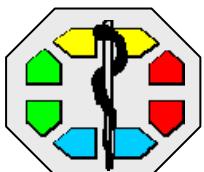


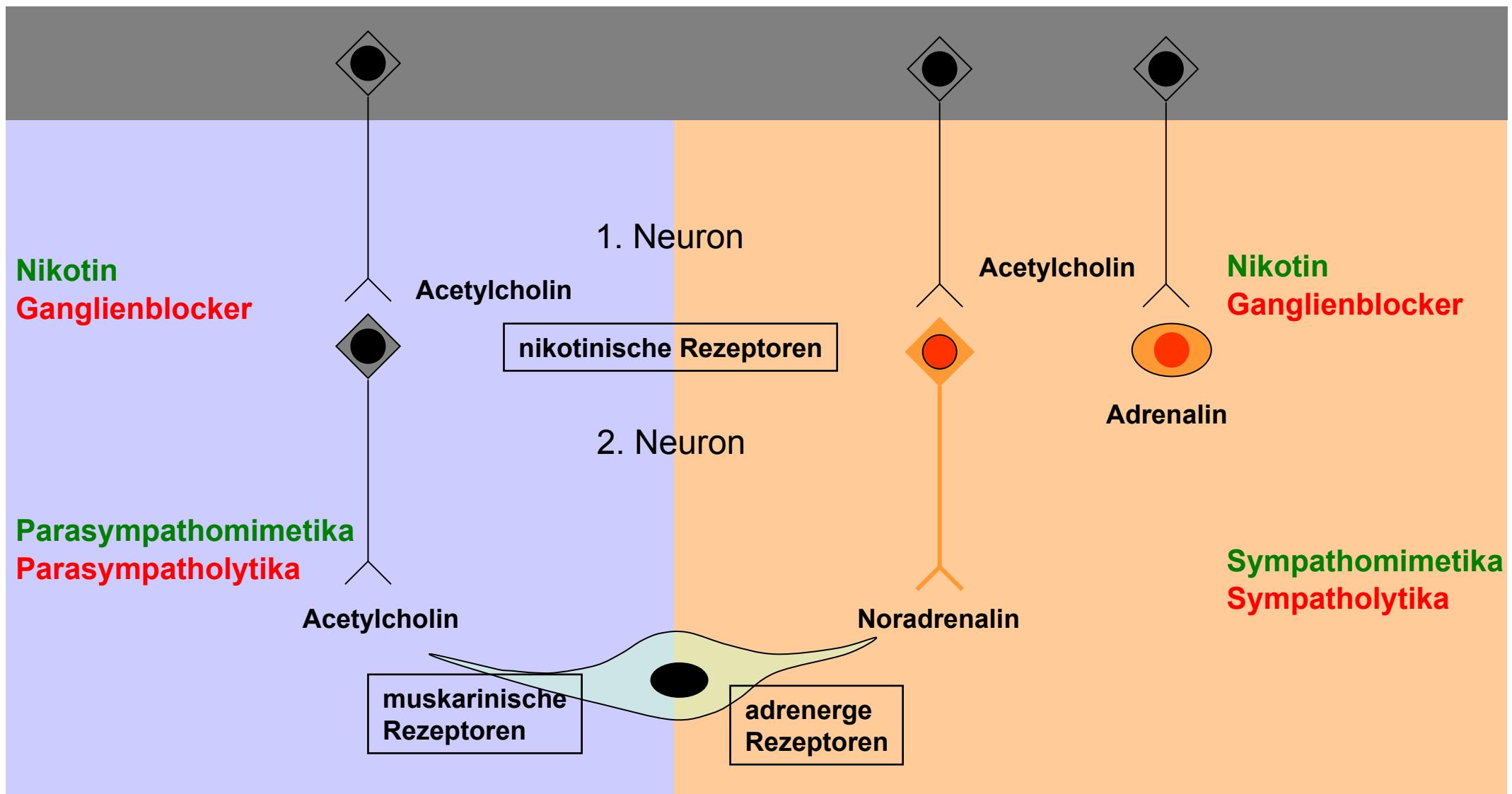
Sympathomimetika

Pharmakologie/Toxikologie I
Sommersemester 2010



Parasympathikus

Sympathikus



Vorkommen von Katecholaminen

- **ZNS:**

- Noradrenalin (z.B. Schlaf-Wach-Rhythmus)

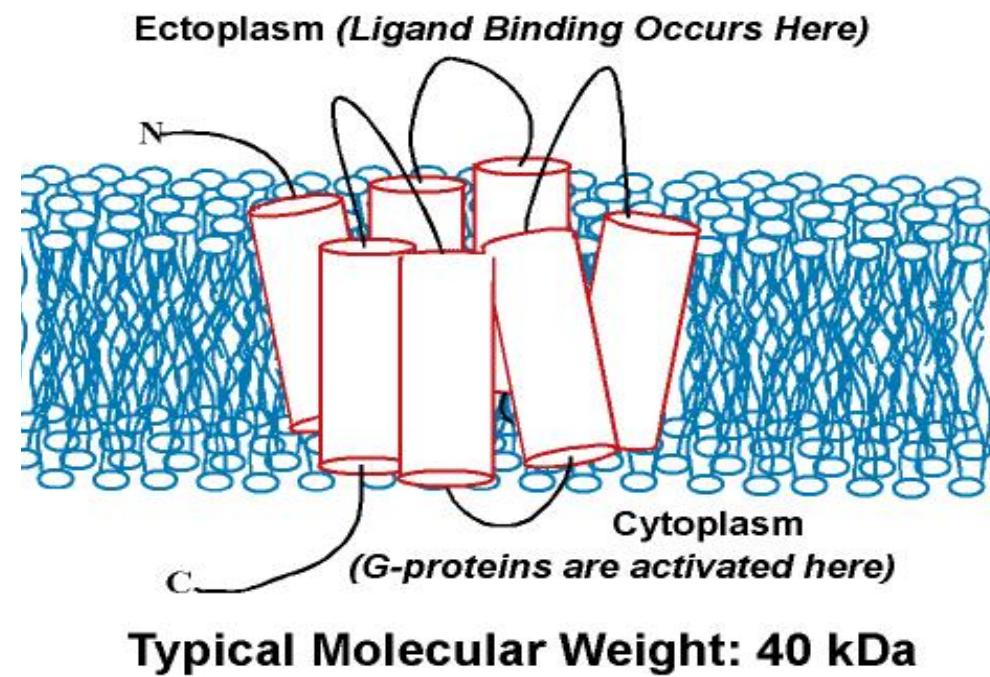
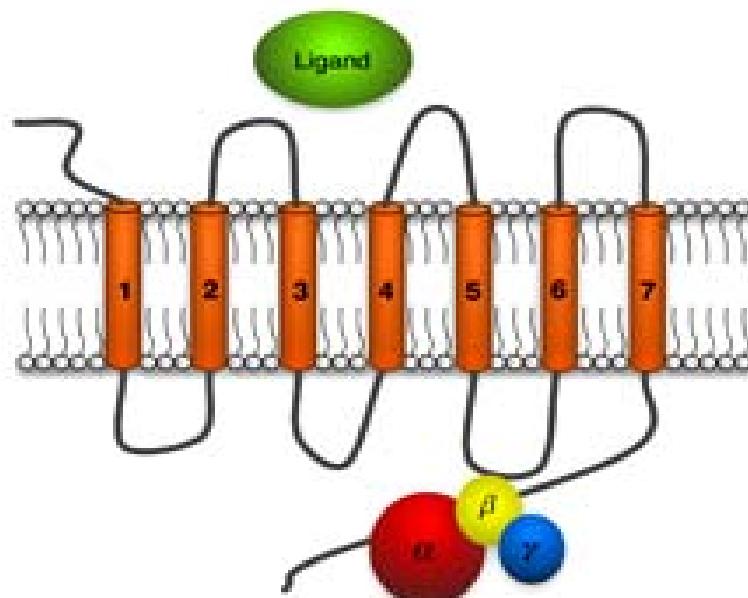
- Adrenalin (Barorezeptor-Reflex)

- Dopamin

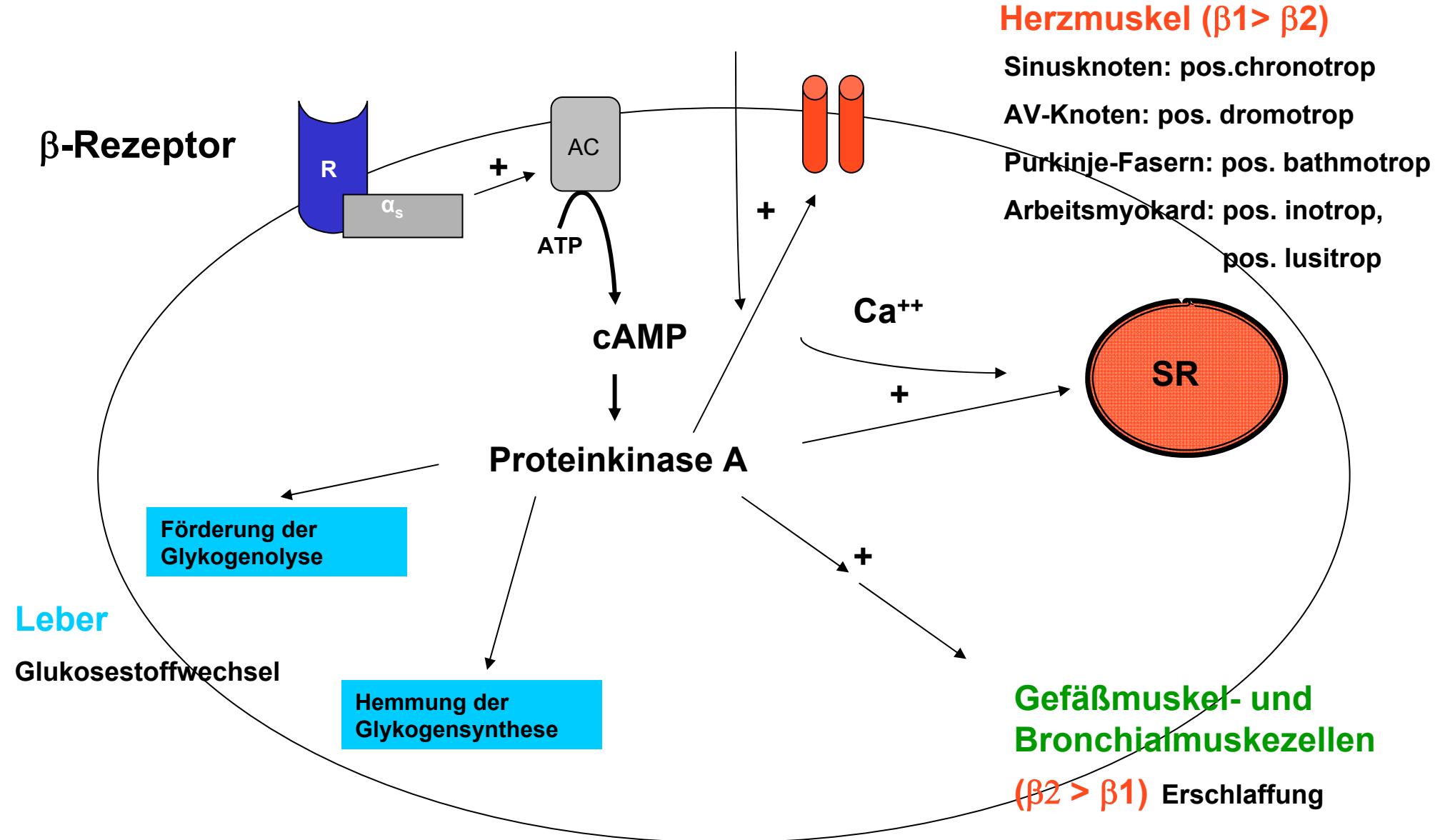
- **Peripheres Nervensystem:**

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

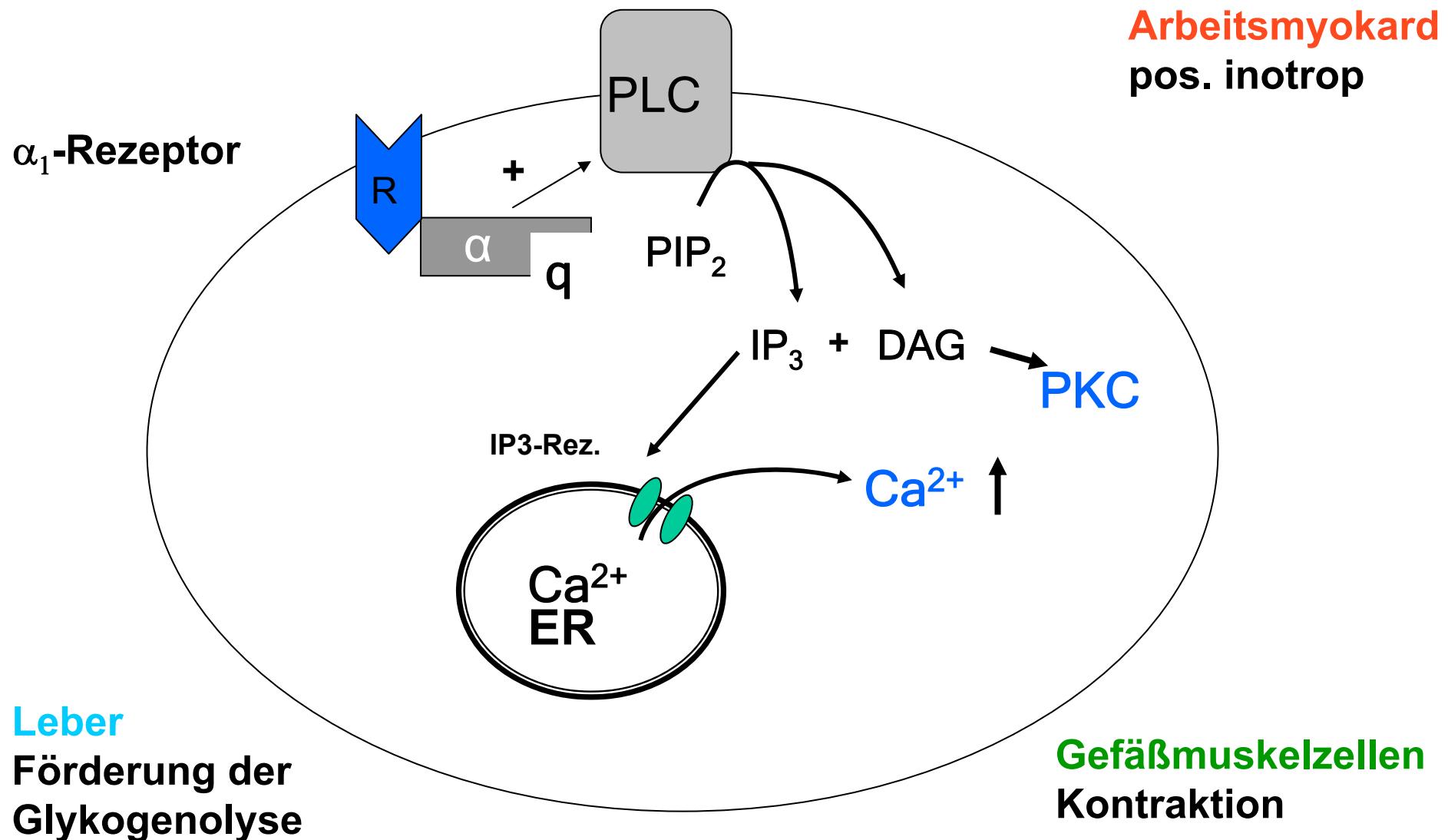
α - und β -adrenerge Rezeptoren:



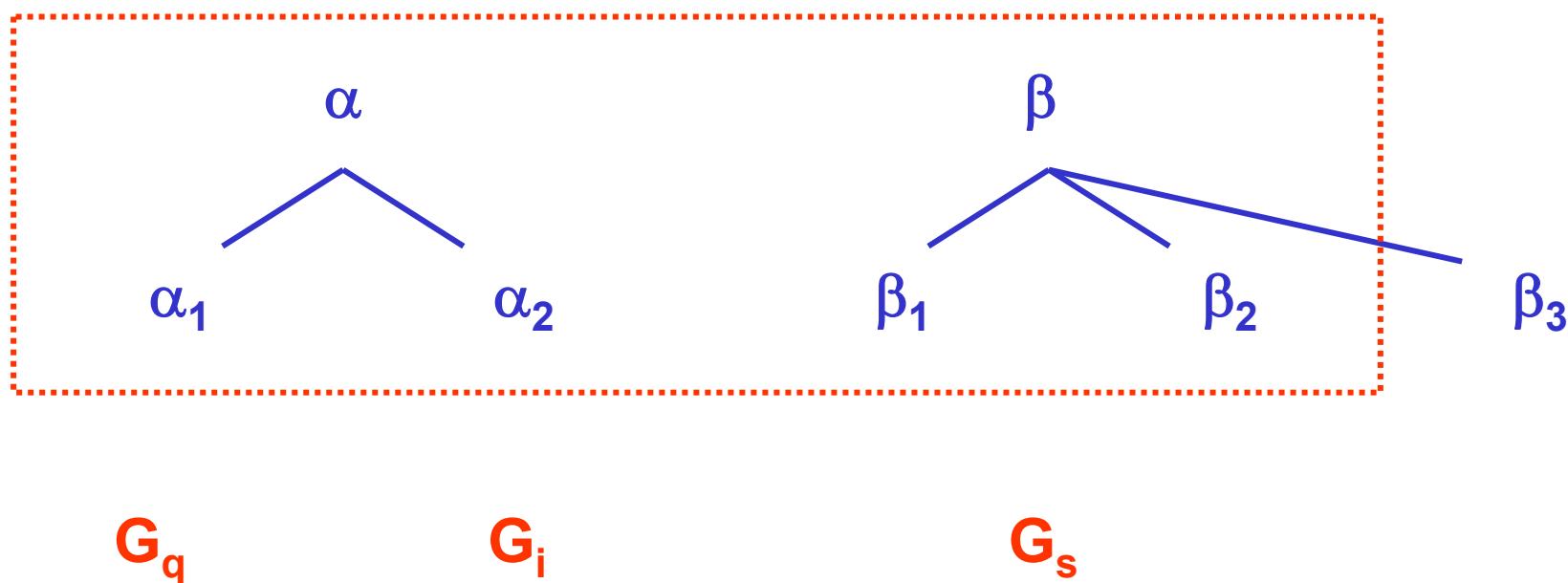
Stimulation eines G_s -gekoppelten Rezeptors



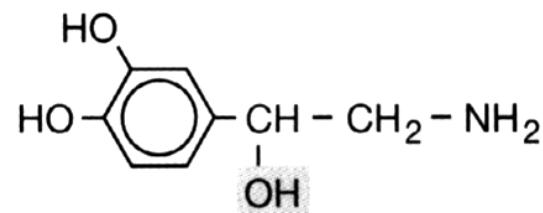
Stimulation eines G_q -gekoppelten Rezeptors



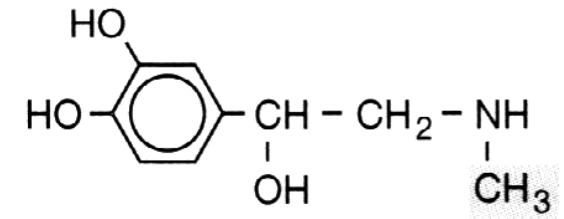
adrenerges System – Rezeptoren



Überträgerstoffe des Sympathikus



Noradrenalin



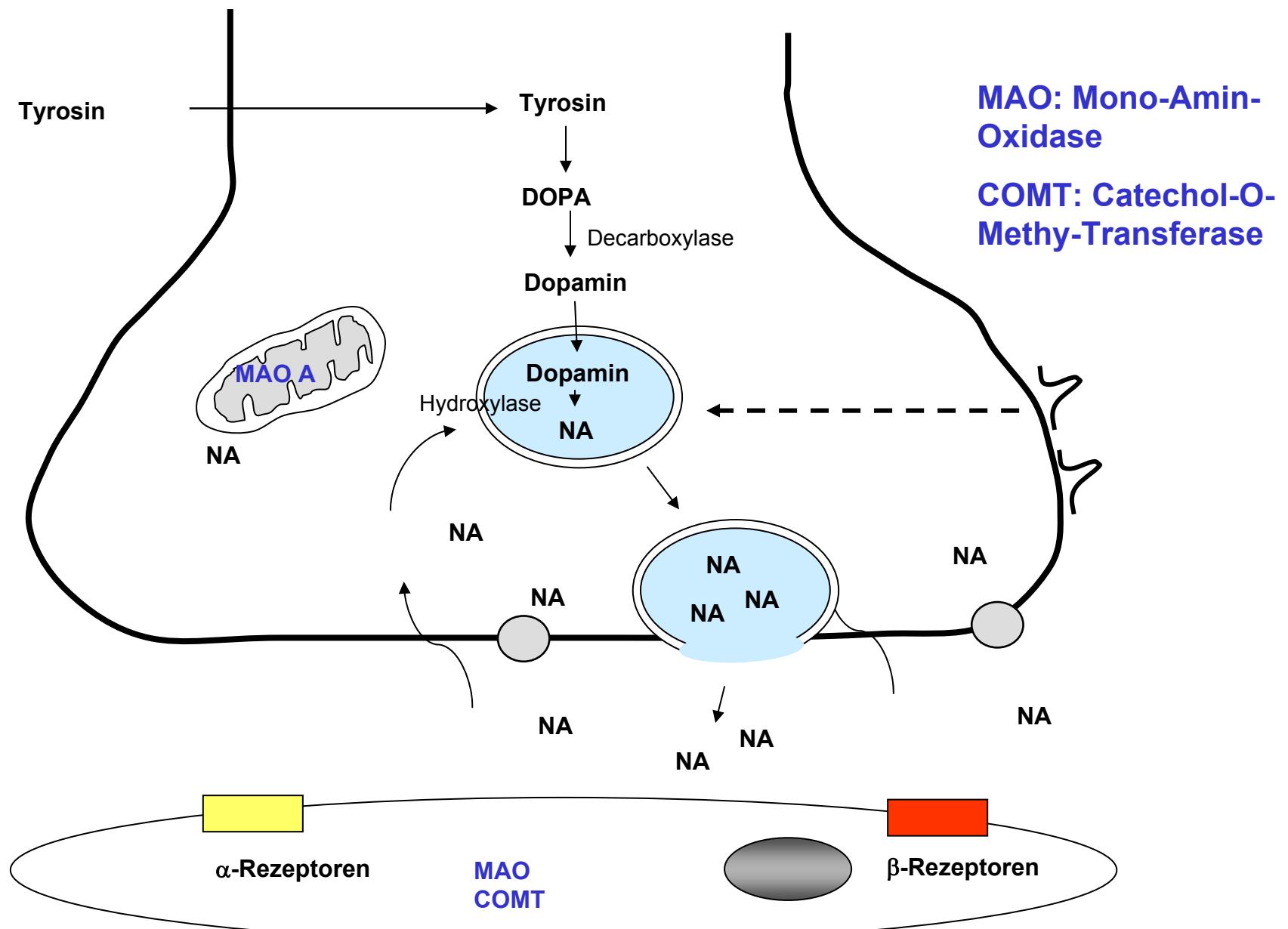
Adrenalin

funktionelle Bedeutung
vesikuläre Speicherung
Inaktivierung

Überträgerstoff
Varikositäten
Rückaufnahme, Methylierung, Desaminierung

Hormon
NNM

Bereitstellung und Freisetzung von Noradrenalin



Biosynthese von NA und A

(siehe Lüllmann, Mohr, Hein, 17.Auflage)

Abbau von NA und A

Adrenerges System – Überblick Pharmaka

direkte Sympathomimitika

α-Rezeptor-Agonisten

Vasokonstriktoren (Nasen-, Augenschleimhautabschwellung)
Blutdruckerhöhung

β₂-Rezeptor-Agonisten

Asthma-Reliever, Tokolytika

indirekte Sympathomimitika

Wiederaufnahme-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren

Sympatholytika

β-Rezeptor-Antagonisten „Beta-Blocker“

Hypertonie, bestimmte Formen der Herzinsuffizienz, Glaukom

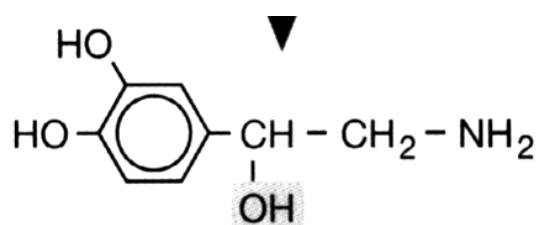
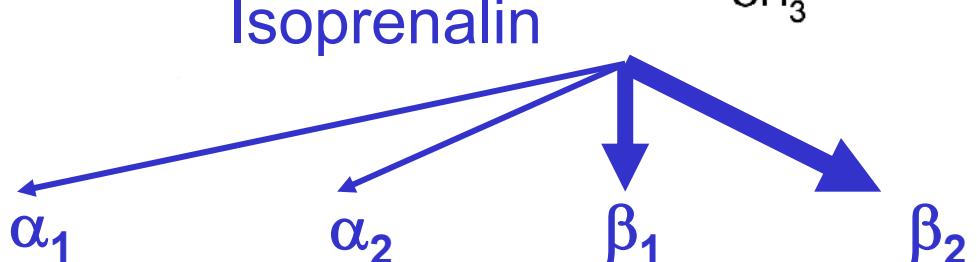
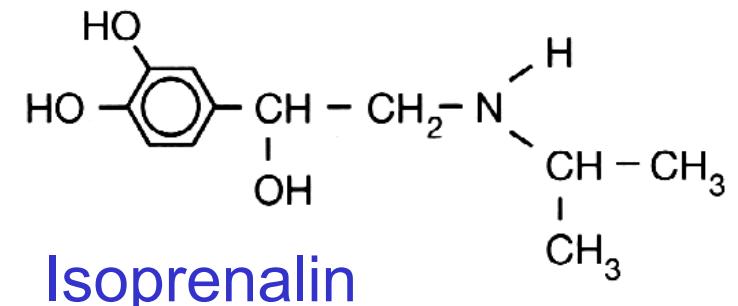
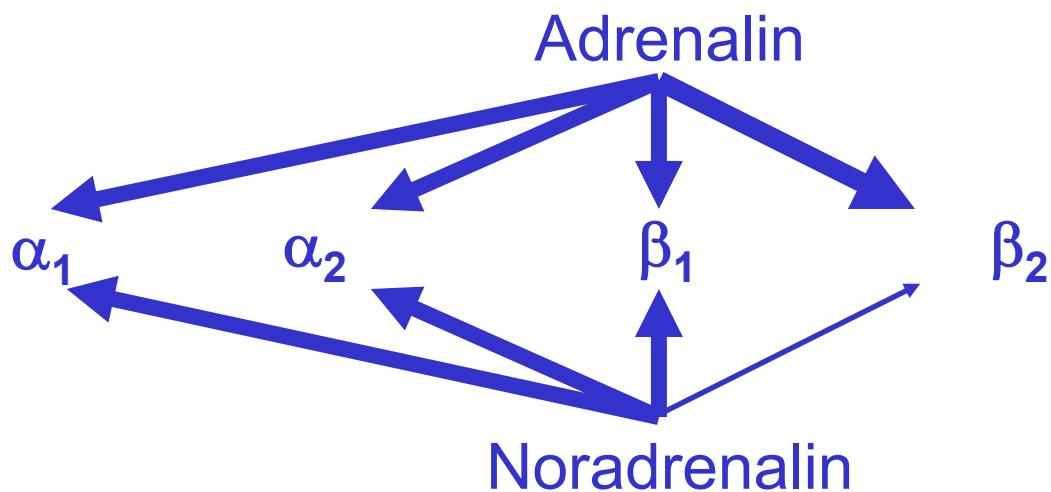
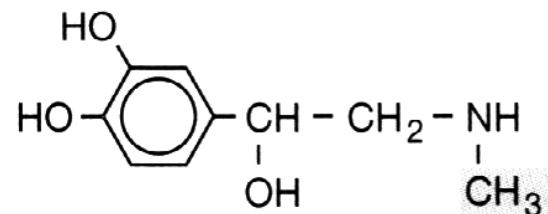
α₁-Rezeptor-Antagonisten

Benigne Prostatahyperplasie
Hypertonie

Antisympathotonika

Hypertonie (Reserve)

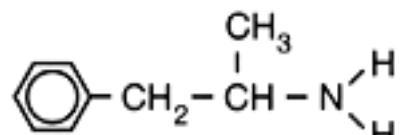
Adrenerge Rezeptoren



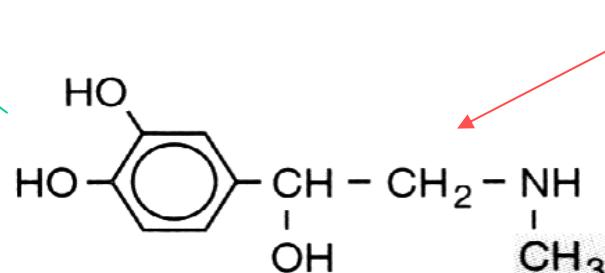
Strukturwirkungsbeziehungen Adrenalin / Noradrenalin

Entfernung / Umstellung der Ring-Hydroxy-Gruppe

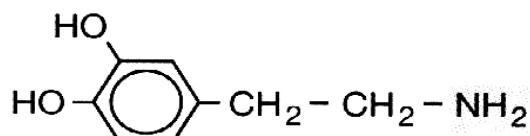
- reduzierte Aktivität am Rezeptor (v.a an α)
- Resistenz gegen COMT



Beispiel: Amphetamine
indirektes Sympathomimetikum



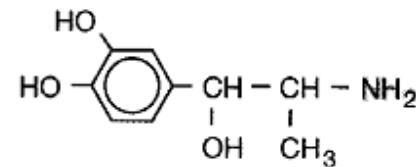
Entfernung der β -Hydroxygruppe Wirkung auf Dopaminrezeptoren



Beispiel: Dopamin

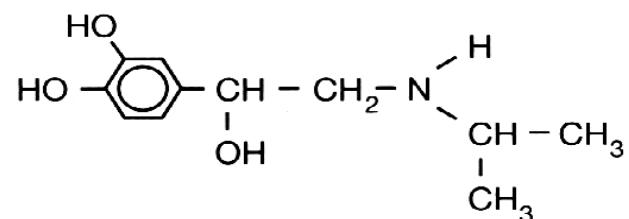
α -Methylierung

- α -Selektivität
- Resistenz gegen MAO



Beispiel: α -Methyl-NA

N-Substitution Steigende $\beta(2)$ -Selektivität



Beispiel: Isoprenalin

Sympathikus

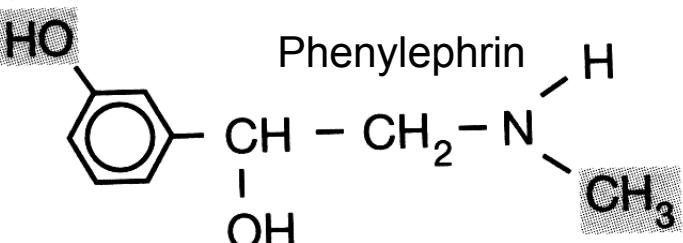
Zielorgan	Zielstruktur	Effekt	Rezeptor
Herz	Sinusknoten	pos. chronotrop	$\beta_1 > \beta_2$
	Vorhof	pos. inotrop	$\beta_1 > \beta_2$
	AV-Knoten	pos. dromotrop	$\beta_1 > \beta_2$
	Ventrikel	pos. inotrop, arrhythmogen	$\beta_1 > \beta_2$
Blutgefäße	glatte Muskulatur	Konstriktion	α_1
Bronchen	glatte Muskulatur, Drüsen	Relaxation, Hemmung der Sekretion	$\beta_2 > \beta_1$
Uterus	glatte Muskulatur	Wehenhemmung	β_2
Auge, Pupille	M.sphincter pupillae	Relaxation, Mydriasis	α_1
Speicheldrüsen	Drüsen	Hemmung der Sekretion, zäh	α_1
Prostata	gatte Muskulatur	Kontraktion	α_1
Niere	juxtaglomeruläre Zellen	Reninfreisetzung	β_1
Fettgewebe	Adipozyten	Lipolyse	β_1-3
Leber	Hepatozyten	Glykogenolyse	$\alpha_1 \beta_2$

Sympathomimetika (direkte)

direkte und (indirekte) Stimulation der α_1 (und β_1) Rezeptoren

Vasokonstriktion

NW: Tachykardie

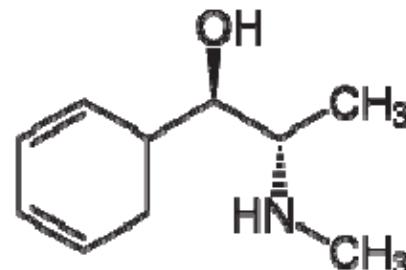


Phenylephrin
Etilefrin

$\alpha_1 > \alpha_2$, lokale Vasokonstriktion bei Konjunktivitis
 α , β , Hypotonie, p.o.

Ephedrin

Mischpräparate:
Grippemittel, Broncholytika,
...



Alpha-Mimetika (Imidazoline)

Naphazolin

Tetryzolin

Oxymetazolin

Xylometazolin

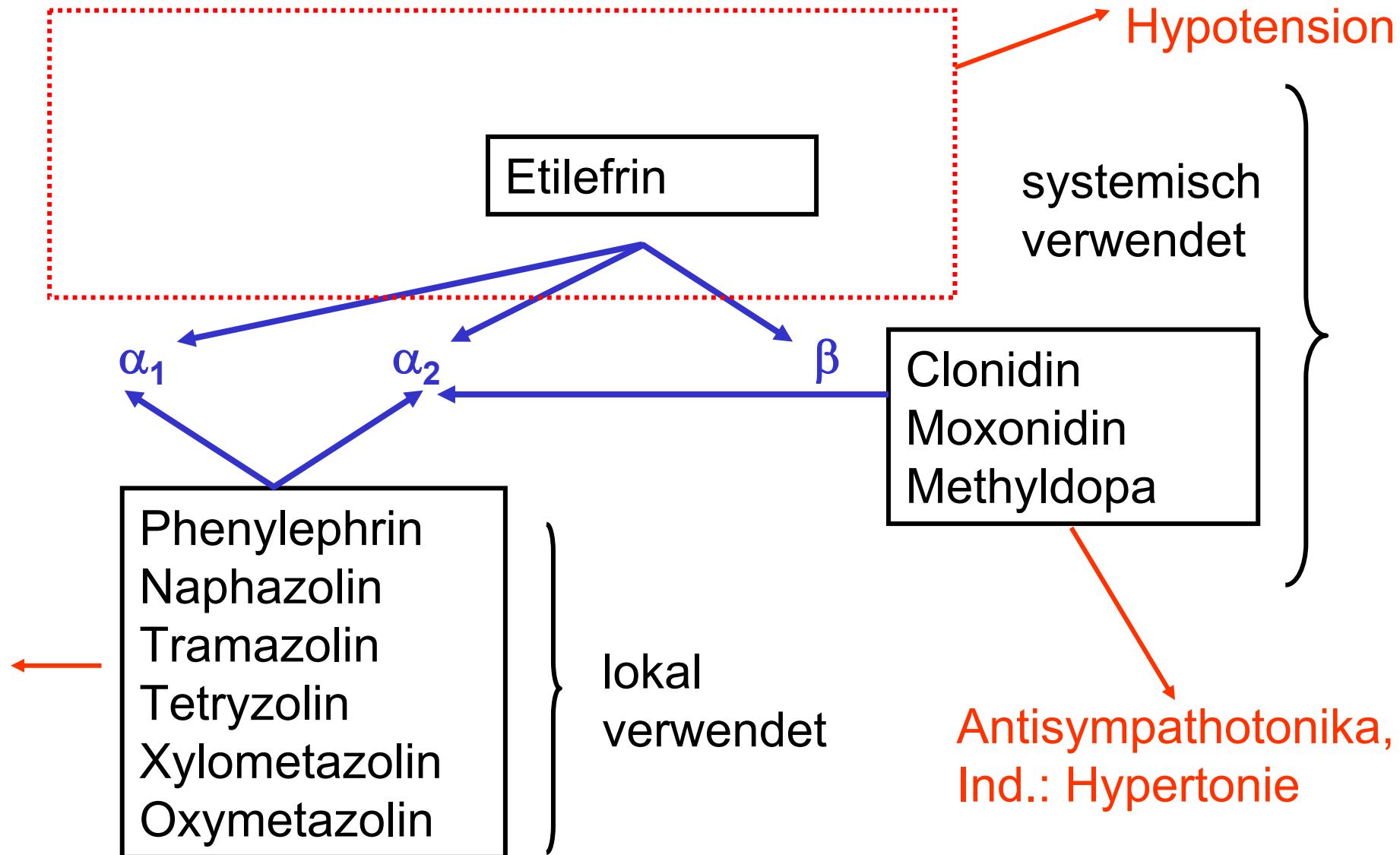
- Lokal, zur Abschwellung der Nasenschleimhaut
- systemische α -adrenerge Wirkungen möglich (Kleinkinder)

Cave:

- Rebound
- Schleimhautatrophie („Rhinitis sicca“) → irreversibel → max. 1 Woche

α -adrenerge Agonisten

Schleimhautabschwellung



Herz-Kreislaufwirkungen von Katecholaminen

siehe Abb. 4.11 Aktories 10. Auflage

Alpha-Blockade: → Adrenalin Umkehr!

Adrenalin (Suprarenin®, Epinephrin (INN))

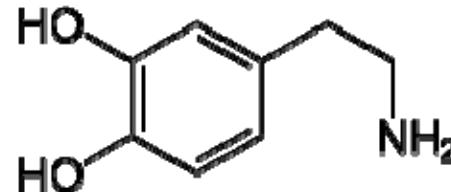
- Ind.: Anaphylaxie
- Schock/Reanimation
- Blutstillung (lokal)
- Zusatz zu Lokalanästhetika (Benzoesäuretyp)

(INN: International Nonproprietary Name, WHO)

Noradrenalin (Arterenol®, Norepinephrin (INN))

- Ind.: Schock
- PK: oral nicht wirksam (first pass), Resorption bei s.c.-Gabe verlangsamt (Vasokonstriktion),

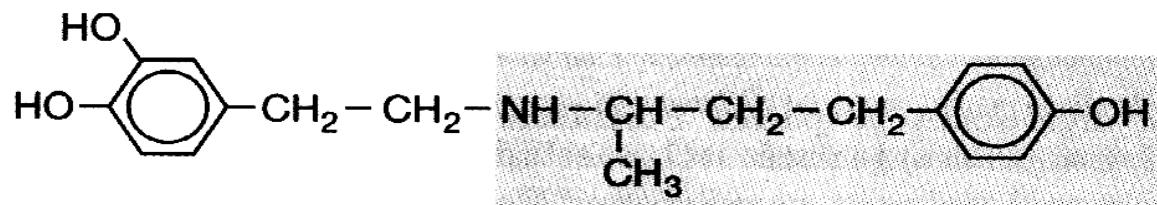
Dopamin



D1-Rezeptoren → Dilatation der Nieren-Gefäße, Splanchnikus-Gefäße
außerdem in höheren Konz. β 1- und α -mimetisch

- Verbesserung der Nierendurchblutung
- Ind.: Schock mit droh. Oder manifestem Nierenversagen
- Tachykardie

Dobutamin



Razemat

R(-)

α_1 -Agonist

β_1 -Agonist

S(+)

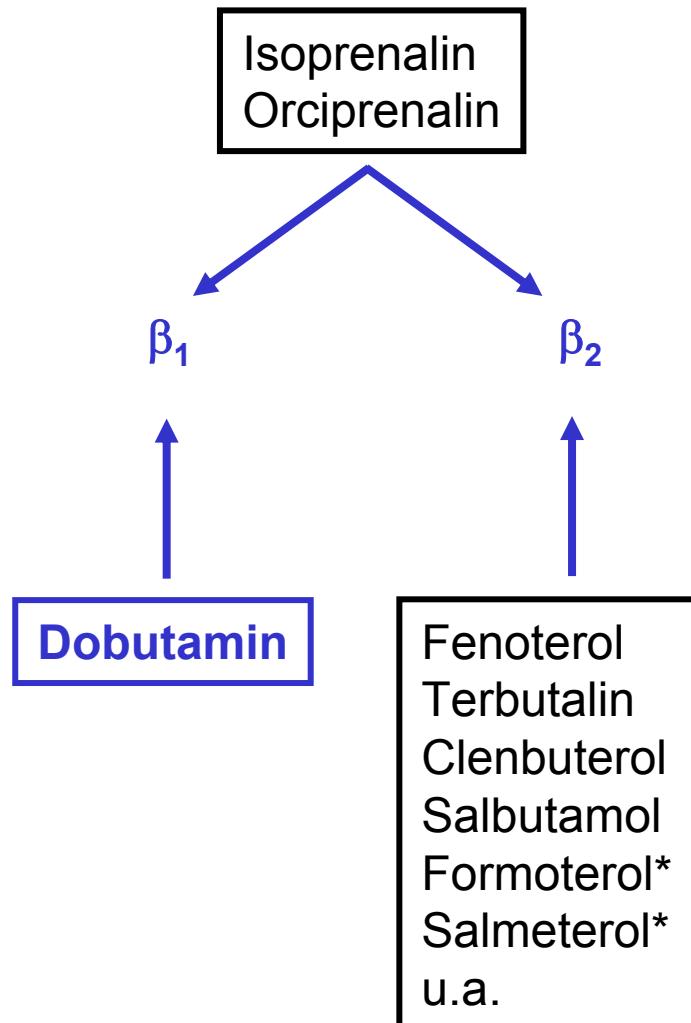
α_1 -Antagonist

β_1 -Agonist

Σ : β_1 -Agonist

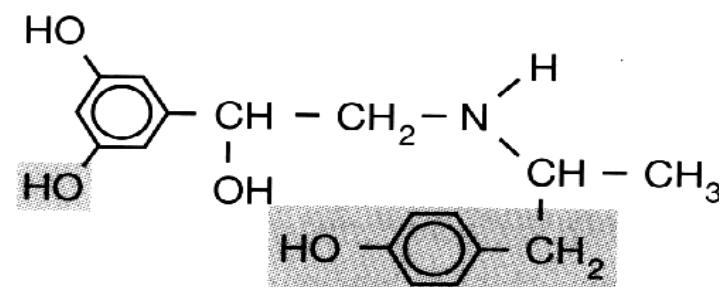
- Inotropie↑, aber kaum Chronotropie↑ (Mechanismus unklar)
- Ind.: Herzversagen, kardiogener Schock

direkte Beta-Sympathomimetika



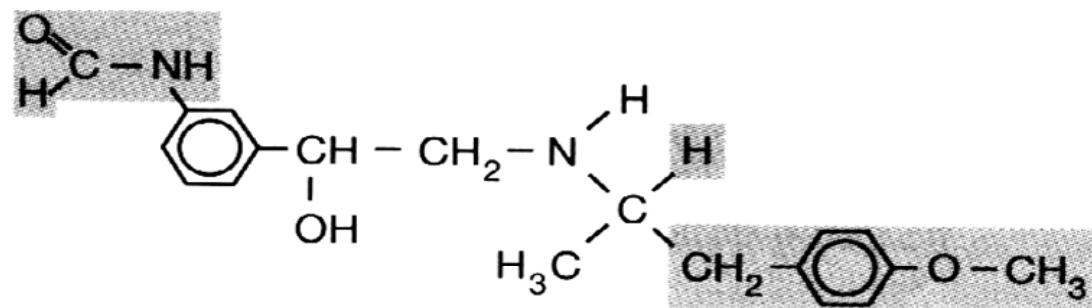
* Wirkdauer 12h

Fenoterol



- Terbutalin, Clenbuterol, Salbutamol ...
- W: Bronchodilatation, Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren
Tokolyse (aber hohe Dosen, β_1 -Aktivierung)
- Ind.: Asthma bronchiale, Tokolyse (Fenoterol)
- NW: Tremor, Unruhe, Tachykardie (β_1, β_2)
Stoffwechselwirkung

Formoterol



- Salmeterol
- Lang wirksam (bis zu 12 h)
- → nächtl. Asthma

β_2 -Mimetika und Asthma bronchiale

„Inhaled β_2 -agonists are by far the most effective bronchodilators currently available“

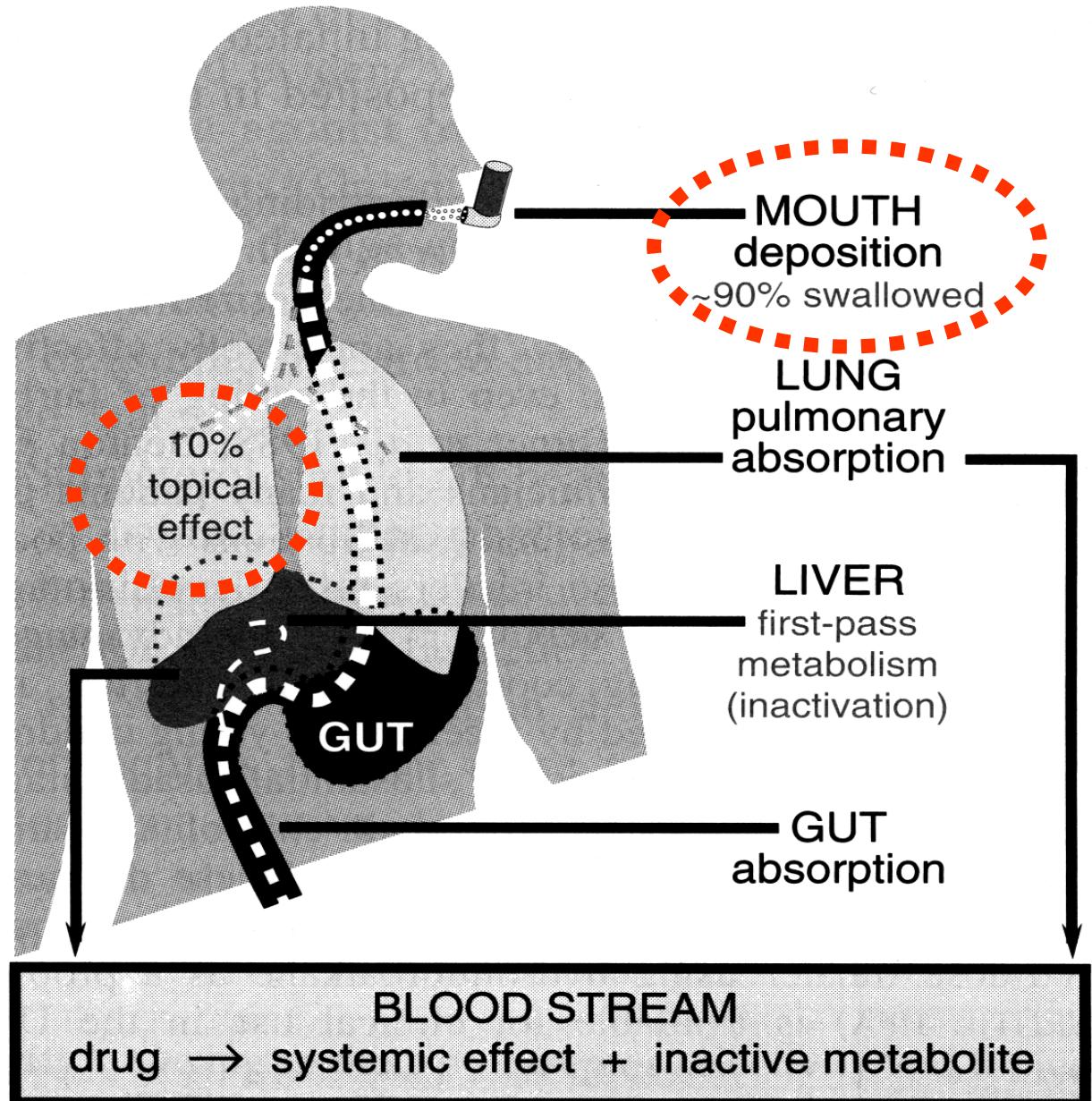
Barnes, 1997

lokale Applikation (Spray):

Partikel $> 10 \mu\text{m}$ →
schlagen sich im
Oropharynx nieder

Partikel $< 0,5 \mu\text{m}$ →
werden wieder exhaliert

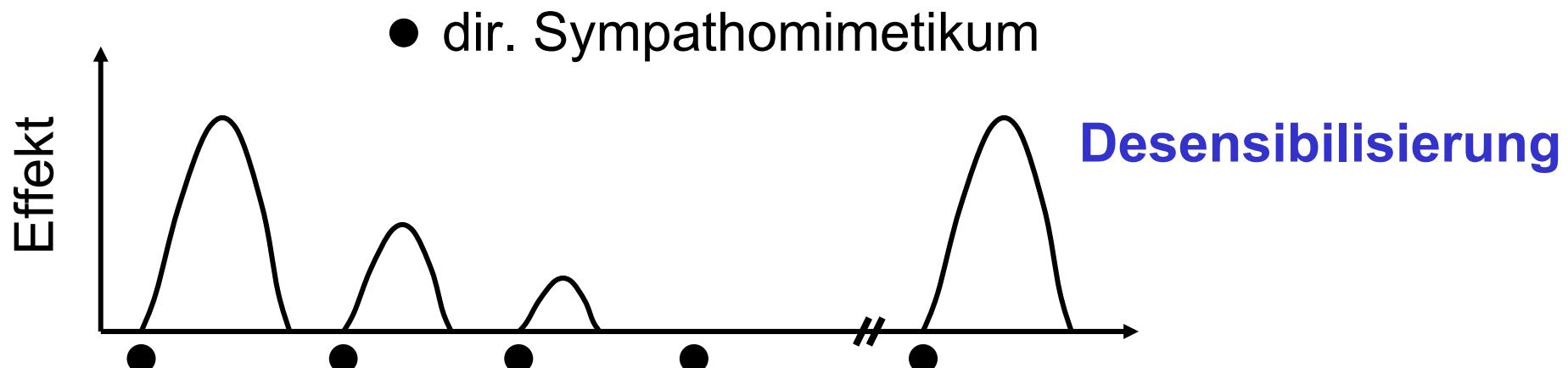
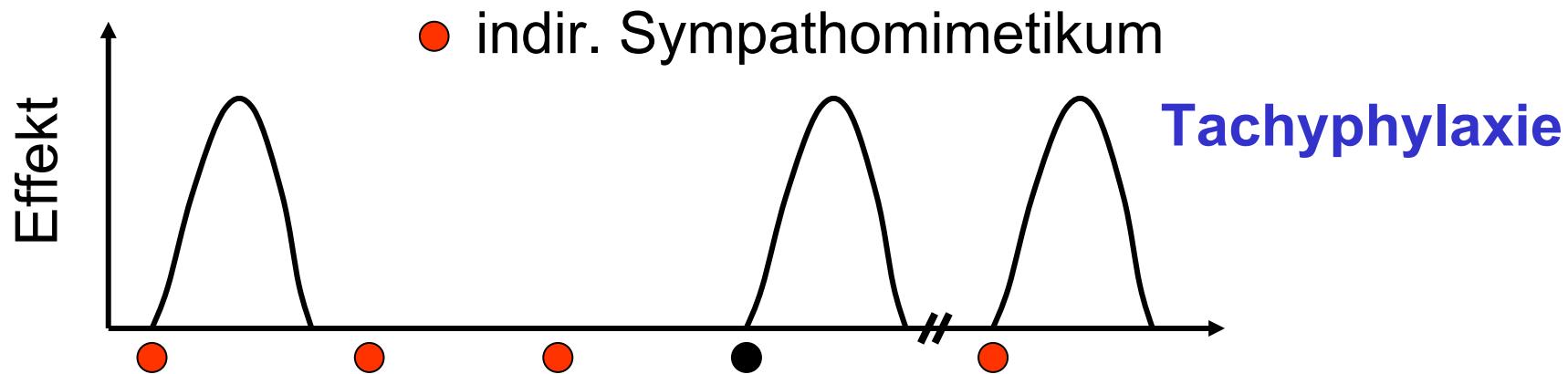
optimal: $1-5 \mu\text{m}$



β_2 -Mimetika und Asthma bronchiale

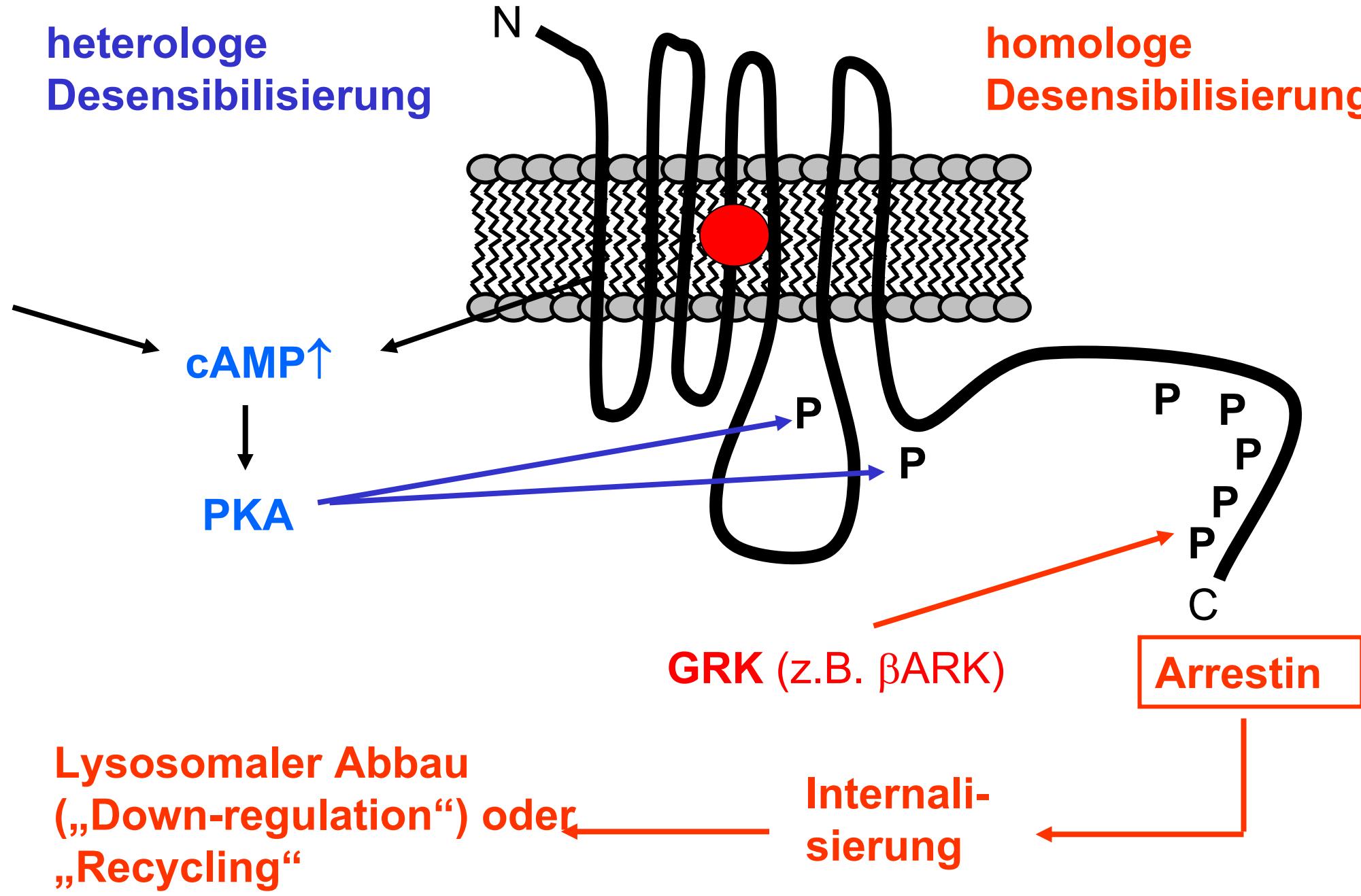
Antientzündliche W. nicht ausreichend → Kombination mit (topischen) Glukokortikoiden

Indirekte Sympathomimetika Tachyphylaxie versus Desensibilisierung



heterologe
Desensibilisierung

homologe
Desensibilisierung



Sympathomimetika (indirekte)

1. Aufnahme in das Axoplasma
2. Hemmung der Speicherung von **NA**
3. Hemmung des Abbaus
4. Auswärtstransport von **NA**
5. Hemmung der Wiederaufnahme von **NA**

Indirekte Sympathomimetika (Amphetamine)

Amphetamine
Metamphetamine
Methylphenidat
Ephedrin

Ind:
der Impulskontrolle im
Kindes- und Jugendalter

Störungen
fragl. Ind.:
Adipositas
Narkolepsie,
„Doping“

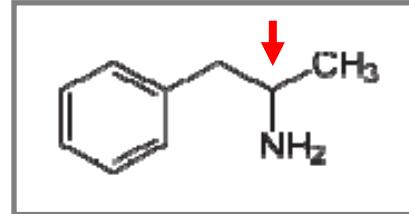
Querverweis: Antidepressiva

Amphetamin

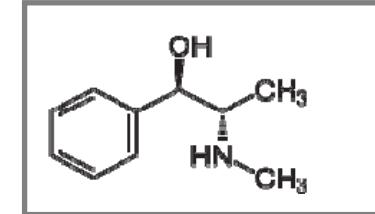
alpha-Methylphenethylamin

„Speed“, „Pep“, „Eve“, Adderall® (USA)

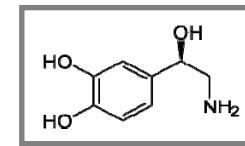
- ▶ Stammverbindung von
 - ▶ psychotropen Substanzen wie MDMA
 - ▶ Naturstoffen wie Ephedrin
- ▶ (S)-(+)-Enantiomer 3-4x stärker



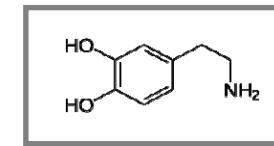
Amphetamin



Ephedrin



Noradrenalin



Dopamin

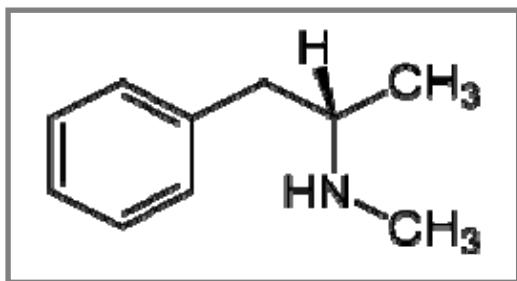
Wirkungen

- ▶ indirektes Sympathomimetikum
 - ▶ Unterdrückung von
 - ▶ Hunger und Durst
 - ▶ Müdigkeit und Schmerz
 - ▶ Bronchodilatation
 - ▶ Euphorie
 - ▶ Aggression
 - ▶ Tunnelblick

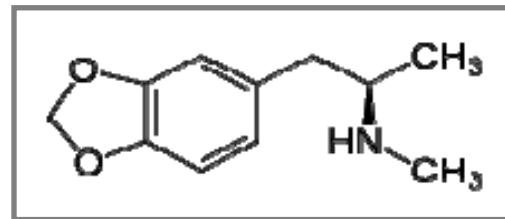
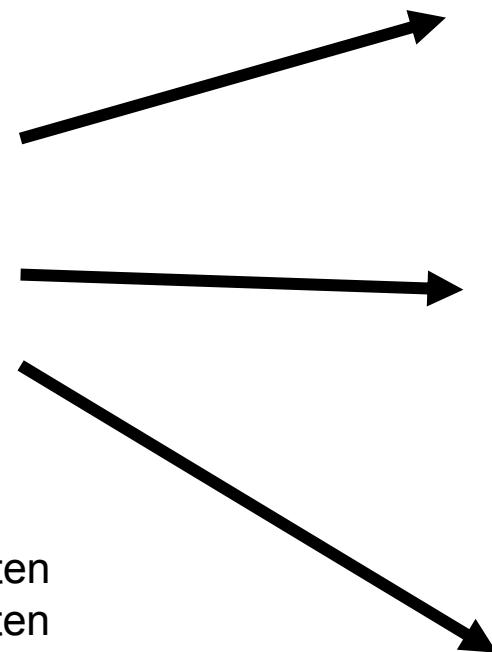
- ▶ Anorektikum
- ▶ Aufputschmittel
- ▶ Ephedrin
- ▶ Rauschdroge
- ▶ Militär
- ▶ ADHS

- ▶ Tachykardie, RR↑
- ▶ Mydriasis
- ▶ Abschwellen von Schleimhäuten
- ▶ Muskeltonus↑

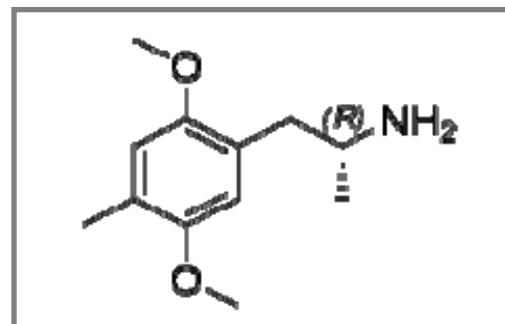
Methamphetamin-Derivate



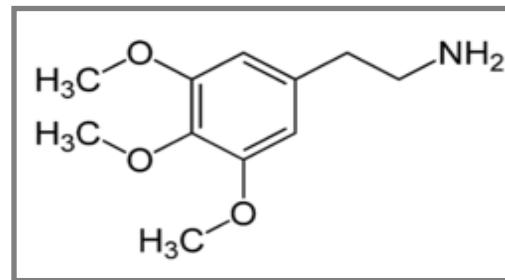
Methamphetamin



3,4-Methylendioxy-methamphetamine (MDMA)



2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamine (DOM)



Meskalin

- ▶ Die Einführung von Substituenten am Aromaten führt zu verstärkten **psychogenen** bzw. **halluzinogenen** Substanzen
→ zusätzlich vermehrte Ausschüttung von **DA** und **5HT**

Sympathomimetika (indirekte)

Ephedrin

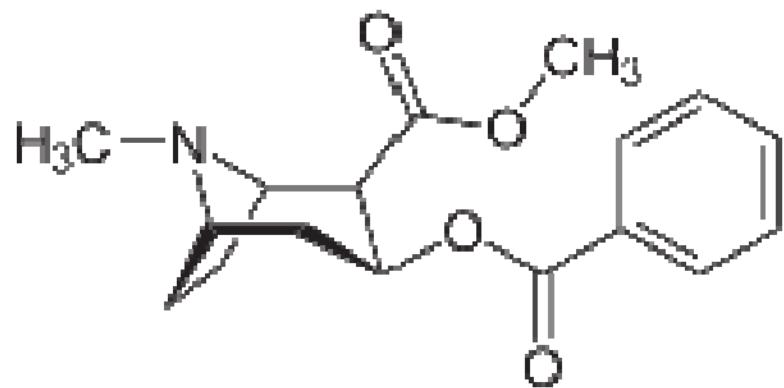
- schwächer zentral wirksam als Amphetamine
- in Mischpräparaten (Erkältung, Grippe, ...)
- Abschwellung der Nasenschleimhaut
- (bronchospasmolytisch)

Methylphenidat

- Behandlung Lernstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Stör. (ADHD)

Cocain

(indirekt sympathomimetisch & lokalanästhetisch)



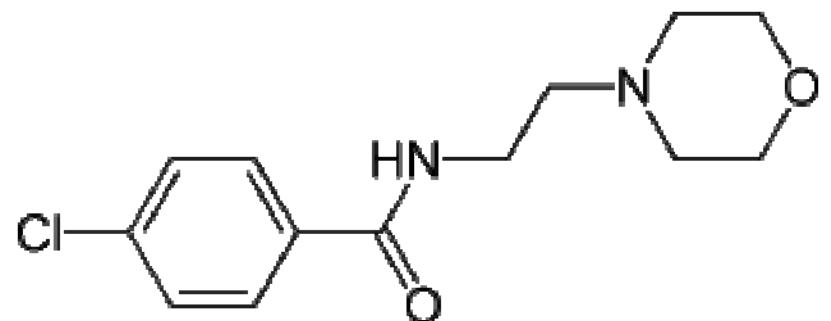
Hemmung der Rückaufnahme → indirekt Sympathomimetisch
Abschwächung der Amphetaminwirkung

Indirekte Sympathomimetika

Moclobemid

Wirkung

- Hemmung des Abbaus: MAO-Hemmer
- Anstieg von Noradrenalin im ZNS
- Ebenfalls Anstieg von Dopamin und Serotonin
- Allgemeine Aktivierung und Antriebssteigerung



Indikation

Antidepressivum

Adrenerges System: Wirkstoffgruppen

