

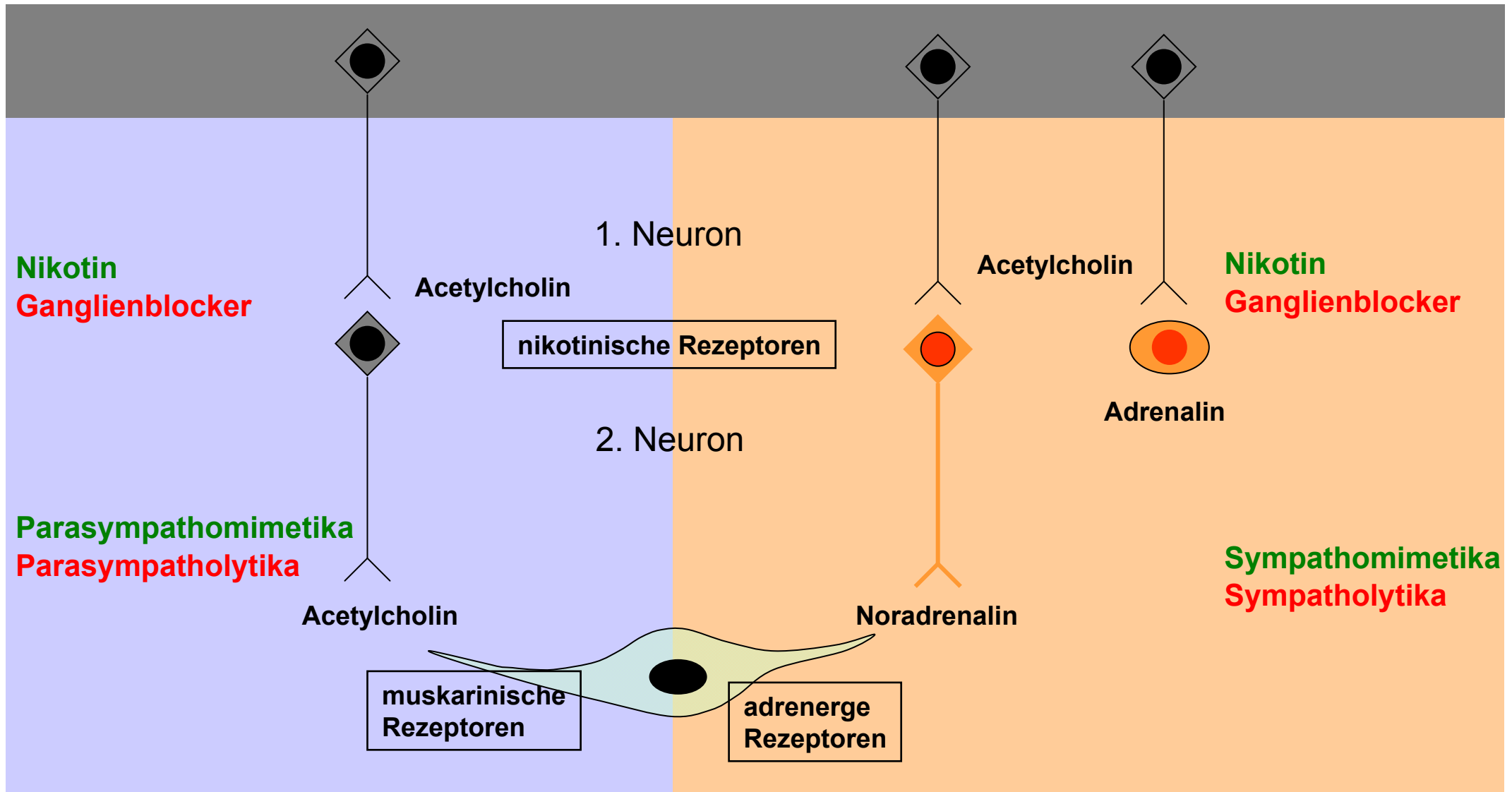
# Sympathomimetika

Pharmakologie/Toxikologie I  
Sommersemester 2010



## Parasympathikus

## Sympathikus



# Vorkommen von Katecholaminen

- **ZNS:**

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

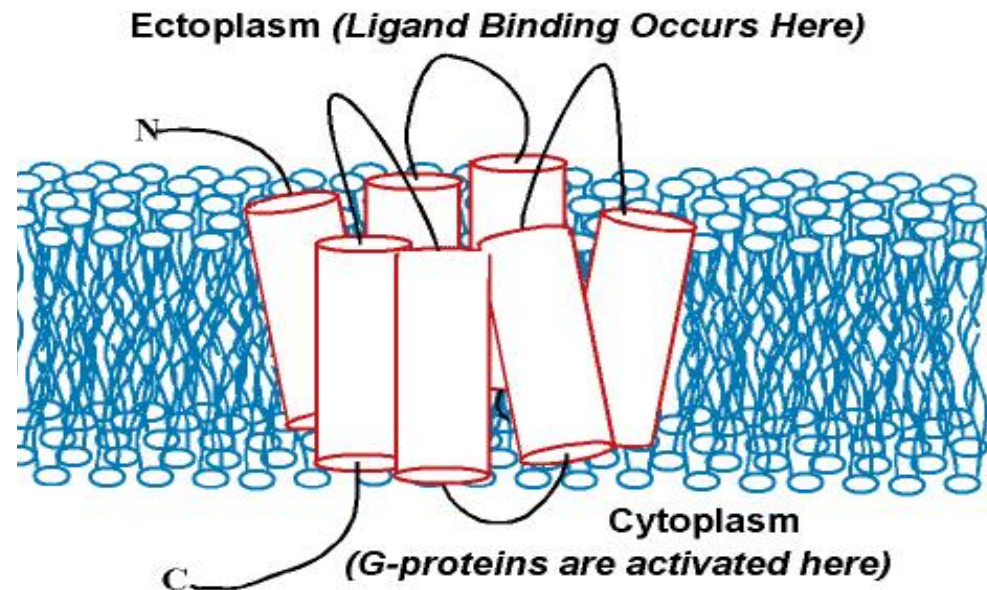
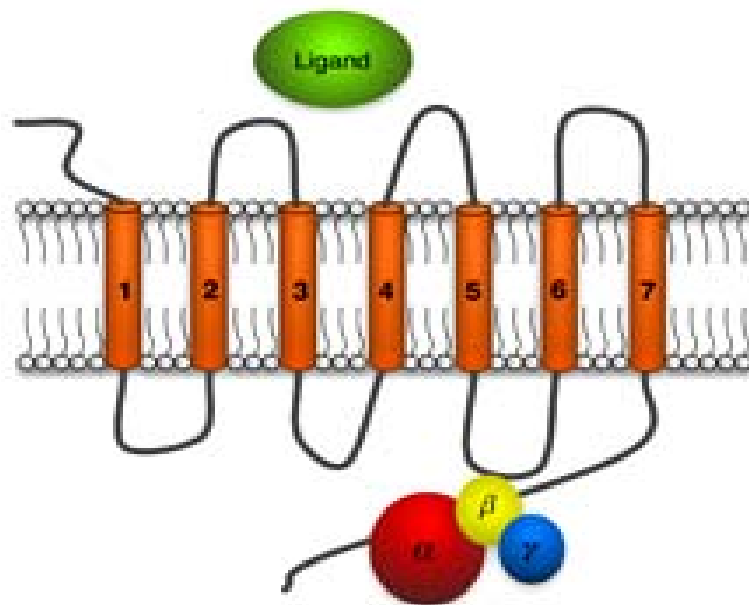
Adrenalin (Barorezeptor-Reflex)

Dopamin

- **Peripheres Nervensystem:**

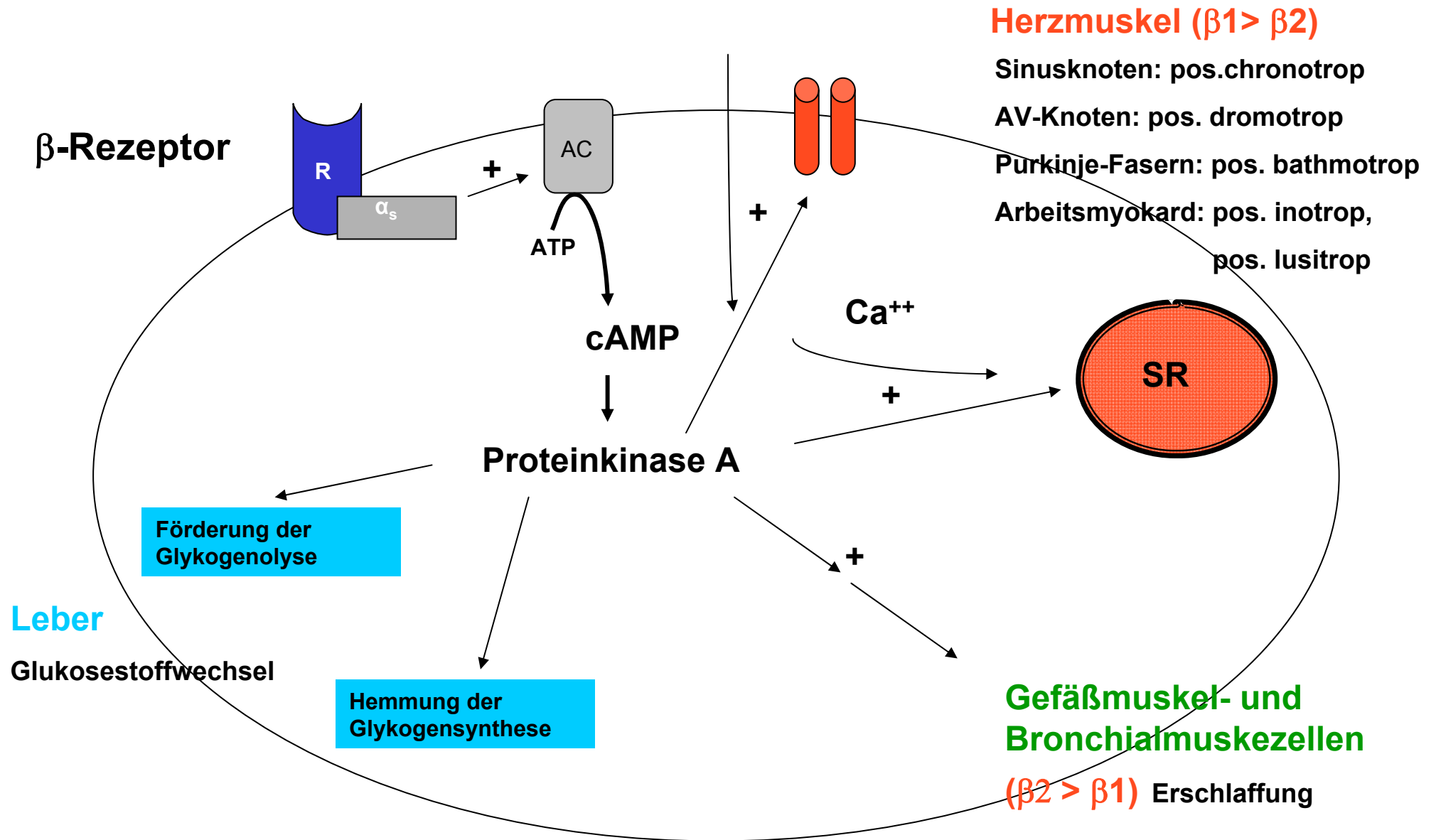
# G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

$\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren:

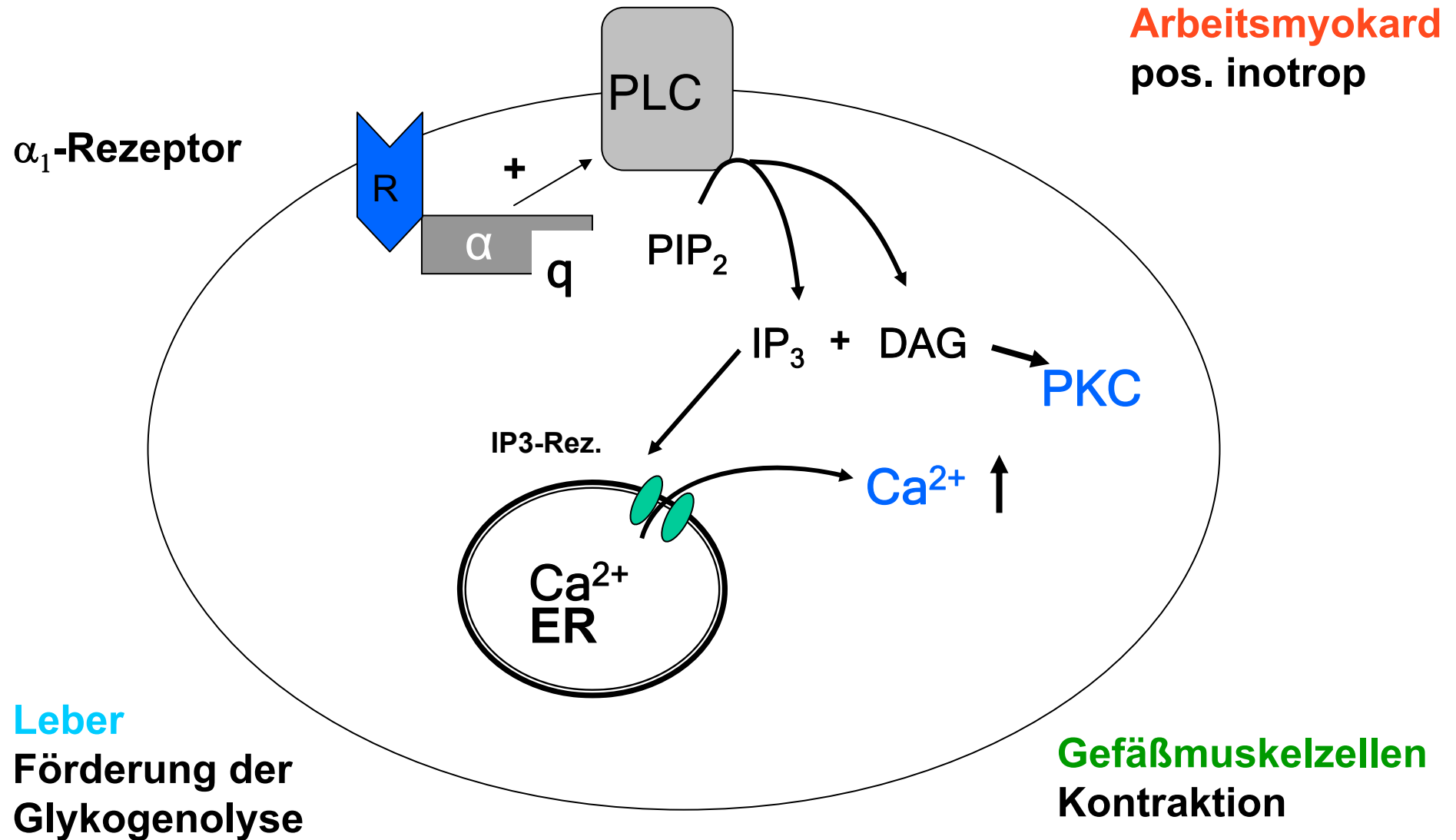


Typical Molecular Weight: 40 kDa

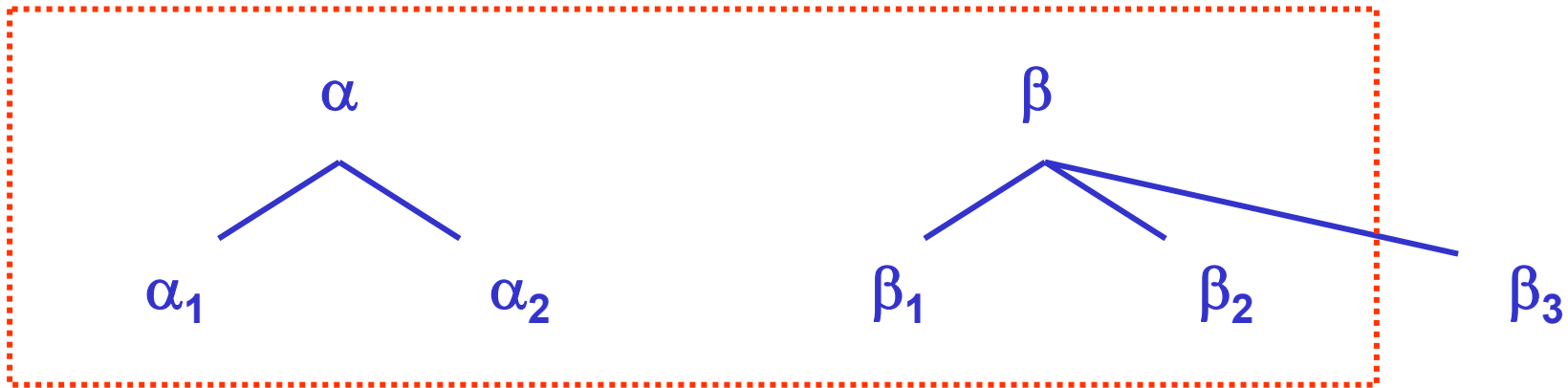
# Stimulation eines $G_s$ -gekoppelten Rezeptors



# Stimulation eines $G_q$ -gekoppelten Rezeptors



# adrenerges System – Rezeptoren

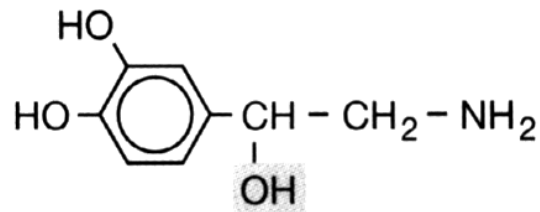


$G_q$

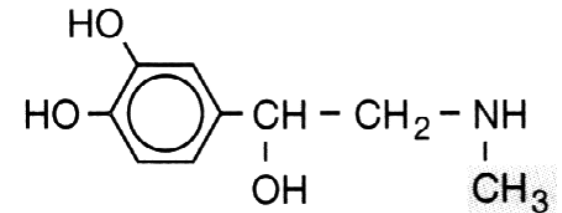
$G_i$

$G_s$

## Überträgerstoffe des Sympathikus



Noradrenalin



Adrenalin

---

funktionelle Bedeutung

vesikuläre Speicherung

Inaktivierung

Überträgerstoff

Varikositäten

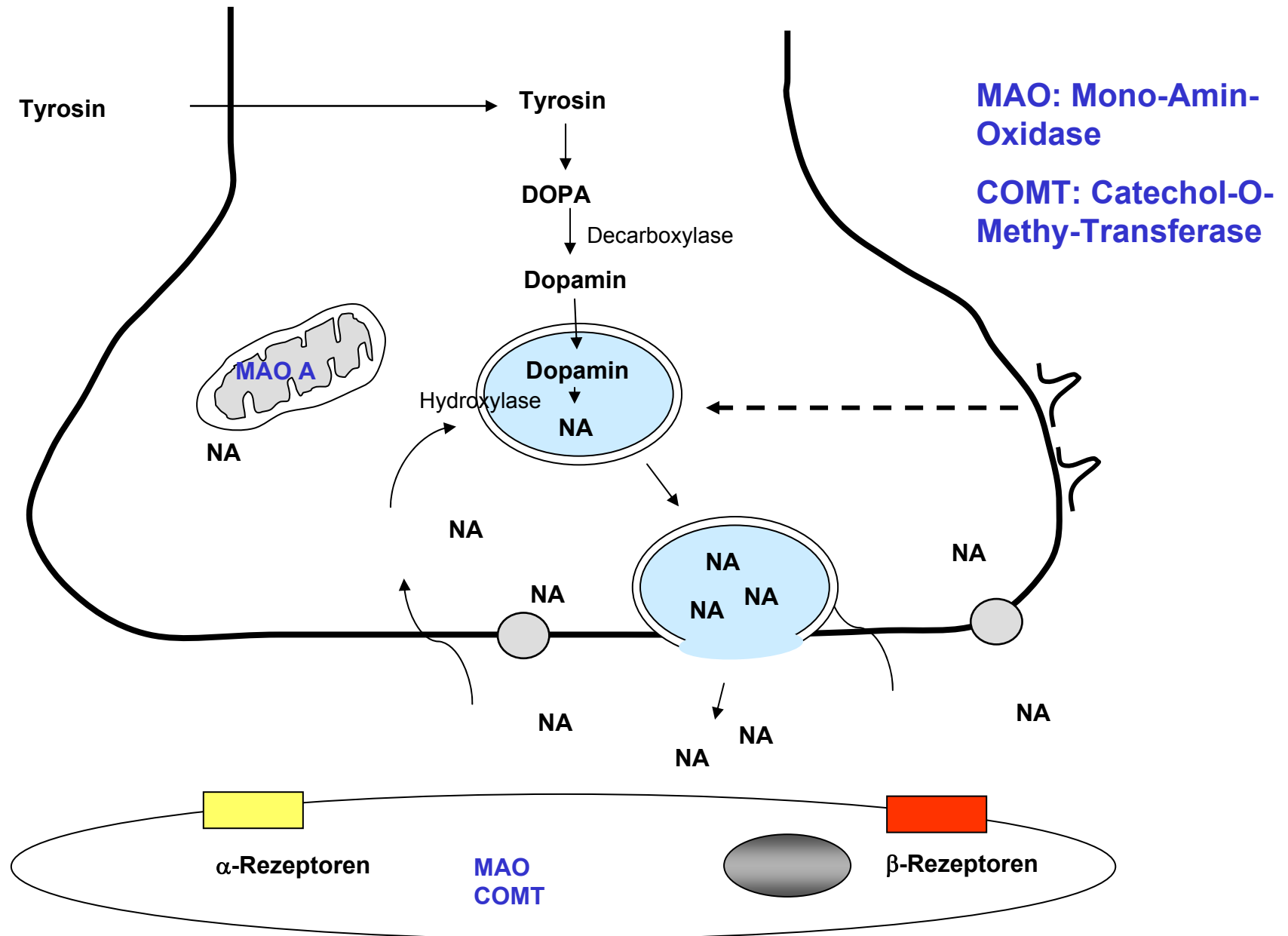
Rückaufnahme, Methylierung, Desaminierung

Hormon

NNM



# Bereitstellung und Freisetzung von Noradrenalin



Biosynthese von NA und A

Abbau von NA und A

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

# Adrenerges System – Überblick Pharmaka

## direkte Sympathomimetika

### **$\alpha$ -Rezeptor-Agonisten**

Vasokonstriktoren (Nasen-, Augenschleimhautabschwellung)  
Blutdruckerhöhung

### **$\beta_2$ -Rezeptor-Agonisten**

Asthma-Reliever, Tokolytika

## indirekte Sympathomimetika

**Wiederaufnahme-Inhibitoren, MAO-Inhibitoren**

## Sympatholytika

### **$\beta$ -Rezeptor-Antagonisten** „Beta-Blocker“

Hypertonie, bestimmte Formen der Herzinsuffizienz, Glaukom

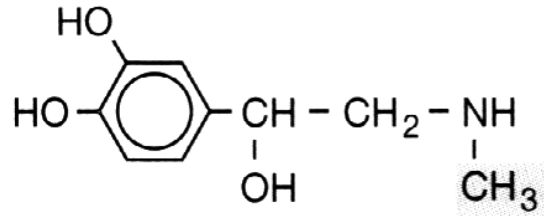
### **$\alpha_1$ -Rezeptor-Antagonisten**

Benigne Prostatahyperplasie  
Hypertonie

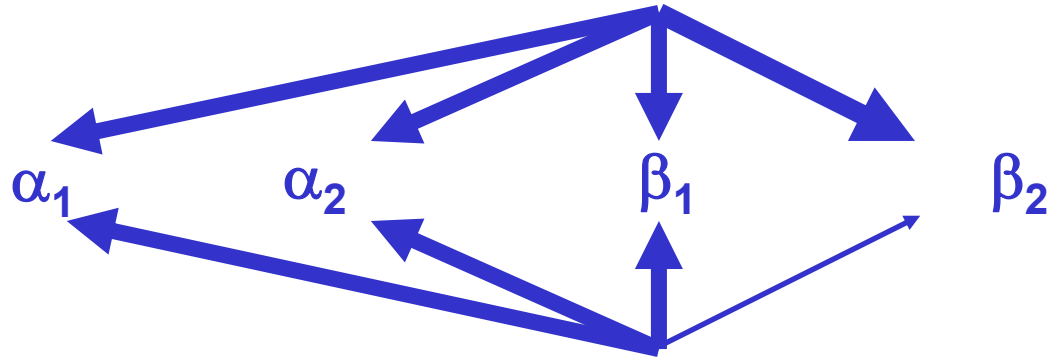
### **Antisymphotonika**

Hypertonie (Reserve)

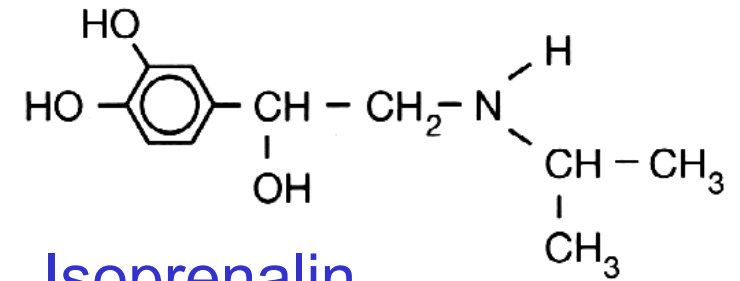
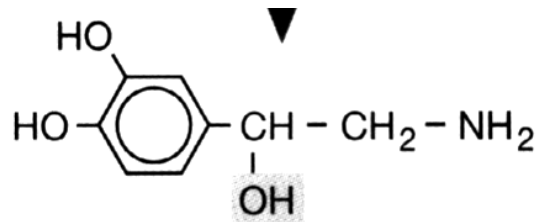
## Adrenerge Rezeptoren



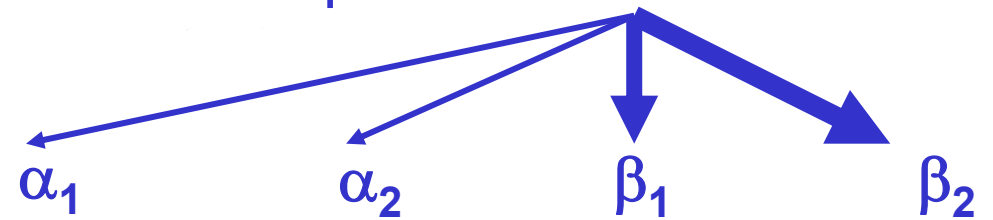
Adrenalin



Noradrenalin



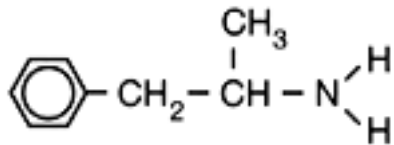
Isoprenalin



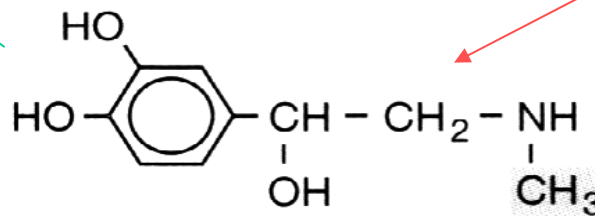
# Strukturwirkungsbeziehungen Adrenalin / Noradrenalin

## Entfernung / Umstellung der Ring-Hydroxy-Gruppe

- reduzierte Aktivität am Rezeptor (v.a. an  $\alpha$ )
- Resistenz gegen COMT

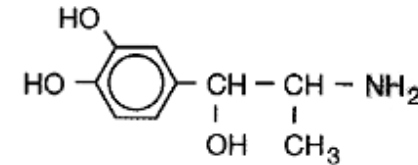


Beispiel: Amphetamin  
indirektes Sympathomimetikum



## $\alpha$ -Methylierung

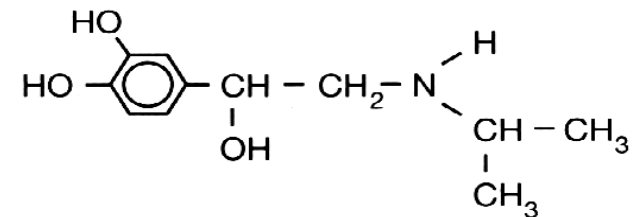
- $\alpha$ -Selektivität
- Resistenz gegen MAO



Beispiel:  $\alpha$ -Methyl-NA

## N-Substitution

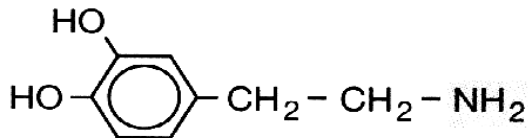
Steigende  $\beta(2)$ -Selektivität



Beispiel: Isoprenalin

## Entfernung der $\beta$ -Hydroxygruppe

Wirkung auf Dopaminrezeptoren



Beispiel: Dopamin

## Sympathikus

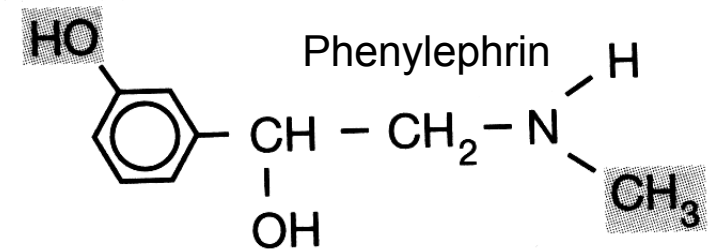
Zielorgan	Zielstruktur	Effekt	Rezeptor
Herz	Sinusknoten	pos. chronotrop	$\beta_1 > \beta_2$
	Vorhof	pos. inotrop	$\beta_1 > \beta_2$
	AV-Knoten	pos. dromotrop	$\beta_1 > \beta_2$
	Ventrikel	pos. inotrop, arrhythmogen	$\beta_1 > \beta_2$
Blutgefäße	glatte Muskulatur	Konstriktion	$\alpha_1$
Bronchen	glatte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

## Sympathomimetika (direkte)

direkte und (indirekte) Stimulation der  $\alpha_1$  (und  $\beta_1$ ) Rezeptoren

Vasokonstriktion

NW: Tachykardie



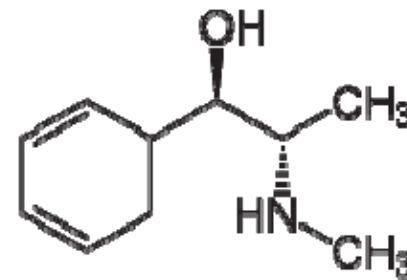
Phenylephrin  
Etilefrin

$\alpha_1 > \alpha_2$ , lokale Vasokonstriktion bei Konjunktivitis  
 $\alpha$ ,  $\beta$ , Hypotonie, p.o.

Ephedrin

Mischpräparate:  
Grippemittel, Broncholytika,

...



## Alpha-Mimetika (Imidazoline)

**Naphazolin**

**Tetryzolin**

**Oxymetazolin**

**Xylometazolin**

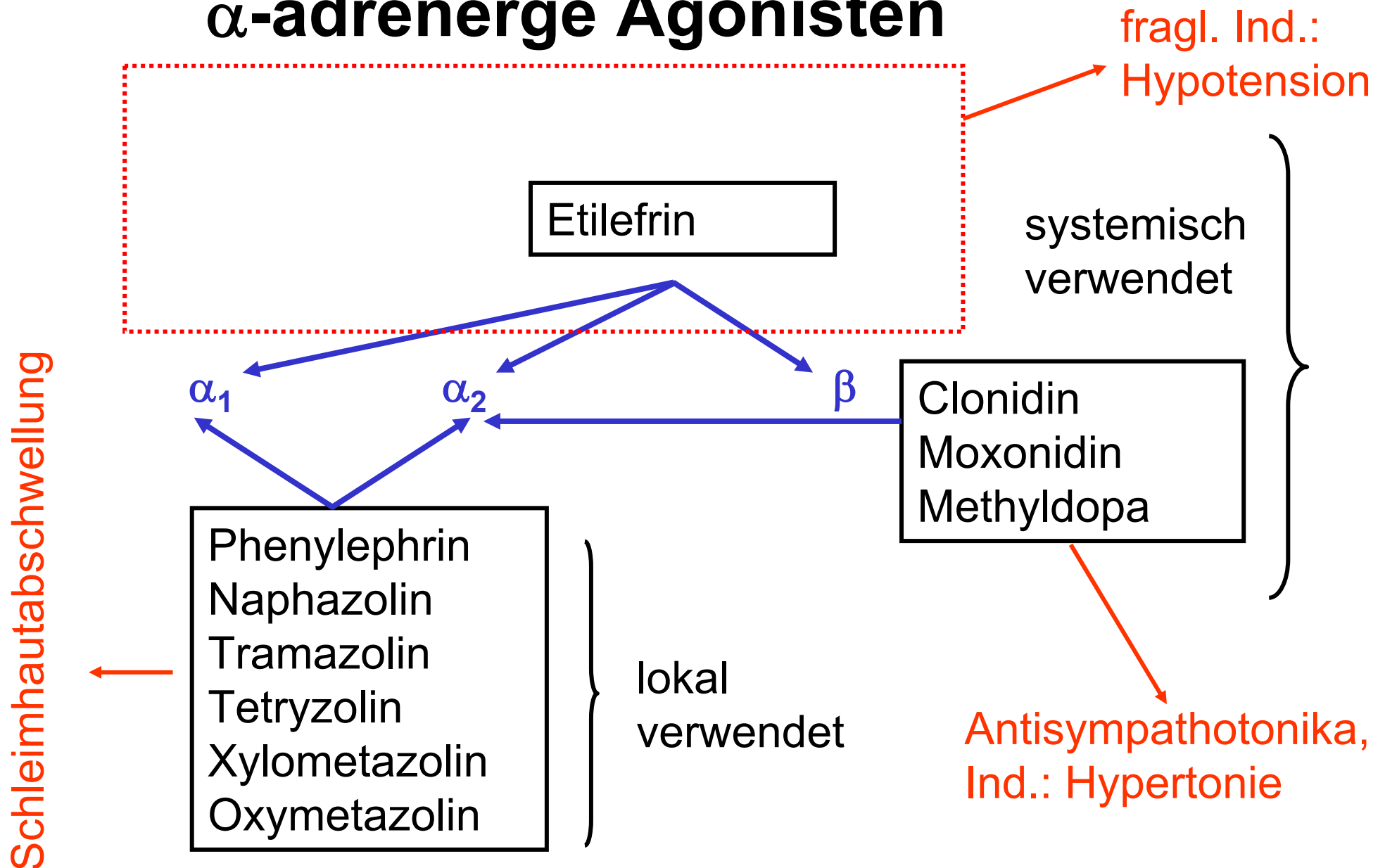
- Lokal, zur Abschwellung der Nasenschleimhaut
- systemische  $\alpha$ -adrenerge Wirkungen möglich (Kleinkinder)

### **Cave:**

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



# $\alpha$ -adrenerge Agonisten



## 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)

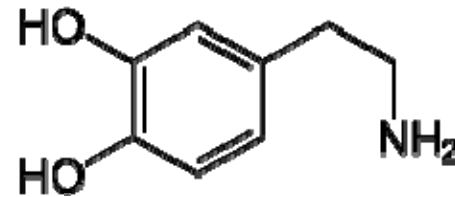
(INN: International Nonproprietary Name, WHO)

## **Noradrenalin** (Arterenol®, Norepinephrin (INN))

- Ind.: Schock

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

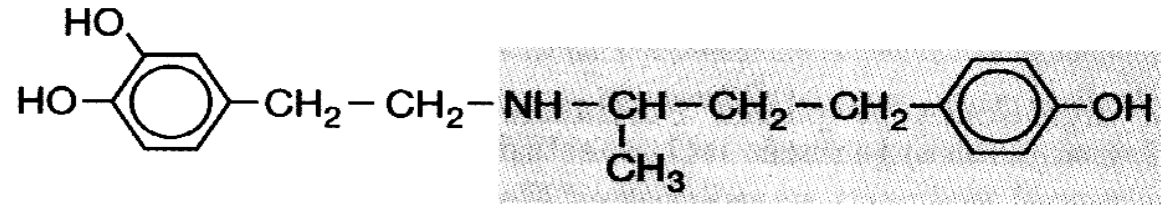
# Dopamin



D1-Rezeptoren → Dilatation der Nieren-Gefäße, Splanchnikus-Gefäße  
außerdem in höheren Konz.  $\beta$ 1- und  $\alpha$ -mimetisch

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

# Dobutamin



Razemat

R(-)

$\alpha_1$ -Agonist

$\beta_1$ -Agonist

S(+)

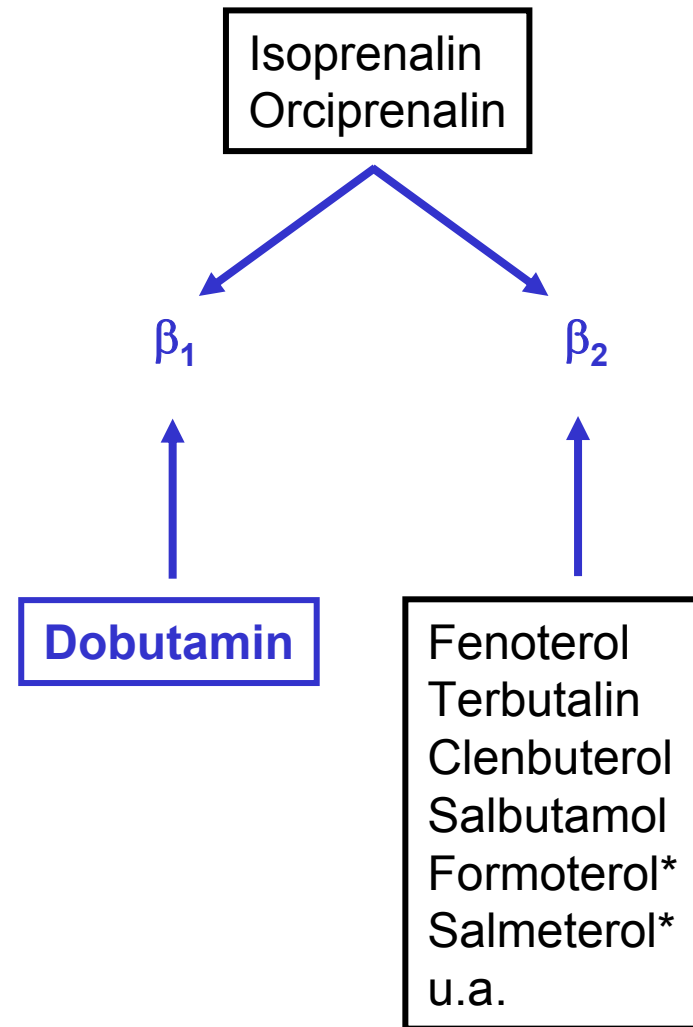
$\alpha_1$ -Antagonist

$\beta_1$ -Agonist

**$\Sigma$ :  $\beta_1$ -Agonist**

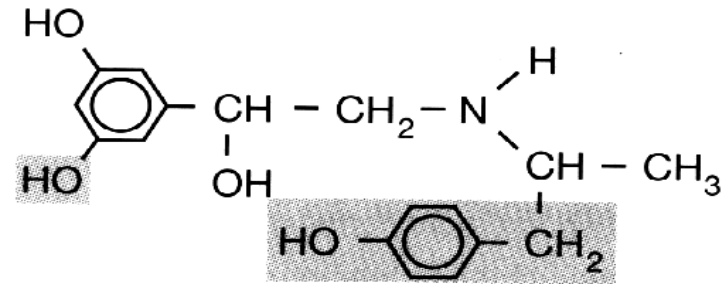
- Inotropie $\uparrow$ , aber kaum Chronotropie $\uparrow$  (Mechanismus unklar)
- Ind.: Herzversagen, kardiogener Schock

## direkte Beta-Sympathomimetika



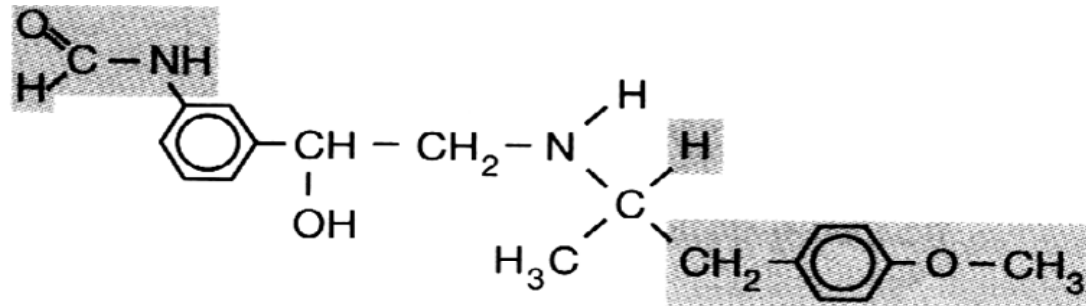
\* Wirkdauer 12h

# Fenoterol



- Terbutalin, Clenbuterol, Salbutamol ...
- W: Bronchodilatation, Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren  
Tokolyse (aber hohe Dosen,  $\beta_1$ -Aktivierung)
- Ind.: Asthma bronchiale, Tokolyse (Fenoterol)
- NW: Tremor, Unruhe, Tachykardie ( $\beta_1, \beta_2$ )  
Stoffwechselwirkung

# Formoterol



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



## **$\beta_2$ -Mimetika und Asthma bronchiale**

„Inhaled  $\beta_2$ -agonists are by far the most effective bronchodilators currently available“

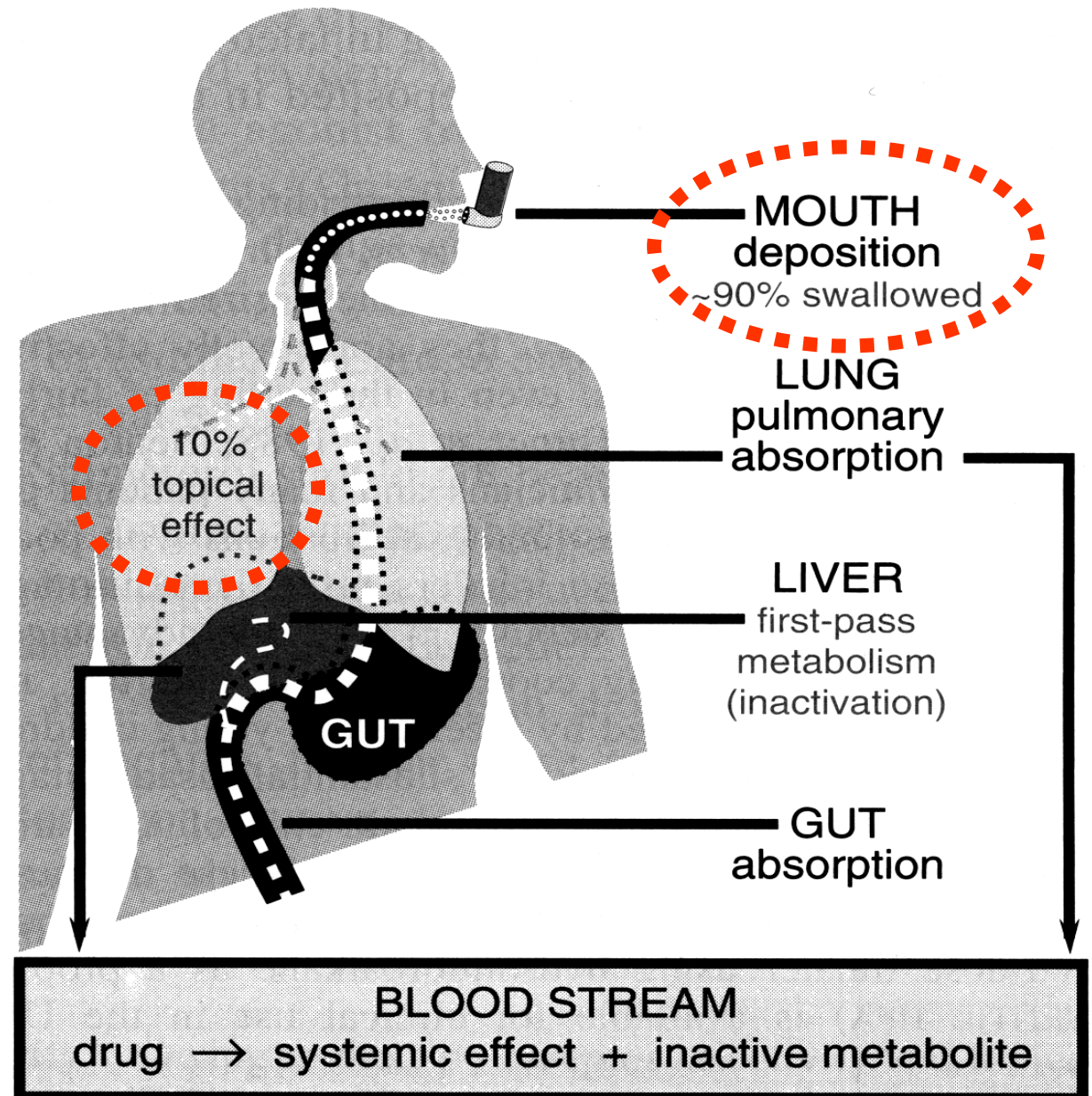
Barnes, 1997

# lokale Applikation (Spray):

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

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

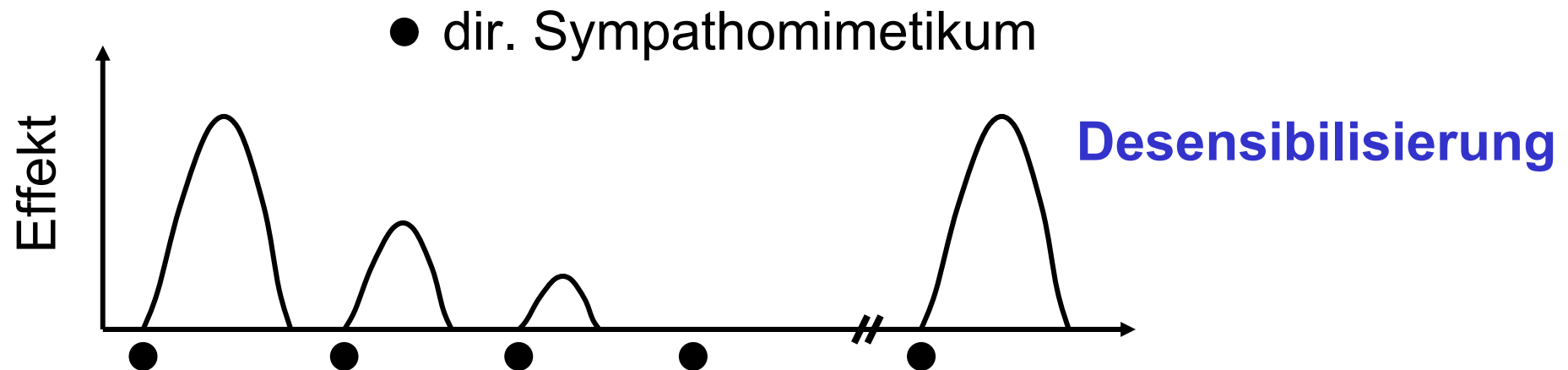
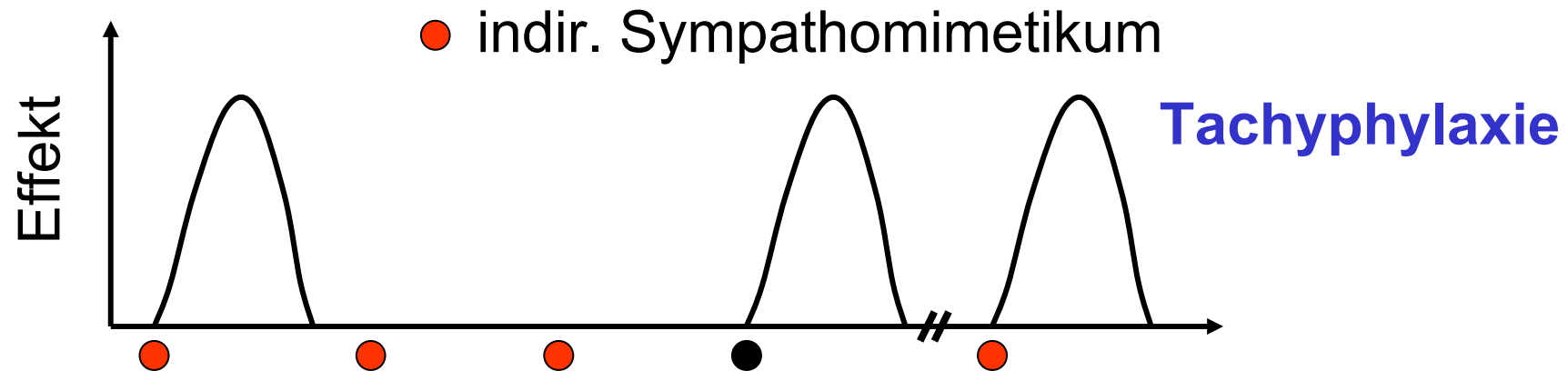
optimal:  $1\text{-}5\ \mu\text{m}$



# **$\beta_2$ -Mimetika und Asthma bronchiale**

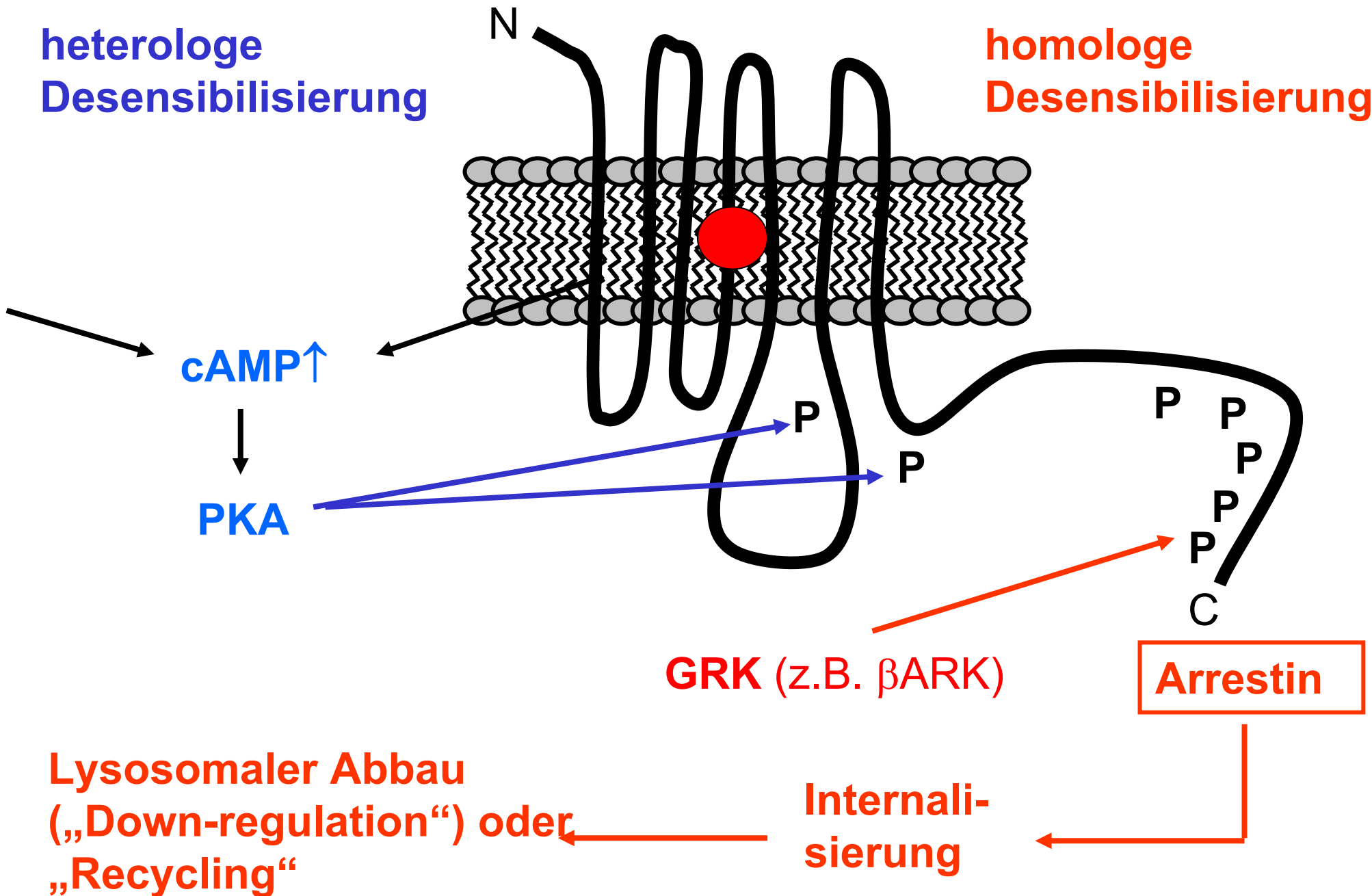
Antientzündliche W. nicht  
ausreichend → Kombination mit  
(topischen) Glukokortikoiden

## 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)

Amphetamin  
Metamphetamin  
Methylphenidat  
Ephedrin

Ind: Störungen  
der Impulskontrolle im  
Kindes- und Jugendalter

fragl. Ind.:  
Adipositas  
Narkolepsie,  
„Doping“

Querverweis: Antidepressiva

# Amphetamin

## alpha-Methylphenethylamin

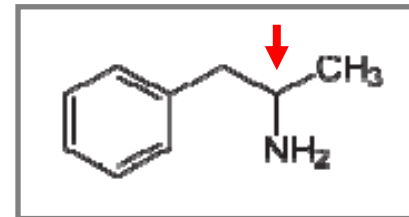
„Speed“, „Pep“, „Eve“, Adderall® (USA)

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

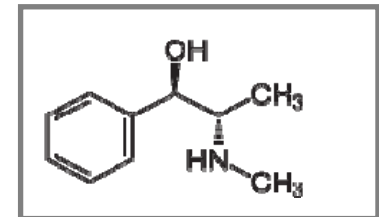
## Wirkungen

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

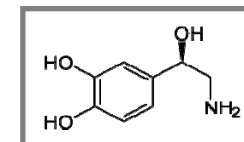
→ Anorektikum  
→ Aufputschmittel  
→ Ephedrin  
→ Rauschdroge  
→ Militär  
→ ADHS



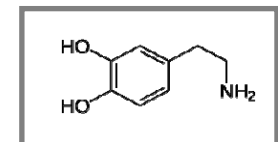
Amphetamin



Ephedrin



Noradrenalin

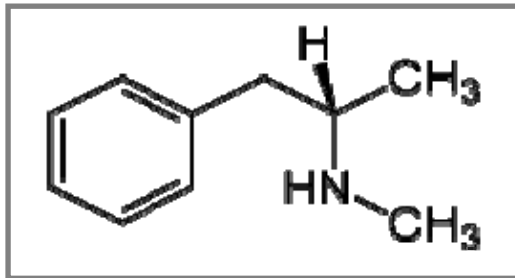


Dopamin

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

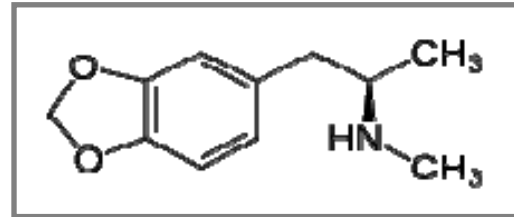
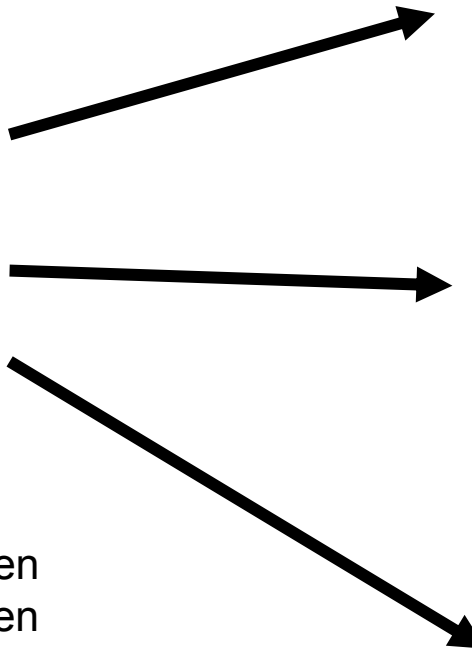


# Methamphetamin-Derivate

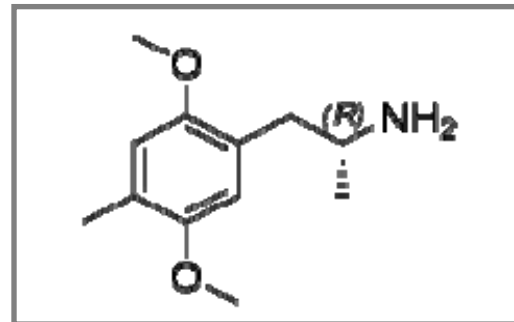


Methamphetamin

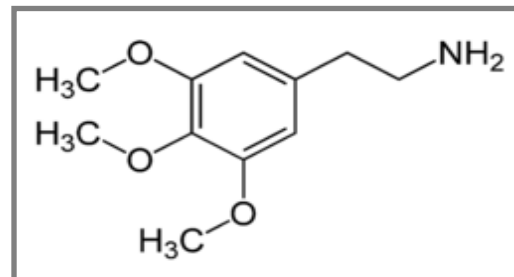
- Die Einführung von Substituenten am Aromaten führt zu verstärkten **psychogenen** bzw. **halluzinogenen** Substanzen  
→ zusätzlich vermehrte Ausschüttung von **DA** und **5HT**



3,4-Methylenedioxy-methamphetamin (MDMA)



2,5-Dimethoxy-4-methyl-amphetamin (DOM)



Meskalin

## **Sympathomimetika (indirekte)**

### **Ephedrin**

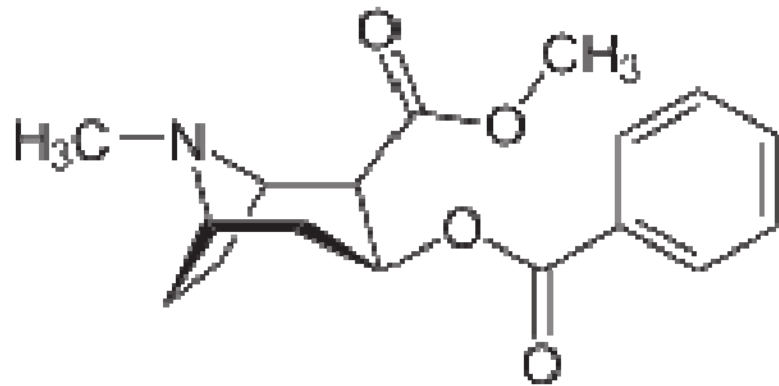
- schwächer zentral wirksam als Amphetamin
- in Mischpräparaten (Erkältung, Grippe, ...)
- Abschwellung der Nasenschleimhaut
- (bronchospasmolytisch)

### **Methylphenidat**

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

# Cocain

(indirekt sympathomimetisch & lokalanästhetisch)



Hemmung der Rückaufnahme → indirekt Sympathomimetisch  
Abschwächung der Amphetaminwirkung

# Indirekte Sympathomimetika

---

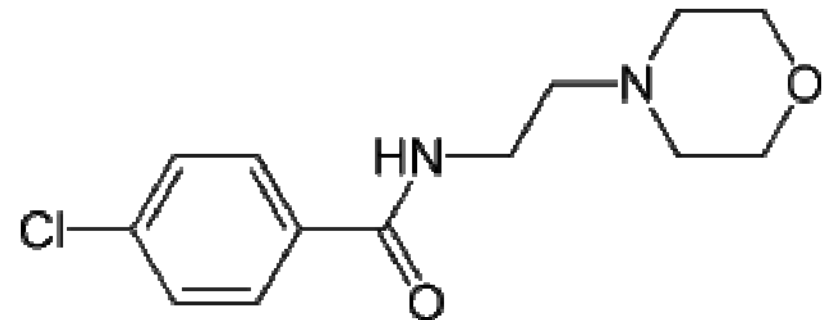
## Moclobemid

### 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

