

Ergotamin

Vorkommen:

Claviceps purpurea (TULASNE 1853), Secale cornutum (BALDINGER 1771) ist ein Schlauchpilz, dessen Überwinterungsstadium sich in Gestalt eines übergroßen braunen Getreidekorns in Getreideähren, vorwiegend in Roggenähren entwickelt. In früheren Zeiten betrug bei ungünstiger Witterung der Anteil dieses Pilzes in der Roggenähre bis zu 10%, heute kaum mehr als 1%. Das im Volksmund Mutterkorn genannte Pilzmyzel enthält 0,1 bis 0,3% hochwirksame Secale-Alkaloide in wechselnder Zusammensetzung, deren spezifischer Bestandteil die Lytergsäure ist.

Die wichtigsten Derivate mit Präparaten:

Ergotamin:

Ergo-Kranit mono 2 mg Tabletten, Krewel Meuselbach
 ergo sanol spezial N Kapseln, Sanol
 ergo sanol spezial N Zäpfchen, Sanol
 Migrexa Tabletten, Lichtenstein
 Migrexa Zäpfchen, Lichtenstein
 Rubie Nex mono Zäpfchen, RubiePharm

Dihydroergotamin:

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 - P U R E N retard Retardkapseln, AlphaPharma-Isis
 DHE - P U R E N Tropfen, AlphaPharma-Isis
 DHE-ratiopharm 2,5/-5,0 Retardkapseln, ratiopharm
 Dihydergot forte Tabletten, Novartis Pharma
 Dihydergot Injektionslösung s.c., i.m., i.v., Novartis Pharma
 Dihydergot retard Tabletten, Novartis Pharma
 Dihydergot Tabletten, Novartis Pharma
 Dihydergot 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

Methylergometrin:

Methergin Dragees, Novartis Pharma
 Methergin Injektionslösung, Novartis Pharma
 Methergin Tropflösung, Novartis Pharma
 Methylergobrevin liquidum Lösung, Pharma Werningerode

Methysergid:

Deseril retard Tabletten, Novartis Pharma

Dihydroergotoxin:

Circanol forte Lösung, 3M Medica
 Circanol Lösung, 3M Medica
 Circanol spezial Tabletten, 3M Medica
 Circanol Tabletten, 3M Medica
 Dacoren special Tabletten, Aventis Pharma
 DCCK Depot 4,5 Retardkapseln, Shire Deutschland
 DCCK retard 2,5 Retardkapseln, Shire Deutschland
 DCCK Tropflösung, Shire Deutschland
 Defluina N Tabletten, Aventis Pharma
 Enirant retard N Tabletten, gepepharm
 Enirant Tropflösung N, gepepharm
 Ergodesit forte Tabletten, Desitin
 Ergodesit forte Tropflösung, Desitin
 Ergodesit spezial Retardtabletten, Desitin
 ergotox 2,5 von ct Retardkapseln, ct-Arzneimittel
 Hydergin forte Tabletten, Novartis Pharma
 Hydergin forte Tropflösung, Novartis Pharma
 Hydergin Injektionslösung i.m., i.v., Novartis Pharma
 Hydergin spezial Filmtabletten, Novartis Pharma
 Hydergin Tropflösung, Novartis Pharma
 Hydro-Cebral-ratiopharm 2,5/-5,0 Retardkapseln, ratiopharm
 Hydro-Cebral-ratiopharm Tropfen, ratiopharm
 Nehydrin N forte/-spezial Retardkapseln, TAD Pharma
 Nehydrin N Lösung, TAD Pharma
 Nehydrin N Tabletten, TAD Pharma
 Orphol Brausetabletten, Opfermann
 Orphol spezial Tabletten, Opfermann
 Orphol Tabletten, Opfermann
 Orphol Tropflösung, Opfermann
 Sponsin forte Retardkapseln, Farmasan
 Sponsin spezial Retardkapseln, Farmasan
 Sponsin Tropflösung Lösung, Farmasan

Verwendung:

Verwendung finden die Ergotalkaloide heute in der Geburtshilfe postpartal, als Migränemittel, als Antihypotonika, zur Verbesserung der zerebralen Leistungsfähigkeit im Alter und in Kombination mit Heparin zur Embolie-Prophylaxe.

Geschichte:

Seit Jahrtausenden führt die akzidentelle oder iatrogene Einnahme von Mutterkorn-Alkaloiden zu schweren Krankheitserscheinungen am ZNS und an den Arterien. Während es in vergangenen Jahrhun-

dernten zu verheerenden Seuchenzügen aufgrund alimentärer Mutterkorn-Vergiftungen kam, deren Ursache den Betroffenen verborgen blieb, und die sie im Bereich der Mystik und Magie vermuteten, stoßen wir heute nicht allzuseiten auf schwere und oft lange Zeit missdeutete Nebenwirkungen einer Medikation mit Secale-Alkaloiden, insbesondere Ergotamintartrat-haltigen Migränemitteln (SCHRAMM 1983). Der erste sichere Hinweis auf eine Ergotismus-Epidemie findet sich in den Annalen Xantenses aus dem Jahre 857, wo typische Gangränbildungen beschrieben werden. In der Chronik des Flodoardus von Reims wird im Jahre 945 auf die Abhängigkeit des Ergotismus gangraenosus von der Ernährungsweise hingewiesen. Bei einer mehrfach dokumentierten Epidemie in Aquitanien und Limousin sollen im Jahre 994 mehr als 40000 Menschen umgekommen sein. Die meisten Epidemien gab es im Gebiet des heutigen Frankreich und Belgien, während Deutschland und die Niederlande, Spanien und Portugal nur vereinzelt betroffen wurden, andere Länder sogar ganz verschont blieben (BAUER 1973).

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

Ergotamin ist ein natürlich vorkommendes Mutterkorn-Alkaloid mit a-adrenerger, überwiegend vaso-konstriktorischer Wirkung auf venöse und arterielle Gefäße. Außerdem wird noch eine serotoninerge Wirkung diskutiert. Ergotamin besitzt eine Uterus-kontrahierende Wirkung. Die emetrische Wirkung auf die Triggerzone des Brechreflexes wird mit einer Erregung zentraler dopaminerger Rezeptoren erklärt.

Ergotamin und Ergotoxin wirken alpha-sympatholytisch und direkt stimulierend auf glatten Gefäßmuskel und Uterus, im venösen System vasokonstriktorisch. Durch Dihydrierung der Secale-Alkaloide tritt die direkte arterielle Vasokonstriktion hinter die Alpha-Sympatholyse zurück. Ergometrin und seine Derivate tonisieren vorwiegend den Uterus, die Wirkung auf das ZNS erfolgt über Chemorezeptoren und betrifft hauptsächlich das Vasomotorenzentrum mit nachfolgender Gefäßerweiterung, Blutdrucksenkung und Bradykardie. Ein Adrenalin- und Serotonin-Antagonismus sind als neurohumorale Wirkungen bekannt. Bereits relativ geringe Dosen von Dihydroergotoxin können Übelkeit und Erbrechen auslösen. Die enterale Applikation führt wegen eines starken „First-pass-Effektes“ in der Leber zu wesentlich niedrigeren Plasmaspiegeln als die parenterale Gabe (BERDE 1978).

Ergotamin ist eine schwache Base, der pK beträgt 6,3. Ergotamintartrat wird nach p.o. Gabe unvollständig resorbiert (nach neueren Untersuchungen bis zu 60%), mit maximalen Plasmaspiegeln in 2–4 h. Sowohl die Plasmaspiegel wie auch der Zeitpunkt ihres Maximums unterliegen ausgeprägten individuellen Schwankungen.

Ergotamintartrat wird nach rektaler Gabe wahrscheinlich mindestens ebenso gut, zuverlässig und rasch resorbiert wie nach p.o. Gabe. Maximale Plasmaspiegel können bereits nach 1 h auftreten.

Ergotamintartrat wird nach i.m. Gabe rasch und zuverlässig resorbiert, mit maximalen Plasmaspiegeln durchschnittlich bereits nach 0,5 h.

Der Metabolismus von Ergotamintartrat ist weitgehend unbekannt. 4% der Dosis erscheinen unverändert im Urin.

Die H W Z der Verteilungsphase beträgt 2-3 h, die Eliminations-HWZ 2-34 h.

Verschiedene Mutterkornalkaloide sind plazentagängig. Ergotamintartrat ist während der Schwangerschaft (u.a. wegen seiner stimulierenden Wirkung auf den Uterus) kontraindiziert.

Ergotaminderivate erscheinen in der Muttermilch. Sie können die Laktation durch eine Hemmung der Prolactin-Freisetzung unterdrücken. Beim gestillten Säugling können Erbrechen, Diarrhoe und kardiovaskuläre Beeinträchtigungen (u.a. Hypotension) auftreten.

Die Empfindlichkeit auf Ergotamintartrat ist bei Patienten mit Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz, Sepsis, Gefäßerkrankungen deutlich erhöht.

Wechselwirkungen:

β-Blocker (z.B. Propranolol) können die Vasokonstriktion durch Ergotamin verstärken.

Ergotismus:

Der Begriff „Ergotismus“ wird heute überwiegend im Sinne von Nebenwirkungen der chronischen Einnahme von Ergotamin gebraucht. Bei akuten Überdosierungen (Suizid) oder versehentlicher Einnahme von Sekale-Alkaloiden (kontaminiertes Getreide) würde man dagegen von einer Ergotamin-Vergiftung sprechen. Die Symptome können beide Male die gleichen sein. Dem Ergotismus liegt jedoch eine besondere

individuelle Empfindlichkeit gegen Ergotamin zugrunde, so dass bei diesen Patienten auch kleine therapeutische Dosen zu einem schweren Krankheitsbild führen können.

Im Vordergrund steht dabei die Konstriktion peripherer Arterien. Davon betroffen sind insbesondere die Füße und die Beine, seltener auch Hände und Arme oder innere Organe, wie das Herz.

Das Krankheitsbild des Ergotismus gangraenosus ist gekennzeichnet durch unerträgliche brennende Schmerzen. Die Patienten haben typische Muskelschmerzen, wie beim arteriellen Verschluss. Die betroffenen Extremitäten sind kalt, blass und pulslos. Intimaläsion, Thrombosierung und Gangrän können im ungünstigen Falle folgen.

Toxizität:

Nach der Gabe je einer Einzeldosis betragen die maximalen Plasmaspiegel i.m. 1,94 ng/ml (0,5 mg), p.o. 0,36 ng/ml (2 mg), tektal 0,42 ng/ml (2 mg + 100 mg Coffein). Die Plasmaspiegel zeigten 24–48 h nach einer Einzelgabe jeweils einen zweiten Anstieg.

Symptome:

Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen. Durchfall, Taubheit und Kribbeln in Fingern und Zehen, Myalgien, Krämpfe und Schwächegefühl in den Beinen. Bei längerdauerndem Gebrauch hoher Dosen (1-2 mg/Tag) kann Kopfweh auftreten, ebenso sind schwere Vasokonstriktionen und Endarteriitis möglich. Eine Gangrän der Extremitäten ist ohne arterielle Verschlusskrankheit selten. Taubheit und Kältegefühle in den Extremitäten sind ein Alarmsyndrom. Die Vasokonstriktion verschwindet meist, wenn Ergotamin abgesetzt wird.

Angina pectoris (kann bei empfindlichen Patienten 5-10 min nach parenteraler Gabe von Ergotamin auftreten und 30–45 min andauern).

Nachweis:

Dünnschicht-, Gaschromatographie, HPLC

Therapie:

Kohle-Pulvis, Magenspülung, Kohle, Natriumsulfat

Bei Gefäßkrämpfen (Gangrän):

Natriumnitroprussid-Infusion Gesamtdosis: 20-500 $\mu\text{g}/\text{min}$ (0,5-8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) intraarteriell (rascher Wirkungseintritt) oder intravenös (10–40 Stunden lang). Zur Verhinderung einer Blausäurevergiftung durch Natriumnitroprussid zugleich Natriumthiosulfatgabe (vierstündlich 100 ml der 10%igen Lösung i.v.) Plasmaexpander bei Blutdruckabfall.

Bei Abhängigkeit von diesem Krampfgift genügt im Entzug in der Regel eine verhaltenstherapeutische Empfehlung zur Normalisierung der Lebensführung, Abbau von Extrembelastung, gesunde Ernährung, viel Trinken (Obstsäfte), viel Schlafen, Amalgamentfernung mit DMPS.

Literatur:

- ANDERSEN, P.K., CHRISTENSEN, K.N., HOLE, P., JUHL, B., ROSENDAL, T., STOKKE, D.B.: Sodium nitroprusside and epidural blockade in the treatment of ergotism. *New Engl. J. Med.* 296: 1271-1273 (1977)
- CANNONE, M., DROY, J.-M., MOIROT, E., RÔGEZ, J.-P., LEROY, J.: L'ergotisme aigu; Inreret du traitement par le nitroprusside de soude. *Nouv. Presse Med.* 6: 2997-2998 (1977)
- CARLINER, N.H., DENUNE, D.P., FINCH, C.S., GOLDBERG, L.I.: Sodium nitroprusside treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *J. Amer. med. Ass.* 227: 308-309 (1974)
- COBAUGH, D.S.: Prazosin treatment of ergotamine-induced peripheral ischemia. *J. Amer. med. Ass.* 244:1360 (1980)
- EURIN, B., SAMII, K., ROUBY, J.-J., GLASER, P.: Ergot and sodium nitroprusside. *New Engl. J. Med.* 298:632-633 (1978)
- GOODMAN, L.S., GILMAN, A. (Eds.): *The Pharmacological basis of therapeutics.* Macmillan, New York 1980, pp. 945-947
- HUSTED, J.W., RING, E.J., HIRSH, L.F.: Intraarterial nitroprusside treatment for ergotism. *Amer. J. Roentgenol.* 131: 1090-1092 (1978)
- HUSUM, B., BERTHELSEN, P., METZ, P., RASMUSSEN, J.P.: Different approaches to the treatment of ergotism: A review of three cases. *Angiology* 31: 650-653 (1980)

- ISSELBACHER, K.J., ADAMS, R.D., BRAUNWALD, E., PETERSDORF, R.G., WILSON, J.D. (Eds.): Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York, 1980, pp. 21–22
- MONSARRAT, M., LEFEBVRE, D., PARRAGUETTE, J., VAYSSE, C., BASTIDE, G.: Ergotisme aigu par association ergotamineo-leandomycine. *Nouv. Presse Med.* 11: 603 (1982)
- MAPLES, M., MULHERIN, J.L., HARRIS, J., DALE, A.: Arterial complications of ergotism. *Amer. Surg.* 47: 224–227 (1981)
- O'DELL, C.W., DAVIS, G.B., JOHNSON, A.D., SAFDI, M.A., BRANT-ZAWADZKI, M., BOOKSTEIN, J.J.: Sodium nitroprusside in the treatment of ergotism. *Radiology* 124: 73–74 (1977)
- SARRAT, Ph., RAGNAUD, J.-M., LOSTE, Ph., AUBERTIN, J.: Ergotisme aigu iatrogène. *Bordeaux Med.* 13: 433–436 (1980)
- SAUDER, Ph., PERRIN, B., JAEGER, A., MANTZ, J.M.: Ergotisme aigu traité par trinitrine injectable; Erude hémodynamique. *Nouv. Presse Med.* 9: 3099 (1980)
- SCHRAMM, A., SPERLING, M.: Ergotamin-Schäden einst und heute. *M M W* 125/23: 40–42 (1983)
- SCHULZ, V.: Clinical pharmacokinetics of nitroprusside, cyanide, thiocyanate and thiosulphate. *Clinical Pharmacokinetics*. 1986
- SCHULZ, V., GROSS, R., PASCH, T., BUSSE, J., LOESCHCKE, G.: Cyanide toxicity of sodium nitroprusside in therapeutic use with and without sodium thiosulphate. *Klin. Wschr.* 60: 1393–1400 (1982)
- SCHULZ, V.: Behandlung des Ergotismus. *Forsch. 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.: Ergotamin-bedingter Extremitätenkrampf mit Fußrücken-gangrän. *Münch. med. Wschr.* 125: 506–508 (1983)
- SKOWRONSKI, G.A., TRONSON, M.D., PARKIN, W.G.: Successful treatment of ergotamine poisoning with sodium nitroprusside. *Med. J. Aus.* 2: 8–9 (1979)
- STOKKE, D.B., ROSENDAL, T., RASMUSSEN, N.J., JUHL, B., HOLE, P., CHRISTENSEN, K.N., ANDERSEN, P.K.: Nitroprusside in ergot poisoning. *Canad. Anaesth. Soc. J.* 25: 339–340 (1978)
- WEBB, J.: Renal failure associated with ergot poisoning. *Brit. med. J.* 1355 (1977)
- WHITSETT, T.L., MYERS, W.S., HARTSUCK, J.M.: Nitroprusside reversal of ergotamine-induced ischemia. *Amer. Heart J.* 96: 700 (1978)
- YOUNG, J.A., MAIXNER, W., BURR, J.W., WRIGHT, C.B.: Ergotism: Experimental assessment of therapy. *Surg. Forum* 28: 215–217 (1977)