

# 3 Pharmaka mit Wirkung auf das vegetative Nervensystem

Hartmut Porzig und Stefan Engelhardt<sup>1</sup>

<b>Inhalt</b>			
<b>3.1</b>	<b>Anatomisch-physiologische Grundlagen</b> _____ 90		
3.1.1	Einführung _____ 90		
3.1.2	Das parasympathische Nervensystem _____ 94		
3.1.3	Das sympathische Nervensystem _____ 96		
3.1.4	Das enterale Nervensystem _____ 97		
<b>3.2</b>	<b>Parasympathomimetika</b> _____ 98		
3.2.1	Einführung _____ 98		
	Rezeptortypen _____ 98		
3.2.2	Direkt wirkende Parasympathomimetika _____ 100		
3.2.3	Indirekt wirkende Parasympathomimetika _____ 103		
<b>3.3</b>	<b>Parasympatholytika</b> _____ 106		
<b>3.4</b>	<b>Ganglionär angreifende Pharmaka</b> _____ 112		
3.4.1	Einführung _____ 112		
3.4.2	Nicotin _____ 112		
<b>3.5</b>	<b>Sympathomimetika</b> _____ 114		
3.5.1	Einführung _____ 114		
3.5.2	Physiologisch-chemische Grundlagen _____ 114		
	Biosynthese von Catecholaminen _____ 114		
	Speicherung und Freisetzung von Catecholaminen _____ 115		
			Inaktivierung durch Wiederaufnahme, enzymatischen Abbau und Abtransport _____ 116
			Adrenozeptoren _____ 118
			Chemische Struktur der Sympathomimetika _____ 123
		3.5.3	Direkt und indirekt wirkende Sympathomimetika _____ 125
			Adrenalin und Noradrenalin _____ 126
			$\alpha$ -Sympathomimetika _____ 130
			$\beta_2$ -Sympathomimetika _____ 131
			Besonderheiten einzelner Stoffe _____ 132
		<b>3.6</b>	<b>Sympatholytika</b> _____ 134
		3.6.1	Einführung _____ 134
		3.6.2	$\alpha_1$ -Rezeptoren-Blocker _____ 134
		3.6.3	$\beta$ -Rezeptoren-Blocker _____ 136
		<b>3.7</b>	<b>Antisymphotonika</b> _____ 141
		3.7.1	Einführung _____ 141
		3.7.2	Clonidin und verwandte Wirkstoffe _____ 141
		3.7.3	$\alpha$ -Methyldopa _____ 142
		3.7.4	Guanethidin _____ 143
		3.7.5	Reserpin _____ 144
		<b>3.8</b>	<b>Antihypertensiva mit direktem Angriff an der Gefäßmuskulatur</b> _____ 145
		3.8.1	Einführung _____ 145
		3.8.2	Dihydralazin _____ 145

<sup>1</sup> Die Autoren sind Prof. Häusler, Autor dieses Kapitels in der 1. bis 4. und Coautor in der 5. Aufl., außerordentlich dankbar für die Erlaubnis, Teile seines Textes auch in die neue Auflage übernehmen zu dürfen.

3.8.3	Kaliumkanalöffner _____	147
	Minoxidil _____	148
	Diazoxid _____	149
	Nicorandil _____	149
3.8.4	Nitroprussidnatrium _____	150
3.8.5	Cicletanin _____	151
3.8.6	Bosentan _____	151
<b>Anhang 1: Mutterkornalkaloide</b> _____		152
<b>Anhang 2: Serotonin und Pharmaka mit Wirkung auf Serotoninrezeptoren</b> _____		156
	Grundsätzliches zu Serotonin _____	156
	Serotoninrezeptoren _____	158
	Antagonisten an Serotoninrezeptoren _____	160

## 3.1 Anatomisch-physiologische Grundlagen

### 3.1.1 Einführung

Das **vegetative** oder **autonome Nervensystem** beeinflusst die Funktion von Drüsenzellen, glatter Muskulatur und Herzmuskulatur und damit praktisch alle Organe oder Organsysteme. Die Erregung oder Hemmung vegetativer Neuronen erfolgt *unabhängig vom Bewusstsein*, ist nur in äußerst begrenztem Maße dem Willen unterworfen und folgt u. a. Emotions- und Verhaltensmustern.

Aufgrund der anatomischen Organisation wird das vegetative Nervensystem in einen **sympathischen (thorakolumbalen)** und einen **parasympathischen (kraniokaudalen)** Anteil untergliedert. Daneben muss das enterale Nervensystem als ein selbstständiger dritter Teil des autonomen Nervensystems angesehen werden. Es wird zwar ebenfalls durch sympathische und parasympathische Impulse moduliert, kann aber auch un-

abhängig davon Motorik und Sekretion regulieren.

Die meisten Organe werden sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert und funktionell entgegengesetzt beeinflusst (Tab. 3-1). Die spezifischen Wirkungen der Stimulation vegetativer Nerven auf Endorgane oder Zellen wird dabei durch die Verteilung und Dichte der verschiedenen Subtypen cholinerg oder noradrenerger Rezeptoren bestimmt. Dieses Prinzip erlaubt eine fein abgestimmte Regelung der Organfunktion:

- Eine Erhöhung des Sympathikotonus dient der Anpassung an Situationen, die hohe Leistung erfordern (»fight and flight«), und mobilisiert Energie aus Reserven (**Ergotropie**).
- In Perioden der Ruhe, Entspannung, Verdauung etc. überwiegt der Parasympathikotonus und begünstigt regenerative und assimilatorische Prozesse (**Trophotropie**, »rest and digest«).

Sympathikus und Parasympathikus zeigen gewisse **anatomische und funktionelle Gemeinsamkeiten**. Beide sind aus 2 hintereinander geschalteten Neuronen aufgebaut (Abb. 3-1). Der Zellkörper des ersten oder **präganglionären Neurons** liegt im Gehirn oder Rückenmark und sendet sein Axon bis zum vegetativen Ganglion in der Peripherie, wo es synaptischen Kontakt mit dem Zellkörper des zweiten oder **postganglionären Neurons** aufnimmt. Da das gesamte postganglionäre Neuron außerhalb der Blut-Hirn-Schranke liegt, ist der efferente Teil des vegetativen Nervensystems für pharmakologische Interventionen leichter zugänglich als etwa das somatische Nervensystem (Willkürmotorik und Sensorik).

Die **Erregungsübertragung** vom prä- auf das postganglionäre Neuron oder vom postganglionären Neuron auf die Effektorzellen geschieht mithilfe von Überträgerstoffen (**Neurotransmitter**) im Bereich der sog. **Synapsen**. Eine Synapse besteht aus

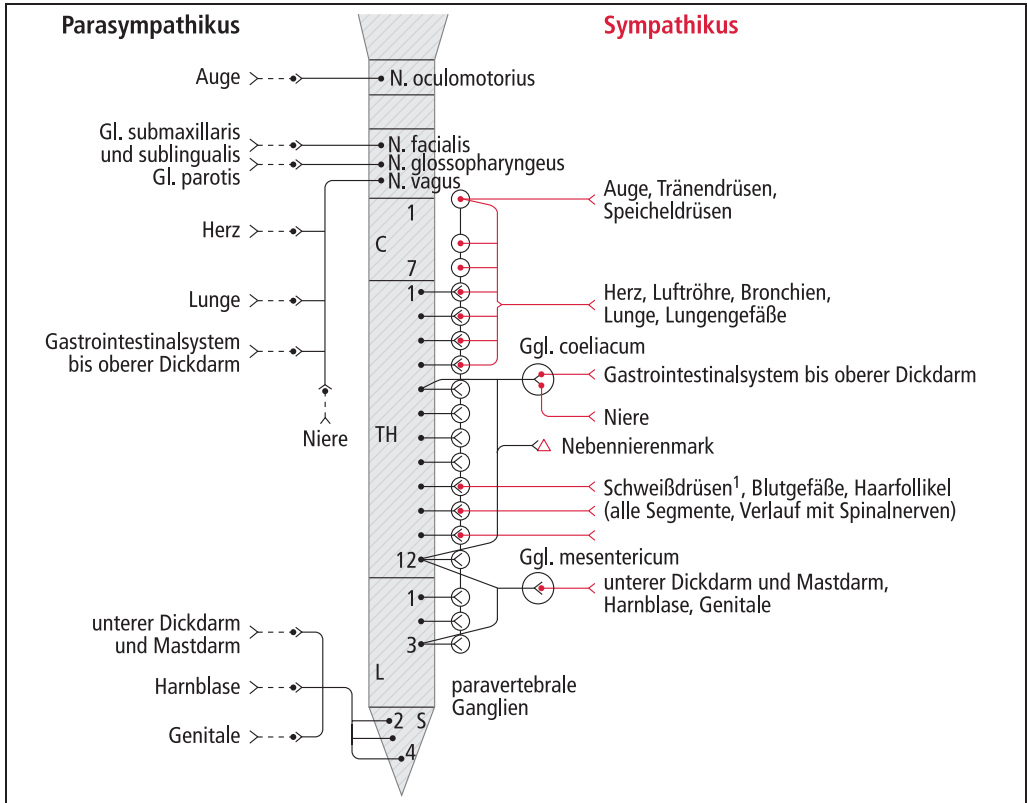
- der Nervenendigung (präsynaptischer Anteil),
- dem synaptischen Spalt und
- spezialisierten Membranabschnitten am Zellkörper, Dendriten eines zweiten Neurons oder der Effektorzelle (postsynaptischer Anteil).

**Tab. 3-1** Durch Erregung vegetativer Nerven bzw. durch Acetylcholin oder Noradrenalin (Adrenalin) ausgelöste Effekte an verschiedenen Organen oder Zellen

Organ	Parasympathikus		Sympathikus	
	Wirkung	Rezeptor	Wirkung	Rezeptor
<b>Auge</b>				
M. sphincter pupillae	Kontraktion (Miosis)	M <sub>3</sub>	–	
M. dilatator pupillae	–		Kontraktion (Mydriasis)	α <sub>1</sub>
M. ciliaris	Kontraktion (Nahsehen)	M <sub>3</sub>	Relaxation (Fernsehen)	β <sub>2</sub>
Kammerwasser	Abfluss erleichtert		Produktion erhöht	β
<b>Herz</b>				
Sinusknoten (Herzfrequenz)	Abnahme	M <sub>2</sub>	Zunahme	β <sub>1</sub> > β <sub>2</sub>
Atrioventrikularknoten	Abnahme der Leitungsgeschwindigkeit	M <sub>2</sub>	Zunahme der Leitungsgeschwindigkeit	β <sub>1</sub> > β <sub>2</sub>
Vorhof	Abnahme der Kontraktionskraft	M <sub>2</sub>	Zunahme von Kontraktionskraft und Leitungsgeschwindigkeit	β <sub>1</sub> > β <sub>2</sub>
His-Purkinje-System	geringer Einfluss		Zunahme von Leitungsgeschwindigkeit und Automatie	β <sub>1</sub> > β <sub>2</sub>
Kammer	leichte Abnahme der Kontraktionskraft	M <sub>2</sub>	Zunahme der Kontraktionskraft und Relaxationsgeschwindigkeit	β <sub>1</sub> > β <sub>2</sub> (α <sub>1</sub> )
<b>Arteriolen</b>				
	–		Konstriktion	α <sub>1</sub> > α <sub>2</sub>
			Dilatation	β <sub>2</sub>
<b>Venen</b>				
	–		Konstriktion	α <sub>1</sub> > α <sub>2</sub>
			Dilatation	β <sub>2</sub>
<b>Lunge</b>				
Bronchialmuskulatur	Kontraktion	M <sub>2,3</sub>	Relaxation	β <sub>2</sub> > β <sub>1</sub>
Bronchialdrüsen	Sekretion		?	
<b>Magen, Darm, Gallenblase</b>				
Motilität (Frequenz und Tonus)	Steigerung	M <sub>3</sub>	Hemmung	α <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>
Sphinkteren	Erschlaffung		Kontraktion	α <sub>1</sub>
Sekretion	Steigerung	M <sub>3</sub>	Hemmung	α <sub>2</sub>
<b>Pankreas (β-Zellen)</b>				
Insulinfreisetzung	–		Hemmung	α <sub>2</sub>
			Steigerung	β <sub>2</sub>
<b>Niere</b>				
(juxtaglomerulärer Apparat)				
Reninsekretion	–		Hemmung	α <sub>1</sub>
			Steigerung	β <sub>1</sub>

Tab. 3-1 (Fortsetzung)

Organ	Parasympathikus		Sympathikus	
	Wirkung	Rezeptor	Wirkung	Rezeptor
<b>Harnblase</b>				
Detrusor	Kontraktion	M <sub>3</sub>	Relaxation	β
Sphinkteren	Relaxation	M <sub>3</sub>	Kontraktion	α <sub>1</sub>
<b>Uterus</b>	variabel	M	Kontraktion	α <sub>1</sub>
			Relaxation	β <sub>2</sub>
<b>Geschlechtsorgane</b>	Erektion	M <sub>3</sub>	Ejakulation	α <sub>1</sub>
<b>Speicheldrüsen</b>	Sekretion von serösem Speichel	M <sub>3</sub>	Sekretion von mukösem Speichel	α <sub>1</sub> , β
<b>Leber</b>	Glykogensynthese	?	Glykogenolyse, Gluconeogenese	α <sub>1</sub> , β <sub>2</sub>
<b>Fettgewebe</b>				
Lipolyse	–		Hemmung	α <sub>2</sub>
			Steigerung	β <sub>1</sub> , β <sub>2</sub> , β <sub>3</sub>
<b>Medulla oblongata</b>	–		Sensibilisierung des Barorezeptorreflexes	α <sub>2</sub>
<b>Thrombozyten</b>				
Aggregation	–		Steigerung	α <sub>2A</sub>
<b>Mastzellen</b>				
Degranulation	–		Steigerung	α <sub>2</sub>
			Hemmung	β <sub>2</sub>
<b>Noradrenerge Nervenendigung</b> (präsynaptische Rezeptoren)				
Freisetzung von Noradrenalin	Hemmung	M <sub>2</sub>	Hemmung	α <sub>2A</sub>
			Steigerung	β <sub>2</sub>
<b>Cholinerge Nervenendigung</b> am postganglionären parasympathischen Neuron (präsynaptische Rezeptoren)				
Freisetzung von Acetylcholin	Hemmung	M <sub>2</sub>	Hemmung	α <sub>2A</sub>
<b>Skelettmuskelzellen</b>	–		Tremor	β <sub>2</sub>



**Abb. 3-1** Ursprung und Verlauf der vegetativen Nerven

Postganglionäre sympathische Fasern ziehen von den paravertebralen Ganglien (Grenzstrangganglien) über die Rr. communicantes grisei zu den Spinalnerven und mit letzteren zur Haut und den Blutgefäßen. Diese Anordnung gilt für *alle* paravertebralen Ganglien und nicht nur für die Thorakalsegmente 9–11 (wie aus Platzmangel in der Abbildung angegeben). Ebenfalls aus Platzgründen wurde auf eine gesonderte Darstellung von Ggl. mesentericum craniale und caudale verzichtet.

Die Neurotransmitter **Acetylcholin** und **Noradrenalin** werden in den Nervenendigungen in Vesikeln gespeichert und durch ein eintreffendes Aktionspotenzial freigesetzt.

Sympathikus und Parasympathikus sind weitgehend anatomisch geprägte Begriffe. Demgegenüber lassen sich nach der Art des in den Nerven gebildeten und freigesetzten Transmitters, Acetylcholin oder Noradrenalin, die vege-

— = präganglionäre parasympathische und sympathische Neuronen (Transmitter Acetylcholin);  
 - - - - - = postganglionäre parasympathische Neuronen (Transmitter Acetylcholin);  
 ——— = postganglionäre sympathische Neuronen (Transmitter Noradrenalin).

C = zervikaler, TH = thorakaler, L = lumbaler und S = sakraler Teil des Rückenmarks.

<sup>1</sup> Eine Ausnahme stellen die sympathisch innervierten Schweißdrüsen dar, die den Neurotransmitter ACh benutzen.

tativen Neuronen in **cholinerge** und (**nor**) **adrenerge** unterteilen. Nach dieser Klassifikation sind alle präganglionären vegetativen, die postganglionären parasympathischen und ein kleiner Teil der postganglionären sympathischen Neuronen (Schweißdrüsen, Teil der Blutgefäße) cholinerg, während die Mehrzahl der postganglionären Sympathikusneuronen (nor-) adrenerg ist (s. Abb. 3-1).