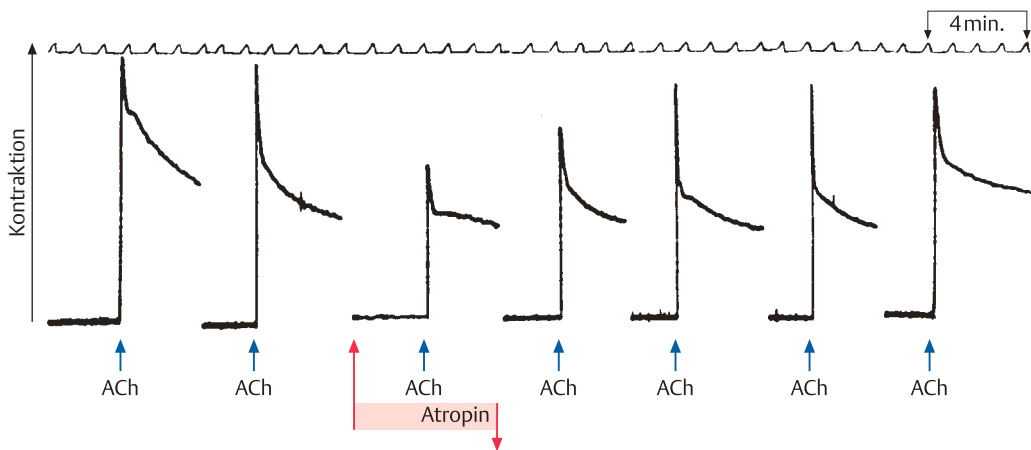


Abb. 10.7 Atropin hemmt den Acetylcholin-Effekt am Darm. ACh 5×10^{-7} g/ml, Atropin 10^{-7} g/ml. In der verwendeten Konzentration reduziert Atropin die Acetylcholin-Wirkung. Der Atropin-

Effekt lässt sich langsam auswaschen. Versuch am isolierten Meerschweinchendarm. (Experiment aus dem Institut für Pharmakologie, Universität Kiel)

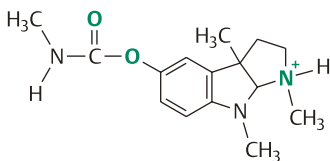
Indirekte Parasympathomimetika (Cholinesterase-Hemmstoffe)

Die Cholinesterase-Hemmstoffe vermindern die Abbau-geschwindigkeit von Acetylcholin, weil sie, abhängig von ihrer Konzentration, einen mehr oder minder großen Teil der Cholinesterase-Moleküle blockieren. Die aktuelle Acetylcholin-Konzentration steigt an, und damit nimmt der Einfluss des Parasympathikus zu. Derselbe Mechanismus gilt auch für andere cholinerge Synapsen (z. B. die „motorische Endplatte“, S. 313).

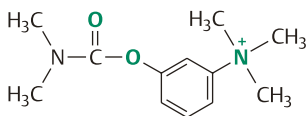
Die wichtigsten Cholinesterase-Hemmstoffe lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: reversible Hemmstoffe, überwiegend vierbindige Stickstoff-Verbindungen und die irreversibel hemmenden Phosphorsäureester.

Reversible Hemmstoffe

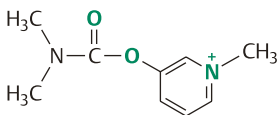
Zu den vierbindigen Stickstoff-Verbindungen gehören das Alkaloid **Physostigmin** und die Synthetika **Neostigmin** und **Pyridostigmin**.



Physostigmin (Eserin)



Neostigmin

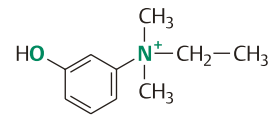


Pyridostigmin

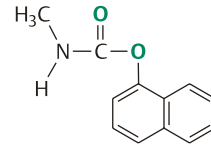
► **Struktur und Wirkung.** Diese Moleküle enthalten alle den Carbaminsäure-Rest. Ihre Ähnlichkeit mit Acetylcholin macht es verständlich, dass diese Substanzen mit der Cholinesterase reagieren. Die primäre Anlagerung erfolgt jeweils zwischen dem kationischen Stickstoff und dem sog. anionischen Zentrum des Enzyms (s. **Abb. 25.21**). Im Verlauf der Spaltungsreaktion bindet sich der Säurerest des Esters kovalent an die Esterase: Acetylierung der Esterase bei Acetylcholin-Spaltung, Carbamylierung z.B. bei Neostigmin-Spaltung. Erst nach Abgabe des Säurerestes ist die Esterase wieder funktionsfähig. Dieses Intervall ist beim Carbaminsäurerest wesentlich länger (Minuten – Stunden) als beim Acetylrest (Millisekunden). Daher bewirken Carbaminsäure-Derivate eine Abnahme der Enzymaktivität.

Wirkstoffe, die jeweils nur eines der beiden chemischen Charakteristika enthalten, können sich als „falsche Substrate“ an das aktive Zentrum der Esterase (reversibel) anlagern und vermindern so den Umsatz von Acetylcholin. Beispiele sind **Edrophonium** mit dem quartären Stickstoff, aber

ohne Carbaminsäure-Rest, und **Carbaryl**, das nur die Carbaminsäure-Ester-Gruppierung besitzt.



Edrophonium



Carbaryl

Edrophonium ist ein sehr kurz wirksamer Cholinesterase-Hemmstoff, Carbaryl ein Hemmstoff der Esterase, der als Insektizid Verwendung findet, weil die Substanz durch die Chitinhülle der Insekten aufgenommen werden kann (**Box 25.18**).

Physostigmin, auch **Eserin** genannt, ist ein Alkaloid aus den Samen (Kalabarbohne) des Schlingstrauches *Physostigma venenosum*. Diese Früchte werden auch als Gottesurteil-Bohnen bezeichnet, weil sie von den Eingeborenen in Westafrika Verdächtigen oral verabreicht wurden; ein tödlicher Ausgang der Vergiftung bewies die Schuld! ► Die Zufuhr von 0,5 bis 1,0 mg Physostigminsalicylat ruft dieselben Symptome hervor wie eine Acetylcholin-Infusion bzw. eine Pilocarpin-Injektion. ► Weil die **Hemmung der Herzfunktion** und die **Erregung des Darmes** relativ stark ausgeprägt sind, soll Physostigmin nicht als Medikament benutzt werden, da besser verträgliche Substanzen, wie Neostigmin und Pyridostigmin, vorhanden sind.

► Dagegen eignet sich Physostigmin zur **Therapie zentraler Vergiftungen** durch Cholinolytika (wie Atropin und Verwandte, S. 114) und Antidepressiva (S. 393), weil Physostigmin als tertiäres Amin in das Gehirn einzudringen vermag und zentral cholinomimetisch wirkt.

Neostigmin. Eine größere Anzahl von Physostigmin-analogen Substanzen ist hergestellt und untersucht worden. Darunter befinden sich Verbindungen wie Neostigmin und Pyridostigmin, die für die allgemeine Therapie vorteilhafter sind als das Alkaloid.

► Neostigmin kann zur Aufhebung der muskelrelaxierenden Wirkung curareartiger Substanzen verwendet werden; zu diesem Zweck wird es vor Beendigung der Narkose intravenös appliziert, wenn die Wirkung eines nicht depolarisierenden Muskelrelaxans noch nicht abgeklungen ist.

► Die Wirkung von Neostigmin geht verhältnismäßig schnell vorüber, die Eliminationshalbwertszeit der Substanz liegt zwischen 15 und 30 Minuten. Diese kurze Wirkdauer muss bei Anwendung von Neostigmin zur Beendigung einer Muskelrelaxans-Wirkung am Ende einer Narkose berücksichtigt werden.

► Nebenwirkungen und Therapie der Vergiftung entsprechen denen von Carbachol.

Pyridostigmin. ► Es wirkt im Wesentlichen wie Neostigmin. ► Der Effekt tritt aber langsamer ein und hält länger an, so dass drei Dosen täglich ausreichend für eine gleichmäßige Wirkung sind. Ähnliches gilt für **Distigmin**.

► Diese beiden Verbindungen sind daher bei der **Dauertherapie der Myasthenie** dem Neostigmin vorzuziehen. Außerdem wird Pyridostigmin zur Beendigung der Wirkung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien eingesetzt.

Edrophonium. ► Es handelt sich um einen nur wenige Minuten wirksamen Cholinesterase-Hemmstoff, der chemisch kein Carbaminsäure-Ester ist und dementsprechend auch nicht das esteratische Zentrum acylieren kann. Die Anlagerung des Moleküls über elektrostatische (positiv geladener Stickstoff) und Van-der-Waals-Kräfte (Benzol-Ring) genügt zur Blockade des Enzyms.

► Es findet Verwendung als **Diagnostikum** bei Verdacht auf das Vorliegen einer **Myasthenia gravis**; das rasche Abklingen der Wirkung ist hier vorteilhaft.

Indirekte Parasympathomimetika. Donepezil, Galantamin und **Rivastigmin** sind Acetylcholinesterase-Hemmer, die zur Therapie dementiver Symptome des Morbus Alzheimer verwendet werden. Die Inhibitoren passieren die Blut-Hirn-Schranke und sollen helfen, einen relativen Acetylcholin-Mangel auszugleichen (s.S.413, Therapie Morbus Alzheimer). Indirekte parasympathische Wirkungen sind bei dieser Indikation natürlich nicht angestrebt, aber als Nebenwirkung unvermeidlich und für die Therapie hinderlich.

Irreversible Hemmstoffe (Phosphorsäureester)

► Die Phosphorsäureester vom Typ der Organophosphate können das esteratische Zentrum der Cholinesterase sehr langdauernd, unter Umständen irreversibel phosphorylieren. ► Diese Verbindungen spielen in der Therapie *keine* Rolle, finden aber ausgedehnte Verwendung als **Insektizide** (S.604) und sind von toxikologisch-forensischem Interesse.

Wichtige Wirkstoffe

Wirkstoff	Handelsname	Alternative
Direkte Parasympathomimetika		
Carbachol	Miostat® (in Deutschland nicht im Handel)	
Acetylcholin	Miochol®-E	
Bethanechol	Miocholine®	
Pilocarpin	Salagen®	G , Pilomann® Spersacarpin®
Indirekte Parasympathomimetika		
Neostigmin		G
Pyridostigmin	Mestinon®	Kalymin®
Distigmin	Ubretid®	
Physostigmin	Anticholinum®	
Donepezil	Aricept®	G
Galantamin	Reminyl®	G
Rivastigmin	Exelon®	G

10.2.3 Parasympatholytika

Überblick

Parasympatholytika sind spezifische Antagonisten am Acetylcholin-Rezeptor vom Muscarin-Typ.

Atropin

► hemmt alle M-Rezeptor-Subtypen gleichermaßen und bewirkt eine generelle Parasympatholyse. Eine gezielte Beeinflussung nur eines Organs ist nicht möglich.

Scopolamin

► wirkt peripher wie Atropin, seine zentralnervöse Wirkung ist dämpfend im Gegensatz zu Atropin.
► Es findet Anwendung zur Prophylaxe von Kinetosen.

Ipratropium und Tiotropium

► Diese quartären, nicht ZNS-gängigen Wirkstoffe werden per Inhalation zur Therapie der obstruktiven Bronchitis und des Asthma bronchiale benutzt.

Glycopyrronium und Acridinium

► werden zur Therapie der obstruktiven Bronchitis per Inhalation verwendet. Glycopyrronium wird auch perioperativ zur Sekretionsverminderung der Schleimhäute und gegen Bradykardien eingesetzt.

Tropicamid

► dient lokal am Auge angewandt als Mydriatikum.

M₃-Antagonisten

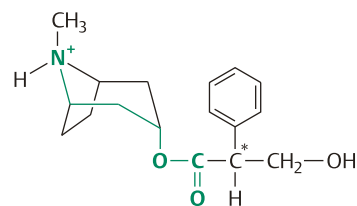
► Darifenacin, Fesoterodin, Solifenacin werden bei Dranginkontinenz eingesetzt.

Die periphere cholinerge Übertragung lässt sich je nach der Lokalisation durch verschiedene Substanzen blockieren:

- in den Ganglien durch **Ganglienblocker** (S.141);
- an den motorischen Endplatten durch nicotinsche Acetylcholin-Rezeptor-Antagonisten (Muskelrelaxanzien) (S.316);
- an den parasympathischen Endigungen durch Substanzen aus der Gruppe der **Parasympatholytika**, die im Folgenden besprochen werden:
 - Atropin,
 - quaternisierte Atropin-Derivate,
 - Scopolamin.

Atropin

Atropin ist ein Alkaloid, das aus zahlreichen Solanaceen-Arten gewonnen wird, vor allem aus *Atropa belladonna* (Tollkirsche), aus *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut) und aus *Datura stramonium* (Stechapfel).



Atropin
*asymmetrisches Kohlenstoffatom