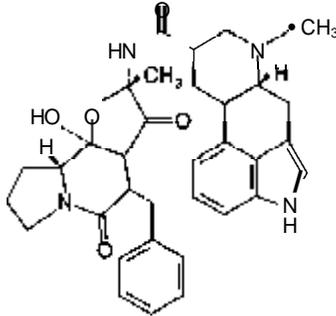


# Dihydroergotamin

## Chemische Formel:



## Synonyma:

9,10-Dihydroergotamin(5)-9,10-Dihydro-12-hydroxy-2-methyl-5-(phenylmethyl)-3,6-18ergotaman-trion

## Beschaffenheit:

Dihydroergotamin ist ein in 9,10-Stellung, d.h. im Lysergsäure-Teil hydriertes Ergotamin und gehört somit zur Gruppe der hydrierten Mutterkorn-Alkaloide vom Peptid-Typ. Es liegt in der bei Arzneimitteln üblichen Zubereitung als Tartrat oder meist als Methansulfonat (Mesilat) vor.

Es handelt sich um eine farblose bis gelbliche, feinkristalline Substanz; löslich in Alkoholen, schwer löslich in Wasser.

MG: 583,75

## Verwendung:

Antihypotonikum, Orthostatische Dysregulation vegetativer Dystonie

## Vorkommen:

Alkaloid des Mutterkorns, *Secale cornutum*, die hauptsächlich auf Roggen vorkommende große, schwarze, harte Körner bildende Dauerform des kleinen Kernpilzes *Claviceps purpurea*.

## Präparate:

Agit depot Retardkapseln, Sanol  
 Angionorm depot Retardkapseln, Farmasan  
 Angionorm retard Retardkapseln, Farmasan  
 Angionorm Tropflösung, Farmasan  
 clavigrenin depot Retardkapseln, Hormosan  
 clavigrenin Tropfen, Hormosan  
 DET MS Injektionslösung, Shire Deutschland  
 DET MS retard Retardkapseln, Shire Deutschland  
 DET MS spezial Retardkapseln, Shire Deutschland

DET MS Tabletten, Shire Deutschland  
 DET MS Tropflösung, Shire Deutschland  
 DHE-PUREN retard Retardkapseln, Alharma-Isis  
 DHE-PUREN Tropfen, Alharma-Isis  
 DHE-ratiopharm 2,5/5,0 Retardkapseln, ratiopharm  
 Dihyergot forte Tabletten, Novartis Pharma  
 Dihyergot Injektionslösung s.c. i.m., i.v., Novartis Pharma  
 Dihyergot retard Tabletten, Novartis Pharma  
 Dihyergot Tabletten, Novartis Pharma  
 Dihyergot Tropflösung, Novartis Pharma  
 Dihydroergotamin AL 2,5 Tabletten, Aliud Pharma  
 Dihytamin bukkal Bukkaltabletten, Arzneimittelwerk Dresden/Temmler Pharma  
 Dihytamin Injektionslösung, Arzneimittelwerk Dresden Temmler/Pharma  
 Dihytamin N Tropfen Lösung, Pharma Wernigerode  
 Ergomimet depot Retardkapseln, Klinge  
 Ergomimet Tropfen, Klinge  
 Ergont depot 5 mg Retardtabletten, Desitin  
 Ergont retard 2,5 mg Retardtabletten, Desitin  
 Ergont Tropflösung, Desitin  
 ergotam 2,5/5 von ct Retardkapseln, ct-Arzneimittel  
 Verladyn Tropfen, Verla

#### Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Nach oraler Anwendung von Dihyergot werden etwa 30% resorbiert. Die Resorption erfolgt schnell (Halbwertszeit 10-20 Minuten), maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 3 Stunden gemessen. Der Wirkstoff unterliegt in der Leber einem hohen first-pass-Effekt von 97%. Bei der Bewertung der daraus resultierenden Bioverfügbarkeit (Größenordnung 1%) ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Hauptmetabolit 8'-Hydroxy-Dihydroergotamin selbst starke pharmakodynamische Effekte analog der Muttersubstanz aufweist und im Plasma in einer 5- bis 7fach höheren Konzentration als diese erscheint. Die aus dem zeitlichen Verlauf der Plasmaspiegel errechneten Halbwertszeiten betragen ca. 2 Stunden für die  $\alpha$ -Phase und ca. 21 Stunden für die  $\beta$ -Phase.

Dihydroergotamin wird überwiegend in Form von Metaboliten biliär über die Fäzes ausgeschieden. Der Anteil der renalen Exkretion liegt nach intravenöser Applikation bei 10%, nach oraler Gabe bei 1-3%. Dihydroergotamin zeichnet sich durch antagonistische Wirkungen auf das Gefäßsystem aus:

1. Dämpfung vasomotorischer Impulse in der Medulla oblongata durch Hemmung von  $\alpha$ -Rezeptoren mit Vasodilatation; diese Wirkung tritt erst bei sehr hohen Dosen von DRE auf;
2. direkte Vasokonstriktion besonders auf die erschlaffte Venenmuskulatur.

Die Wirkung im einzelnen:

- venöses System: tonisierende Wirkung besonders im Bereich der Kapazitätsgefäße; Venentonus und ZVD steigen; die venöse Strömungsgeschwindigkeit des Blutes nimmt zu; schon unter Ruhebedingungen wird der venöse Rückstrom zum Herzen vermehrt;
- arterielles System: geringere Veränderungen; der arterielle Druck im großen und kleinen Kreislauf steigt leicht an; bei Patienten mit Sympathektomie kommt es zu stärkerem Blutdruckanstieg mit Bradykardie und Abnahme der Muskeldurchblutung; verstärkt wird auch die Ansprechbarkeit der Widerstandsgefäße bei Patienten mit Positionshypotonie, bei denen die sympathische Gefäßinnervation gestört ist.
- Uterus: Uteruskontraktionen besonders während der Gravidität

**Toxizität:**

Spezies	Applikation	LD <sub>50</sub> (mg/kg KG)
Maus	i.v.	118-160
	s.c.	1170
	peroral	über 8000
Ratte	i.v.	110-130
	s.c.	über 500
	peroral	über 8000
Kaninchen	i.v.	25-37
	s.c.	über 60
	peroral	über 1000
Katze	s.c.	68-78
Taube	i.v.	31,5

Subakute Toxizität: Bei einer Dosis von 200 mg/kg KG peroral blieb die körperliche Entwicklung der männlichen Tiere etwas zurück. Teratogenität konnte nicht festgestellt werden.

Therapeutische Dosis: Erw. 1,5-3 mg oral, i.m., i.v.

TMD Erw. 12 mg

Die Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt geschieht unvollständig und unregelmäßig. Die wirksame orale Dosis beträgt daher das 8- bis 10fache der Dosis bei intramuskulärer Injektion. Dihydroergotamin ist weniger toxisch als Ergotamin bei gleichem Wirkungscharakter.

**Symptome:***Ergotismus:*

Kopfschmerzen, Schwindel- und Angstgefühle, Ataxie, Bewusstlosigkeit; evtl. Erregungszustände, Halluzinationen, Delirien, Sehstörungen, Schlafstörungen, Miosis, Fieber, tonisch-klonische Krämpfe, Hemiplegie, Parästhesien vorwiegend an Extremitäten, Schmerzen, Nekrosen, Gangrän. Tachykardie, Bradykardie, Vorhofflimmern, QT-Verlängerung, Blutdrucksenkung bis zum Kreislaufkollaps; bei massiver Zufuhr ausgedehnte Gefäßspasmen, Raynaud-Symptomatik, zunächst Blutdrucksteigerung, Ischämie, kalte Haut, bei Disponierten Thrombosen (auch Gehirn, Koronararterien); Dyspnoe, Koma, Atemlähmung, Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Leibschmerzen, Mundtrockenheit.

Miktionshemmung, Uteruskontraktionen (bis Uterusruptur)

Bei chronischen Vergiftungen Kopfschmerzen, pektanginöse Beschwerden, Tremor, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, Taubheit, Psychosen, Zunahme der uterinen Aktivität.

Entzündliche fibrotische Prozesse, z.B. wird DHE als Ursache von retroperitonealer Fibrose diskutiert.

**Nachweis:**

DC, RIA, UV-Spektrometrie

**Therapie:***Akut:*

Kohle-Pulvis, evtl. Magenspülung, Natrium sulfuricum und Aktivkohle. Bei ausgedehnten Gefäßspasmen Natriumnitroprussid-Infusion: Gesamtdosis 20-500 µg/min (0,5-8 µg/kg/min) intraarteriell (rascher Wirkungseintritt) oder intravenös (10-40 Stunden lang). Zur Verhinderung einer Blausäurevergiftung durch Natriumnitroprussid zugleich Natriumthiosulfatgabe (vierstündliche 100 ml der 10%igen Lösung i.v.). In leichten Fällen genügt Nitrolingual-Spray wiederholt. Bei Muskelschmerzen Calcium, bei Krämpfen Diazepam, bei Erbrechen Atropin.

*Chronisch:*

Bei Abhängigkeit von diesem Krampfgift genügt im Entzug in der Regel eine verhaltenstherapeutische

Empfehlung zur Normalisierung der Lebensführung, Abbau von Extrembelastungen, gesunde Ernährung, viel Trinken (Obstsäfte), viel Schlafen, Amalgamentgiftung mit DMPS.

#### Besonderheiten:

Bei Ergotismus als Folge einer therapeutischen Migränetherapie zwingen die entzugsbedingten Kopfschmerzen immer wieder zu einer Wiedereinnahme der Noxe. Um einen Rückfall zu verhindern, muss neben einem wirkungsvollen Analgetikum ohne hohem Suchtpotenzial (Metamizol, Acetylsalicylsäure) unbedingt das Autogene Training zur Anfallskupierung erlernt werden.

#### Literatur:

- ANDERSEN, P.K., CHRISTENSEN, K.B., HOLE, P., JUHL, B., ROSENDAHL, T., STOKKE, D.B.: Sodium nitroprusside and epidural blockade in the treatment of ergotism. *New. Engl. J. Med.*, 296: 1271–1273 (1977)
- ANDERSSON, P. G.: Ergotamine headache. *Headache* 15: 118–121 (1975)
- CARLINER, N. H., DENUNE, D. P., FINCH, S. C., GOLDBERG, L.I.: Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemis. *J. Amer. med. Ass.* 227: 308–309 (1974)
- COBAUCH, D. S.: Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *J. Amer. med. Ass.* 244: 1360 (1980)
- DICHGANS, J., DIENER, H. C., GERBER, W. D., VERSPOHL, E.J., KUKIOLKA, H., KLUCK, M.: Analgetika-induzierter Dauerkopfschmerz. *Dtsch. Med. Wschr.* 109: 369–373 (1984)
- EURIN, B., SAMIL, K., ROUBY, J.J., GLASER, P.: Ergot and sodium nitroprusside. *New. Engl. J. Med.* 298: 632–633 (1978)
- HOKKANEN, E., WALTIMO, O., KALLAURANTA, J.: Toxic effects of ergotamine used for migraine. *Headache* 18: 95–98 (1978)
- HUSTED, J. W., RING, E.J., HIRSH, L.F.: Intraarterial nitroprusside treatment for ergotism. *Amer. J. Rosentgenol*, 131: 1090–1091 (1978)
- HUSUM, B., BERTHELTSEN, P., RASMUSSEN, J. P.: Different approaches to the treatment of ergotism: A review of three cases. *Angiology* 31: 650–653 (1980)
- MAPLES, M., MULHERIN, J.L., HARRIS, J., DALE, A.: Arterial complication of ergotism. *Amer. Surg.* 47: 224–227 (1981)
- DE MARÉES, H., WELZEL, D., DE MARÉES, A., KLOTZ, U., TIEDJEN, K. U., KNAUP, G.: Relationship Between the Venokonstrictor Activity of Dihydroergotamine and Its Pharmacokinetics During Acute and Chronic Oral Dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30: 685–689 (1986)
- PIGRAN SERRALLACH, C.: Peripheral gangrene following iatrogenic ergotism. *Med. Clin. (Barc.)* 77(2): 85–86 (1981)
- ROWSELL, A. R., NEYLAN, C., WILKINSSON, M.: Ergotamine induced headaches in migrainous patients. *Headache* 13, 65–67 (1973)
- RUDOFISKY, G.: Nachweis der ganztägigen Wirksamkeit einer s.c. Akutgabe von Dihydroergotamin. *Herz/Kreislauf*, 11: 616–619 (1985)
- SCHULZ, V.: Behandlung des Ergotismus. *Fortschr. Med.* 8: 189–190 (1984)
- SCHULZE-BERGMANN, G.: Akuter Ergotismus als Ursache schwerer Extremitätenischämie. *Herz/Kreisl.* 8: 321–325 (1976)
- SEEMANN, W.-R., URBANYI, B., MATHIAS, K., WALTER, K.: Ergotaminbedingter Extremitätenspasmus mit Fußrückengangrän. *Münch. med. Wschr.* 125: 506–508 (1983)
- VAN DE BERG, E.: Ergotim – a severe complication of drug prevention of thromboembolism (letter). *Dtsch. Med. Wochenschr.* 107(18): 716–718 (1982)