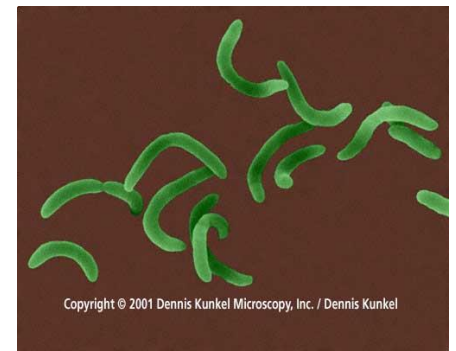
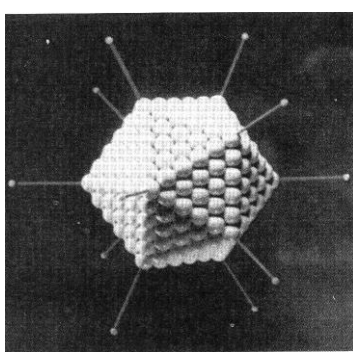




Pharmazeutische Biologie

Biogene Wirkstoffe



Einteilung

- Teil I Alkaloide
- Teil II Terpenoide
- Teil III Polyketide
- Teil IV Phenylpropane
- Teil V Kohlenhydrate
- Teil VI Antibiotika
- Teil VII Immunologie, Sera, Impfstoffe, Gentechnologische Methoden, Biotechnologische / gentechnologische Wirkstoffe

Alkaloide

Definition:

N-haltige, pflanzliche oder tierische Sekundärstoffe mit (meist) charakteristischer pharmakologischer Wirkung und biosynthetischer Herleitung aus einem Aminosäureanteil + Nichtaminosäureanteil;
N- meist heterocyclisch gebunden, basisch

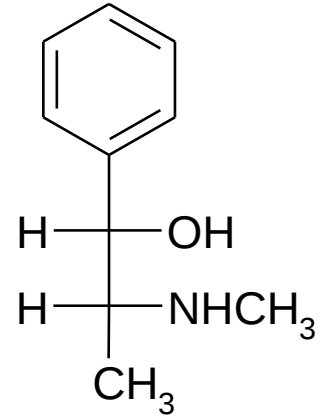
Echte Alkaloide: 1- oder 2-N, heterocyclisch gebunden, Entstehung aus einer AS und einem zweiten, nicht-N-haltigen Reaktionspartner

Protoalkaloide: einfache Basen, abgeleitet aus AS durch einfache Decarboxylierung, Methylierung (z.B. biogene Amine, Cholin, Ephedrin etc.)

Pseudoalkaloide: N-Gehalt mehr zufällig, deutliche Merkmale anderer Stoffgruppen (z.B. Isoprenoide $\Rightarrow$ Steroid-, Diterpenalkaloide)

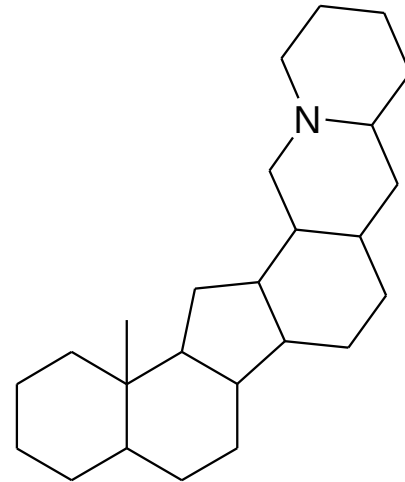
Protoalkaloide

Beispiel: Ephedrin,
Decarboxylierung einer Aminosäure (Phe)



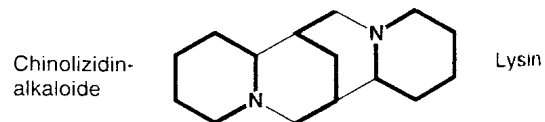
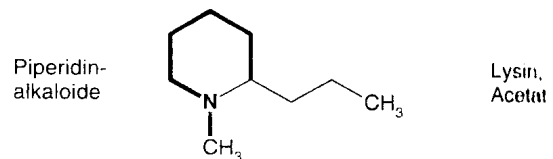
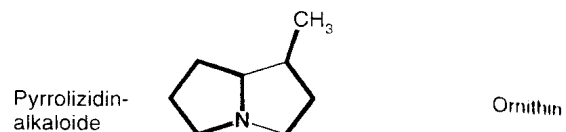
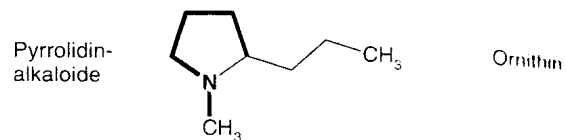
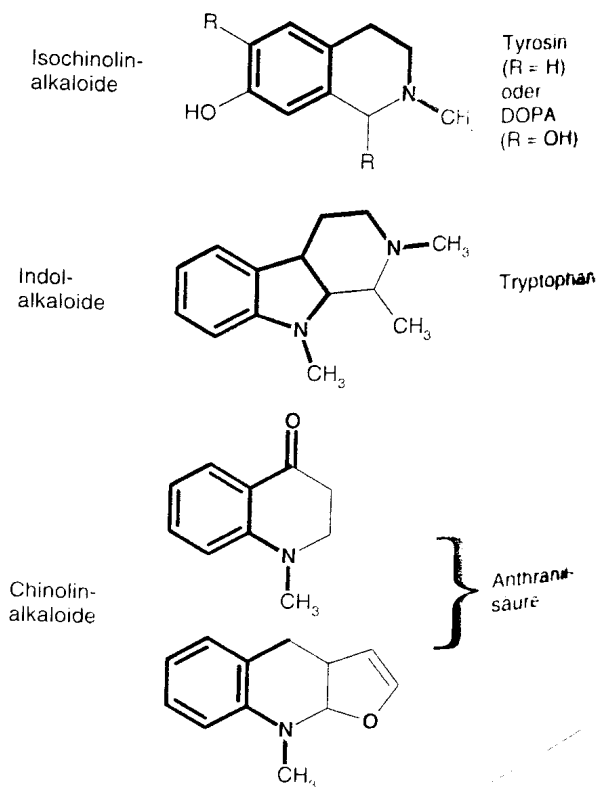
Pseudoalkaloide

Beispiel: Steroidalkaloide, typische
Isoprenstruktur

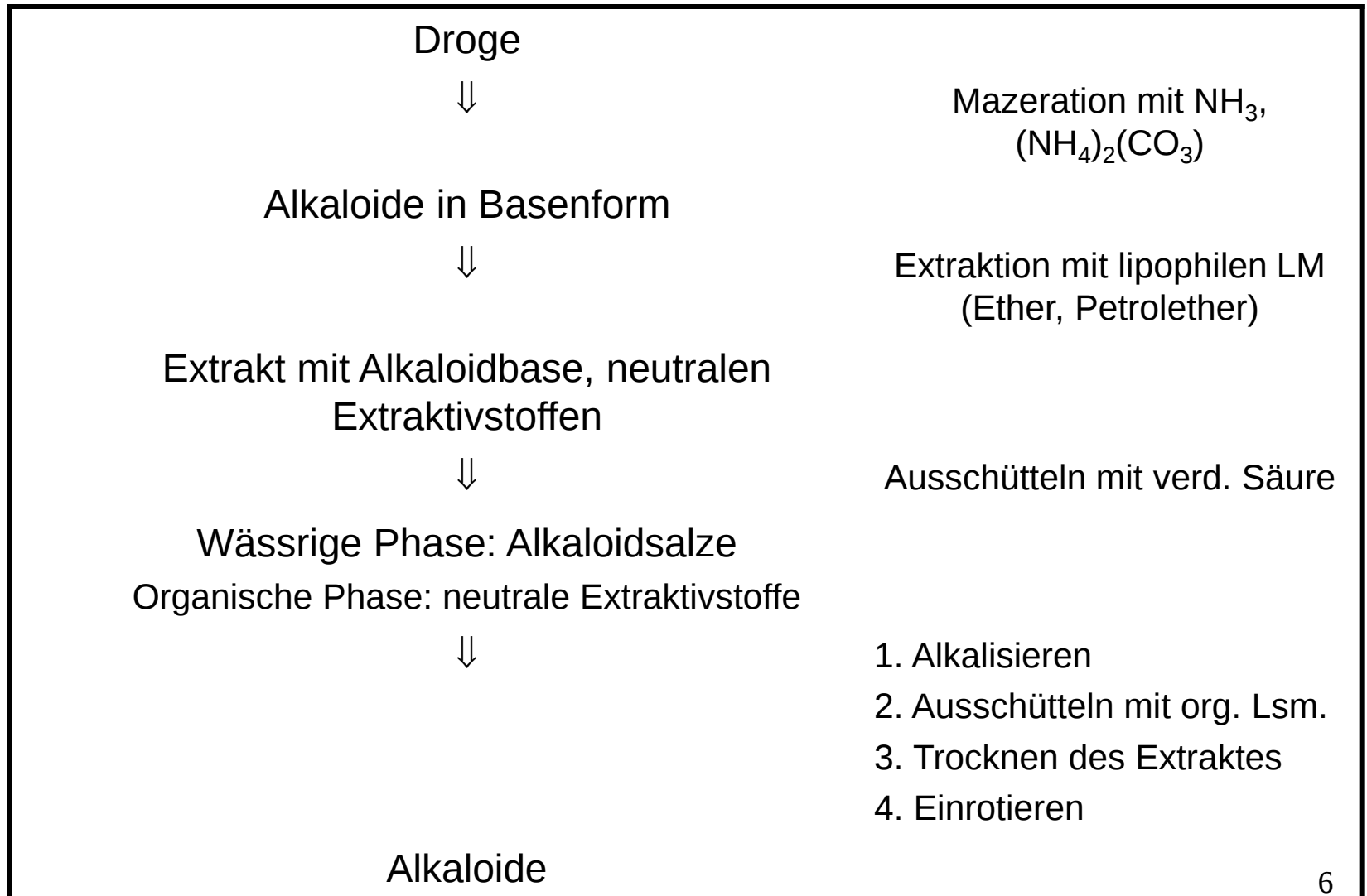


Alkaloide und ihre Heterocyklen (Fett = Aminkomponente)

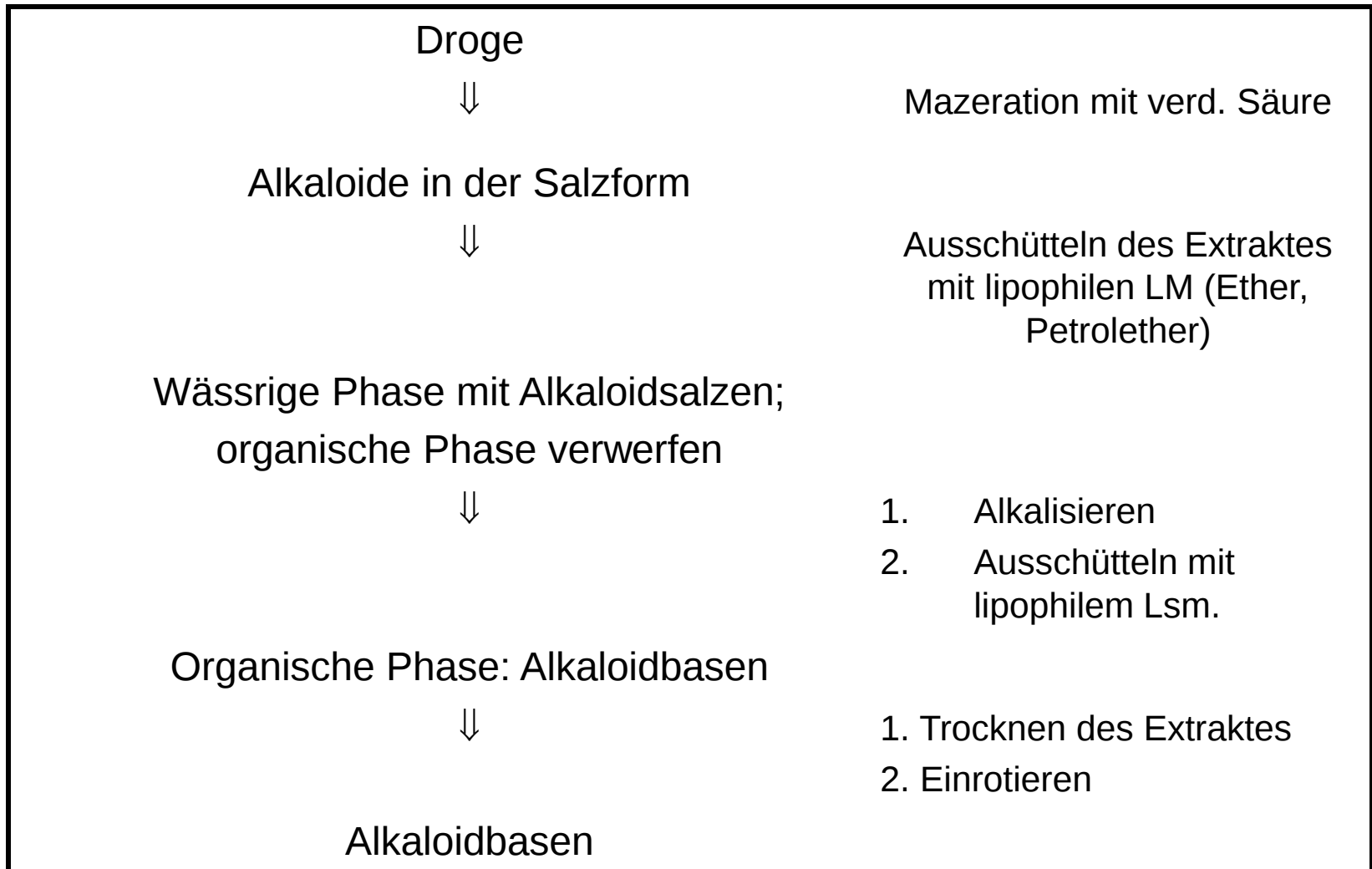
Abb. 8.1 Alkaloide mit heterozyklischem Kohlenwasserstoffskelett und ihre biogenetische Herkunft aus Aminosäure. Aminkomponente: *dick ausgezogen*. Variable Nichtamin-komponente: *schwache Linien*



Alkaloidisolierung – Methode A

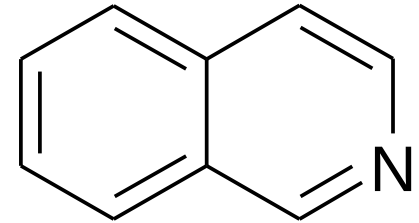


Alkaloidisolierung – Methode B



Finale Alkaloidisolierung aus den isolierten Rohgemischen: präp. HPLC, Säulenchromatographie, Kristallisation, Gegenstromverteilung, etc.

1. Isochinolinalkaloide

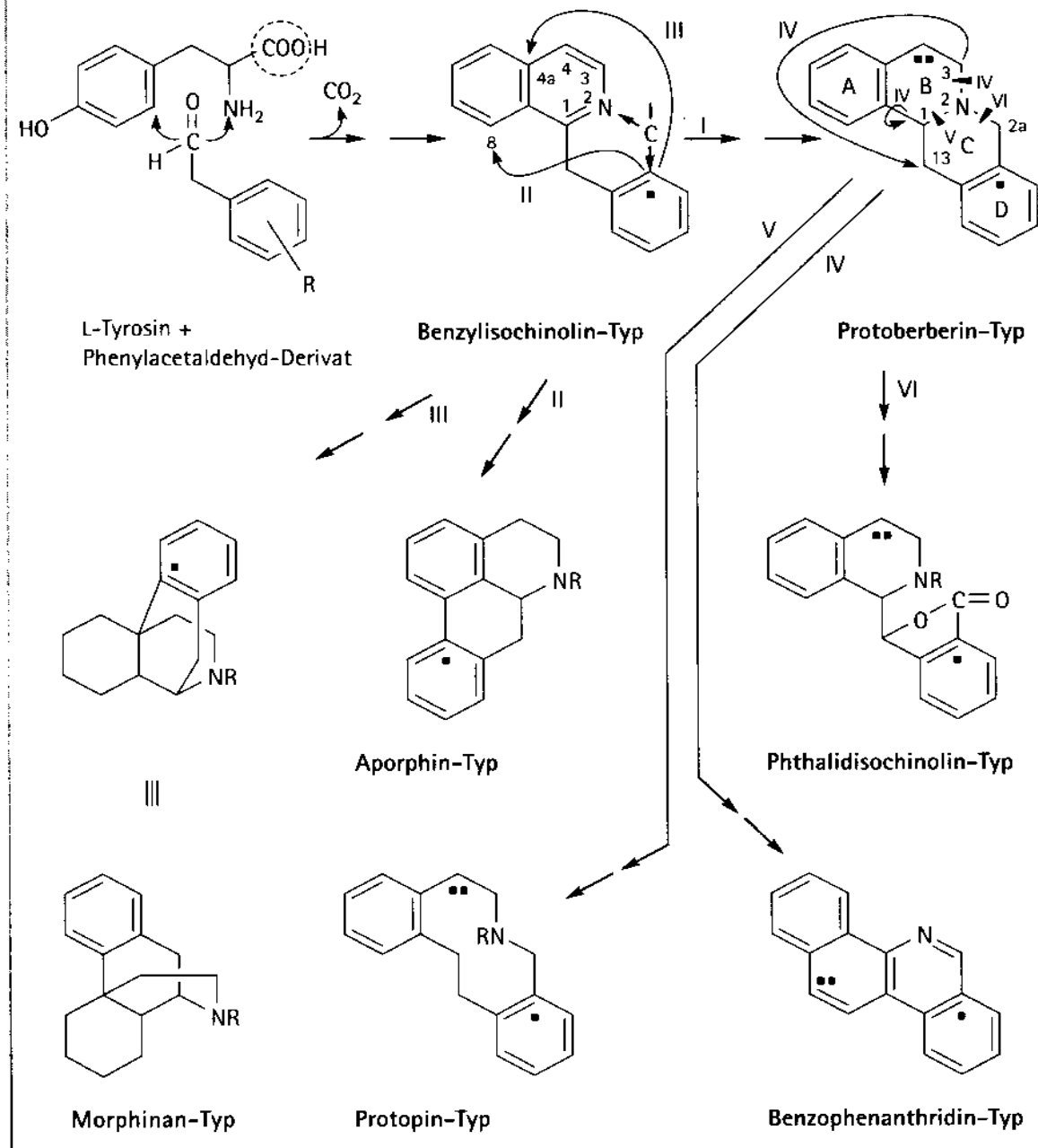


- Ausgehend von den Aminosäuren Tyr, Phe, oder aus Dopamin
- 3 Variationen der Grundkörper:
Isochinolin, 3,4-Dehydroisochinolin, 1,2,3,4 Tetrahydroisochinolin

Ca. 1000 Vertreter aus 40 Familien

- Beispiele:
 - Opiumalkaloide aus Papaver sp.
 - aus Chelidonium sp.
 - aus Berberis sp.
 - aus Cactaceae „Peyotl“
 - aus Ephedra sp. (Ephedrin)
 - Säugetieralkaloide
 - Humane Endorphine

Die verschiedenen Isochinolinalkaloidtypen



Opium

Opium crudum (Ph.Eur.) *Papaver somniferum* L. Papaveraceae

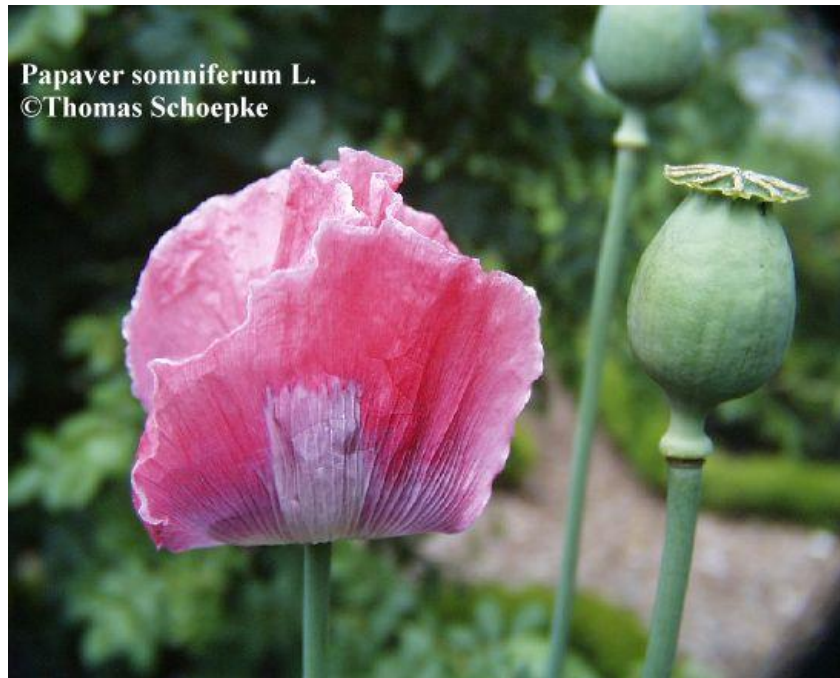
- Offizinelle Opiumalkaloide:

- Morphin Ph. Eur.
- Codein Ph.Eur.
- Noscapin Ph. Eur.
- Papaverin Ph. Eur.

- Opiumzubereitungen:

- Opium crudum Ph. Eur.
- Eingestelltes Opium Ph. Eur. (10 % Morphin)
- eingestellte Opiumtinktur DAB 97 (1.0 % Morphin)

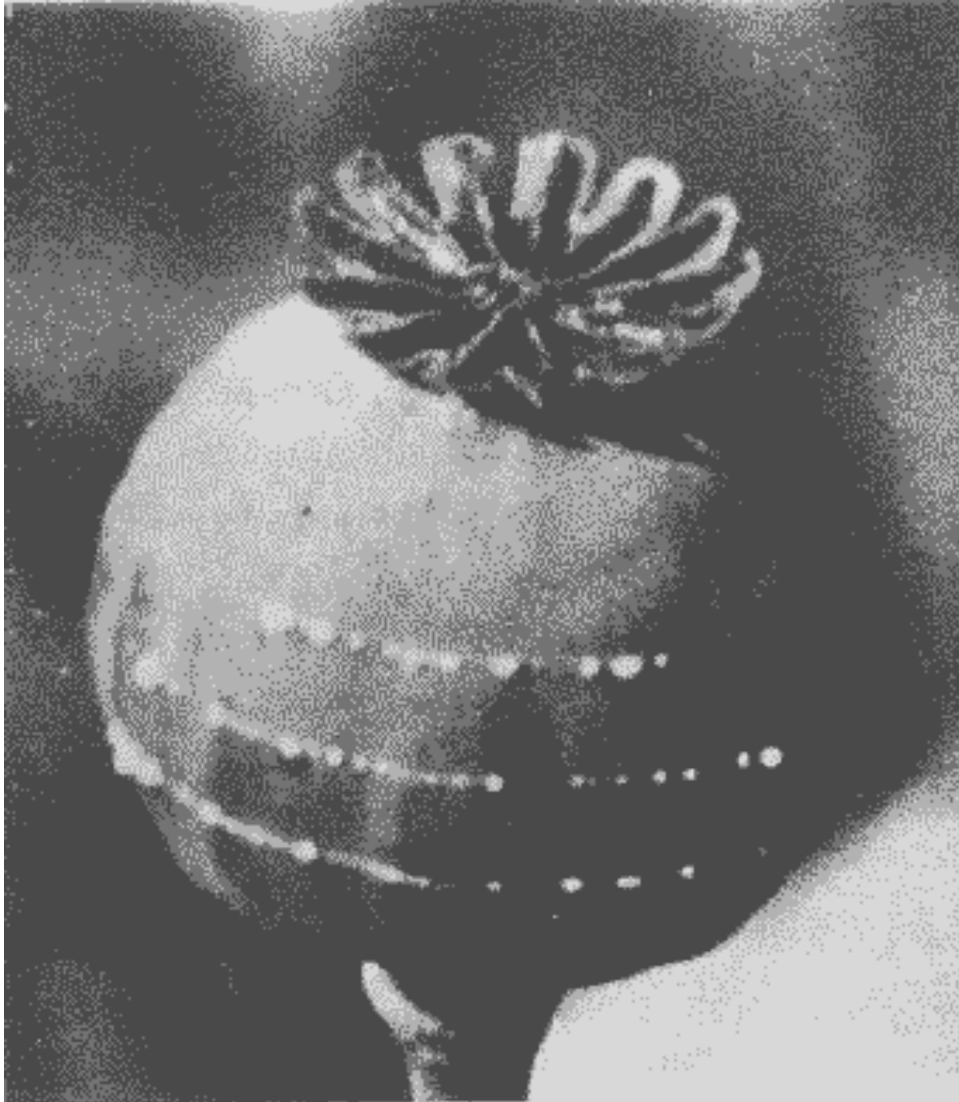
Papaver somniferum L.



Lebensmittel-
technische Relevanz:
Mohnsamen, Mohnöl
(fettreiches
Samenendosperm)

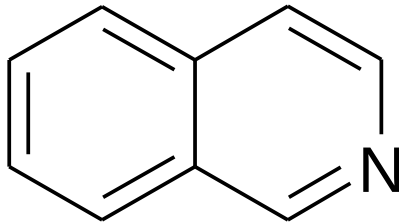


Opiumgewinnung durch Anritzen der unreifen Samenkapsel

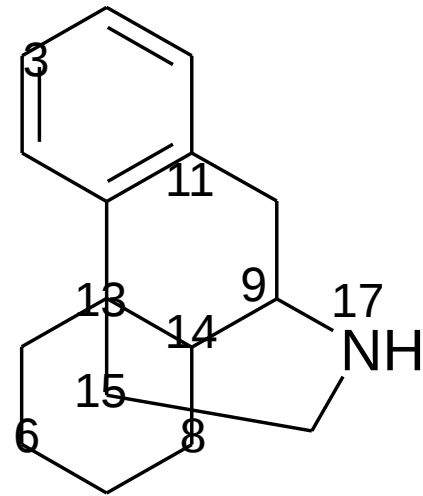


Rohopium

Grundgerüste der Opiumalkaloide



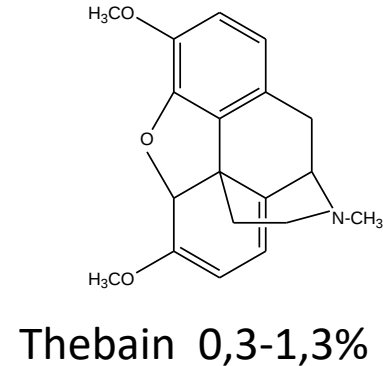
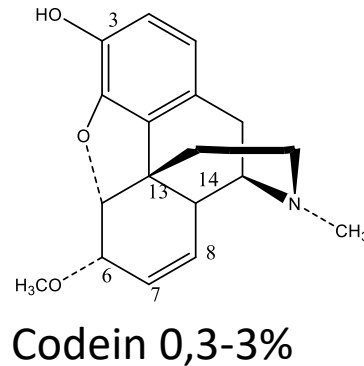
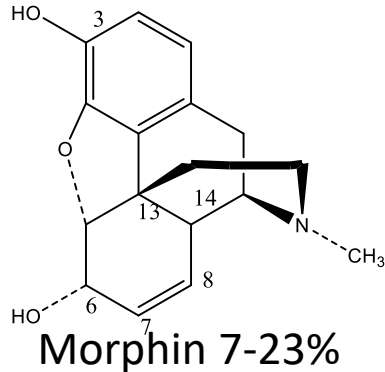
Isochinolintyp



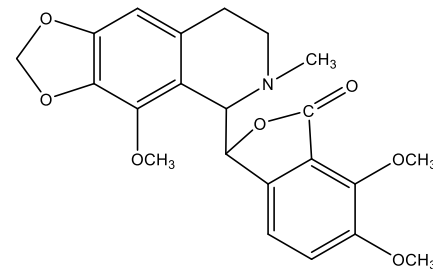
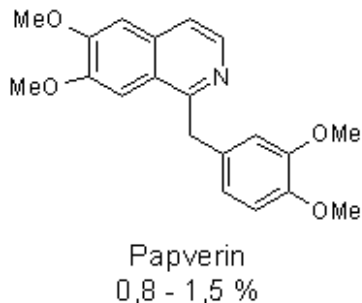
Morphinantyp

Opium, Inhaltsstoffe

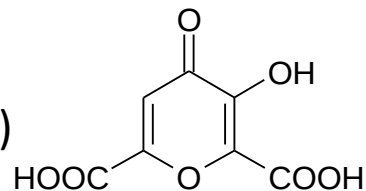
1. Alkaloide vom Morphinan-Typ (= Phenantren-Typ)



2. Alkaloide vom Benzyl-Tetrahydroisochinolin-Typ



3. Meconsäure (Pyrrondicarbonsäure)

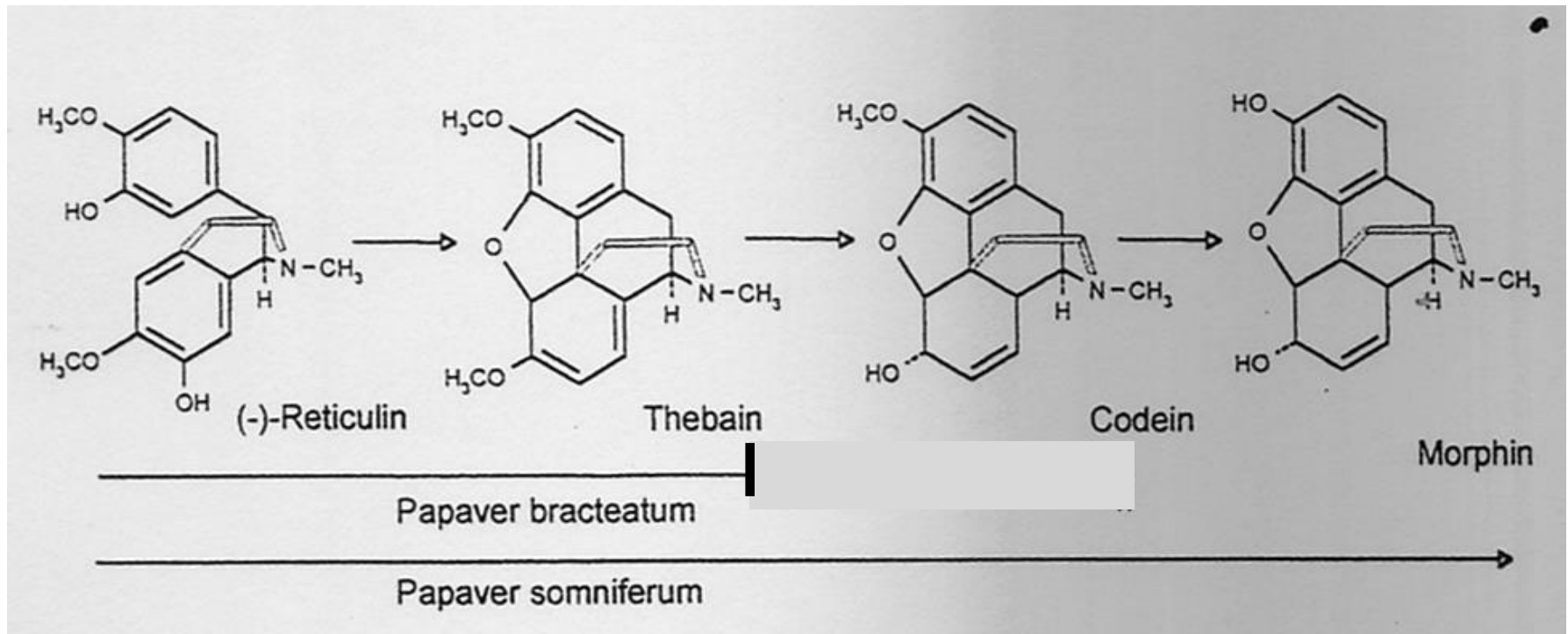


Opium nie parenteral !!



- Ausserdem ca. 40 Nebenalkaloide
- 5-10 % Kautschuk (Polyterpen)
- 1-4% Wachse, Fette, Schleime
- Oxidasen ($\Rightarrow$ Braunfärbung)

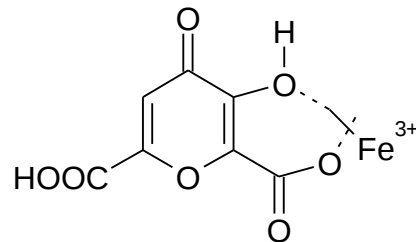
Biosynthese von Morphinalkaloiden in verschiedenen Papaver-Arten



Morphin heute auch synthetisch durch Demethylierung von Thebain

Opium, Analytik

- Mikroskopisch (Gefäßbruchstücke, Pollen, Kristalle, Latexpartikel, Epikarp, Fasern,)
- DC-Identität von Morphin, Codein, Noscapin, Papaverin gegen Referenzsubstandards
- Nachweis Meconsäure mit Fe^{+3} (säurestabiler Komplex)



- Gehalt: HPLC gegen Morphin, Codein als Referenzsubstanz (Ionenpaarchromatographie)
- Suchtmittelanalytik: Teststreifen zur halbquantitativen Bestimmung der Gesamtopiate in Urin

Opium, Wirkungen

- **spasmolytisch** (Papaverin) → Antidiarrhoikum (obsolet)
 - **zentral analgetisch** (Morphin, Codein, nicht Noscapin)
1. Agonistische Stimulation zentraler Opiatrezeptoren (endogene Liganden: Enkephaline und Endorphine)

μ-Rezeptor	κ-Rezeptor	δ-Rezeptor
Analgesie	spinale Analgesie	Halluzinationen
Atemdepression Euphorie Abhängigkeit	Sedation Miosis	Dysphorie

2. Hemmung der Ausschüttung von Substanz P: Transmitter für die aufsteigende Schmerzübertragung im Rückenmark → Hemmung der Ausschüttung durch Endorphine/Enkephaline/Opiate via präsynaptische Rezeptoren

Wahrscheinlich keine Erhöhung der Schmerzschwelle, sondern eher eine subjektivere Umbewertung von Schmerzreizen „*es schmerzt, aber ich empfinde den Schmerz als nicht quälend*“

- **antitussiv** (Morphin, Codein, Noscapin)

Allgemeine Wirkungen von Opiaten

Zentrale Effekte

analgetisch
antitussiv
euphorisierend, dysphorisierend
sedativ-hypnotisch
atemdepressiv
miotisch

Periphere Effekte

Tonussteigerung glatter Muskulatur (z.B. spastische Opstipation, Harnverhalt)
Histaminausschüttung

Intoxikation

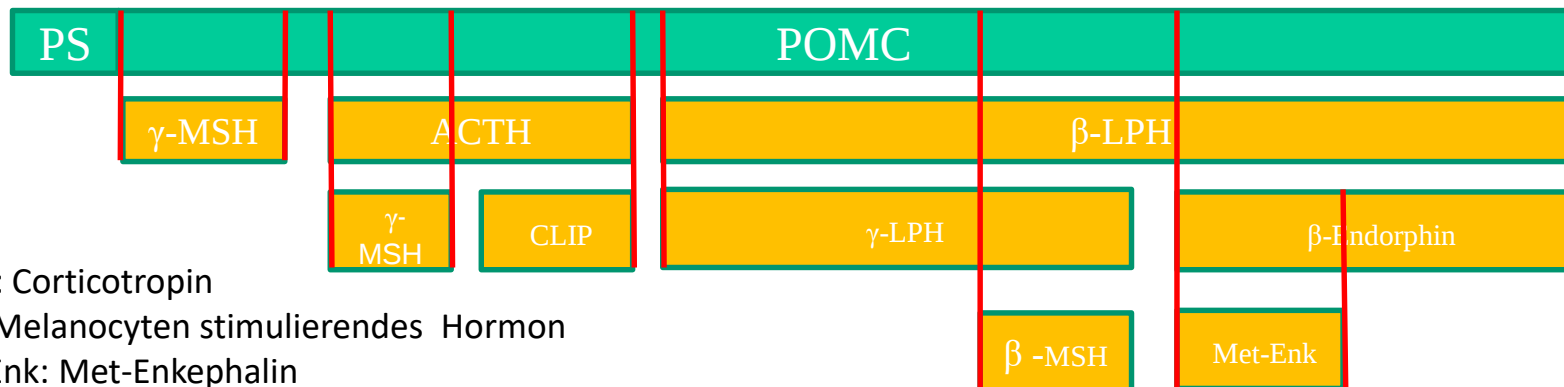
Koma (Aufwecken kaum möglich)
Miosis (Stecknadelkopf-grosse Pupillen)
Atemdepression (2-4/min), Atemstillstand
Cyanose (O₂-Sättigung sinkt durch Atemdepression)
kalte Haut

Endogene Opioide

3 Gruppen: Endorphine (31 Aminosäuren)
 Dynorphine (13 Aminosäuren)
 Enkephaline (5 Aminosäuren)

entstehen aus (inaktiven) Opioid-Vorläuferproteinen durch proteolytische Spaltung (Pro-Opio-Melano-Cortin POMC; Proenkephalin; Prodynorphin). Vorläuferproteine, codiert durch 3 verschiedene Gene, können in unterschiedlichen Zellen unterschiedlich exprimiert werden.

Spaltprodukte sind auch Nicht-Opioid-Signalpeptide
(z.B. ACTH, Melanocytenstimulierendes Hormon, Lipotropin)



Endorphin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys(10)-Glu-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn(20)-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly(30)-Glu

Dynorphin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

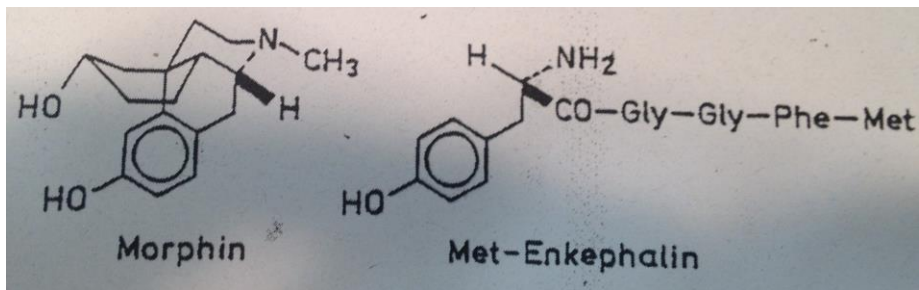
[Met⁵]-Enkephalin (Pentapeptid)
[Leu⁵]-Enkephalin (Pentapeptid)



N-----Lipoprotein-91-Aminosäuren-----C

N-----αEndorphin-31-AS-----C

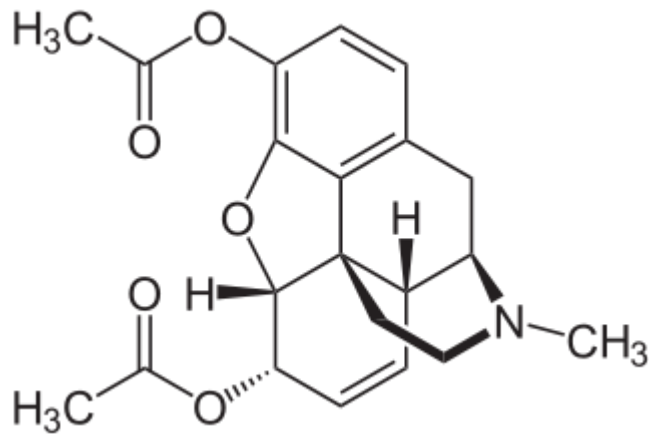
N---Met-Enkephalin---C



Heroin

Diacetyl-Morphin

Synthese: Morphin + Acetanhydrid



Isochinolinalkaloide: Weitere Drogen/Substanzen

- Schöllkraut (*Chelidonii herba*)

Chelidonium majus, Papaveraceae



Symptomatische Behandlung leichter bis mittelschwerer Spasmen des oberen GI-Traktes und krampfartiger Beschwerden im Bereich der Gallenwege durch leicht spasmolytische Wirkung.

NW: in seltenen Fällen Leberstörungen, deswegen Dosislimitierung und Begrenzung der zeitlichen Anwendung.

- Tubocurarin

verschiedene Arten der Gattung *Chondodendron*, Menispermaceae

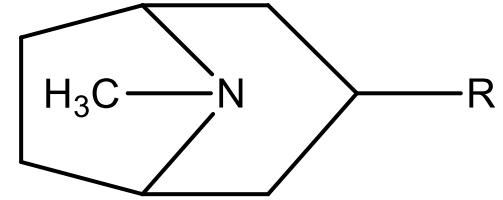
Muskelrelaxans im Rahmen von Operationen durch Verdrängung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte.

Ipecacuanhawurzel (*Ipecacuanha radix*)

Cephaelis ipecacuanha, Rubiaceae

Brecherregende Alkaloide (Emetin, Cephaelin)

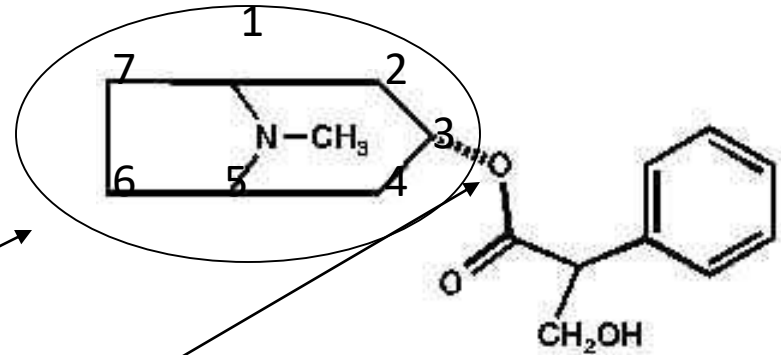
2. Tropanalkaloide



- Ausgehend von den Aminosäuren Ornithin + Acetoacetat
- Beispiele:
 - Atropin
 - Scopolamin
 - Cocain

Tropanalkaloide

nur bei höheren Pflanzen
spez. Solanaceae, Erythroxylaceae



- Grundkörper **Tropan**

8-Methyl-8-azabicyclo[3,2,1]octan mit 3-Hydroxylierung:

- 3-OH entweder α - (Tropan- α -ol, syn. **Tropin**) oder
- 3-OH β -konfiguriert (**Pseudotropin**)

3-OH verestert:

- Ester der Tropins = **Tropeine**
- 2-carboxylierte Pseudotropine = **Ecgonine**

Optional: Hydroxylierung oder Epoxydierung in Position 6, 7

- z.B. 6,7-Epoxytropin = **Scopin**

Tropanalkaloide (allgemein)

Tropan-Alkaloide sind Esteralkaloide



Carbonsäure

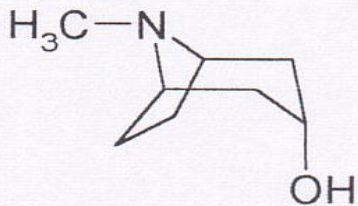
(aromatisch oder aliphatisch)



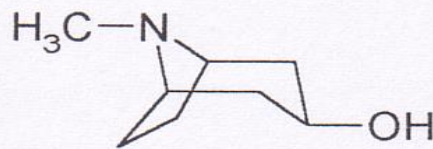
Alkohol

(8-Aza-bicyclo [3.2.1]-octan-Derivat)

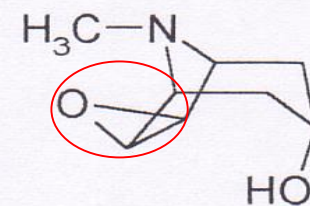
Alkoholteil:



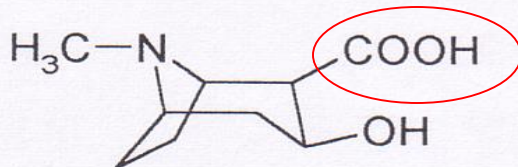
Tropin
(Tropan-3- α -ol)



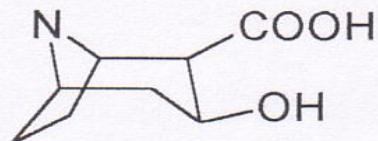
Pseudo-Tropin
(Tropan-3- β -ol)



Scopin



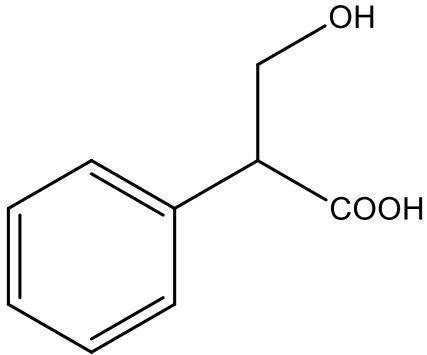
Ecgonin



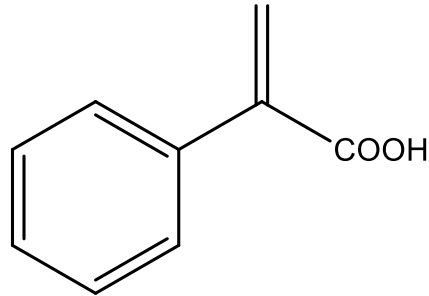
Norecgonin

Tropanalkaloide

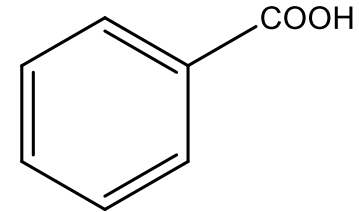
Carbonsäureanteile



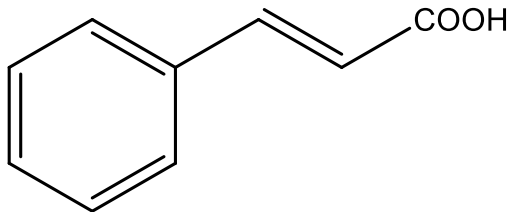
Tropasäure
(Hyoscyamin, Scopolamin)



Atropasäure
(Apoatropin, Aposcopolamin)

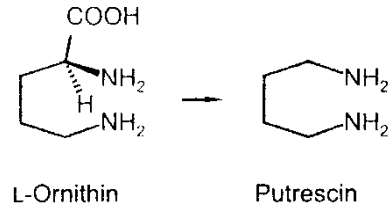


Benzoessäure
(Cocain)

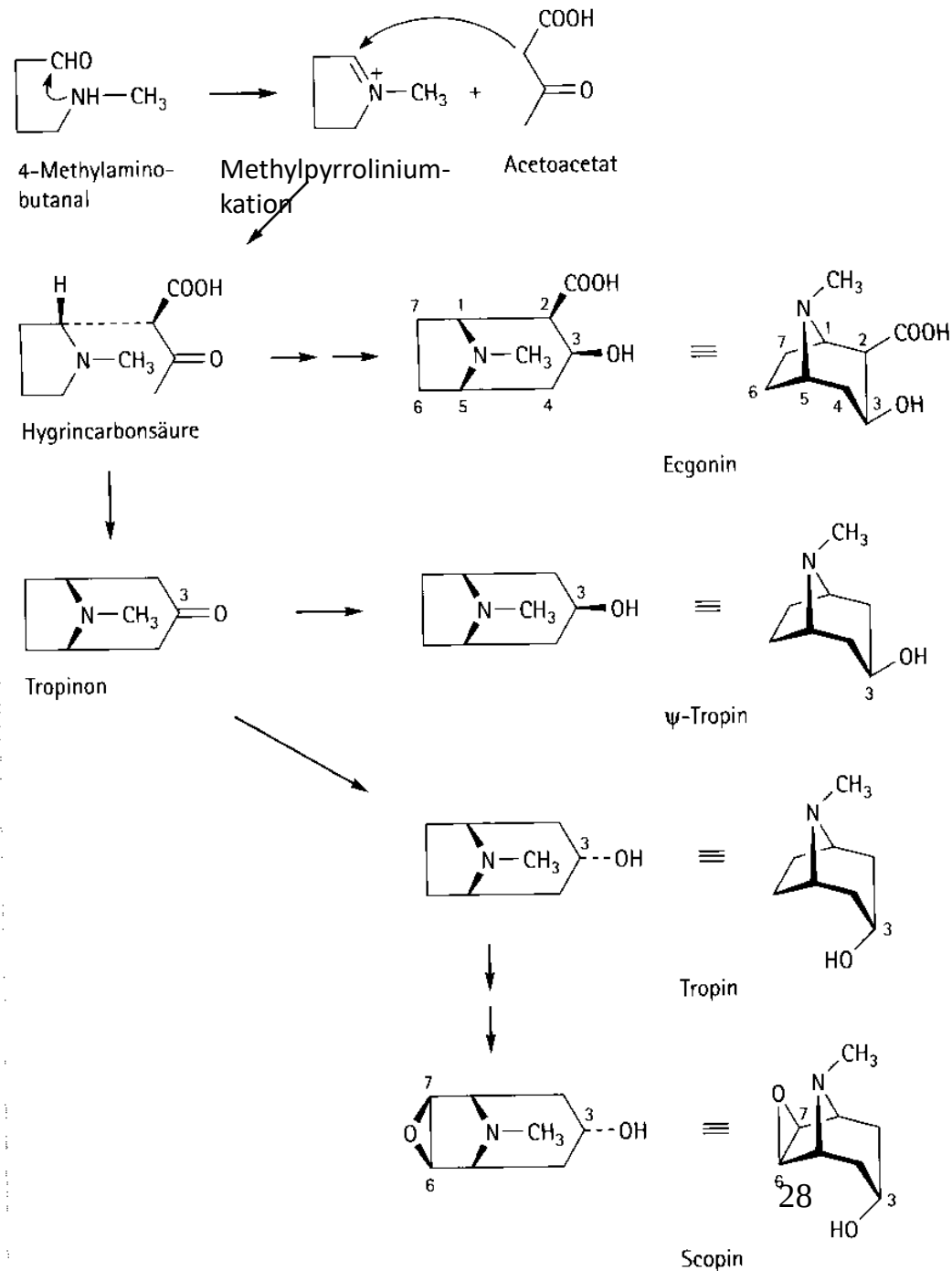


Zimtsäure
(Cinnamoylcocain)

Biosynthetische Bildung des Tropingerüsts



L-Ornithin $\Rightarrow$ Putrescin



Veresterung des Tropingerüsts mit aktivierter Tropasäure führt zur Bildung von Hyoscyamin

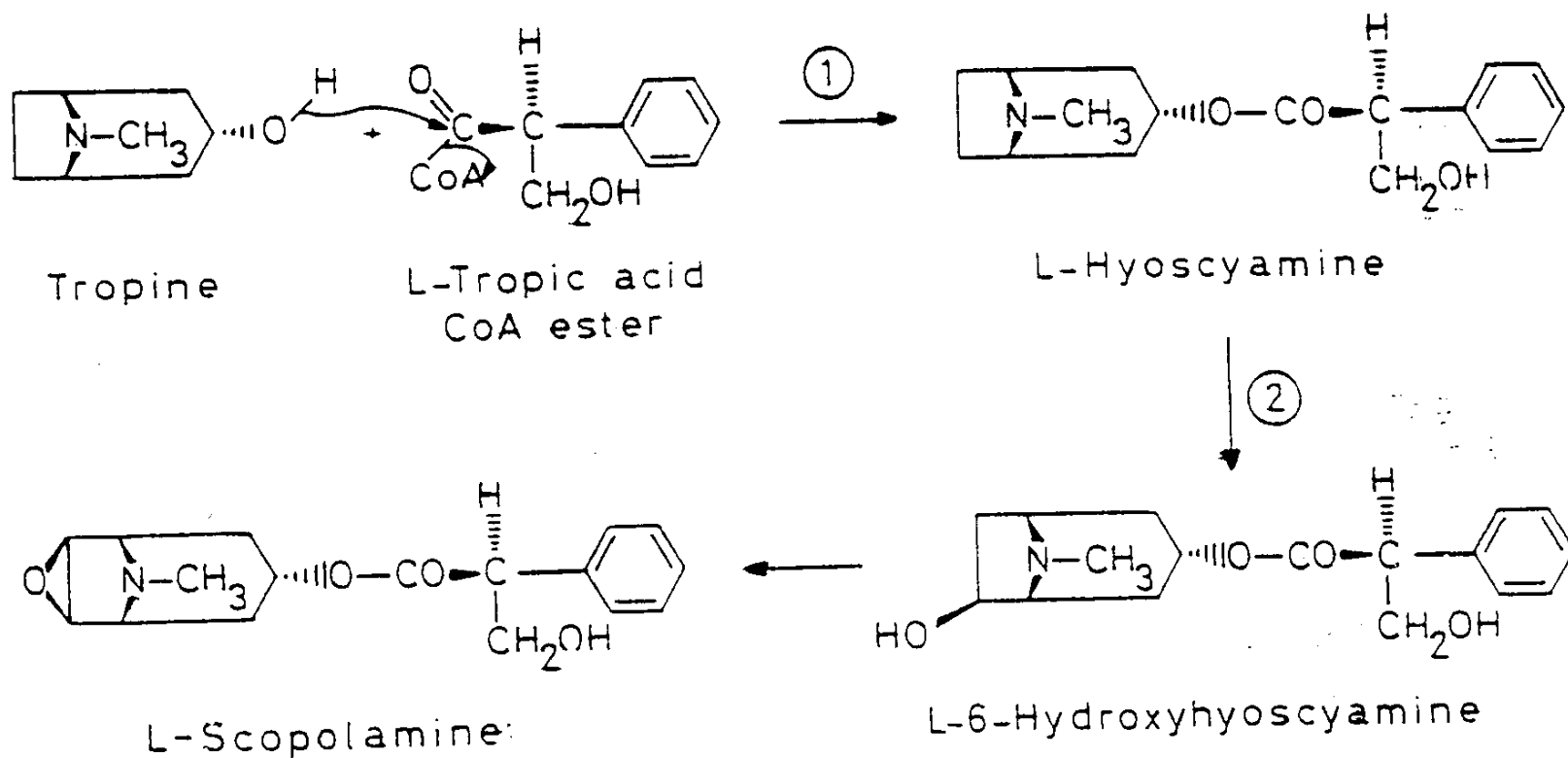
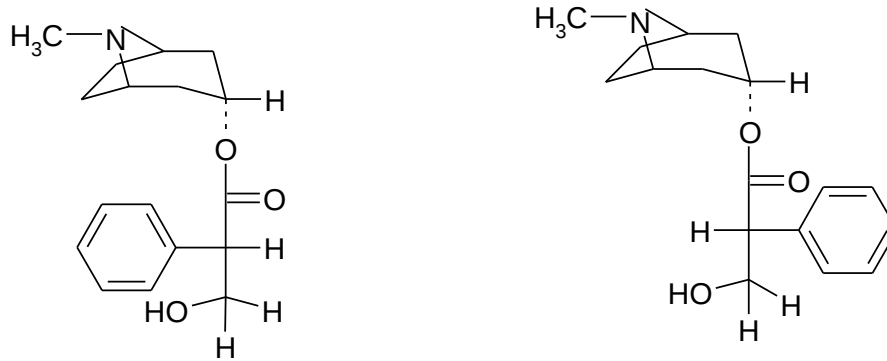


Fig.212. Formation of L-hyoscyamine and L-scopolamine
 1 Tropinesterase; 2 hyoscyamine 6β-hydroxylase (intermolecular dioxygenase, C 2.5)

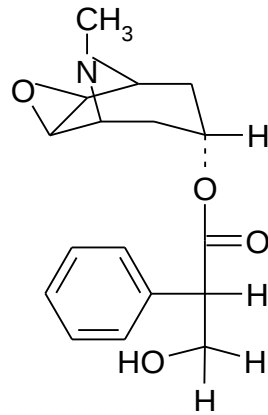
Biosynthetische Bildung führt immer zu S-konfigurierten Alkaloiden

S (=L)-Hyoscyamin $\Rightarrow$
Racemisierung zu Atropin



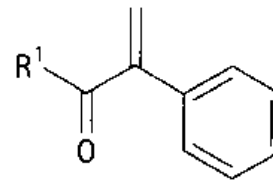
S-Scopolamin

= 6,7- β -Epoxy-Hyoscyamin

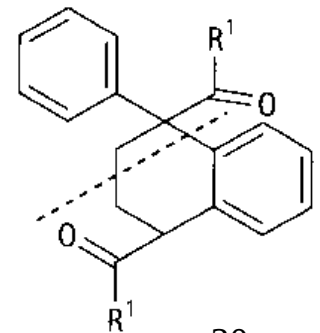


sekundäre Abbau- und Zersetzungsprodukte:

H₂O-Abspaltung aus Atropin $\Rightarrow$ Apoatropin $\Rightarrow$
leichte Dimerisierung zu Belladonnin

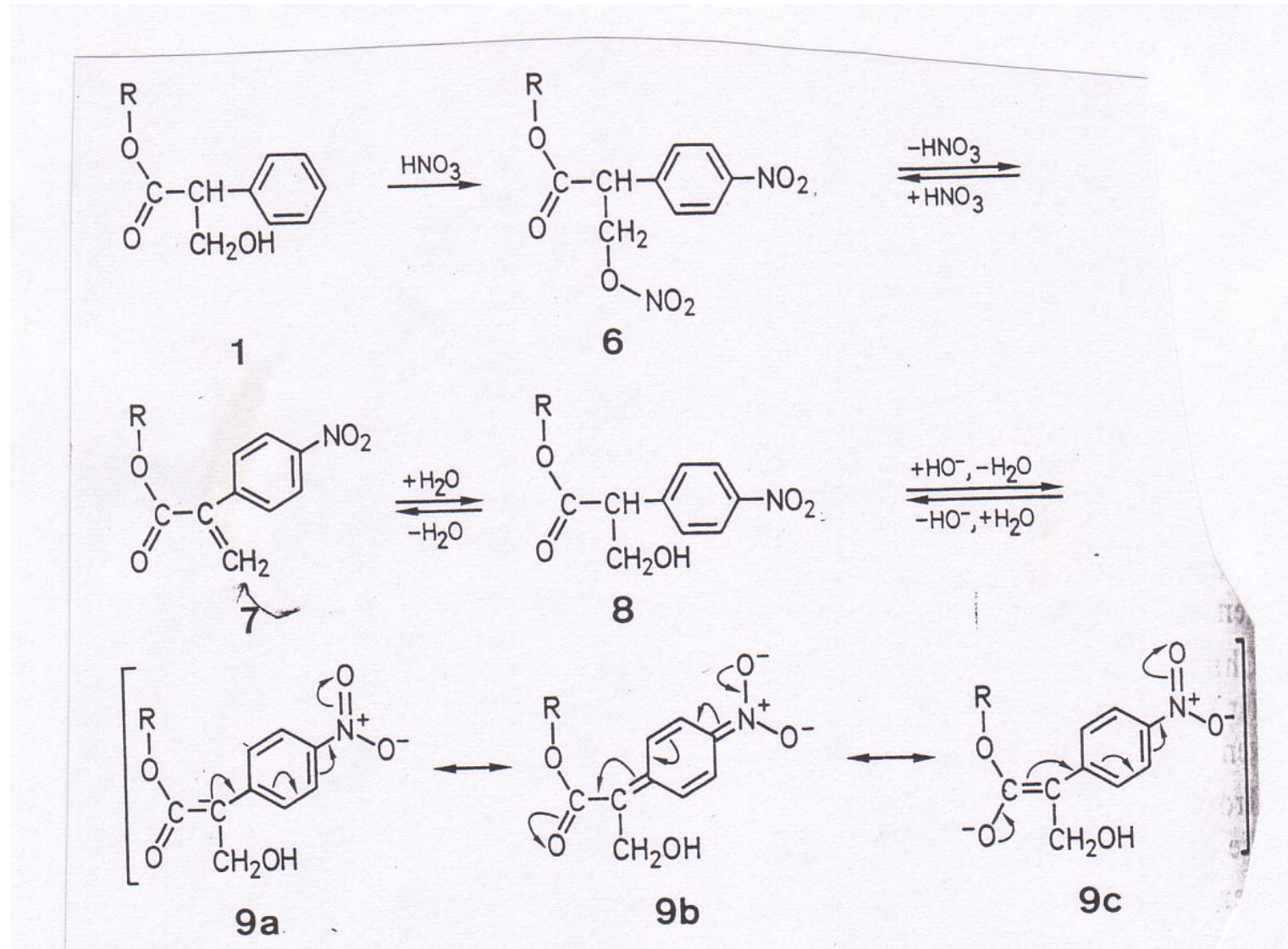


Apoatropin

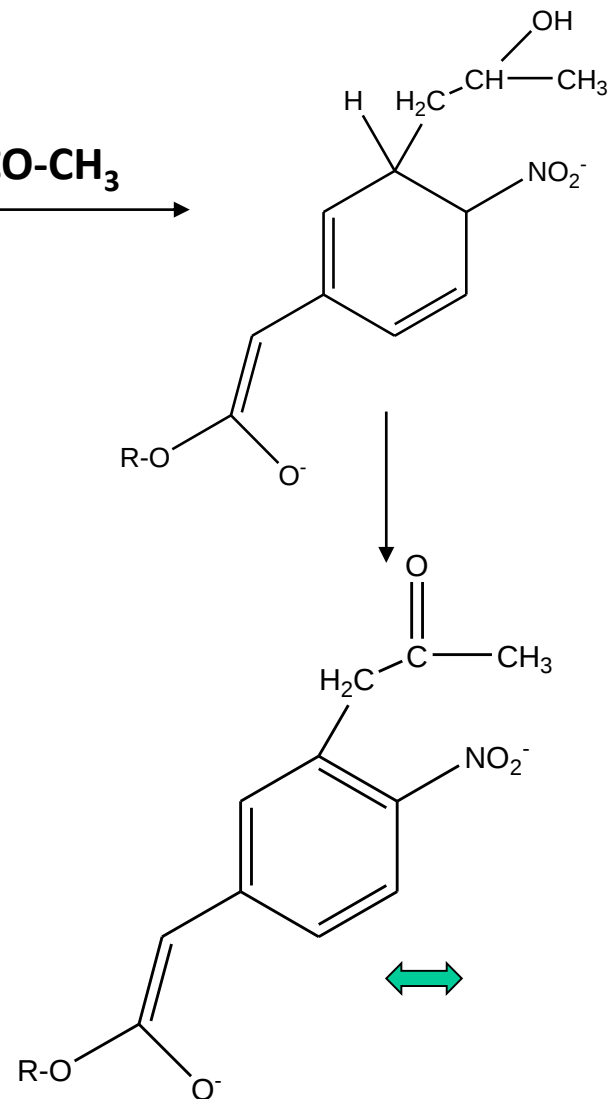
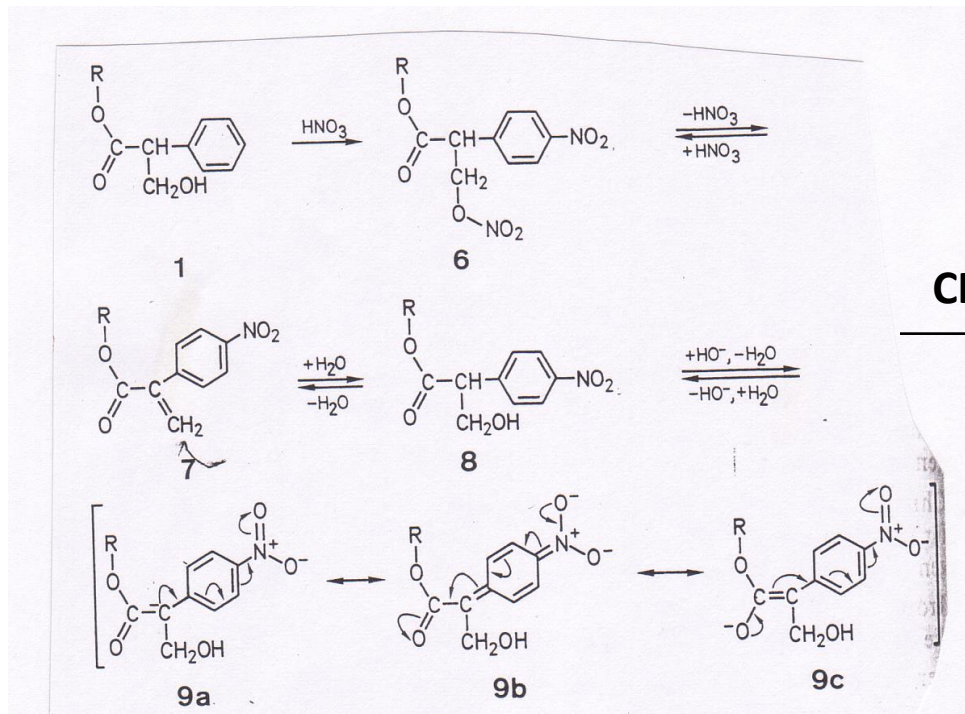


Belladonnin

Vitali-Morin-Reaktion zum Nachweis von Tropasäureester



Morin-Reaktion + Aceton (Farbintensivierung)



Atropa belladonna (Tollkirsche)



Tollkirsche, *Atropa belladonna*

Blüte von Juni bis August.

Blüten einzeln, gestielt, überhängend, glockig, braun-violett.

Beeren in grünem Kelch ab Juli-Oktober. Schwarz, glänzend, kugelig, kirschgroß, violetter Saft.

Samen reif schwarze, nierenförmig mit wabiger Struktur.

Geschmack fad-süßlich



Datura stramonium L. (Stechapfel)



Datura stramonium L.
©Thomas Schoepke
www.plant-pictures.com



typische stachelige Früchte



Samen 35

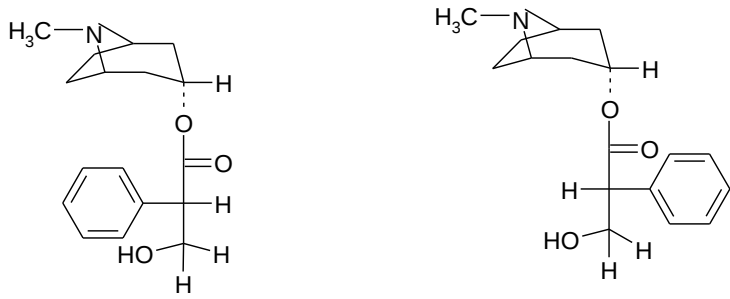
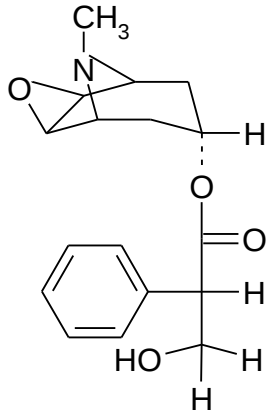
Hyoscyamus niger (Bilsenkraut)



Solanaceen-Drogen: unterschiedliche Verhältnisse der Tropanalkaloiden

Tollkirchenblätter	Stechapfelblätter	Bilsenkrautblätter
<i>Atropa belladonna</i>	<i>Datura stramonium</i>	<i>Hyoscyamus niger</i>
0,3 % Alkaloide	0,25 % Alkaloide	0,05 % Alkaloide
L-Hyoscyamin mind. 75 %	Hyoscyamin : Scopolamin = 2:1	Hyoscyamin : Scopolamin = 1,1 : 1,0

Atropin entsteht während der Trocknung
Nebenalkaloide: Apoatropin, Belladonin
Cuskygrin, Scopoletin (Cumarinderivat)

L-Hyoscyamin + D-Hyosyamin → Atropin		Penetration durch die Blut-Hirn-Schranke nur gering
Scopolamin		Gute Permeabilität durch die Blut-Hirnschranke (Lipophilie erhöht, da Abschirmung des basischen Stickstoffs)

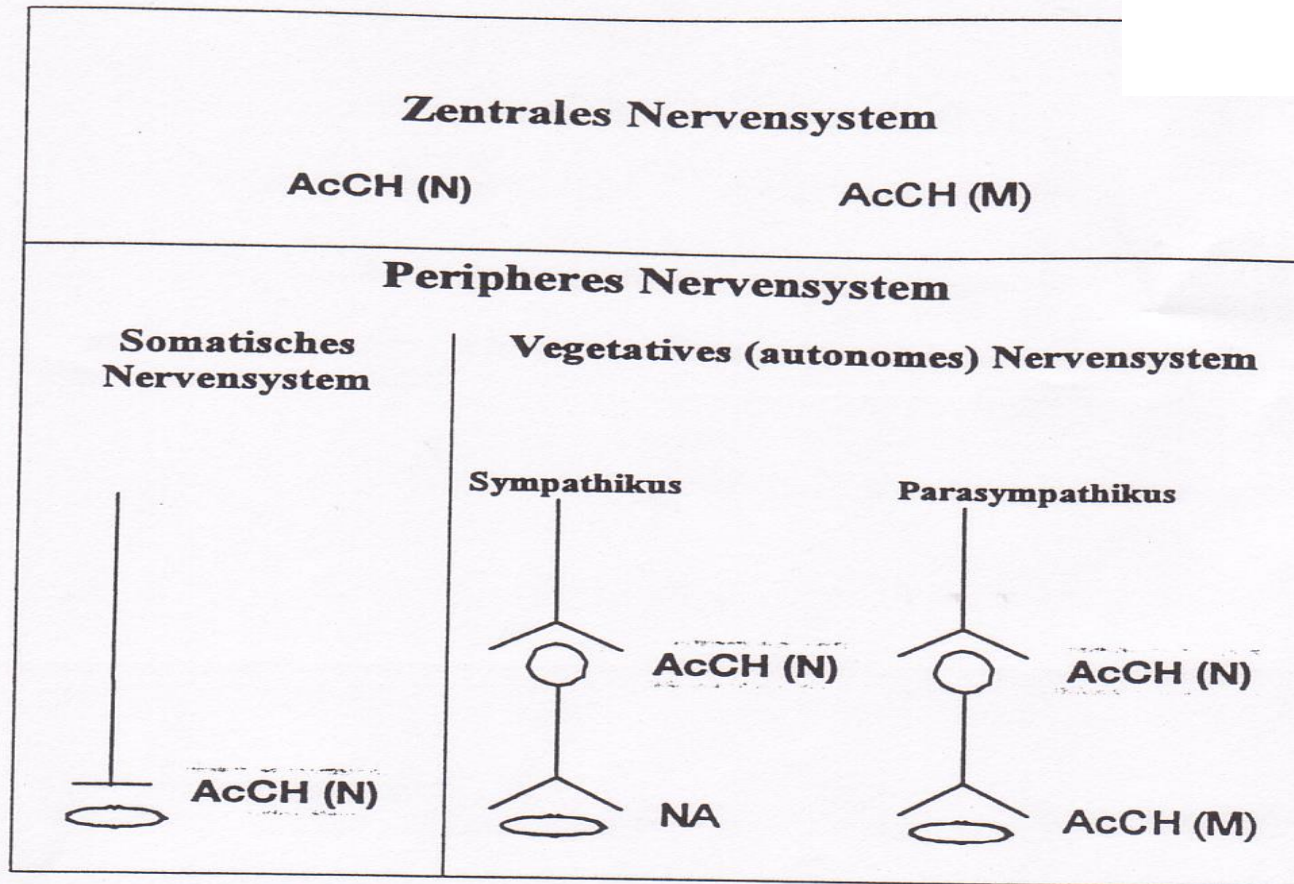


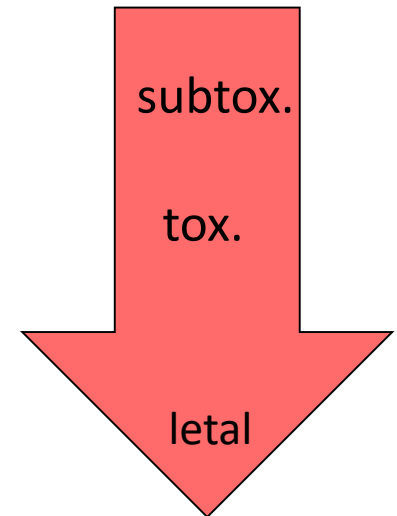
Abb. 6: Acetylcholin als Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem. AcCH (N): nicotinische Acetylcholinrezeptoren; AcCH (M): muscarinische Acetylcholinrezeptoren; NA: Noradrenalin.

Blockierende Wirkung von Atropin am Parasympathikus (parasympatolytische Wirkungen): Wirkung am muscarinergen Zielrezeptor

Zielorgan	Wirkung Acetylcholin	Wirkung Atropin
Herz	Verminderte Kontraktilität und Herzfrequenz	
Kreislauf	Periphere Gefäßerweiterung, Blutdrucksenkung	
Auge	Verengung der Pupillen, Akkommodation auf den Nahpunkt	
Verdauungsorgane	Anregung der Drüsensekretion, Kontraktion der glatten Muskulatur, Erschlaffung der Spinkteren	
Bronchien	Kontraktion der Bronchialmuskulatur, Steigerung der Bronchialsekretion	
Gallenblase	Kontraktion	
Glatte Muskulatur	Tonuszunahme	
Sekretdrüsen	Steigerung der Sekretion von Speichel, Magensaft, Bronchialsekret, Schweiß	40

Fortschreitende Symptomatik bei zunehmenden Atropin-Dosen

0.5 mg	Mundtrockenheit
1 mg	Pupillenerweiterung
3 mg	Hitzegefühl
4 mg	Tachykardie, Herzklopfen
Ab 5 mg	Delirium, Fieber, Koma, Herz- und Atemstillstand



- Therapie:
- primäre Giftentfernung
 - Kühlen (kaltes Wasser, feuchte Tücher, keine Antipyretika)
 - Antidote: Parasympatomimetika (Phyostigmin, Pilocarpin)
 - Diazepam bei Erregung

Prognose: gut

Atropinvergiftung

- **starke Austrocknung der Schleimhäute**
 - **Gesichtsrötung**
 - **Durst**
- **Hyperthermie durch verminderte Schweißsekretion**
 - **Puls ↑, Tachykardie**
 - **weite Pupillen**

Drogen und Anwendungen

- **Belladonnablätter** Ph.Eur. : mind. 0,3% Alkaloide; Spasmen, kollikartige Schmerzen im GI-Bereich und Galle, Hypersekretion, Parkinson-Tremor
- **Eingestelltes Belladonnapulver** Ph. Eur.
- **Eingestellte Belladonnatinktur** Ph.Eur.
- **Eingestellter Belladonnatrockenextrakt** Ph.Eur.
- **Belladonnawurzel** DAC, mind. 0,35% Alkaloide; wie Blattdroge, zusätzlich wegen Belladonnin bei Parkinson-Tremor

- **Stramoniumblätter** Ph.Eur. Mind. 0,25% Alkaloide, wie Belladonnablätter
- **Eingestelltes Stramoniumpulver** Ph. Eur.

- **Atropinsulfat** Ph.Eur. (operative Prämedikation, Spasmolytikum, Hypersekretion im GI-und Bronchial-Bereich, Reizblase, Augentropfen zur Mydriasis, bei bradykarden Herzrhythmusstörungen, Notfallmedikation (z.B. bei Intoxikation mit Cholinesterasehemmer)...) Dosis 0,5-1 mg
- **Atropinsulfat Injektionslösung** DAC

- **Hyoscyaminsulfat** Ph.Eur. (wie Atropin, aber Dosis ist zu halbieren!)

- **Scopolamin HBr** Ph. Eur., parenteral zur Narkosevorbereitung 0,6 mg; p.o, transdermal als Antiemetikum bei Kinetosen (obsolet seit 2002), Auge: Mydriatikum

ATROPIN – ANWENDUNG (Dosis ca. 0,5 mg)

- bei Krämpfen der glatten Muskulatur (Gallenspasmen u.ä.)
- zur OP-Vorbereitung und vor Magenspülungen
- bei bradykarden Herzrhythmusstörungen
- zur Augendiagnostik
- als Antidot bei Vergiftungen

NEBENWIRKUNGEN / INTOXIKATION

- zentrale Erregung (Halluzinogen 2.Ordnung)
- Rötung der Haut (Gefässerweiterung)
- weite Pupillen
- Mundtrockenheit
- beschleunigte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Bewusstlosigkeit
- übersteigerte Kerntemperatur (Hyperthermie)
- Atemlähmung

THERAPIE DER INTOXIKATION

- Verhinderung der weiteren Resorption
- Abkühlen
- Physostigmin (AcCh-Esterase-Blocker)
- bei Erregung und Krämpfe: Diazepam (Benzodiazepin) auf Grund der antikonvulsiven Wirkung

Scopolamin

I. Parasympatolytisch

II. Psychotrop

geringe Dosen

- Benommenheit, Ermüdung
- milde Euphorie
- weitreichende Amnesie
- Delirium, Verwirrheitszustände
- traumloser Schlaf
- keine Bewusstseinsweiterung, keine Steigerung der Aufmerksamkeit, Einsichtsfähigkeit, keine Steigerung der Sinneswahrnehmungen

höhere Dosen

„toxische Psychose“ Delirium, Verwirrtheit, Sedierung, Amnesie

+

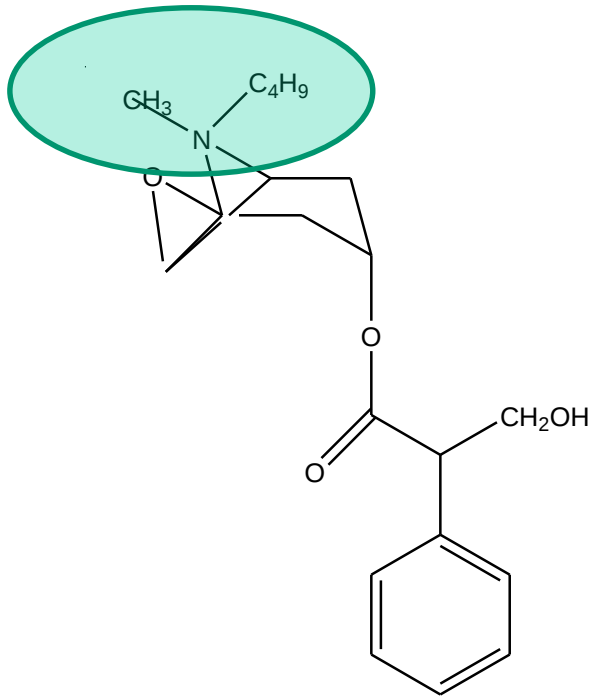
periphere Effekte Tachykardie, Akkomodationsstörungen,
Mundtrockenheit



ergibt in Summe ein Gefühl der Erregung mit Kontrollverlust

Zusätzliche Anwendung: Reisekrankheit und Bewegungskinetosen

Quarternisierte Scopolaminderivate



z.B. N-Butyl-Scopolamin

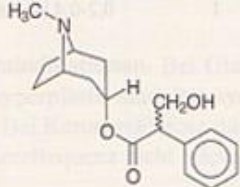
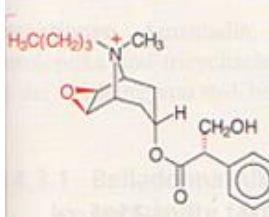
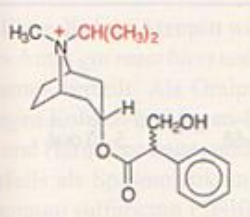
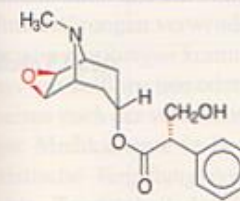
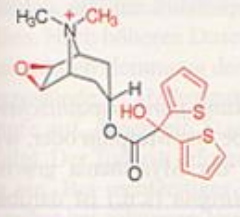
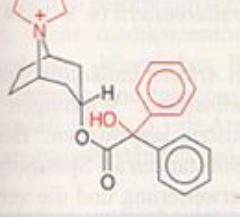
keine zentralen Wirkungen, da durch den positiv geladenen Stickstoff die Substanz polar ist und nicht durch die Blut-Hirn-Schranke penetriert. Nur periphere Effekte.

z.B. bei GI-Spasmen

Abgeleitete, partialsynthetische Tropanalkaloide

⇒ verminderte zentrale Effekte

- **Ipratropium** (Bronchospasmolytikum bei Asthma, COPD)
- **Tiotropium** (Bronchospasmolytikum bei Asthma, COPD)
- **Homatropium**
- **Homatropiummethylobromid**
- **Trospium** (Blasenfunktionsstörungen)
- **Tropicamid** (Mydriatikum)
- **Butylscopolamin** Ph.Eur. Buscopan® (Quarternisierung des N, keine zentralen Effekte, Spasmolytikum)

	Atropin
	N-Butylscopolaminiumbromid
	Ipratropiumbromid
	Scopolamin
	Tiotropiumbromid
	Trospiumchlorid

Mandragora officinarum

Alraune

Solanaceae



Engelstrompeten, Brugmansien

Gattung: Brugmansia

Familie: Solanaceae



B. sanguinea

Coca, Cocain

Erythroxylaceae

Stammpflanze: *Erythroxylum coca* (Bolivien, Peru)
Erythroxylum novogranatense (Kolumbien)

Varietäten: *Erythroxylum coca* var. *coca* → Anbau in feuchten Bergregionen
(Bolivien bis Equador)

Erythroxylum coca var. *ipadu* → tropisches Tiefland
(Amazonasbecken)



Erythroxylum coca: pflanzen



Coca-Ernte in Peru



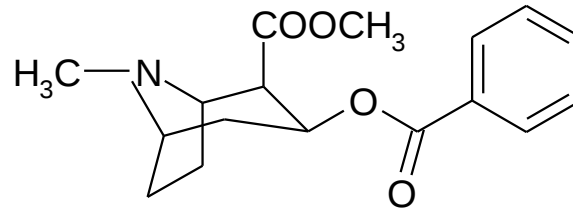
Coca-Trocknung



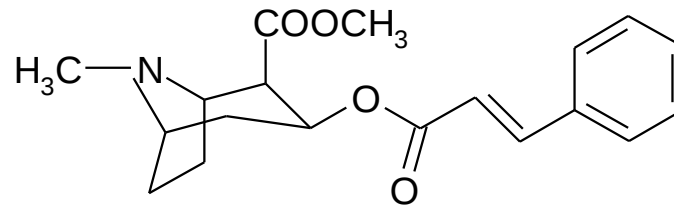
Coca - Inhaltsstoffe

Inhaltsstoffe:
(ca. 0,5 - 2%
Alkaloide)

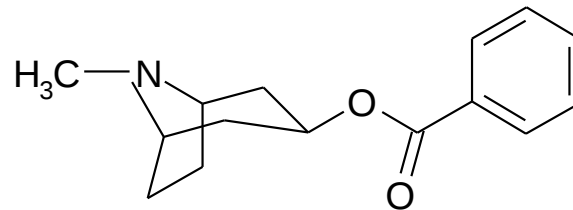
Ecgonin +
aromat. Säure



Cocain



Cinnamoylcocain



Tropacocain

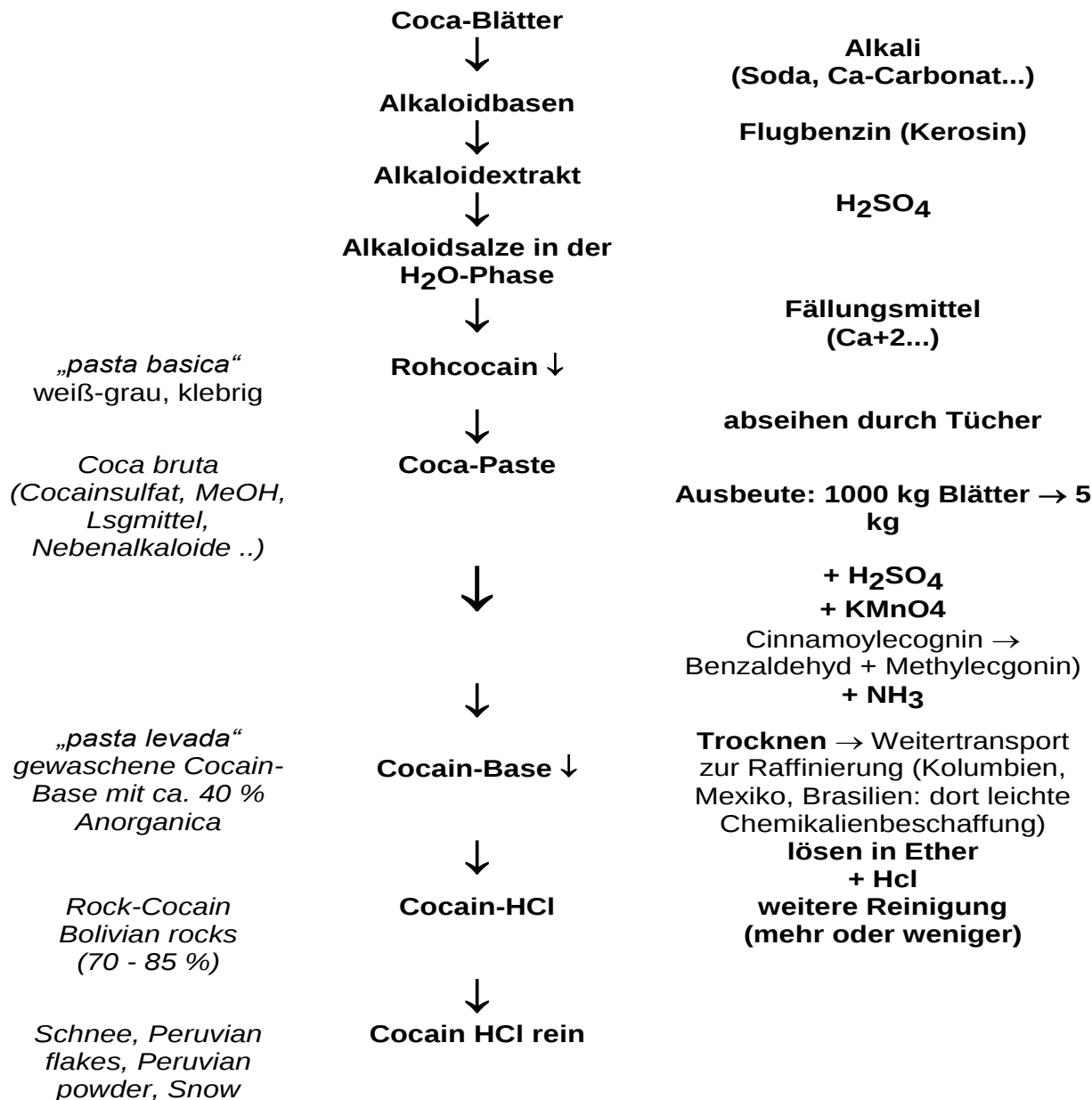
E. coca: Hauptalkaloid Cocain

E. novogranatense: Cinnamoylcocaingehalt etwa wie Cocaingehalt

Technische Gewinnung von Cocain: Hydrolyse der Gesamtalkaloidfraktion und Veresterung mit Benzoylchlorid zum Cocain

Cocaingewinnung

Ausbeute:
1000 kg Coca-Blätter:
1 kg Reincocain



Coca und die Historie I

Inkas
(bis 5000 v. Chr.)

Coca ist die „Heilige Pflanze“, nur für Priester und Adel

Conquistadores
(ca. 1530)

Coca-Konsum über ganz Peru verbreitet → Verbot durch die Spanier → später Cocablätter als Lohn für Arbeitskräfte (Arbeitsleistung ↑)

1750

erste Cocapflanzen in Europa eingeführt
(kein Wirkstoff, da Zersetzung durch den langen Transport)

1855

Isolierung des Hauptalkaloides (Garnecke)

1860

Isolierung Cocain und Namensgebung (Alber Niemann)

1862

Merck & Co, Darmstadt → erste kommerzielle cocainhaltige Mittel „Mercks Cocaine“

1884

Einführung von Cocain als Lokalanästhetikum (Opthalmologie !)

1902

Totalsynthese (Richard Willstätter)

Ende des 19.
Jahrhunderts

Cocain als Wundermittel

- Depressionen, Husten, Katarrhe
- Coca-Wein (Wein + Cocaextract = Vin mariani)
- Coca-Cola (Coca + Cola-Nuß) Cocain-Zusatz eliminiert ab 1906

Coca und die Historie II

Sigmund Freud	Cocain zur Therapie der Opiatabhängigkeit, Alkoholentzug, Depressionsbehandlung
	Cocain als typische Droge für Medizinberufe
1906, USA	Verbot des Cocain-Konsums, Verschreibungspflicht
1914, USA	Anti-Drogen-Gesetz → Cocainpreis ↑ → Cocain wird zur Luxusdroge
1. Weltkrieg	Cocain als Dopingmittel für Jagdflieger
Sport	Cocain als Doping bei der Tour de France
ca. 1914	zweite Cocain-Welle in Europa
ca. 1920 bis 30	dritte Cocain-Welle in Europa, Ende mit der Wirtschaftsdepression und Ablösung durch Amphetamine
1930 bis 1970 ab 1970	Cocain gerät stark in Vergessenheit Consum in USA ↑ → Überschwappen nach Europa

Cocain - Wirkungen

lokanästhetisch (Hemmung des Na⁺-Einstroms)

vasokonstriktorisch (Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin ins Axon)

psychostimulatorisch (Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin am D₁- und D₂-Rezeptor)

Anwendung: zur Oberflächenanästhesie in HNO und Ophtalmologie; wegen zentraler Symptome auch bei lokaler Anwendung nur noch selten gebräuchlich

Cocain - Nebenwirkungspotential

- Vasokonstriktion, Tachykardie, Mydriasis, Krampfneigung
- Schwangerschaft: teratogen, da Vasokonstriktion, dadurch vermindertes Nährstoffangebot für den Fetus
- Letale Dosis: parenteral ab 30 mg, p.o. 0,5-1 g Bewegungsdrang, Hyperthermie; Tremor, Sprachschwierigkeiten, Hypertonie, Psychose, Lähmung, Atemlähmung

Kokain – psychotrope Wirkungen

psychogene Wirkungen

„fight - flight - fright“-Effekte

low-dose (25 - 150 mg):

initial: angenehm euphorisierend, stimulierend
Stimmungslage ↑
Kognition ↑
Triebzustände ↑ (Libido, Hunger, Durst)
Leichtfertigkeit, Selbstsicherheit ↑, Prahlerei
Schlafbedürfnis, Müdigkeit ↓
Bewusstseinsklarheit, geistige Präsenz ↑
motorische Aktivität ↑ (Unruhe, Bewegung ..)

nachfolgend (ca. 60 - 90 min) milde Euphorie, mit
leichten Angstgefühlen, die sich verstärken und
intensivieren können.
Schlafbedürfnis, Müdigkeit ↑
Erschöpfungssymptome

Cocain ist ein
hochwirksamer positiver
Verhaltensverstärker!

**Wer die Wirkung spürt, will noch mehr Cocain
nehmen** ✍

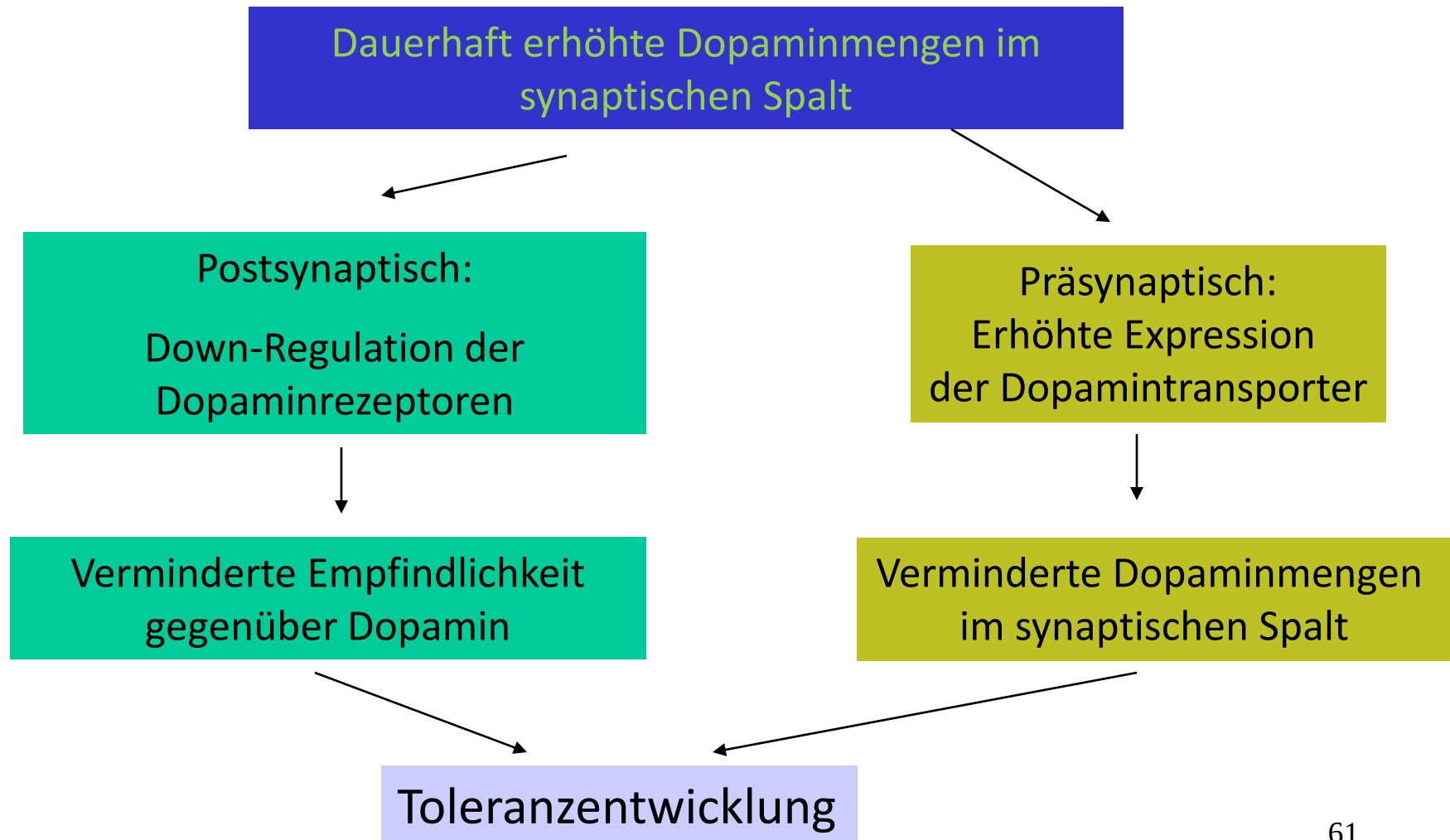
Cocain bewirkt craving

**gesteigertes Verlangen nach dem
Cocaingebrauch** ✍

Cocain bewirkt im späten
Stadium Angst,
Depressionen

**Verlangen nach der früheren Euphorie und dem
Verlassen der Depression** ✍

Toleranzentwicklung (cave: diese Toleranz entwickelt sich schnell zurück und erklärt nicht alle Mechanismen)



Pharmakokinetische Merkmale verschiedener Cocainapplikationen

Aufnahme- weg	Droge	Wirkstoffgehalt Ausgangsmaterial	Zeit bis Wirkeintritt	Dauer des Rauschgefühls	mittlere akute Disis (mg)	Bioverfügbarkeit (%)
oral	Cocablätter (gekaut)	0,5 - 1 %	5 - 10 min	45 - 90 min	20 - 50 mg	ca. 25
oral	Cocain HCl	20 - 80 %	10 - 30 min	?	100 - 200 mg	20 - 30
intranasal	Cocain HCl (geschnupft)	20 - 80 %	2 - 3 min	30 - 45 min	5 - 30 mg	20 - 30
i.v.	Cocain Hcl	20 - 100 %	30 - 45 sec.	10 - 20 min	25 - 50 mg	100
inhalativ durch Rauchen	Cocapaste	40 - 85 %	8 - 10 sec.	5 - 10 min	60 - 250 mg	6 - 32
	freie Base	90 - 100 %	8 - 10 sec	5 - 10 min	250 - 1000 mg	6 - 32
	Crack	50 - 95	8 - 10 sec	5 - 10 min	250 - 1000 mg	6 - 32

3. Nicotinalkaloide

- **Biogenetisch** aus Asparaginsäure und Ornithin (Nicotin) oder Lysin (Anabasin)
- **Vorkommen:** Gattung Nicotiana (selten und sporadisch in den Gattungen Lycopodium, Equisetum, Erythroxylum, Atropa)
- **Ökologische Bedeutung:** Nicotin Frassschutz gegen Insekten, speziell Blattläuse (Frass-, Kontakt-, Atemgift).
- ⇒ Abwehrreaktion einiger Insekten: metabolische Entgiftung von Nicotin zum ungiftigen Cotinin
 ⇒ Elimination, Umhüllung von Nervenzellmembranen mit einer Nicotin-undurchlässigen Scheide. Solche Insekten leben häufig speziell von Tabakpflanzen!
- ⇒ Gegenreaktion einiger Tabakpflanzen bei Befall: bis 10fache Stimulation der Nicotinproduktion

Nicotiana tabacum
Solanaceae











10.08.2006

Nicotianae folium

Nicotiana tabacum

Solanaceae

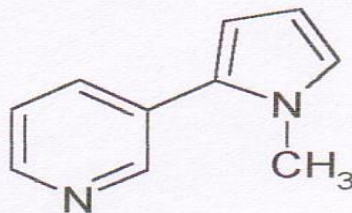
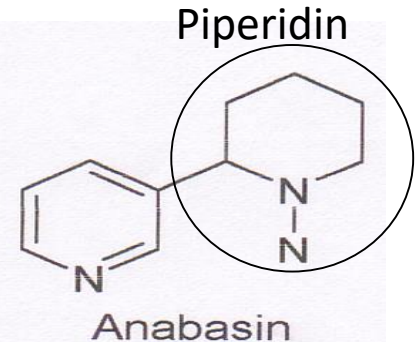
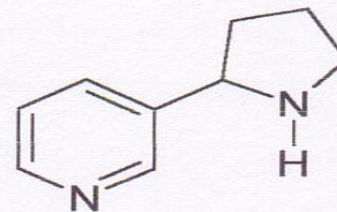
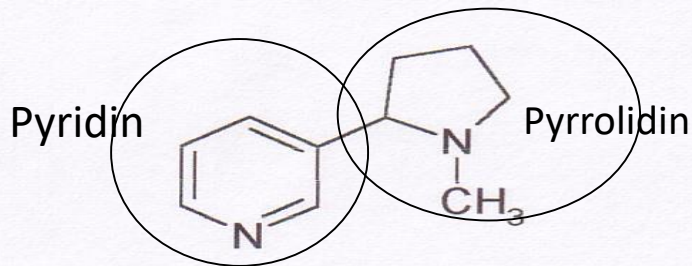
Nicotiana rustica

Nicotiana latissima

u. a. Zuchtsorten

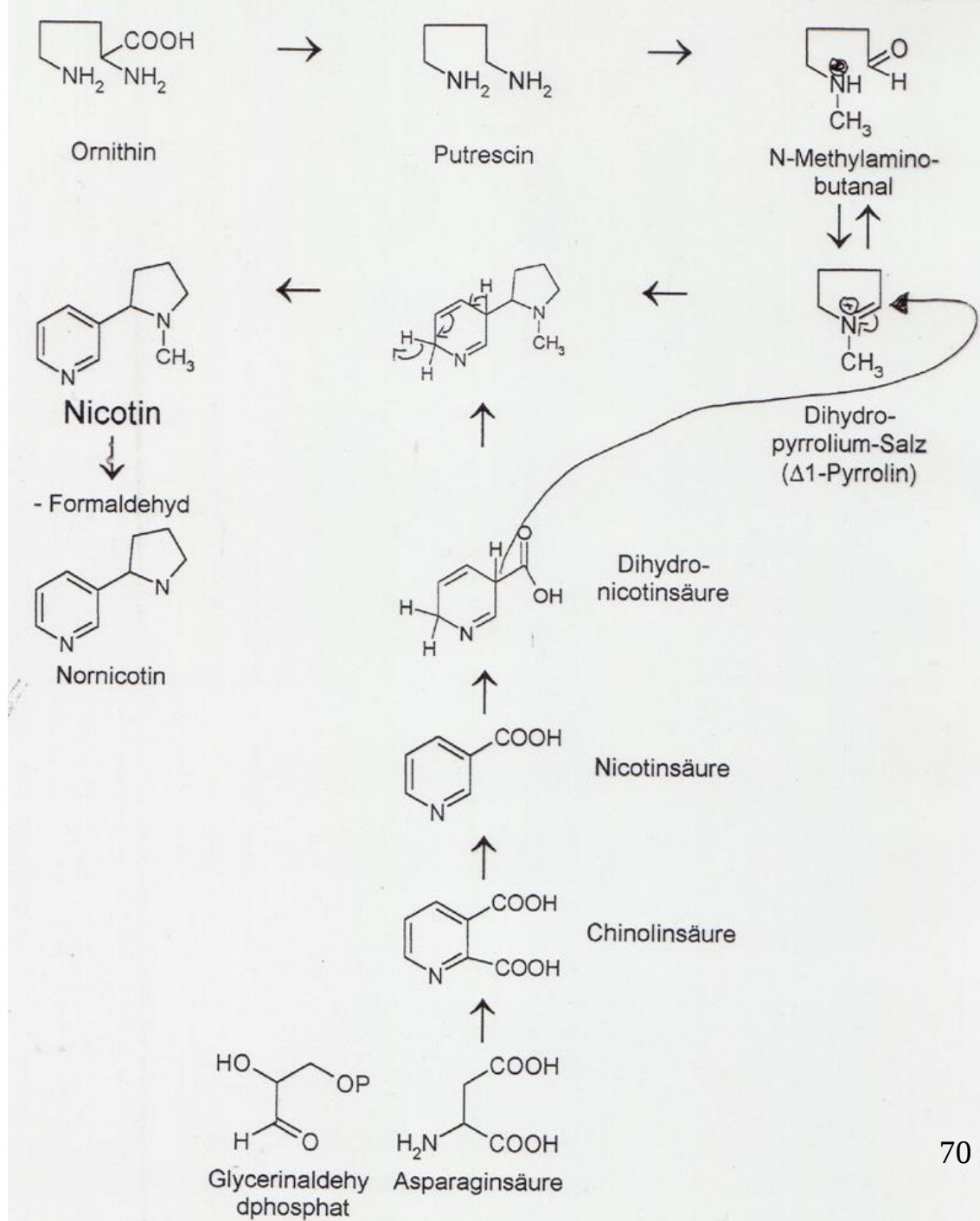
Inhaltsstoffe

Pyridinalkaloide



- Hauptalkaloid in der Regel Nicotin
- leichte Tabake: Hauptalkaloide Nornicotin, Anabasin
- fermentierter Tabak mit hohen Gehalten (0,4 %) an freier Nicotinsäure

Biosynthese



Nicotin:
Agonist an Acetylcholin-sensitiven Rezeptoren

Acetylcholin als Transmitter

- im **zentralen** Nervensystem
- im **somatischen** Nervensystem an der neuromuskulären Endplatte
- im **vegetativen** (autonomen) Nervensystem:

Sympatikus

präganglionär

Parasympatikus

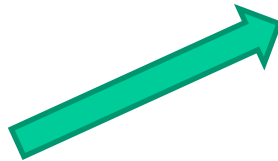
präganglionär

postganglionär

Acetylcholin-Rezeptor-Subtypen:

Muskarin-Rezeptoren, z. B. an parasympatischen Neuronen

Nicotin



Nicotin-Rezeptoren, z.B. an neuromuskulärer Endplatte,
im ZNS, in Ganglien, im Nebennierenmark

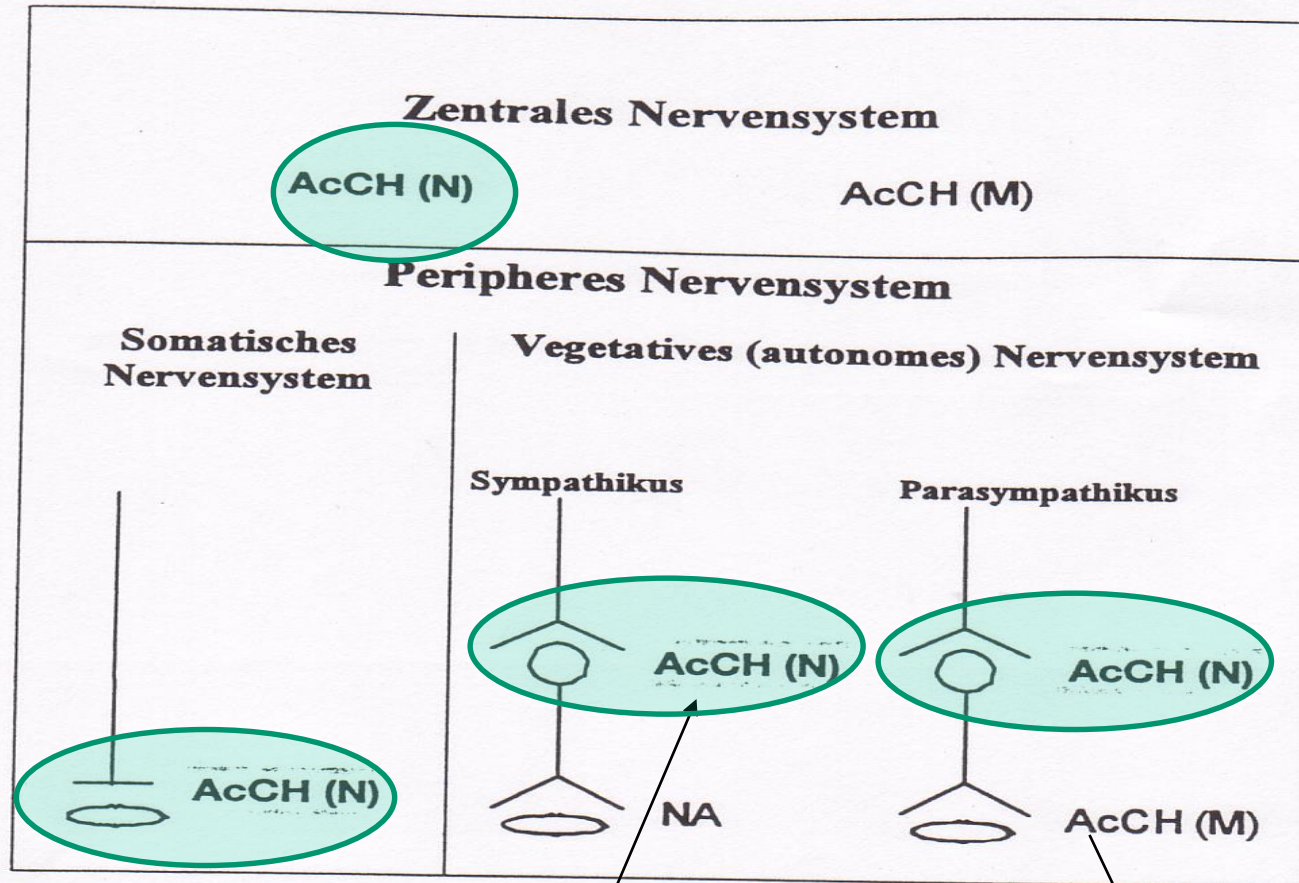


Abb. 6: Acetylcholin als Neurotransmitter im zentralen und peripheren Nervensystem. AcCH (N): nicotinische Acetylcholinrezeptoren; AcCH (M): muscarinische Acetylcholinrezeptoren; NA: Noradrenalin.

Ionenkanal für Na^+ und K^+

G-Protein gekoppelter Rezeptor

Nebennierenmark: analoge ganglionäre Struktur

Angriff von Nicotin

- an postsynaptischen Acetylcholinrezeptoren vom Nicotintyp
(bei vegetativen Axonen $\Rightarrow$ Freisetzung von anderen Transmittern)
- weniger an präsynaptischen nicotinergeren Rezeptoren $\Rightarrow$ Stimulation der präsynaptischen Freisetzung von Acetylcholin
- im ZNS $\Rightarrow$ verstärkt die Ausschüttung von Histamin, Dopamin, Endorphinen
- Stimulation von sensorischen Rezeptoren (Chemo-, Mechano-, Schmerzrezeptoren)

Wirkungen Nikotin (biphasische Wirkung)

- *low-dose* Agonist am AcCH (N) Rezeptor $\Rightarrow$ längere Wirkdauer, da nur langsamer

Abbau ($\neq$ Acetylcholin, Acetylcholinesterase)

$\Rightarrow$ zentrale Stimulation, Angeregtheit, Konzentration $\uparrow$, Wachheit $\uparrow$,

$\Rightarrow$ Anreicherung nach inhalativer Gabe innerhalb weniger Sekunden im Hypocampus

- *high-dose*
oder längere Zufuhr

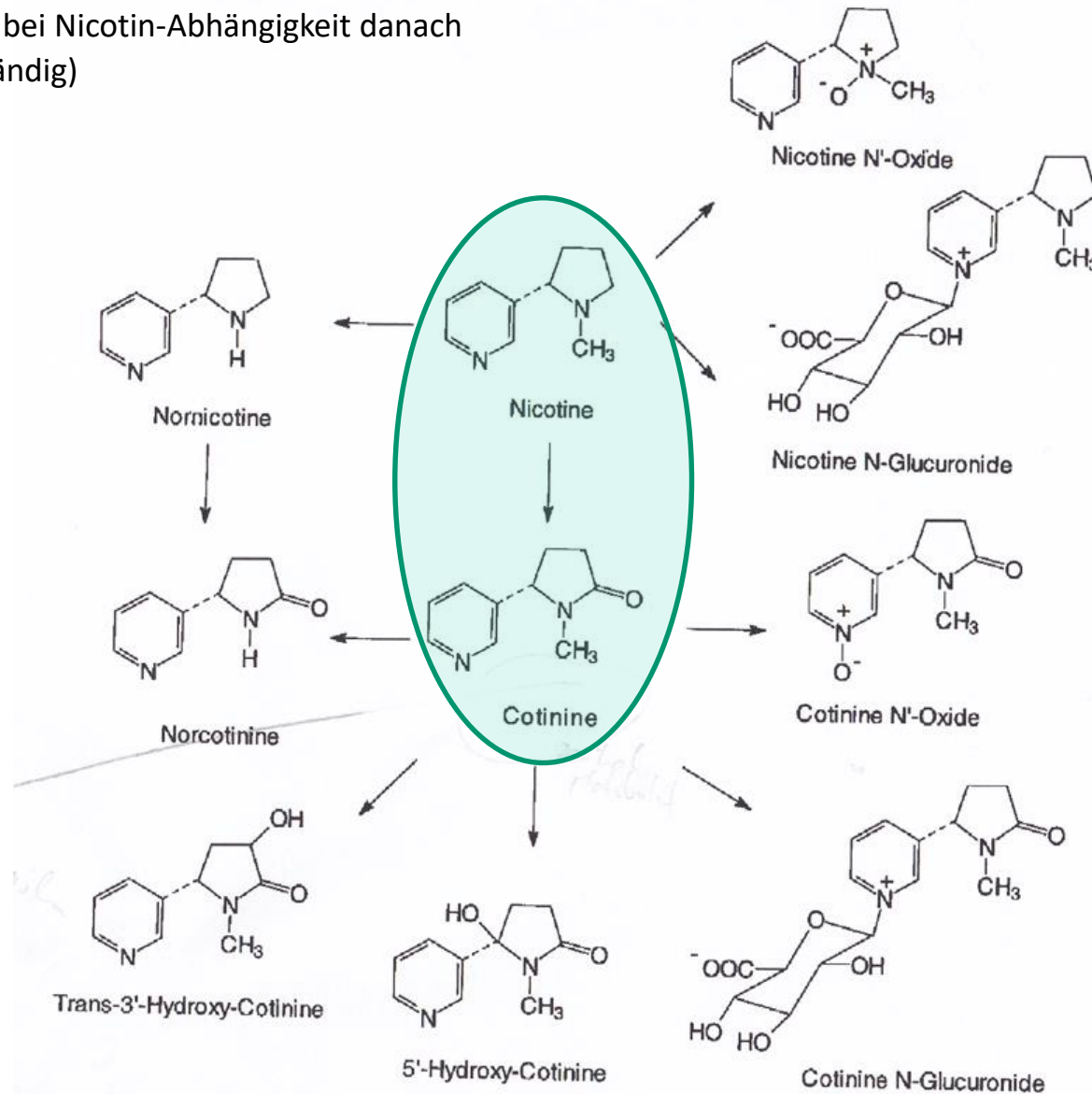
Blockade der postsynaptischen Rezeptoren $\Rightarrow$ verminderte Reizweiterleitung $\Rightarrow$ Entspannung, Anxiolyse, Dämpfung (auch Endorphinfreisetzung)

Anwendung Nicotin

- zur Raucherentwöhnung in Transdermalen Therapeutischen Systemen (Nicotinell®, Nicorette®), Dosierungen meist 7, 14, 21 mg/Tag
- als Schädlingsbekämpfungsmittel
- zur technischen Gewinnung von Nicotinsäure und Nicotinsäureamid

Metabolismus Nicotin

- $t_{1/2}$ ca. 2 Std. ($\Rightarrow$ bei Nicotin-Abhängigkeit danach Nachapplikation notwendig)



Wissenswertes zu Rauchen und Nikotin (1)

- Erstmaliges Rauchen: Stimulation des Brechzentrums im Hirnstamm und sensorischer Nerven im Magen $\Rightarrow$ Übelkeit $\Rightarrow$ Toleranzentwicklung
- körperliche und psychische Abhängigkeit (Plasmaspiegel wird bei Rauchern konstant auf 30-40 ng/ml gehalten, Absinken nur über Nacht $\Rightarrow$ erste Zigarette am Morgen ist die wichtigste am Tag, da gegen die Entzugerscheinungen gerichtet; alle anderen am Tag nur steady-state)
- toxische Wirkungen: immer multikomplex durch die “chemische Fabrik” Zigarette
 - Herz-/Gefäßerkrankungen
 - Krebs, chronische Bronchitis und andere Atemwegserkrankungen
 - Mortalität $\uparrow$, Lebenserwartung $\downarrow$
 - reproduktionstoxisch
 - etc....
- ca. 435.000 Tote p. a. USA

Wissenswertes zu Rauchen (2)

- Pyrolyseverlust von Nicotin etwa 90 % $\Rightarrow$ 0,1 – 1,4 mg Nicotin im Rauch einer Zigarette $\Rightarrow$ Inhalation ca. 70 % (schwankend je nach Rauchtechnik)
Resorption ca. 100 %
- auch gute Resorption über Haut, Schleimhaut (Kautabak, Schnupftabak)
- rasche, gleichmäßige Verteilung im Körper, gut ZNS-gängig, gut placentargängig, guter Übertritt in Muttermilch (gestillte Säuglinge mit Nicotinspiegel wie Plasmaspiegel der Mutter)

„Rauchen“

- Pyrolyseverlust von Nicotin etwa 90 % $\Rightarrow$ 0,1 – 1,4 mg Nicotin im Rauch einer Zigarette $\Rightarrow$ Inhalation ca. 70 % (schwankend je nach Rauchtechnik)
Resorption ca. 100 %
- auch gute Resorption über Haut, Schleimhaut (Kautabak, Schnupftabak)
- rasche, gleichmäßige Verteilung im Körper, gut ZNS-gängig, gut placentargängig, guter Übertritt in Muttermilch (gestillte Säuglinge mit Nicotinspiegel wie Plasmaspiegel der Mutter)