

Pharmakologie und Toxikologie

Heinz Lüllmann
Klaus Mohr
Martin Wehling
Lutz Hein

 Online-Version in der eRef

18. Auflage



 Thieme

Auf einen Blick

Teil 1: Generelle Prinzipien

Pharmakodynamik ... 25

1

Pharmakokinetik ... 43

2

Nebenwirkungen ... 67

3

Arzneistoff-Interferenzen ... 77

4

Pharmakogenetik ... 81

5

Einfluss des Lebensalters auf die Dosierung ... 83

6

Einführung und Bewertung von Arzneimitteln ... 85

7

Alternative Heilverfahren ... 97

8

Medizinischer Alltag ... 101

9

Teil 2: Organ- und Funktionssystem-bezogene Pharmakologie

Vegetatives System ... 105

10

Andere Überträgerstoffe und Mediatoren ... 147

11

Herz und Kreislauf ... 167

12

Respirationstrakt ... 213

13

Blut ... 223

14

Niere und Elektrolyte ... 249

15

Verdauungstrakt ... 273

16

Stoffwechsel ... 289

17

Bewegungsapparat ... 313

18

Nozizeptives System ... 329

19

Immunsystem ... 367

20

Zentralnervensystem ... 381

21

Haut ... 435

22

Hormonsystem ... 441

23

Teil 3: Wirkstoffgruppen ohne Organbezug

Maligne Neoplasien, Zytostatika ... 505

24

Infektionskrankheiten ... 529

25

Teil 4: Gifte und Antidota

Vergiftungen ... 611

26

Anhang

Pharmakologie und Toxikologie

Arzneimittelwirkungen verstehen – Medikamente gezielt einsetzen

Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften,
eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker

Heinz Lüllmann †
Klaus Mohr
Martin Wehling
Lutz Hein

18., vollständig überarbeitete Auflage

1. Auflage begründet 1964 von Gustav Kuschinsky und Heinz Lüllmann

560 Abbildungen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

www.thieme.de/service/feedback.html



1. Auflage 1964
2. Auflage 1966
3. Auflage 1967
4. Auflage 1970
5. Auflage 1972
6. Auflage 1974
7. Auflage 1976
8. Auflage 1978
9. Auflage 1981
10. Auflage 1984
11. Auflage 1987
12. Auflage 1989
13. Auflage 1993
14. Auflage 1999
15. Auflage 2003
16. Auflage 2006

1. englische Auflage 1973
1. spanische Auflage 1967
2. spanische Auflage 1974
1. italienische Auflage 1968
2. italienische Auflage 1970
3. italienische Auflage 1974
4. italienische Auflage 1998
5. italienische Auflage 2001
1. japanische Auflage 1968
2. japanische Auflage 1971
3. japanische Auflage 1977
1. türkische Auflage 1989
1. tschechische Auflage 2001
2. tschechische Auflage 2004

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 1964, 2016 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Ruth Hammelehle, Kirchheim;
BITmap, Mannheim
Layout: Ulrike Holzwarth, Stuttgart
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlaggrafik: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Druckhaus Götz GmbH, Ludwigsburg
Druck: Aprinta Druck GmbH, Wemding

ISBN 978-3-13-368518-4

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:

eISBN (PDF) 978-3-13-151648-0

eISBN (epub) 978-3-13-168548-3

Geschützte Warennamen (Warenzeichen®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Einige Worte vorweg ...

... zur Zielsetzung und zur Auswahl des Inhalts

Insbesondere an die Ärzte, aber auch an die in die Therapie eingebundenen Apotheker werden zwei besondere Anforderungen gestellt:

- Ihr Handeln muss einem hohen **ethischen Niveau** entsprechen, denn ihre Aufgabe ist es, kranken, leidenden und sterbenden Mitmenschen zu helfen. Oberflächlichkeit oder geistige Trägheit dürfen ihr Handeln nicht beeinflussen oder gar bestimmen. Zum Umgang mit kranken Menschen gehört Charakterstärke und Selbstdisziplin. Der übliche Spruch „Irren ist menschlich“ sollte bei therapeutischen Entscheidungen nicht als zutreffend bestätigt werden.
- Die Medizin und speziell die Arzneimittel-Therapie unterliegen einem **enormen Wissenszuwachs** von Jahr zu Jahr. Um immer die optimale Therapie für ihre Patienten anwenden zu können, müssen Ärzte ständig – bis zu ihrem Ruhestand – lernen und sich fortbilden. Es ist daher Zeit aufzuwenden, um Fachliteratur zu lesen, Vorträge zu hören, evtl. Anschauungs-Unterricht zu erhalten und mit Kollegen Erfahrungen auszutauschen. Um die (begrenzte) Fortbildungszeit effektiv zu nutzen, ergibt sich das schwierige Problem: **Wo erhalte ich objektive, nicht merkantil verfärbte Informationen und wie kann ich mir selbst ein Urteil bilden?**

Wir haben uns bemüht, mit unserem Buch eine kritische, unabhängige Darstellung der Arzneimittel-Therapie zu geben und bei Studierenden und jungen Ärzten eine „pharmakologische Denkungsart“ zu induzieren, damit sie in der Lage sind, möglichst selbstständig und kritisch therapeutische Neuerungen zu beurteilen und ihre Patienten optimal mit Medikamenten zu behandeln. Die Leser finden Angaben über Quellen, in denen objektiv berichtet und fortgebildet wird, im vorliegenden Band.

Klar wollen wir feststellen, dass es nicht genügt, wenn Medizin- und Pharmazie-Studierende „Kompendium-Wissen“ schnellstmöglich in ihr Kurzzeitgedächtnis verfrachten, um ein akut drohendes Examen zu überstehen, ohne sich um ein Verständnis von Zusammenhängen zu bemühen, das die Basis für eine spätere gedankliche Eigenständigkeit bildet. Dieses Vorgehen entspräche nicht den ethischen Anforderungen, die an die Heilkundigen gestellt werden. Wir erwarten vielmehr, dass Studierende, junge Ärzte und Apotheker sich eingehend mit den faszinierenden Eigenschaften der Wirkstoffe befassen, größere Zusammenhänge erkennen und aufgrund ihres Verständniswissens eine Therapie auf rationaler Basis zum Wohle des Patienten durchführen können.

Aus der Fülle des zell- und molekularbiologischen Wissens konzentriert sich das vorliegende Buch auf solche Aspekte, die für das Verständnis von arzneimitteltherapeutischen Wirkungen relevant sind. Wir besprechen nicht alle denkbaren Zielstrukturen für Arzneistoffe, sondern konzentrieren uns überwiegend auf diejenigen, die therapeutisch genutzt werden können.

... zum didaktischen Konzept und zur Gestaltung

Wir möchten Ihnen einen möglichst direkten Zugriff auf die Inhalte bieten und die Orientierung in der Fülle des dargebotenen Wissens erleichtern. Folgende „Bausteine“ sollen dazu beitragen:

Überblick

Der Überblick fasst die wichtigsten Informationen zu dem im nachfolgenden Text behandelten Arzneistoffgruppen zusammen und gibt Ihnen damit eine Einführung in das Thema. Er dient aber auch zur Festigung des Wissens, indem Sie ihn bei der Wiederholung des gelernten Stoffes als Merkhilfe einsetzen können.

Haupttext

Der Haupttext liefert das für das Medizin- oder Pharmaziestudium notwendige pharmakologische Grundlagenwissen und für den Therapeuten aktuelle Informationen zu den einzelnen Arzneistoffen. Bei der Beschreibung der Wirkstoffe haben wir, wo immer möglich, die wesentlichen Merkmale anhand einer **Leitsubstanz** dargestellt. Analogsubstanzen werden möglichst knapp beschrieben, um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, es sei denn, ähnliche Neuentwicklungen böten entscheidende Vorteile wie z. B. die längere Wirkdauer, die eine aus Adhärenzgründen wichtige Einmalgabe ermöglicht.

Zur raschen Orientierung sind

- ▶ **Wirkungsweise,**
- ▶ **Pharmakokinetik,**
- ▶ **Anwendungen** und
- ▶ **Nebenwirkungen**

durch Farbdreiecke gekennzeichnet.

Entsprechend des stärker gewordenen Praxisbezugs der aktuellen Approbationsordnungen für Ärzte und Apotheker sind die **klinischen Aspekte** im Text stärker betont und hervorgehoben (grüner Strich).

Abschnitte mit kleinerem Schrifttyp geben weniger wichtige Inhalte wieder, wie beispielsweise Informationen zu veralteten Medikamenten oder seltenen Nebenwirkungen. Ein solides Basiswissen erhalten Sie auch ohne diese Abschnitte, gleichwohl runden sie die pharmakologischen Kenntnisse ab.

Box 1.1 Zusatzinformationen

Auch die Boxen erhalten Informationen, die entweder nicht zum unbedingt notwendigen Grundwissen gehören, aber eine interessante Zusatzlektüre bieten, oder die einen besonders aktuellen Hinweis auf gegenwärtige Entwicklungen geben. Häufig werden hier Bezüge zur medizinischen Praxis hergestellt, kritische Gedanken formuliert oder es wird eine bemerkenswerte Arzneimittel-Eigenschaft beleuchtet. Boxen mit klinischen Bezügen sind grün, alle anderen Boxen grau.

Die Tabellen mit den „**Wichtigen Wirkstoffen**“ stellen Arzneistoffe vor, denen Leserinnen und Leser in der ambulanten und stationären Medizin mit höherer Wahrscheinlichkeit begegnen werden. Jedoch erheben die Tabellen keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Wenn Generika für einen Wirkstoff vorhanden sind, ist dies hier durch das Symbol **G** kenntlich gemacht. Der verordnende Arzt kann auf dem Rezept einfach den Internationalen Freinamen angeben.

Wichtige Wirkstoffe

Aufbau der Tabelle

Wirkstoff	Handelsname	Alternative
Eplerenon	<i>Inspira</i> [®]	–
Dieser Wirkstoff ist relativ neu, noch patentgeschützt und nur als Originalpräparat im Handel		
Furosemid	<i>Lasix</i> [®]	G
Dieser Wirkstoff liegt inzwischen auch als Nachahmer-Präparat oder echtes Generikum (d. h. unter dem Wirkstoff-Namen) vor.		
Ibuprofen	–	G
Das Originalpräparat ist nicht mehr im Handel, dafür liegen Generika und/oder Nachahmerpräparate vor, deren gebräuchliche Handelsnamen gelegentlich in dieser Spalte aber auch angegeben werden.		
Ethambutol	<i>Myambutol</i> [®]	<i>EMB-Fato</i> [®]
Für diesen Wirkstoff gibt es kein echtes Generikum, sondern nur Nachahmerpräparate		

Ein „echtes“ **Generikum** ist ein Präparat, das nach Auslaufen des Patentschutzes des Originalpräparates in den Handel gebracht wird und den Internationalen Freinamen (ggf. mit Angabe des Herstellers) im Handelsnamen enthält.

Beispiel:

Omeprazol = Freiname

Antra[®] = Handelsname des Erstanbieters = Originalpräparat

Omeprazol Stada = Handelsname eines „echten“ Generikums, hier der Pharma-Firma Stada (und viele weitere Generika)

Als „**Nachahmer-Präparat**“ gilt ein Präparat mit einem inzwischen patentfreien Wirkstoff, aber einem Phantasie-Namen (= „unechtes“ Generikum mit großem Verwechslungspotenzial). Gelegentlich wird eine noch patentgeschützte Substanz unter gleichem oder anderen Handelsnamen durch weitere Firmen angeboten (Komarketing z. B. durch **Zweitanbieter**)

Weitere Definitionen:

Original-Präparat = Präparat des Erstanbieters mit anfänglichem Patentschutz

Analog-Präparat = enthält einen Wirkstoff, der sich chemisch nur geringfügig von einem Wirkstoff eines Original-Präparates unterscheidet (die essenziellen Wirkgruppen sind vorhanden), aber pharmakologisch gleichartig wirkt („**me too-Präparat**“)

Biosimilars = Nachfolge-Präparat von Biopharmazeutika wie Insulin, Somatotropin, Epoetin etc., die von lebenden Zellen produziert werden und Weiterverarbeitungen unterworfen sind. Diese Art Nachahmer-Präparate sollen in der Hauptwirkung zwar dem Original möglichst entsprechen, wegen mangelnder Identität können Biosimilar-Präparate aber abweichendes Verhalten zeigen (Nebenwirkungen, Kinetik usw.) und über die Kriterien der Zulassung ist aufgrund dieser Unsicherheiten das letzte Wort noch nicht gesprochen.

Weitere Wirkstoffe

Diese kleine Liste enthält Arzneimittel, die nicht in die „Wichtigen-Wirkstoffe“-Tabellen aufgenommen wurden. Dies ermöglicht Ihnen die Einordnung weiterer Präparate in die Arzneimittelgruppe.

Geschützte Handelsnamen sind in diesem Buch mit einem ® versehen und *kursiv* gedruckt.

Therapeutische Aspekte

Bei vielen Arzneimittelgruppen stellen wir in gesonderten Abschnitten Therapiekonzepte vor; sie sind an dem grünen Randbalken und der grünen Überschrift zu erkennen.

Danksagung

Dieses Lehrbuch der Pharmakologie wurde von Prof. Dr. Gustav Kuschinsky und dessen damaligem Schüler Prof. Dr. Heinz Lüllmann begründet. Die erste Ausgabe erschien 1964, viele Auflagen folgten. Mit großer Hingabe widmete Heinz Lüllmann sich der 18. Auflage, aber das Schicksal ließ es nicht zu, dass er die Fertigstellung dieser Auflage erlebte. In dankbarem Gedenken legen drei seiner Schüler die 18. Auflage des Werkes vor.

Unseren Kollegen sowie den Studierenden der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, die uns Kritik und Anregungen übermittelten, sind wir sehr dankbar und hoffen auch für diese Auflage auf konstruktive Anregungen. Sehr dankbar sind wir weiterhin Frau Prof. Dr. Renate Lüllmann-Rauch (Anatomisches Institut der Universität Kiel) für die anregenden Hinweise zur Histologie als Basis der Pharmakologie.

Für die verständnisvolle Betreuung danken wir dem Georg Thieme Verlag, namentlich Frau Dr. Horn-Zölch!

Im Januar 2016

Klaus Mow
 Martin Welling
 Lubauer

Erklärung

Die Autoren der 18. Auflage des Lehrbuchs „Pharmakologie und Toxikologie“ erklären, dass sie keinen finanziellen Bindungen unterliegen, die den Inhalt des Buches beeinflussen.

Mitarbeiterverzeichnis

Prof. Dr. med. Heinz Lüllmann †
ehem. Institut für Pharmakologie der Universität
Hospitalstraße 4
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Klaus Mohr
Abteilung für Pharmakologie und Toxikologie
Pharmazeutisches Institut der Universität
Gerhard-Domagk-Straße 3
53121 Bonn

Prof. Dr. med. Lutz Hein
Institut für experimentelle und klinische
Pharmakologie und Toxikologie
Albertstraße 25
79104 Freiburg

Prof. Dr. med. Martin Wehling
Klinische Pharmakologie Mannheim
Maybachstr. 14
68169 Mannheim

Inhaltsverzeichnis

Teil 1: Generelle Prinzipien

Vorbemerkung	23		
1 Pharmakodynamik			25
1.1 Wirkungsmechanismen	25	1.3.2 Nicht kompetitiver Antagonismus	35
1.2 Rezeptoren	26	1.3.3 Funktioneller Antagonismus	35
1.2.1 Ligand-gesteuerte Ionenkanäle	26	1.3.4 Chemischer Antagonismus	35
1.2.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	27	1.4 Struktur-Wirkungs-Beziehungen	35
1.2.3 Rezeptoren mit Enzymaktivität	31	1.4.1 Stereospezifität der Arzneistoff-Wirkung ..	36
1.2.4 DNA-Transkription-regulierende Rezeptoren	31	1.5 Dosis-Wirkungs-Kurve	37
1.2.5 Toll-like-Rezeptoren	32	1.5.1 Therapeutische Breite	39
1.3 Agonisten und Antagonisten	33	1.6 Biologische Streuung	40
1.3.1 Kompetitiver Antagonismus	35		
2 Pharmakokinetik			43
2.1 Vorbemerkung	43	2.5 Pharmakokinetische Modellvorstellungen	59
2.2 Applikation und Resorption	45	2.5.1 Eliminationshalbwertszeit, Clearance und Verteilungsvolumen	59
2.2.1 Applikationsarten	45	2.5.2 Bateman-Funktion	61
2.3 Verteilung	47	2.6 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	64
2.3.1 Barrierefunktion des Gefäßendothels	48	2.6.1 Bioverfügbarkeit	64
2.3.2 Unspezifische Verteilungsprozesse	49	2.6.2 Bioäquivalenz	65
2.3.3 Spezifische Verteilungsprozesse	51	2.7 Eliminationshalbwertszeit und Abklinggeschwindigkeit der Wirkung	65
2.3.4 Blut-Hirn-Schranke	52		
2.3.5 Placenta-Schranke	54		
2.3.6 Scheinbares Verteilungsvolumen	54		
2.4 Elimination	54		
3 Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen)			67
3.1 Arzneimittelanamnese	67	3.7 Therapeutisches Risiko	72
3.2 Nutzen-Risiko-Verhältnis	67	3.8 Schädigungen der Frucht durch Arzneimittel	73
3.3 Toxische Nebenwirkungen	68	3.8.1 Teratogene und embryotoxische Schädigungen	73
3.4 Allergische Reaktionen	69	<i>Schwierigkeiten beim Nachweis einer teratogenen Wirksamkeit</i>	73
3.4.1 Formen der allergischen Reaktion	70	<i>Nachgewiesene Fruchtschädigungen durch Arzneimittel</i>	74
3.5 Arzneimittelbedingte Blutbildveränderungen	71	<i>Pharmakotherapeutische Schädigungen</i>	74
3.5.1 Anämien und Thrombozytopenien	71	3.8.2 Besonderheiten bei der Pharmakotherapie von Schwangeren	75
3.5.2 Neutropenie bzw. Agranulozytose	71		
3.6 Arzneimittelmisbrauch und Sucht: Begriffsbestimmungen	72		

4	Arzneistoff-Interferenzen	77		
4.1	Funktioneller Synergismus	77	4.4	Konkurrenz um die Eiweißbindung
4.2	Affinitäten zum gleichen Rezeptor	77	4.5	Veränderte Biotransformation
4.3	Veränderte Resorption oral verabreichter Mittel	77	4.6	Konkurrenz um renale Ausscheidung ...
5	Pharmakogenetik			
5.1	Unterschiedliche Enzymaktivitäten	81	5.3	Variabilität von Rezeptor-Proteinen
5.2	Aktivität von Transportproteinen	81		
6	Einfluss des Lebensalters auf die Dosierung			
6.1	Kinder und Jugendliche	83		
6.2	Alte Menschen	83		
7	Einführung neuer und Bewertung vorhandener Arzneimittel			
7.1	Ursachen für eine Diskrepanz zwischen therapeutischem Wissen und praktischer Arznei-Therapie	85	7.3	Von der chemischen Struktur zum Arzneistoff: Schritte zur Entwicklung einer neuen Wirksubstanz
7.1.1	Nicht optimale Verordnung durch den Arzt	85	7.3.1	Präklinische Forschung
7.1.2	Mangelnde Zuverlässigkeit (Adhärenz) des Patienten	86	7.3.2	Klinische Prüfung
7.1.3	Unzureichende Fortbildung	86		<i>Methodik klinischer Prüfungen</i>
7.1.4	Missstände	87		<i>Psychologische Schwierigkeiten bei der klinischen Prüfung neuer Substanzen</i>
7.2	Probleme des deutschen Arzneimittelmarktes	87	7.3.3	Orphan drugs
8	Alternative Heilverfahren			
8.1	Placebothherapie	97	8.3	Phytotherapie
8.2	Homöopathische Arzneimittel	98		
9	Medizinischer Alltag			
9.1	Die „Rote Liste“	101		
9.2	Der Arzneimittelmarkt in Deutschland ..	101		

Teil 2: Organ- und Funktionssystem-bezogene Pharmakologie

10	Vegetatives System	105
10.1	Physiologische Vorbemerkungen	105
10.1.1	Enterisches Nervensystem („Gehirn des Darmes“)	108
10.2	Beeinflussung des Parasympathikus	108
10.2.1	Grundlagen: Acetylcholin	108
10.2.2	Parasympathomimetika	110
	<i>Direkte Parasympathomimetika</i>	111
	<i>Indirekte Parasympathomimetika (Cholinesterase-Hemmstoffe)</i>	113
10.2.3	Parasympatholytika	114
	<i>Atropin</i>	114
	<i>Quaternisierte Atropin-Derivate</i>	117
	<i>Scopolamin</i>	117
10.3	Der Sympathikus	118
10.3.1	Grundlagen: Noradrenalin und Adrenalin	118
	<i>Synthese, Freisetzung der Catecholamine</i>	119
	<i>α- und β-adrenerge Rezeptoren</i>	122
	<i>Zellulärer Wirkmechanismus der Catecholamine</i>	123
	<i>Funktionelle Bedeutung der Catecholamine</i>	125
	<i>Wirkungen der Catecholamine</i>	125
	<i>Anwendung der Catecholamine</i>	127
	<i>Kontraindikationen für die Catecholamine</i>	127
10.3.2	Sympathomimetika	127
	<i>Wirkungsmechanismen direkter und indirekter Sympathomimetika</i>	128
	<i>α- und β_1-Rezeptoren-stimulierende Sympathomimetika</i>	129
	<i>β-Rezeptoren-stimulierende Sympathomimetika (β-Mimetika)</i>	130
10.3.3	Sympatholytika	133
	<i>α-Rezeptoren-blockierende Substanzen (α-Blocker)</i>	134
	<i>β-Rezeptoren-blockierende Substanzen (β-Blocker)</i>	135
10.3.4	Antisymphathotonika	139
10.4	Die ganglionäre Übertragung	141
10.4.1	Nicotin	141
10.4.2	Ganglienblocker (Ganglioplegika)	141
10.5	Glatte Muskulatur	142
10.5.1	Physiologische Vorbemerkungen	142
10.5.2	Glatte Muskulatur und Funktion verschiedener Organe	143
	<i>Pupillenerweiterung durch Mydriatika</i>	145
	<i>Glaukom</i>	145
11	Andere Überträgerstoffe und Mediatoren	147
11.1	Biogene Amine	147
11.1.1	Histamin	147
	<i>Vorkommen von Histamin</i>	147
	<i>Bildung und Abbau</i>	148
	<i>Freisetzung</i>	148
	<i>Rezeptor-Subtypen und Wirkungen</i>	148
11.1.2	„Mastzellstabilisatoren“	149
11.1.3	Antihistaminika	150
	<i>H₁-Antihistaminika</i>	150
	<i>H₂-Antihistaminika</i>	152
11.1.5	Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)	153
	<i>Grundlagen</i>	153
11.1.6	Serotoninerge Migränetherapie	156
11.1.7	Serotoninerge antiemetische Therapie	156
11.2	Peptide, speziell Substanz P	157
11.3	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	158
11.3.1	ACE-Hemmstoffe	160
11.3.2	Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane)	162
11.3.3	Endopeptidase-Hemmstoffe	162
11.4	Cannabinoide	163
11.5	Adenosin und Adenosin-Nukleotide	163
11.6	Aminosäuren	164
11.6.1	Glutaminsäure (Glutamat)	164
11.6.2	γ -Aminobuttersäure (GABA)	165
11.6.3	Glycin	165
11.7	Stickstoffmonoxid (NO)	165
11.8	Calcitonin Gene-related Peptid (CGRP)	166
11.9	Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1)	166

12 Herz und Kreislauf	167		
12.1 Inotrop wirkende Substanzen	167	12.3 Vasodilanzien	189
12.1.1 Grundlagen	167	12.3.1 Calcium-Antagonisten	189
12.1.2 Herzglykoside	169	<i>Grundlagen und Wirkprinzipien</i>	189
<i>Vorbemerkung</i>	169	<i>Dihydropyridine</i>	191
<i>Wirkungsmechanismus der Herzglykoside</i> ..	170	<i>Kationisch-amphiphile Ca²⁺-Antagonisten</i> ..	192
<i>Therapeutische Wirkungen</i>	170	12.3.2 NO-Donatoren	193
<i>Toxische Wirkungen und Therapie der</i>		<i>Wirkstoffe</i>	193
<i>Vergiftung</i>	171	12.3.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten	193
<i>Indikationen für Herzglykoside</i>	172	12.3.4 Kaliumkanal-Öffner	194
<i>Kontraindikationen für die Anwendung von</i>		12.3.5 Hydralazine	194
<i>Herzglykosiden</i>	172	12.3.6 Prostacyclin	195
<i>Wahl des Glykosids und Dosierung</i>	173	12.3.7 Phosphodiesterase-Hemmstoffe	195
12.1.3 Catecholamine	173	12.3.8 „Durchblutungsfördernde Mittel“	196
12.1.4 Positiv inotrop wirkende Substanzen mit		12.4 Therapie der Hypertonie	197
anderen Wirkmechanismen	174	12.4.1 Therapie der essenziellen Hypertonie	198
12.1.5 Therapie der Herzmuskelinsuffizienz	174	12.4.2 Therapie anderer	
<i>Akutes Herzmuskelversagen</i>	174	Hypertonie-Formen	200
<i>Chronische Herzinsuffizienz</i>	175	12.5 Angina-pectoris-Behandlung	201
12.2 Herzrhythmusstörungen	178	12.5.1 Grundlagen	201
12.2.1 Grundlagen	178	12.5.2 Antianginosa mit vorwiegender Wirkung	
<i>Physiologie des kardialen Erregungsprozesses</i>	178	auf Kapazitätsgefäße	203
<i>Pharmakologische Einflussnahme</i>	179	<i>Wirkstoffe</i>	205
12.2.2 Kationisch-amphiphile Antiarrhythmika ..	182	12.5.3 Antianginosa mit vorwiegender Wirkung	
<i>Na⁺-Kanal-blockierende Antiarrhythmika</i>		auf Widerstandsgefäße: Ca ²⁺ -Kanal-Blocker	206
<i>(Gruppe I)</i>	182	12.5.4 β -Blocker	206
<i>K⁺-Kanal-blockierende Antiarrhythmika</i>		12.5.5 Weitere Mittel	206
<i>(Gruppe III)</i>	183	12.5.6 Therapie der Angina pectoris	207
12.2.3 Antiarrhythmika anderer Struktur	186	<i>Akuter Anfall</i>	207
<i>β-Rezeptoren-Blocker (Gruppe II)</i>	186	<i>Prophylaktische Therapie</i>	207
<i>Ca²⁺-Kanal-Blocker (Gruppe IV)</i>	186	12.6 Therapie des Herzinfarktes	209
<i>Schrittmacherkanal-Hemmstoff</i>	186	12.7 Beeinflussung der Hirndurchblutung ...	211
<i>Weitere Wirkstoffe</i>	186	12.7.1 Therapie der chronischen Mangel-durch-	
12.2.4 Therapie von Herzrhythmusstörungen	187	blutung	211
		12.7.2 Therapie der akuten Ischämie (Schlaganfall)	212
		12.7.3 Therapie der Raynaud-Erkrankung	212
13 Respirationstrakt	213		
13.1 Rhinitis	213	13.4 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	
13.1.1 Therapie der Rhinitis	213	(COPD)	219
13.2 Bronchitis	213	13.4.1 Therapie der COPD	220
13.2.1 Antitussiva	214	13.5 Pulmonale Hypertonie	220
13.2.2 Expektoranzien	214	13.5.1 Therapie der pulmonalen Hypertonie	221
13.2.3 Therapie der Bronchitis	215	13.6 Surfactant bei Frühgeborenen	221
13.3 Asthma bronchiale	215	13.7 Mukoviszidose	222
13.3.1 Bronchodilatoren	216	13.8 Idiopathische pulmonale Fibrose	222
13.3.2 Entzündungshemmende Wirkstoffe	217		
13.3.3 Therapieplan bei Asthma bronchiale	217		
<i>Vom Patienten ausführbare Therapiemaß-</i>			
<i>nahmen</i>	217		
<i>Vom Arzt auszuführende Maßnahmen</i>	218		

14	Blut	223		
14.1	Thrombosen	223	14.2.1	Eisen-Mangelanämien
14.1.1	Gerinnungskaskade	223		<i>Eisenverbindungen</i>
	<i>Calcium-Antionisierung</i>	224		<i>Wahl der Präparate</i>
	<i>Heparin und Antithrombin-Aktivatoren</i> ...	224	14.2.2	Vitamin-B ₁₂ -Mangelanämien
	<i>Direkte Thrombin-Hemmstoffe</i>	227	14.2.3	Cyanocobalamin-resistente makrozytäre Anämien
	<i>Direkte Faktor-Xa-Hemmstoffe</i>	228	14.2.4	Renale Anämien
	<i>Vitamin-K-Antagonisten: Cumarine, Hydroxycumarine</i>	228	14.2.5	Aplastische und hämolytische Anämien ...
14.1.2	Fibrinolyse	232	14.3	Volumenmangel
	<i>Grundlagen</i>	232	14.3.1	Grundlagen
	<i>Fibrinolytische Wirkstoffe</i>	233	14.3.2	Verwendete Kolloide
	<i>Plasmin-Hemmstoffe</i>	234	14.3.3	Serum- und Plasmapräparate
	<i>Antihämorrhagika</i>	235	14.4	Verbesserung der Mikrozirkulation
14.1.3	Behandlung der idiopathischen Thrombo- zytopenie	235	14.4.1	Steigerung des Perfusionsdruckes (Blutdruckes)
14.1.4	Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation <i>Acetylsalicylsäure</i>	236	14.4.2	Verminderung des Strömungswiderstandes
	<i>Clopidogrel</i>	237	14.4.3	Versuche zur Verbesserung der Fließeigen- schaften des Blutes
	<i>GPIIb/IIIa-Antagonisten</i>	238		
14.1.5	Thrombose-Prophylaxe und -Therapie ...	238		
14.2	Behandlung von Anämien	239		
15	Niere und Elektrolyte	249		
15.1	Grundzüge der Harnbereitung	249	15.3	Adiuretin (ADH, Vasopressin)
15.1.1	Die Abschnitte des Nephrons	249		
	<i>Glomerulus</i>	249	15.4	Elektrolyte
	<i>Proximaler Tubulus</i>	250	15.4.1	Natrium
	<i>Henle-Schleife</i>	252	15.4.2	Kalium
	<i>Distaler Tubulus</i>	252		<i>Hyperkaliämie</i>
	<i>Sammelrohre</i>	252		<i>Hypokaliämie</i>
15.1.2	Regulation der Nierenfunktion	253	15.4.3	Magnesium
15.2	Diuretika	254		<i>Hypomagnesiämie</i>
15.2.1	Osmotische Diuretika	255		<i>Hypermagnesiämie</i>
15.2.2	Carboanhydrase-Hemmstoffe	256	15.4.4	Calcium
15.2.3	Thiazide und Analoga	257		<i>Hyperkalzämie</i>
15.2.4	Schleifendiuretika	259		<i>Hypokalzämie</i>
15.2.5	Kalium-sparende Diuretika	260	15.4.5	Phosphat
15.2.6	Aldosteron-Antagonisten	261	15.4.6	Infusionslösungen
16	Verdauungstrakt	273		
16.1	Gastritis, Ulcus ventriculi	273	16.2	Obstipation
16.1.1	Antazida	273	16.2.1	Laxanzien
16.1.2	Hemmung der Salzsäureproduktion	274		<i>Grundlagen</i>
	<i>Vorbemerkungen</i>	274		<i>Darmirritierende Laxanzien</i>
	<i>Hemmung der Belegzellen-Stimulierung</i> ...	274		<i>Füllungsperistaltik-auslösende Mittel</i>
	<i>Hemmung der Protonenpumpe</i>	274		<i>Gleitmittel</i>
16.1.3	Eradikation des <i>Helicobacter pylori</i>	276		<i>Carminativa</i>
16.1.4	Therapie einer Hypoazidität des Magen- saftes	277	16.2.2	Gastrointestinale Prokinetika

16.3	Diarrhö	281		<i>Akute Hepatitis</i>	285
16.4	Morbus Crohn, Colitis ulcerosa	283		<i>Chronische Hepatitis</i>	285
16.4.1	Ätiologie und Pathogenese	283	16.6.2	Leberzirrhose	285
16.4.2	Therapie des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa	283	16.7	Pankreas	287
16.5	Colon irritabile	284	16.7.1	Therapie der Pankreatitis	287
16.6	Lebererkrankungen	285	16.7.2	Substitution bei exkretorischer Pankreasinsuffizienz	287
16.6.1	Hepatitis	285			
17	Stoffwechsel				289
17.1	Hyperlipoproteinämie	289	17.5	Hereditärer Transportermangel	304
17.1.1	Senkung der LDL-Konzentration	289	17.6	Hereditärer Cholsäuremangel	304
	<i>Hemmstoffe der enteralen Resorption von Cholesterin</i>	289	17.7	Vitamine	304
	<i>Hemmstoffe der Cholesterin-Synthese (Statine)</i>	291	17.7.1	Vitamin A und Derivate	305
	<i>Hemmstoffe der LDL-Rezeptorendozytose</i> ...	293		<i>Pharmakodynamische Anwendung von Retinoiden</i>	306
	<i>Senkung der VLDL- und LDL-Konzentration</i> .	293	17.7.2	Vitamin-B-Gruppe	307
	<i>Therapeutische Bewertung</i>	295	17.7.3	Vitamin C (Ascorbinsäure)	308
17.2	Übergewicht	295	17.7.4	Vitamin D und seine Derivate	308
17.3	Gicht	298		<i>Vitamin-D-Derivate zur topischen Psoriasis-Behandlung</i>	310
17.3.1	Therapie der Gicht	299	17.7.5	Vitamin E	310
17.4	Hereditärer Enzymmangel	300			
17.4.1	Lysosomale Speicherkrankheiten	300			
17.4.2	Andere Enzymmangelzustände	303			
18	Bewegungsapparat				313
18.1	Beeinflussung der Skelettmuskulatur ...	313	18.2	Knochenerkrankungen	322
18.1.1	Vorbemerkungen	313	18.2.1	Osteoporose	322
	<i>Grundlagen</i>	313		<i>Prophylaxe der Osteoporose</i>	323
18.1.2	Muskelrelaxanzien	316		<i>Therapie der manifesten Osteoporose</i>	323
	<i>Depolarisierende Hemmstoffe</i>	317	18.2.2	Morbus Paget (Osteodystrophia deformans)	326
	<i>Nicht depolarisierende Hemmstoffe</i>	318	18.2.3	Knochenmetastasen	327
	<i>Cholinesterase-Inhibitoren</i>	319	18.2.4	Osteomalazie	327
18.1.3	Beeinflussung des kontraktilen Apparates .	320	18.2.5	Arthrose	327
	<i>Dantrolen</i>	320			
18.1.4	Myotonolytika	321			
	<i>Grundlagen und Wirkprinzipien</i>	321			
	<i>Wirkstoffe</i>	322			
19	Nozizeptives System				329
19.1	Grundprinzipien der Analgesie	329	19.2.2	Wirkstoffe	332
19.2	Lokalanästhetika	329		<i>Lokalanästhetika vom Estertyp</i>	332
19.2.1	Grundlagen	330		<i>Lokalanästhetika vom Säureamidtyp</i>	333
	<i>Wirkungsweise</i>	330	19.3	Opiate/Opioide	334
	<i>Struktur</i>	330	19.3.1	Endogene Opioide	334
	<i>Applikation und Zubereitung</i>	331	19.3.2	Opioid-Analgetika	336
	<i>Nebenwirkungen</i>	331		<i>Morphin</i>	336

Agonistisch wirkende Opioide 341
 Agonistisch-antagonistisch wirkende Opioide 343
 19.3.3 Opioid-Antagonisten 344
 19.3.4 Schmerztherapie 345
 Therapie von Tumorschmerzen 345
 Therapie neuropathischer Schmerzen 345
 Schmerzmittel in der Schwangerschaft 346
 Therapie der Migräne 347
19.4 Antipyretische Analgetika 348
 19.4.1 Paracetamol 348
 19.4.2 Metamizol 349
19.5 Das Eicosanoid-System 350
 19.5.1 Derivate der Arachidonsäure 351
 Prostaglandine 351
 Prostacyclin (PGI₂) 353

20 Immunsystem 367

20.1 Hemmung von Immunreaktionen 368
 20.1.1 Glucocorticoide 368
 20.1.2 Calcineurin-Inhibitoren 369
 20.1.3 Inhibitoren der Kinase „mTOR“ 371
 20.1.4 Blocker von Interleukinen und Interleukin-Rezeptoren 372
 20.1.5 Interferenz mit der Antigenerkennung 373

21 Zentralnervensystem 381

21.1 Psychopharmaka 381
 21.1.1 Grundlagen 381
 Akute und antipsychotische Wirkung 381
 21.1.2 Neuroleptika 383
 Vorbemerkungen zur neuroleptischen Therapie 383
 Phenothiazine 384
 Butyrophenone 388
 Dibenzazepine und andere Strukturen („Atypische Neuroleptika“) 389
 21.1.3 Antidepressiva 391
 Vorbemerkungen zur antidepressiven Therapie 391
 Trizyklische Antidepressiva 393
 Thymeretika: MAO-Hemmstoffe 397
 Lithium-Ionen 398
 21.1.4 Anxiolytika 399
 Benzodiazepine 400
 Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil 405
 21.1.5 Psychoanaleptika 406
 Methylxanthine 406
 Amphetamine 408
21.2 Schlafstörungen 409
 21.2.1 Grundlagen 409
 21.2.2 Aldehyd- und Bromharnstoff-Derivate 410
 21.2.3 Barbiturate 410

Thromboxan A₂ 353
Leukotriene 353
 19.5.2 Nicht steroidale Antiphlogistika 354
 Acetylsalicylsäure 355
 Amphiphile Säuren 357
 Enolat-Anionen 358
 19.5.3 COX-2-Inhibitoren 359
19.6 Therapie rheumatischer Erkrankungen 361
 19.6.1 Antirheumatische „Basistherapie“ 361
 Substanzen mit lysosomaler Speicherung 362
 Substanzen mit unklarer Wirkungsweise 363
 Immunsuppressive Therapeutika 363
 19.6.2 Lokale Therapie 364
 19.6.3 Therapie der rheumatoiden Arthritis 364
 19.6.4 Therapie des akuten rheumatischen Fiebers 365

20.1.6 Zytostatische, lymphostatische Prinzipien 374
 20.1.7 Weitere Prinzipien 375
20.2 Förderung von Immunreaktionen 378
 20.2.1 Kolonie-stimulierende Faktoren 378
 20.2.2 Immunstimulanzien 378
 20.2.3 Weitere Prinzipien 379

21.2.4 Benzodiazepine 410
 Kurz wirksame Schlaf-induzierende Verbindungen 410
 Länger wirksame Verbindungen 411
 21.2.5 „Benzodiazepin-Analoga“ 411
21.3 Degenerative Hirnerkrankungen 412
 21.3.1 Morbus Alzheimer 413
 21.3.2 Morbus Parkinson 413
 Pathogenese des Morbus Parkinson 414
 Behandlung des Morbus Parkinson 414
 21.3.3 Vaskuläre Demenz 416
21.4 Nausea und Erbrechen 416
 21.4.1 Grundlagen: Übelkeit und Erbrechen 417
 21.4.2 Wirkstoffe bzw. Substanzen 418
 Cholinolytikum: Scopolamin 418
 Dopamin-Antagonisten 418
 Serotonin-Antagonisten 418
 H₁-Antihistaminika 419
 Neuroleptika 419
 Substanz-P-Antagonisten 419
21.5 Antikonvulsiva (Antiepileptika) 420
 21.5.1 Grundlagen 420
 21.5.2 Anwendung der Antikonvulsiva 421
 21.5.3 Antiepileptika der ersten Wahl 423
 21.5.4 Reservemittel 424
 21.5.5 Therapie des Status epilepticus 426

21.6 Narkotika	427	<i>Propofol</i>	432
21.6.1 Grundlagen	427	<i>Ketamin</i>	432
21.6.2 Inhalationsnarkotika	428	<i>Etomidat</i>	433
<i>Dampfnarkotika vom Isofluran-Typ</i>	430	<i>Midazolam</i>	434
<i>Gasnarkotika</i>	430	<i>4-Hydroxybuttersäure</i>	434
21.6.3 Injektionsnarkotika	431	21.6.4 Prämedikation und Narkose-Sonderformen	434
<i>(Thio-)Barbiturate zur Injektion</i>	431		

22 Haut

22.1 Vorbemerkungen	435	22.2 Glucocorticoide	436
22.1.1 Hyperämisierende Pharmaka	435	22.3 Therapie der Psoriasis	437
22.1.2 Lichtschutzmittel	436	22.4 Therapie der Acne vulgaris	438
22.1.3 Weitere Wirkstoffe	436		
22.1.4 Antiinfektiöse Wirkstoffe zur topischen Anwendung	436		

23 Hormonsystem

23.1 Hypothalamus und Hypophyse	441	<i>Nebenwirkungen von Glucocorticoiden</i>	464
23.1.1 Hypophysenvorderlappen-Hormone	442	<i>Pharmakokinetik der Glucocorticoide</i>	467
<i>Thyroliberin und Thyrotropin</i>	442	23.4.2 Mineralocorticoide	470
<i>Corticoliberin und Corticotropin</i>	443	23.4.3 Androgene	471
<i>Gonadoliberin und Gonadotropine</i>	444	<i>Testosteron</i>	472
<i>Somatoliberin, Somatostatin und Somatotropin</i>	447	<i>Inhibitorische Wirkprinzipien</i>	474
<i>Prolactin</i>	450	23.4.4 Estrogene	476
23.1.2 Hypophysenhinterlappen-Hormone	450	<i>Inhibitorische Wirkprinzipien</i>	479
23.1.3 Epiphysenhormon	451	23.4.5 Gestagene	481
23.2 Schilddrüse	452	<i>Progesteron</i>	481
23.2.1 Iod-Ionen	452	23.4.6 Orale Kontrazeptiva	484
23.2.2 Schilddrüsenhormone	454	23.5 Inselzellen des Pankreas	487
<i>Wirkungsmechanismus und Wirkungen</i>	454	23.5.1 Insulin	488
<i>Pharmakokinetik</i>	455	<i>Produktion und Freisetzung</i>	488
<i>Anwendung von Schilddrüsenhormonen</i>	455	<i>Wirkungsweise</i>	489
<i>Nebenwirkungen</i>	456	<i>Pharmakokinetik und Präparate</i>	490
23.2.3 Thyreostatika	456	<i>Anwendung von Insulin</i>	492
<i>Schwefelhaltige Thyreostatika (Thiamide)</i> ..	456	<i>Nebenwirkungen</i>	493
<i>Perchlorat</i>	457	23.5.2 Orale Antidiabetika	494
<i>Radioaktives Iod (¹³¹I)</i>	457	<i>Therapeutische Ansätze bei Typ-2-Diabetes</i> .	494
<i>β-Blocker und Lithium-Ionen</i>	458	<i>α-Glucosidase-Hemmstoffe</i>	495
23.2.4 Calcitonin	458	<i>Gliflozine</i>	495
23.3 Nebenschilddrüse	459	<i>Metformin</i>	496
23.3.1 Hemmung der Parathormon-Inkretion	460	<i>Sulfonylharnstoff-Verbindungen</i>	496
23.4 Nebennierenrinde und Gonaden	461	<i>Glinide</i>	497
23.4.1 Glucocorticoide	461	<i>Glitazone</i>	498
<i>Wirkungen der Glucocorticoide</i>	463	<i>Inkretin-Mimetika</i>	499
<i>Wirkungsunterschiede zwischen den Glucocorticoiden</i>	464	23.5.3 Glucagon	500

Teil 3: Wirkstoffgruppen ohne Organbezug

24	Maligne Neoplasien, Zytostatika	505
24.1	Schädigung der DNA	507
24.1.1	Kovalente Bindung an die DNA	507
	<i>Alkylierende Substanzen</i>	507
	<i>Platin freisetzende Verbindungen</i>	508
24.1.2	Interkalierende Substanzen	509
24.1.3	Topoisomerase-Hemmung	510
	<i>Hemmstoffe der Topoisomerase II</i>	510
	<i>Hemmstoffe der Topoisomerase I</i>	510
24.2	Interferenz mit der DNA-Synthese	510
24.2.1	Hemmung der Synthese von DNA-Bausteinen	510
	<i>Hemmstoffe der Dihydrofolsäure-Reduktase</i>	510
	<i>Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase</i>	511
24.2.2	Einschleusung falscher DNA-Bausteine	511
	<i>Purin-Antimetabolite</i>	511
	<i>Pyrimidin-Antimetabolite</i>	512
24.3	Interferenz mit Mikrotubuli der Mitose-spindel	514
24.3.1	Hemmung der Tubulin-Polymerisation	514
24.3.2	Hemmung der Mikrotubulus-Depolymerisation	514
24.4	Gezieltere antineoplastische Wirkprinzipien	515
24.4.1	Nutzung Neoplasie-spezifischer abnormer Zellfunktionen	515
	<i>Kinase-Inhibitoren</i>	515
24.4.2	Antikörper gegen neoplasiebezogene Proteine	519
24.4.3	Beeinflussung körpereigener Steuerungswege	521
	<i>Hormone</i>	521
	<i>Retinoide</i>	521
	<i>Interferone</i>	522
	<i>Interleukine</i>	522
	<i>Aktivierung der angeborenen Immunabwehr</i>	522
	<i>Tumornekrosefaktor</i>	522
24.5	Weitere Prinzipien	522
24.6	Photodynamische Therapie	524
24.7	Beurteilung der Pharmakotherapie neoplastischer Erkrankungen	524
25	Infektionskrankheiten	529
25.1	Bakterielle Erkrankungen	529
25.1.1	Grundlagen	529
	<i>Bakterielle Resistenz</i>	531
25.1.2	Antibakterielle Wirkprinzipien	533
	<i>Hemmung der Zellwandsynthese</i>	533
	<i>Schädigung der Zellmembran</i>	543
	<i>Interferenz mit der Tetrahydrofolsäure-Synthese</i>	544
	<i>Interferenz mit der bakteriellen DNA</i>	547
	<i>Hemmung der RNA-Synthese</i>	549
	<i>Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese</i>	550
25.1.3	Allgemeine Hinweise zur rationalen Therapie mit Antibiotika	558
25.1.4	Tuberkulose	559
	<i>Isoniazid</i>	560
	<i>Pyrazinamid</i>	561
	<i>Rifampicin und Rifabutin</i>	561
	<i>Ethambutol</i>	561
	<i>Streptomycin</i>	562
	<i>Kombinationstherapie der Tuberkulose</i>	563
	<i>Fluorchinolone</i>	564
25.2	Weltweit verbreitete Protozoen-Infektionen	564
25.2.1	<i>Trichomonas vaginalis</i>	564
25.2.2	<i>Giardia lamblia</i>	564
25.2.3	<i>Toxoplasma gondii</i>	564
25.2.4	<i>Pneumocystis carinii</i>	565
25.3	Tropenkrankheiten	565
25.3.1	Plasmodien-Infektionen (Malaria)	565
	<i>Grundlagen</i>	565
	<i>Die einzelnen Malaria-Mittel</i>	569
	<i>Amöbiasis</i>	571
	<i>Leishmaniasis</i>	571
25.3.4	Trypanosomen-Infektionen	571
	<i>Schlafkrankheit</i>	571
	<i>Chagas-Erkrankung</i>	572
25.3.5	Schistosomiasis (Bilharziose)	572
25.3.6	Filariasis (Nematoden)	573
25.3.7	Lepra	573
	<i>Kombinationstherapie der Lepra</i>	573
25.3.8	Onchocerciasis („Flussblindheit“)	574
25.3.9	Trachom	574
25.3.10	Fazit	574
25.4	Wurmerkrankungen	574
25.4.1	Intestinale Infestationen	574
25.4.2	Mittel gegen Bandwürmer	575
25.4.3	Mittel gegen Rundwürmer	575

25.5 Pilzinfektionen	576	25.7 Desinfektionsmittel	598
25.5.1 Grundlagen	576	25.7.1 Anforderungen an Desinfektionsmittel	598
25.5.2 Hemmstoffe der Zellwandsynthese	577	25.7.2 Phenol-Derivate	599
25.5.3 Porenbildner: Polyen-Antibiotika	578	<i>Kresole (Methylphenole)</i>	599
25.5.4 Hemmstoffe der Ergosterin-Synthese	579	<i>Thymol und Eugenol</i>	599
<i>Azol-Antimykotika</i>	579	<i>Chlorierte Phenol-Derivate</i>	599
<i>Allylamine</i>	581	25.7.3 Alkohole, Aldehyde	600
<i>Morpholine</i>	581	<i>Alkohole</i>	600
25.5.5 Interferenz mit Zellkern-Funktionen	581	<i>Aldehyde</i>	600
<i>Antimetabolit-Vorstufe Flucytosin</i>	581	25.7.4 Oxidationsmittel	600
25.5.6 Weitere antimykotische Wirkprinzipien ...	582	25.7.5 Halogene	600
25.6 Viruserkrankungen	583	<i>Iod</i>	600
25.6.1 Herpesviren	585	<i>Chlor</i>	601
<i>Mittel gegen Herpes simplex und Varicella</i>		25.7.6 Detergenzien (Invertseifen)	601
<i>zoster</i>	585	25.7.7 Schwermetallsalze	602
<i>Cytomegalie-Viren</i>	587	25.7.8 Acridin- und Chinolin-Derivate	602
25.6.2 HIV (Humanes Immunschwäche-Virus) ...	587	25.7.9 Kombinationen	602
<i>Hemmstoffe der reversen Transkriptase</i>	588	25.8 Insektizide	603
<i>Hemmstoffe der HIV-Protease</i>	590	25.8.1 Chlorierte Kohlenwasserstoffe	603
<i>Adsorptionshemmstoff Maraviroc</i>	591	<i>Chlorphenothan (DDT)</i>	603
<i>HIV-Fusionshemmstoff Enfuvirtid</i>	591	<i>Chlorierte Diene</i>	604
<i>Integrase-Inhibitor Raltegravir</i>	591	<i>Hexachlorcyclohexan</i>	604
<i>Kombinationstherapie der HIV-Infektion</i> ...	592	25.8.2 Pyrethrine	604
25.6.3 Influenza-Viren	592	25.8.3 Phosphorsäureester	605
25.6.4 Hepatitis-Viren	594	<i>Vergiftung mit Organophosphaten</i>	606
25.6.5 Weitere antivirale Wirkstoffe	596		

Teil 4: Gifte und Antidota

26 Vergiftungen	611		
26.1 Vorbemerkungen	611	26.4 Metalle und Metallverbindungen	618
26.1.1 Sachgebiete der Toxikologie	611	26.4.1 Antidota	618
26.1.2 Allgemeine Maßnahmen zur Therapie von		<i>SH-Gruppen-haltige Chelatbildner</i>	618
akuten Vergiftungen	612	<i>Weitere Chelatbildner</i>	619
<i>Maßnahmen zur Hinderung der Gift-</i>		26.4.2 Spezielle Metallvergiftungen	620
<i>resorption</i>	612	<i>Blei</i>	620
<i>Maßnahmen zur Beschleunigung der</i>		<i>Thallium</i>	620
<i>Elimination von Giften</i>	612	<i>Quecksilber</i>	620
<i>Symptomatische Maßnahmen</i>	613	<i>Wismut (Bismutum)</i>	621
<i>Entgiftung der in den Organismus aufgenom-</i>		<i>Gold</i>	621
<i>menen Gifte</i>	613	<i>Cadmium</i>	622
<i>Vorrat an Antidota</i>	613	<i>Arsen</i>	622
26.2 Gase	614	<i>Kupfer</i>	622
26.2.1 Sauerstoff	614	<i>Aluminium</i>	622
26.2.2 Kohlenmonoxid	614	<i>Zink</i>	623
26.2.3 Blausäure	615	26.5 Säuren und Basen	623
26.2.4 Schwefelwasserstoff und Schwefeldioxid ..	616	26.5.1 Unspezifische Säurewirkungen	623
26.2.5 Reizgase	616	26.5.2 Spezifische Säurewirkungen	624
26.3 Methämoglobin bildende Gifte	617	<i>Kohlendioxid</i>	624
		<i>Fluorwasserstoff</i>	624
		<i>Oxalsäure</i>	624
		26.5.3 Basen	624

26.6 Organische Lösungsmittel	625	<i>Diuretika</i>	641
26.6.1 Kohlenwasserstoffe	626	<i>Peptidhormone</i>	641
26.6.2 Alkohole und Glykole	626	<i>Beeinflussung der Nachweisbarkeit von Wirkstoffen im Urin</i>	641
26.7 Chlorierte Aromaten	627	26.11 Tabak	641
26.7.1 Chlorierte Dibenzodioxine	627	26.11.1 Schädigung durch Nicotin	642
26.8 Bispyridinium-Verbindungen	629	26.11.2 Schädigungen durch Tabakrauch	643
26.9 Ethanol und Methanol	630	26.11.3 Risiko des Rauchens und die Entwöhnung.	644
26.9.1 Ethanol (Äthylalkohol)	630	26.12 Tierische Gifte und Pilzgifte	646
<i>Akute Wirkungen und Vergiftung</i>	631	26.12.1 Tierische Gifte	646
<i>Gewöhnung und Abhängigkeit</i>	632	26.12.2 Bakterielle Gifte	646
<i>Folgen des chronischen Alkoholabusus</i>	632	26.12.3 Pilzgifte (Mykotoxine)	647
<i>Alkoholismus in der Schwangerschaft</i>	633	26.13 Gifte höherer Pflanzen	647
26.9.2 Methanol	634	26.13.1 Coniin	647
26.10 Missbrauch von Wirkstoffen	635	26.13.2 Spartein	648
26.10.1 Euphorika	635	26.13.3 Cytisin	648
<i>Opiode</i>	636	26.13.4 Pyrrolizidin-Alkaloide	648
<i>Cocain</i>	636	26.13.5 Ricin	648
<i>Haschisch, Cannabis</i>	636	26.13.6 „Taxoide“	649
<i>γ-Hydroxybuttersäure</i>	638	26.14 Toxische Effekte von Kontrastmitteln ...	649
26.10.2 Psychotomimetika	638	26.14.1 Röntgen-Kontrastmittel	649
<i>Mescaline</i>	638	<i>Bariumsulfat</i>	649
<i>Methylen-dioxy-amphetamine</i>	639	<i>Organische Iod-Verbindungen</i>	649
<i>Psilocybin</i>	639	26.14.2 Magnetresonanz-Kontrastmittel	651
<i>Lysergsäurediethylamid (LSD)</i>	639	<i>Gadoliniumhaltige Kontrastmittel</i>	651
<i>Phencyclidin</i>	640	<i>Eisen- oder manganhaltige Kontrastmittel</i> .	652
26.10.3 Doping	640	26.14.3 Echokardiografie-Kontrastmittel	652
<i>Stimulanzen</i>	640	26.15 Karzinogene	652
<i>Opiode</i>	640		
<i>Anabol wirkende Substanzen</i>	640		

Anhang

Chemische Grundstrukturen	656
Zeittafel	658
Literatur	661
Sachverzeichnis	663

Teil 1

Generelle Prinzipien

Vorbemerkung	23
Kapitel 1 Pharmakodynamik	25
Kapitel 2 Pharmakokinetik	43
Kapitel 3 Nebenwirkungen	67
Kapitel 4 Arzneistoff-Interferenzen	77
Kapitel 5 Pharmakogenetik	81
Kapitel 6 Einfluss des Lebensalters auf die Dosierung	83
Kapitel 7 Einführung neuer und Bewertung vorhandener Arzneimittel	85
Kapitel 8 Alternative Heilverfahren	97
Kapitel 9 Medizinischer Alltag	101

Vorbemerkung

Ein Arzneimittel, von dem behauptet wird, dass es keine Nebenwirkungen habe, steht im dringenden Verdacht, auch keine Hauptwirkung zu besitzen.

Gustav Kuschinsky

Je nach dem Standpunkt, den der Betrachter einnimmt, kann der Begriff Pharmakologie weit oder eng gefasst werden. Die umfassendste Definition könnte etwa lauten: „Pharmakologie ist die Lehre von der Wirkung der Substanzen auf Lebendiges.“ Diese Definition lässt die Qualität der Wirkung – ob heilend oder schädlich – offen. Danach umfasst der Begriff Pharmakon sowohl den Arzneistoff als auch das Gift. Vielfach wird aber Pharmakon mit Arzneistoff gleichgesetzt, und die Definition könnte lauten: „Pharmakologie ist die Lehre von den Arzneistoffen.“ Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Begriff Pharmakon, der dem englischen Begriff „drug“ entspricht, folgendermaßen: *„A drug is any substance or product that is used or intended to be used to modify or explore physiological systems or pathological states for the benefit of the recipient.“* Somit zählen auch Substanzen, die zu diagnostischen Zwecken verwendet werden, zu den Arzneistoffen.

Ein **Arzneistoff** (Wirkstoff = Pharmakon) muss dem Patienten zugeführt werden, innerlich z.B. als Tablette, als Injektion, äußerlich z.B. als Bestandteil einer Salbe. Die Form, in welcher der Arzneistoff verabreicht wird, heißt Zubereitungsform oder Darreichungsform. Der Begriff **Arzneimittel** (Medikament) bezeichnet den Arzneistoff in einer bestimmten Darreichungsform.

Aufgaben der Pharmakologie sind:

- die Wirkungen von Substanzen auf den Organismus zu charakterisieren und die Eignung von Substanzen zu therapeutischen Zwecken zu bewerten;
- den Wirkungsmechanismus von Substanzen aufzudecken, nicht zuletzt in der Hoffnung, gezielt besser wirksame und verträgliche Arzneistoffe entwickeln zu können;
- neue Zielmoleküle und therapeutische Prinzipien zu entdecken;
- den Verbleib von dargereichten Substanzen im Körper zu analysieren.

Pharmakologen wirken in der „Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft“ (www.akdae.de) an der Erstellung allgemeiner, unabhängiger Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie mit.

Box Droge, ein missverstandener Begriff

Unter Droge versteht man in der deutschen Sprache Pflanzen oder Teile von ihnen (Wurzeln, Stängel, Blätter, Blüten, Saft), die durch Trocknen haltbar gemacht sind (plattdeutsch: drögen = trocknen) und irgendwelche Wirkstoffe enthalten. Die Drogen bilden also den Grundstock der Phytotherapie. Der Begriff Droge hat aber in der letzten Zeit, vor allem in der Laienpresse und auf der politischen Ebene (Ernennung von

„Drogenbeauftragten“) eine Ausweitung gefunden, die etymologisch nicht korrekt ist. So spricht man jetzt ganz allgemein von Drogenabhängigkeit, auch wenn das Rauschmittel als chemische Substanz genommen wird, wie Morphin, Heroin, Cocain, „Ecstasy“ usw. Ein Beispiel für eine Drogenabhängigkeit wäre genaugenommen nur der Haschischgebrauch und in tropischen Ländern Opium rauchen und Betelnuss kauen. Der englische Begriff „drug“, dessen Etymologie unklar ist, kann also im Grunde nicht mit dem deutschen Wort Droge übersetzt werden.

Pharmakologische Forschung. Die Pharmakologie ist nicht durch eine spezielle Methodik gekennzeichnet. Es werden diejenigen Verfahren angewandt, die zur Klärung einer Fragestellung geeignet sind. So arbeitet die moderne Experimentalpharmakologie mit Methoden aus einer großen Anzahl von Fächern (z. B. Physiologie, Biochemie, Radiochemie, Biophysik, Mikrobiologie, Immunologie, Histologie, Molekularbiologie), ohne eine spezifisch pharmakologische Methodik entwickelt zu haben oder auch entwickeln zu wollen! Wir glauben vielmehr, dass die Pharmakologie eigentlich nur durch die Intention der Fragestellung charakterisiert werden kann: Wo, wie und warum eine Substanz wirkt, wird untersucht, um eventuell einen Arzneistoff zu erhalten oder den Wirkungsmechanismus eines Arzneistoffes zu erklären. Die pharmakologische Forschung sammelt nicht Erkenntnisse um ihrer selbst willen, sondern letztlich, **um Menschen und Tieren zu helfen.**

Es besteht kein grundsätzlicher Unterschied in Gedankengängen und Methodik zwischen der pharmakologischen und der toxikologischen Forschung. Im Gegenteil, es ist ein fließender Übergang zwischen den beiden Gebieten vorhanden. Dies folgt schon zwangsläufig daraus, dass eigentlich jeder Arzneistoff zum Gift werden kann, wenn er nur hoch genug dosiert wird (Paracelsus: „Dosis sola facit venenum“). Die Toxikologie hat die zusätzliche Aufgabe, die Dosierung einer Substanz festzustellen, die **keine** schädigende Wirkung hat.

Sobald eine neue Substanz vorliegt, die eventuell medizinisches Interesse beansprucht, wird zuerst die **„deskriptive Pharmakologie“** bemüht werden; es wird untersucht und deskriptiv festgehalten, was eine Substanz bewirkt. Gleichzeitig gibt die **„deskriptive Toxikologie“** die Beschreibung, wie giftig die Substanz ist und welche Symptome auftreten. Der nächste Schritt sollte dann die „pharmakologische und toxikologische Grundlagenforschung“ sein; die Frage lautet dann: Warum hat eine Substanz eine bestimmte Wirkung und Giftigkeit? Dieser Erkenntnisschritt überwindet die einfache Empirie und führt zum Verstehen des Wirkungsmechanismus. Diese Stufe zusammen mit der deskriptiven Pharmakologie wird als **Pharmakodynamik** bezeichnet.

Bei der Erforschung von pharmakologischen Wirkungen spielen der zeitliche Ablauf und die Intensität der Effekte eine wichtige Rolle. Diese beiden Parameter sind Funktio-

nen von Konzentrationsverläufen in verschiedenen Kompartimenten des Organismus. Mit diesen beschäftigt sich die **Pharmakokinetik**.

Falls nun von einer Substanz angenommen werden darf, dass sie von therapeutischem Wert sein könnte, tritt die **klinische Pharmakologie** in Erscheinung. Aufgrund der vorliegenden tierexperimentellen Befunde und mit Hilfe von quantifizierenden Methoden werden die Substanzen am Menschen unter dem Gesichtspunkt des unmittelbaren Wertes für die Therapie untersucht. In der klinischen Pharmakologie vereinigt sich das experimentelle Fach mit der Klinik. Die Untersuchung neuer, prospektiver Heilmittel am Menschen unterliegt strengen Regeln, die ethischen und statistischen Gesichtspunkten Rechnung tragen müssen.

Die klinischen Prüfungen sind meistens sehr aufwendige Unternehmungen. Es müssen genügend Patienten, welche die zu behandelnde Krankheit haben, zur Verfügung stehen (häufig Tausende); dies wiederum erfordert die Zu-

sammenarbeit mehrerer Kliniken. Es ist oft zweifelhaft, ob publikationswürdige Ergebnisse erzielt werden können, und es ist schließlich eine große finanzielle Herausforderung. Die Kosten tragen im Allgemeinen die Pharmafirmen, die ein neues Heilmittel auf den Markt bringen wollen. Aufgrund dieser komplexen Situation ist es nicht verwunderlich, dass sich finanzielle Abhängigkeiten entwickeln, die objektive Befunde und unabhängige Interpretationen verdunkeln.

Wie in anderen medizinischen Fächern gibt es auch eine Weiterbildungsordnung; möglich sind die Anerkennung als „Arzt für Pharmakologie und Toxikologie“ und als „Arzt für klinische Pharmakologie“. Für Absolventen naturwissenschaftlicher Studiengänge bietet die DGPT (Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie) Weiterqualifikationen zum Fachpharmakologen bzw. Fachtoxikologen an.

1.1	Wirkungsmechanismen	25
1.2	Rezeptoren	26
1.3	Agonisten und Antagonisten	33
1.4	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	35
1.5	Dosis-Wirkungs-Kurve	37
1.6	Biologische Streuung	40

1.1 Wirkungsmechanismen

Unter dem Wirkungsmechanismus einer Substanz versteht man die ihrer Wirkung zugrunde liegenden biochemischen und biophysikalischen Vorgänge, die sich zellulär abspielen (Abb. 1.1).

Der Wirkungsmechanismus erklärt die Wirkung einer Substanz aufgrund ihres Eingriffs in bekannte physiologi-

sche oder biochemische Prozesse, ordnet einen speziellen Fall in größere allgemeine Gesetzmäßigkeiten ein und befriedigt damit das menschliche Kausalbedürfnis. Damit wird die Wirkung einer Substanz aus dem empirisch-deskriptiven Niveau heraufgehoben auf eine Stufe, in der sie mit Verständnis in einen durchschaubaren größeren Zusammenhang gestellt werden kann, sie „leuchtet ein“. Unter dem didaktischen Gesichtspunkt bedeutet dieser

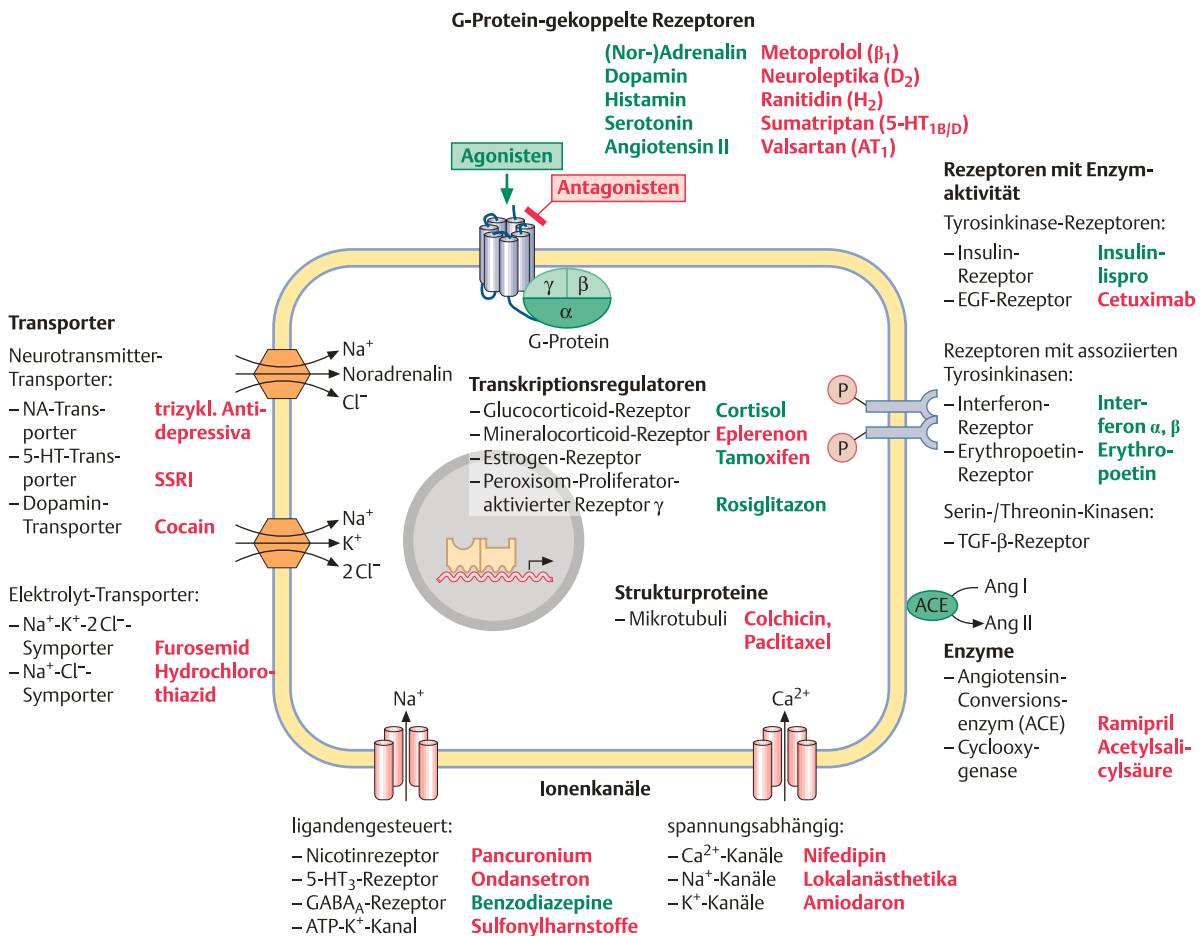


Abb. 1.1 Zelluläre Wirkorte von Pharmaka. Arzneistoffe können mit einer Vielzahl von Proteinen in der Zellmembran (G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, Rezeptoren mit Enzymaktivität, Ionenkanälen und Transportern), im Zellkern (Transkriptionsregulatoren) oder an anderen Stellen in der Zelle (Enzyme, Strukturproteine) interagieren. Für den fortgeschrittenen Leser sind zum Zweck

„repetierender Vertiefung“ zu diesen Zielmolekülen jeweils einige Beispiele von Pharmaka mit aktivierender, agonistischer Wirkung (grüne Farbe) bzw. hemmender, antagonistischer Wirkung (rote Farbe) dargestellt. EGF = epidermal growth factor TGF = transforming growth factor

Schritt eine Umwandlung von Lernwissen in ableitbares, individuell nachvollziehbares Verständniswissen! Aus diesem Grund haben wir uns im vorliegenden Buch bemüht, wann immer es anging, Wirkungsmechanismen oder zumindest Zusammenhänge darzustellen, um ein Verstehen möglich zu machen.

Box 1.1 Thermodynamisches Gleichgewicht

Jede lebende Einheit, ob es sich um einen gesamten Organismus oder um eine einzelne Zelle handelt, befindet sich in einem thermodynamischen Gleichgewicht. Es geht ständig Energie verloren, d. h., die Entropie (Unordnung) des Systems nimmt zu und der Grad der Ordnung wird geringer. Dieser Energieverlust muss andauernd kompensiert werden durch Zufuhr von Energie, damit der notwendige Ordnungsgrad aufrechterhalten bleibt, der für das normale Verhalten des Körpers und von Zellen notwendig ist. Dieses thermodynamische Gleichgewicht wird bezüglich des gesamten Organismus z. B. durch Fieber, Mangelernährung, konsumierende Erkrankungen gestört. Für die einzelne Zelle gilt im Prinzip dasselbe. Irgendeine Störung vergrößert die Entropie, der Energieinhalt dieser Einheit nimmt ab und die Funktionsfähigkeit ist beeinträchtigt. Dieses Geschehen kann auch Folge einer pharmakologischen Maßnahme sein. So verändern bestimmte Pharmaka die Ionenpermeabilität der Zellmembranen, sodass die unter Energieaufwand aufgebauten Ionengradienten, die funktionsnotwendig sind, kleiner werden. Dasselbe geschieht beispielsweise durch Hemmung der Na/K-ATPasen: Die zelluläre K^+ -Konzentration fällt ab, die Na^+ -Konzentration steigt an, das Membranpotenzial der Zelle sinkt. Es resultiert einen Zustand mit vermindertem Energieinhalt, eine Abnahme der Ordnung und eine erhöhte Entropie. Die Leistungsfähigkeit der Zelle ist reduziert oder gar verloren gegangen.

Ein Pharmakon, das hochselektiv auf eine bestimmte Zielstruktur einwirkt, kann infolge der vielfältigen Regulationsmechanismen ein sehr komplexes Geflecht an nachgeschalteten Funktionsänderungen hervorrufen – zunächst auf der Ebene der Zelle, dann des Gewebes und schließlich des Gesamtorganismus.

1.2 Rezeptoren

Um eine Wirkung hervorzurufen, muss sich ein Wirkstoff an einen Reaktionspartner im Organismus binden. Bei vielen Arzneistoffen handelt es sich dabei um Proteine, die normalerweise als Bindungspartner für körpereigene Überträgerstoffe dienen. Diese Rezeptorproteine oder „Rezeptoren“ haben zwei wesentliche Eigenschaften:

- Sie verfügen über eine spezifische Bindungsstelle, die nur einem bestimmten Überträgerstoff die Anlagerung erlaubt;
- sie ändern infolge der Überträgerstoff-Bindung ihre Konformation bzw. den Funktionszustand des Rezeptorproteins.

Auf diese Weise wird die Bindung eines Signalstoffes in eine Änderung der Zellfunktion überführt.

Es lassen sich hinsichtlich des Aufbaus des Rezeptorproteins und der „Signaltransduktion“ charakteristische Arten von Rezeptoren unterscheiden. Diese werden im Folgenden ausführlicher beschrieben, so dass später bei der Besprechung spezieller Wirkstoffe nur noch der Rezeptortyp genannt zu werden braucht.

1.2.1 Ligand-gesteuerte Ionenkanäle

Als Beispiel sei der nicotinic Acetylcholin-Rezeptor in der motorischen Endplatte von Skelettmuskelfasern genannt (**Abb. 1.2**). Er besteht aus fünf (Glyko)-Protein-Untereinheiten mit einem Molekulargewicht von jeweils 40–60 kDa; diese sind so in der Phospholipid-Doppelmembran verankert, dass sie in ihrem Zentrum einen transmembranalen Kanal bilden. In jeder der Untereinheiten windet sich der Proteinfaden jeweils viermal in Form einer α -Helix durch die Zellmembran. Zwei der Untereinheiten sind identisch und verfügen an ihrer extrazellulären Seite über eine spezifische Bindungsstelle für Acetylcholin. Eine allgemeine Bezeichnung für einen sich an einen Rezeptor bindenden Stoff ist „Ligand“.

Schüttet der motorische Nerv an seinem Nervenende Acetylcholin aus und werden beide Bindungsstellen jeweils von einem Acetylcholin-Molekül besetzt, öffnet sich der Ionenkanal. Es handelt sich um einen unspezifischen Ionenkanal, der Natrium-Ionen und Kalium-Ionen passieren lassen kann. Bei Öffnung des Kanalproteins fließt aber mehr Na^+ einwärts als K^+ auswärts, weil die Innenseite der Membran im polarisierten Zustand negativ geladen ist und dies den Einstrom positiv geladener Teilchen fördert.

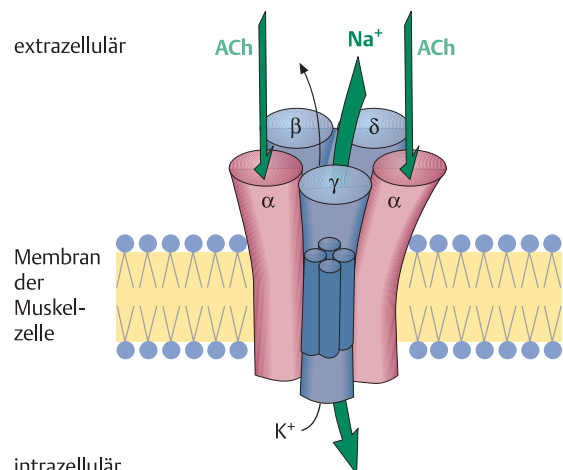


Abb. 1.2 Ligand-gesteuerter Ionenkanal. Vereinfachte Darstellung des nicotinic Acetylcholinrezeptors der motorischen Endplatte. Zwei der fünf Untereinheiten besitzen eine Bindungsstelle für Acetylcholin. Werden beide Bindungsstellen besetzt, so öffnet sich der Ionenkanal.

Funktionell ist der Na^+ -Einstrom entscheidend: Er führt zur Depolarisation der motorischen Endplatte, und dies ruft in der Umgebung der Endplatte ein fortgeleitetes Aktionspotenzial hervor.

Acetylcholin besitzt keine lange Halbdauer, sondern löst sich rasch wieder von seiner Bindungsstelle. So kann es in Kontakt mit der Acetylcholin-Esterase kommen und gespalten werden. Der ganze Vorgang (Überträgerstoff-Freisetzung, -Wirkung, -Inaktivierung) spielt sich im **Zeitraum von wenigen Millisekunden** ab – eine Voraussetzung für die Steuerung rascher Bewegungen der Skelettmuskulatur.

In die Gruppe der Ligand-gesteuerten Ionenkanäle gehören beispielsweise auch der Rezeptor für γ -Aminobuttersäure vom Subtyp „GABA_A-Rezeptor“, welcher einen Ionenkanal für Chlorid-Ionen enthält (S. 400), der im ZNS vorkommende Glutamat-Rezeptor vom NMDA-Typ (S. 433) sowie der Serotonin-Rezeptor vom Subtyp „5-HT₃-Rezeptor“.

Physiologisch und pharmakologisch interessant ist, dass die Untereinheiten von Ligand-gesteuerten Ionenkanälen in verschiedenen Aminosäure-Sequenzen vorkommen. So kennt man derzeit allein für die α -Untereinheit des GABA_A-Rezeptors 6 „Untereinheits-Subtypen“, die mit den Indizes $\alpha_1 - \alpha_6$ bezeichnet werden. Alle Subtypen sprechen auf das typische Benzodiazepin Diazepam an, vermitteln aber unterschiedliche Effekte, beispielsweise Angst-lösende und Muskeltonus senkende.

Wenn für einen gegebenen Neurotransmitter eine große Vielfalt an Rezeptor-Baumustern vorliegt und wenn ein spezielles Baumuster in einer bestimmten Lokalisation bzw. Funktion die Transmitterwirkung vermittelt, dann eröffnet sich die Perspektive zur Entwicklung von sehr selektiv wirkenden Arzneistoffen.

Box 1.2 Wirkorte an Ligand-gesteuerten Ionenkanälen

Bemerkenswerterweise bietet dieser Rezeptortyp *mehrere pharmakologische Ansatzpunkte*:

- wie üblich: die Bindungsstelle für den Überträgerstoff, an der Agonisten und Antagonisten einwirken können (z. B. Pancuronium als Antagonist am nicotinischen Acetylcholin-Rezeptor der motorischen Endplatte);
- daneben: die Ionenpore, die durch „Blocker“ verschlossen wird (z. B. das Kurznarkotikum Ketamin am NMDA-Rezeptor);
- und außerdem: allosterische (Neben-)Bindungsstellen (z. B. Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor), über welche die Rezeptorfunktion moduliert werden kann.

1.2.2 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Im humanen Genom wurden mehr als 1000 Gene identifiziert, die für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren kodieren. Etwa die Hälfte dieser Rezeptoren ist für die Vermittlung sensorischer Reize (Geruch, Geschmack) verantwortlich, die übrigen Rezeptoren werden durch endogene Neurotransmitter, Hormone und parakrine Faktoren aktiviert.

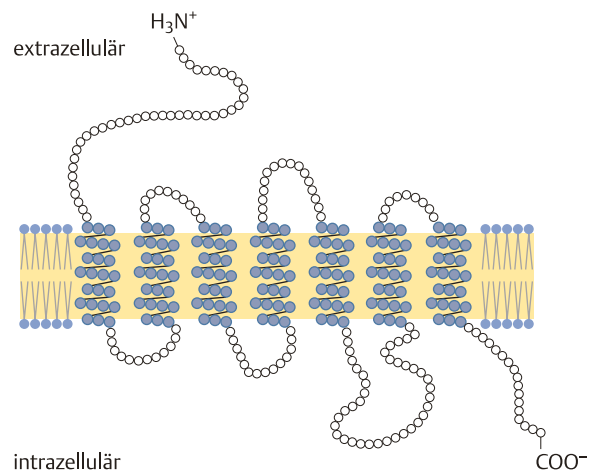


Abb. 1.3 G-Protein-gekoppelter Rezeptor. Transmembranale Anordnung des Peptid-Fadens. Die dritte (von links gezählt) zyttoplasmatische Schleife ist für die Kontaktaufnahme mit dem G-Protein wichtig.

Zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören z. B. die Rezeptoren für Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin, die Histamin-Rezeptoren, die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren, die Opioid-Rezeptoren und die Prostaglandin-Rezeptoren.

Das Rezeptorprotein besteht aus einem Peptidfaden (ca. 500 Aminosäuren, 60 kDa), der sich siebenfach in Form von α -Helices durch die Phospholipid-Matrix der Zellmembran windet (**Abb. 1.3**). Die α -Helices sind, vereinfacht formuliert, kreisförmig angeordnet (**Abb. 1.4**, **Abb. 10.12**) und enthalten in ihrer Mitte eine von außen zugängliche Tasche, in der sich die Bindungsstelle des Überträgerstoffes befindet. Die Signaltransduktion geschieht unter Vermittlung eines **Guanylnucleotid-bindenden Proteins (G-Protein, Abb. 1.4)**. Dieses liegt am inneren Blatt der Phospholipid-Doppelmembran und kann sich seitlich (lateral) bewegen. Das G-Protein besteht aus drei Untereinheiten, α (40 – 50 kDa), β (35 kDa) und γ (7 kDa). Die α -Untereinheit hat im Ruhezustand Guanosindiphosphat (GDP) gebunden.

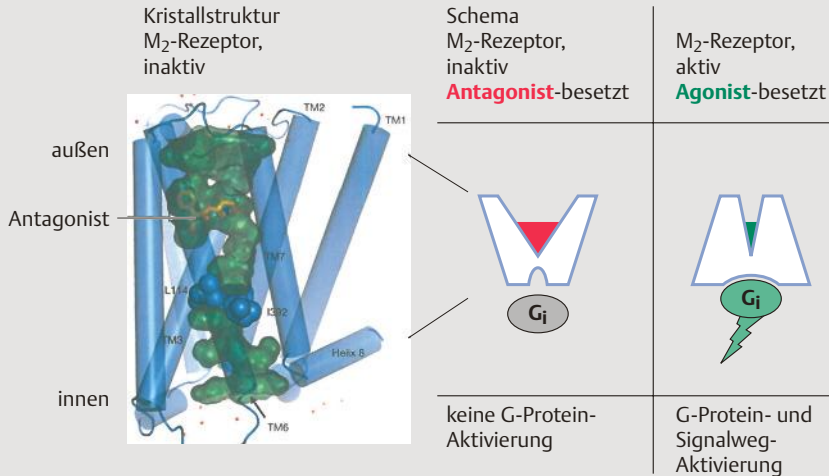
Die Anlagerung des Überträgerstoffes an die spezifische Bindungsstelle verändert die Konformation des Rezeptorproteins in einer Art, dass dieses Signalkontakt mit dem G-Protein (Guanylnucleotid-[GDP, GTP]bindendes Protein) aufnehmen kann. Daraufhin löst sich GDP vom G-Protein und stattdessen bindet sich Guanosintriphosphat (GTP) an die α -Untereinheit. Diese trennt sich von den beiden anderen Untereinheiten des G-Proteins und vermag mit einem benachbart liegenden plasmalemalen „Effektorprotein“ in Kontakt zu kommen und dessen Funktionszustand zu verändern. Dies wird weiter unten genauer geschildert. Auch die $\beta\gamma$ -Untereinheit kann Effektorproteine beeinflussen.

Ist der Rezeptor weiterhin vom Überträgerstoff besetzt, kann er eventuell ein zweites G-Protein aktivieren. Auf diese Weise erlaubt die Koppelung über G-Proteine eine Verstärkung des Stimulationssignals.

Box 1.3 Rezeptorkonformation kontrolliert G-Protein-Aktivität

Links: Kristallstruktur des muskarinischen Acetylcholin-Rezeptor-subtyps M₂ im inaktiven Zustand. Blau: Transmembran-Helices (vgl. Abb. 1.3). Grün: freies Volumen. Oben: Acetylcholin-Bindungstasche, hier besetzt mit einem inaktivierenden Molekül (Antagonist); darüber die allosterische Region der Bindungstasche, hier unbesetzt. Unten: freies Volumen des Bereichs für die G-Protein-Bindung. Rechts: Schematische Darstellung der

Konformationsänderung beim Wechsel vom inaktiven Rezeptorzustand (rot: Antagonist, „Gi“ in grau = G-Protein im inaktiven Zustand) in den aktiven Zustand (grün: Agonist, z. B. Acetylcholin, bewirkt außen eine Engstellung der Ligand-Bindungstasche, kompensatorisch entfaltet sich innen die G-Protein-Binderegion, das Gi-Protein bindet und wird aktiviert).



(Linke Grafik: Mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Kazuko Haga et al., Structure of the human M₂ muscarinic acetylcholine receptor bound to an antagonist Nature, 482 547 – 551, © 2012)

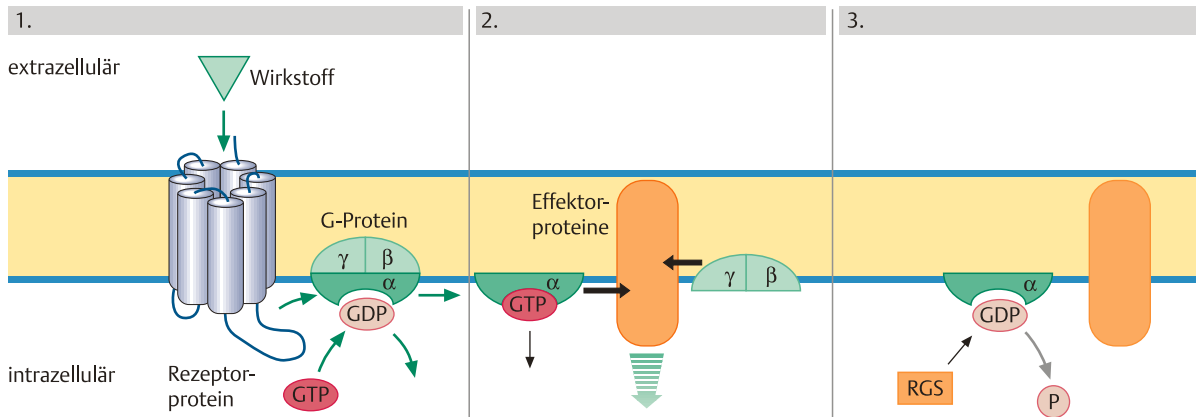


Abb. 1.4 Mittlerfunktion des G-Proteins – plakativ symbolisiert. 1. Erregung des Rezeptorproteins durch einen Wirkstoff mit nachfolgender Aktivierung des G-Proteins (Guanylnucleotid-bindendes Protein). 2. Die GTP-besetzte α -Untereinheit des G-Proteins verändert den Funktionszustand eines Effektorproteins. Ebenso

können $\beta\gamma$ -Untereinheiten Effektoren aktivieren oder hemmen. 3. Die α -Untereinheit wirkt als GTPase; die Spaltung von GTP zu GDP wird durch RGS-Proteine („regulators of G-protein signaling“) beschleunigt. Im GDP-besetzten Zustand ist die α -Untereinheit inaktiv und verbindet sich wieder mit der $\beta\gamma$ -Untereinheit.

Die α -Untereinheit des G-Proteins hat auch die Eigenschaften einer GTPase. Nach Abtrennung eines Phosphorsäure-Restes vom GTP liegt GDP an der Guanylnucleotid-Bindungsstelle des G-Proteins vor, woraufhin sich dessen α -Untereinheit vom Effektorprotein löst und wieder mit den $\beta\gamma$ -„Pärchen“ Kontakt aufnimmt; der Ausgangszustand ist wiederhergestellt.

Spezifität der Signalübertragung. Es gibt nicht nur verschiedene Rezeptorproteine (für die jeweiligen Überträgerstoffe), sondern auch verschiedene G-Proteine und Effektorproteine. So kann die Bindung eines bestimmten Überträgerstoffes an „sein“ Rezeptorprotein über ein bestimmtes G-Protein an ein bestimmtes Effektorprotein weitervermittelt werden. Die Spezifität eines G-Proteins für einen

bestimmten Rezeptor scheint in der α -Untereinheit begründet zu sein.

Effektorproteine

Ein wichtiges Effektorprotein, dessen Funktion durch G-Proteine gesteuert wird, ist die membranständige Adenylylcyclase (Abb. 1.5). Sie katalysiert die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dieses kann im Zytosol diffundieren und hat die Funktion eines intrazellulären Botenstoffes. Unter seiner Einwirkung löst sich im Enzym *Proteinkinase A* die regulatorische Untereinheit ab, was eine „Enthemmung“ der katalytischen Untereinheit

zur Folge hat. Das Enzym überträgt Phosphatreste auf Serin- oder Threonin-Reste von bestimmten Funktionsproteinen, wodurch sich deren Aktivität verändert.

Beispielsweise wird durch Phosphorylierung die Lipase-Aktivität erhöht und die Lipolyse gefördert. Die Glykogen-Synthese hingegen wird durch Phosphorylierung gehemmt. Umgekehrt wird die Glykogen-Spaltung gefördert. Auf diese Weise vermag das „Stresshormon“ Adrenalin durch Bindung an β -Rezeptoren über Vermittlung durch cAMP den Stoffwechsel des Organismus in Richtung auf vermehrte Bereitstellung von Energieträgern umzustellen.

In den Herzmuskelzellen werden die membranständigen Ca^{2+} -Kanäle phosphoryliert. Dies erhöht die

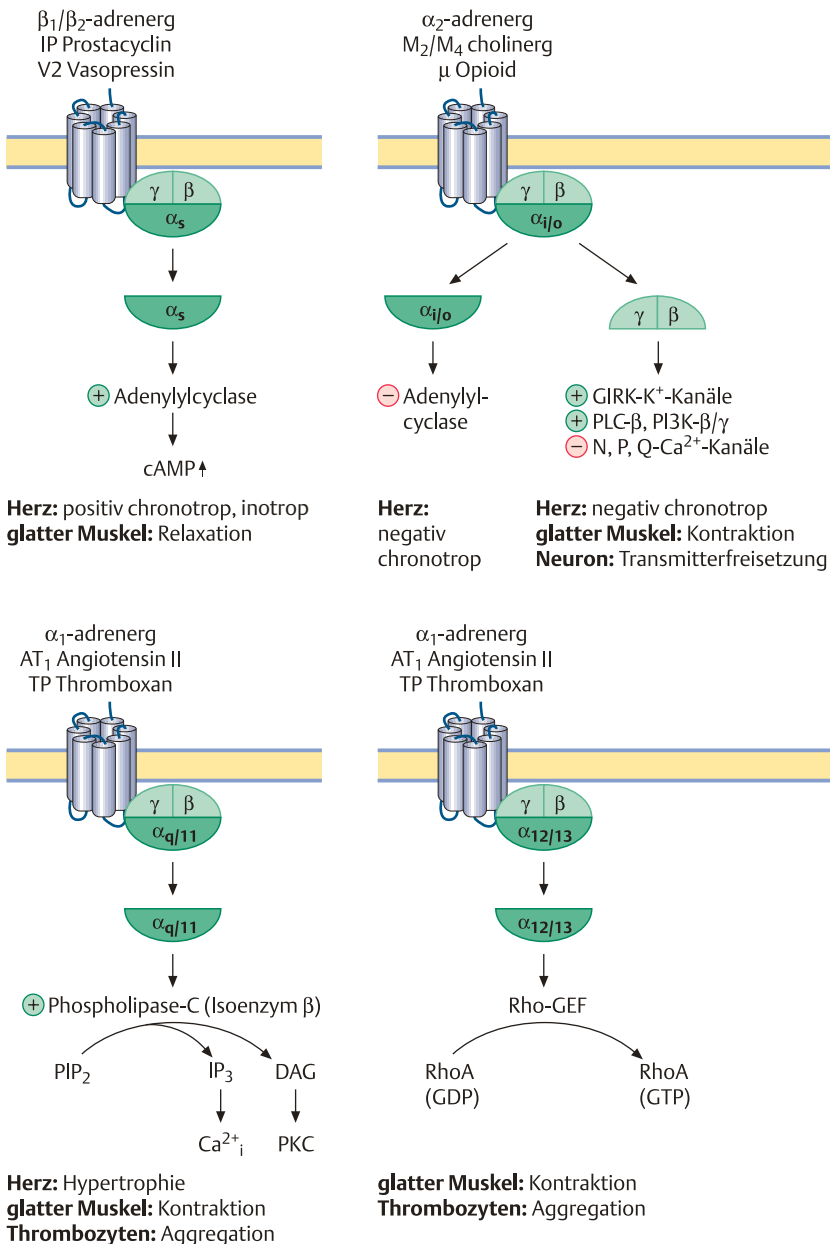


Abb. 1.5 Signaltransduktion durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.

Rezeptoren interagieren mit spezifischen G-Proteinen, die sich in vier Familien einteilen lassen ($G_s, G_{i/o}, G_{q/11}, G_{12/13}$). Jedes G-Protein leitet Signale an bestimmte intrazelluläre Proteine weiter, sodass abhängig vom jeweiligen Zelltyp unterschiedliche biologische Wirkungen ausgelöst werden können. Nicht nur α -Untereinheiten, sondern auch die $\beta\gamma$ -Untereinheiten können intrazelluläre Effektorproteine modulieren. In der Abbildung sind einige Beispiele pharmakologisch relevanter Rezeptoren, ihrer Signalwege und biologischen Effekte dargestellt. $G_{\alpha, \beta, \gamma}$ = heterotrimeres Guanylnukleotid-bindendes Protein mit entsprechenden Untereinheiten; GIRK = G-Protein-gekoppelter, einwärtsgerichteter K^+ -Kanal; PKC = Proteinkinase C; PLC = Phospholipase C; PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase; PIP_2 = Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; Rho-GEF = Guanylnukleotid-Austauschfaktor der Rho-Kinase.

Neigung der Calcium-Kanäle, sich während eines Aktionspotentials zu öffnen. Es strömen vermehrt Calcium-Ionen in die Myokardzellen ein, und deren Kontraktionskraft steigt. Dies ist einer der Gründe für die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin.

Experimentell lässt sich zeigen, dass eine Erregung von Histamin-Rezeptoren am Herzen ebenfalls über cAMP-Bildung zur Steigerung der Kontraktionskraft führen kann. Hier zeichnet sich ein biologischer Sinn dieser auf den ersten Blick sehr kompliziert anmutenden Signaltransduktion über G-Proteine ab; einerseits ist dem Organismus die Beeinflussung einer Zellfunktion über verschiedene Botenstoffe bzw. deren Rezeptoren möglich, andererseits gibt es schon auf der Ebene der Zellmembran die Zusammenschaltung der Stimuli auf eine gemeinsame Endstrecke (hier z. B. Aktivierung der Adenylylcyclase), um danach mit einem intrazellulären Signaltransduktionsweg auszukommen.

Bisher wurde nur über die Aktivierung der Adenylylcyclase durch *stimulatorisch wirkende G-Proteine* (G_s) gesprochen. Es ist jedoch auch eine Hemmung des Enzyms durch ein anderes G-Protein (G_i , inhibitorisch) möglich, das von anderen Rezeptoren aktiviert wird. Auf diese Weise wirkt Adenosin am Herzen kraftsenkend. Hier wird erkennbar, dass die Signaltransduktion über G-Proteine auch eine Verarbeitung gegensätzlich gerichteter Stimuli auf der Ebene des Effektorproteins zulässt.

Es ist einleuchtend, dass die G-Protein-vermittelte Signaltransduktion mehr Zeit in Anspruch nimmt, als beim Ligand-gesteuerten Ionenkanal benötigt wird. Der Effekt entwickelt sich im **Sekundenmaßstab**.

Die Folgen der Aktivierung der Adenylylcyclase sind reversibel, denn cAMP wird durch das intrazelluläre Enzym Phosphodiesterase inaktiviert, und die von der Proteinkinase auf Funktionsproteine übertragenen Phosphatreste werden durch Phosphatasen abgespalten.

Es sei erwähnt, dass Signaltransduktionswege auch zu Phosphodiesterasen und Phosphatasen führen und deren Aktivität ebenfalls einer Regulation unterworfen ist.

Ein anderes Effektorprotein, das über andere Rezeptoren und andere G-Proteine ($G_{q/11}$) reguliert wird, ist die membranständige **Phospholipase C** (Abb. 1.6). Substrat für dieses Enzym stellen Phosphatidylinositol-Phospholipide dar, die normale Bestandteile der Phospholipid-Matrix der Zellmembran sind. Phospholipase C kann aus Phosphatidylinositol das *Inositol(1,4,5)triphosphat* („IP₃“) freisetzen, welches als intrazellulärer Botenstoff dient. Es stimuliert das endoplasmatische Retikulum zur Abgabe von Calcium-Ionen in das Zytosol und vermag so eine Drüsensekretion anzuregen oder eine Tonuserweiterung glatter Muskulatur zu fördern. Auf diesem Wege bewirken beispielsweise die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren vom M₃-Subtyp eine Drüsensekretion und α_1 -adrenerge Rezeptoren eine Tonuserhöhung glatter Muskulatur.

Vom Phosphatidylinositol bleibt nach IP₃-Abspaltung in der Membran das Diacylglycerin zurück. Dieses aktiviert das Enzym Proteinkinase C, welches seinerseits über Phosphorylierung von Funktionsproteinen die Zellfunktion beeinflusst.

Andere Effektorproteine, die von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gesteuert werden, sind

- Ionenkanäle, besonders ein Kaliumkanal-Protein im Herzen, das nach Stimulation der muscarinischen M₂-Rezeptoren zur Öffnung angeregt wird;
- Guanylylcyclase, welche cGMP bildet, das seinerseits eine Proteinkinase aktiviert;
- Phospholipase A₂, die z. B. für die Bildung von Prostaglandinen wichtig ist.

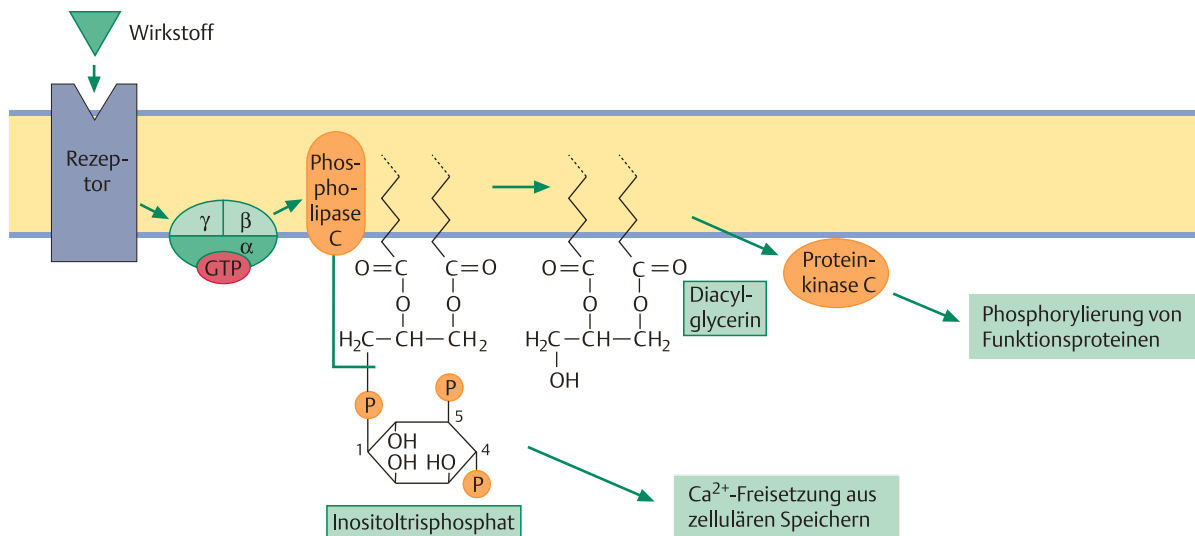
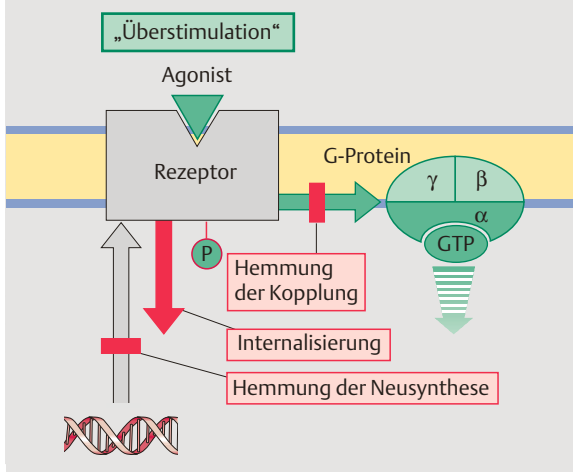


Abb. 1.6 Phospholipase C. Das G-Protein-regulierte Effektorprotein Phospholipase C spaltet das Membranlipid Phosphatidylinositol

zu den beiden Botenstoffen Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin.

Box 1.4 Zelluläre Regulation der Rezeptorfunktion

Die Ausstattung einer Zelle mit Rezeptoren und die Effektivität der Signaltransduktion können regulativen Veränderungen unterliegen. Werden bestimmte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren vermehrt stimuliert, kann eine *Phosphorylierung* des Rezeptorproteins durch Rezeptorkinasen (GRK) stattfinden, welche die *G-Protein-Koppelung* stört und diesen Signalweg bremst. An die phosphorylierten Rezeptoren bindet sich das Adaptorprotein Arrestin. β -Arrestin vermag andere Signalwege anzustoßen. Ein „klassischer Weg“ ist, dass die Rezeptoren mittels Endozytose aus der Zellmembran entnommen werden („*Rezeptor-Internalisierung*“), um später wieder in die Membran rückgeführt oder aber, um abgebaut zu werden. Auch durch *Hemmung der Rezeptor-Neusynthese* kann die Rezeptordichte reduziert werden. Die Ausstattung mit G-Proteinen ist ebenfalls variabel. Infolge dieser „Desensibilisierung“ kann unter einer Dauertherapie mit einem Agonisten dessen therapeutische Wirksamkeit abnehmen (z. B. tokolytische Wirkung von β_2 -Sympathomimetika, s. S. 130), und umgekehrt kann eine Dauertherapie mit einem Antagonisten die Empfindlichkeit des Rezeptorsystems erhöhen (z. B. Überempfindlichkeit extrapyramidaler Dopamin-Rezeptoren unter chronischer Neuroleptika-Medikation, Spätdyskinesie, s. S. 387).

**1.2.3 Rezeptoren mit Enzymaktivität**

Eine große Gruppe von membranständigen Signalproteinen sind die Rezeptoren mit Enzymaktivität (s. **Abb. 1.7**). Diese Rezeptoren erkennen ihre Liganden durch eine extrazelluläre Bindungsdomäne. Meist folgt nach der Bindung von Agonisten eine Dimerisierung der Rezeptoren, was sodann eine intrazelluläre Kinase-Aktivität „anschaltet“. Bei den Tyrosinkinase- sowie den Serin-/Threonin-Kinase-Rezeptoren ist die Kinase-Domäne ein integraler Bestandteil des Rezeptorproteins. Bei anderen Rezeptoren (Rezeptoren mit assoziierten Kinasen) führt die Agonistbindung zur Anlage und Aktivierung zytosolischer Tyrosinkinase-Proteine (vgl. **Abb. 1.1** rechts).

Zu den Rezeptoren mit Enzymaktivität gehören der **Insulin-Rezeptor** und die Rezeptoren für verschiedene Wachstumsfaktoren. Die Struktur des Insulin-Rezeptors ist

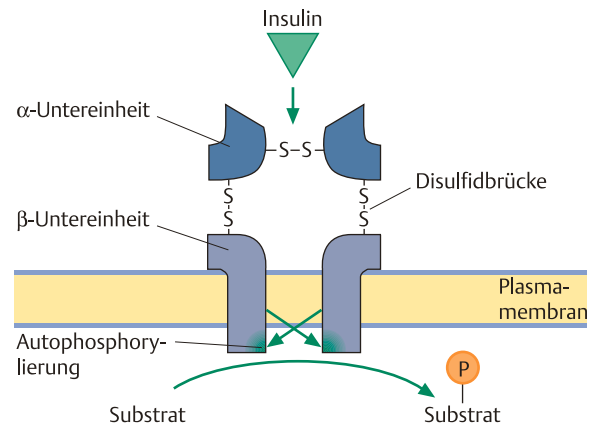


Abb. 1.7 Rezeptor mit Tyrosinkinase-Aktivität. Die Insulinbindung an die α -Untereinheit löst eine Autophosphorylierung der β -Untereinheit und in der Folge die Phosphorylierung anderer zellulärer Proteine aus.

in **Abb. 1.7** vereinfacht dargestellt. Es handelt sich um ein Glykoprotein aus je zwei α - (135 kDa) und β - (95 kDa) Untereinheiten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Die extrazellulär liegenden α -Untereinheiten enthalten die Insulin-Bindungsstelle. Deren Besetzung verändert die Konformation der in das Zellinnere ragenden Anteile der β -Untereinheiten, so dass an diesen eine Tyrosinkinase-Aktivität „angeschaltet“ wird. Das Enzym überträgt Phosphatgruppen auf die Aminosäure Tyrosin in Proteinen, was eine Änderung des Funktionszustandes der Proteine zur Folge hat. Zunächst katalysiert die Tyrosinkinase die Phosphorylierung der β -Untereinheiten („Autophosphorylierung“); dies verstärkt die Enzymaktivität. Dann werden andere zelluläre Proteine phosphoryliert. Auf diese Weise kann Insulin plasmalemmale Transportproteine (z. B. für Glucose) stimulieren, Enzymaktivitäten erhöhen und die Neusynthese von Enzymmolekülen regulieren. Besonders bei den **Wachstumsfaktoren** ist die Regulation der Umsetzung der Erbinformation in die Synthese von Proteinen wichtig. Die Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität beeinflussen mittelbar also auch die Transkription.

1.2.4 DNA-Transkription-regulierende Rezeptoren

Diese Gruppe von Rezeptoren unterscheidet sich von den bisher besprochenen Bindungsstellen durch ihre Lokalisation in der Zelle. Sie liegen nicht in der Zellmembran und sind daher nicht vom Extrazellulärraum her zugänglich, sondern befinden sich im Zytosol oder innerhalb des Zellkerns. Für die entsprechenden Liganden setzt dies voraus, dass sie hydrophober Natur sind und die Zellmembran zu durchdringen vermögen oder ein plasmalemmales Transportsystem benutzen. Die Rezeptorproteine bestehen aus 500 – 1000 Aminosäuren und verfügen über zwei spezi-

fische Bindungsstellen: eine für die Bindung des spezifischen Liganden; die andere Haftregion, die als Folge der ersten Besetzung freigelegt wird, ist zur Anlagerung an die Promotor-Region von bestimmten Genen fähig. Die Ligand-Rezeptor-Komplexe fungieren als Transkriptionsfaktoren und können so die Genexpression fördern oder hemmen – je nach dem betroffenen Gen. Die veränderte Expression wird mittels der mRNA (Transkription) auf die Protein-Synthese in den Ribosomen übertragen (Translation). Der gesamte Vorgang nimmt Zeit in Anspruch, es kann Stunden dauern, bis sich der Effekt bemerkbar macht (vergleiche mit der kurzen Latenz „nicht-genomischer“ Wirkungen von Steroidhormonen, S. 462).

Eine große Anzahl von körpereigenen Wirkstoffen und körperfremden Substanzen reagiert mit diesen Transkription-regulierenden Rezeptoren. Für die Wirkung müssen stets zwei Ligand-Rezeptor-Komplexe gebunden werden (Abb. 1.8). Für alle Glucocorticoidhormone gilt, dass beide Komplexe gleich sind: **homodimere Rezeptoren**. Bei anderen Ligandentypen wie dem Schilddrüsenhormon und dem Vitamin-D-Hormon muss der eine Komplex aus cis-Retinoinsäure und dem Retinoid-X-Rezeptor bestehen, damit der Hormon-Rezeptor-Komplex zur Wirkung kommt: **heterodimerer Rezeptor-Komplex**.

Typischerweise beeinflussen Hormon-Rezeptor-Komplexe die Expression mehrerer oder vieler Gene. Ob es ge-

lingt, durch Pharmaka einen gezielten Effekt auf die Transkription eines bestimmten Gens zu erreichen, scheint im Augenblick noch fraglich. Im Falle der Estradiol-Wirkungen ist es immerhin gelungen, spezielle Aspekte der Estradiol-Wirkung differenziert zu beeinflussen (SERM = selektive Estrogenrezeptormodulatoren).

1.2.5 Toll-like-Rezeptoren

Die Zellmembranen von Zellen des unspezifischen (angeborenen) Immunsystems enthalten **Toll-like Rezeptoren**, die Oberflächenstrukturen von Bakterien und Viren (und möglicherweise entartete Körperzellen) erkennen. Die Toll-like Rezeptoren sind vorhanden auf bzw. in Makrophagen, Leukozyten, dendritischen Zellen und anderen zum Immunsystem gehörenden Zellen. Es gibt verschiedene Untertypen (bezeichnet als TLR 1 bis TLR 13), die jeweils unterschiedliche Oberflächenstrukturen von pathogenen Keimen erkennen. Die Bindung eines dieser Substrate an einen Toll-like Rezeptor stimuliert eine Serin-Threonin-Kinase mit nachfolgender Signalkaskade und dem Ergebnis einer Aktivierung des Transkriptions-Faktor NFκB. Dieser wiederum fördert die Transkription mancher Gene, die zur Auslösung und Unterhaltung immunologischer Vorgänge notwendig sind.

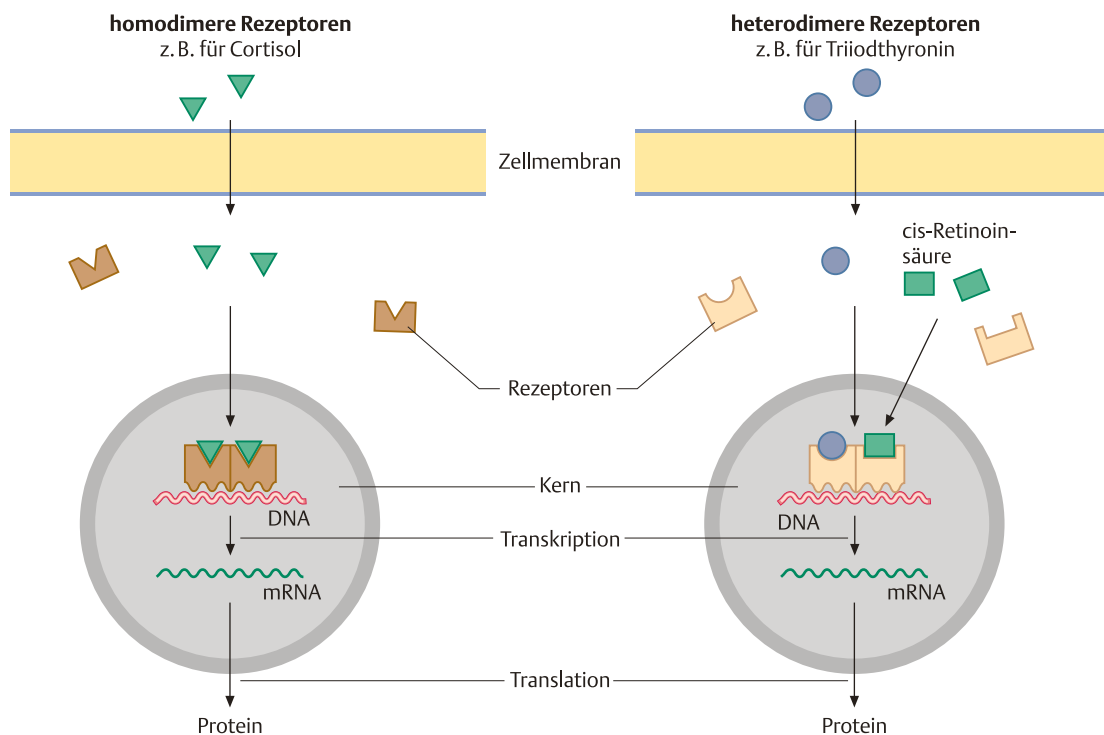


Abb. 1.8 Transkription-regulierende Rezeptoren. Die Wirkstoffe finden ihre Rezeptoren entweder im Zytosol oder im Zellkern. Die Ligand-Rezeptor-Komplexe wirken zu zweit (als Dimere) auf die Promotor-Region von Genen ein und modulieren so die Gen-Trans-

skription. Die Dimere können homolog sein (gilt für alle Steroidhormone) oder heterolog aufgebaut werden (z. B. Vitamin-D-Hormon, Triiodthyronin). Im letzteren Fall ist der Partner ein Komplex aus cis-Retinoinsäure und dem Retinoid-X-Rezeptor.

Es ist naheliegend, dass sich die pharmakologisch-klinische Forschung dieses Rezeptorsystems angenommen hat, um durch Agonisten oder Antagonisten diese lebenswichtige Einrichtung zu beeinflussen. Bisher haben diese Bemühungen noch keinen großen Erfolg erbracht. Ein Pharmakon, **Imiquimod**, ist immerhin entwickelt worden, das als Agonist an TLR 7 wirkt. Es wird gegen Papillom-Viren und Basaliome eingesetzt (s. S. 379).

1.3 Agonisten und Antagonisten

Agonisten sind Substanzen, die sich mit dem Rezeptor verbinden und eine Aktivierung des Rezeptorproteins auslösen (Affinität und intrinsische Aktivität). **Kompetitive Antagonisten** verbinden sich reversibel mit denselben Rezeptoren, lösen aber keine Aktivierung aus (Affinität, fehlende intrinsische Aktivität) und blockieren damit konzentrationsabhängig einen Teil der Rezeptoren, so dass der Agonist an Wirksamkeit verliert (z. B. Acetylcholin – Atropin, Acetylcholin – d-Tubocurarin, Adrenalin – β -Blocker, Histamin – Antihistaminika).

Neben den reinen Agonisten und den reinen Antagonisten gibt es Substanzen, die nur eine schwache intrinsische Aktivität besitzen und je nach den Bedingungen agonistische oder antagonistische Eigenschaften aufweisen. Dies sei anhand der **Abb. 1.9** erläutert.

Die Substanzen A, B und C vermögen sich jeweils mit gleicher Affinität konzentrationsabhängig an die Rezeptoren anzulagern. Die Transduktion der Rezeptorbesetzung in den Effekt geschieht jedoch mit unterschiedlicher Effektivität. Die Bindung von A löst den vollen Effekt aus; A hat die maximal mögliche intrinsische Aktivität und ist ein Agonist. Die Bindung von C ruft keinerlei Effekt hervor; C besitzt also keine intrinsische Aktivität, kann aber die Rezeptorbesetzung durch einen Agonisten A blockieren und ist daher ein Antagonist. Substanz B nimmt eine Mittelstellung

ein. Ihre Bindung an die Rezeptoren wird nur mit der Hälfte der möglichen Effektivität bzw. intrinsischen Aktivität transduziert. Der bei Besetzung aller Rezeptoren bewirkte Maximaleffekt von B ist somit nur halb so groß wie der von A. Aufgrund seiner geringeren „intrinsischen Aktivität“ kann B als **partieller Agonist** bezeichnet werden. Die Besetzung der Rezeptoren durch B verhindert die Anlagerung von A und damit die Auslösung des Effektes von A, der ja doppelt so groß wäre wie der von B. In dieser Situation wirkt B also antagonistisch gegenüber A. Anders als im Falle des Antagonisten C geht aber die Rezeptorbesetzung durch B mit einem – wenn auch nicht voll ausgeprägten – Effekt einher. Im Vergleich zu einem „richtigen“ Antagonisten wird B daher auch **partieller Antagonist** genannt.

Die Transduktion der Rezeptorbesetzung in den Effekt muss also nicht einem „Alles- (z. B. Substanz A) oder Nichts- (z. B. Substanz C) Gesetz“ gehorchen; es ist vorstellbar, dass ein Kontinuum möglicher intrinsischer Aktivitäten existiert, dessen Endpunkte durch Substanzen ohne bzw. mit maximaler intrinsischer Aktivität gebildet werden. Die Wirkung von Substanzen, deren intrinsische Aktivitäten innerhalb dieser Grenzen liegen, kann je nach den Umständen als partiell agonistisch oder als partiell antagonistisch imponieren. Beispiele für Pharmaka, die als partielle Antagonisten aufgefasst werden müssen, sind einige β -Blocker, die schwache sympathomimetische Eigenschaften besitzen (S. 136), und einige Opiate wie Buprenorphin (S. 343).

In Bezug auf die molekulare Ursache für das oben angesprochene „Kontinuum möglicher intrinsischer Aktivitäten“ ist die gängige Vorstellung, dass Agonisten sich an die Bindungsstelle des körpereigenen Botenstoffes anlagern und je nach individueller Molekülform unterschiedliche Kraft („intrinsische Aktivität“) zur Erzeugung einer aktiven Rezeptorkonformation besitzen. Aktuelle Experimentalfunde zeigen einen weiteren Mechanismus: das Agonist-Molekül vermag sich an das Rezeptorprotein in zwei unterschiedlichen Orientierungen anzulagern („dynamische Ligand-Bindung“) – einer aktivierenden und einer nicht-aktivierenden. Die statistische Wahrscheinlichkeit, mit der

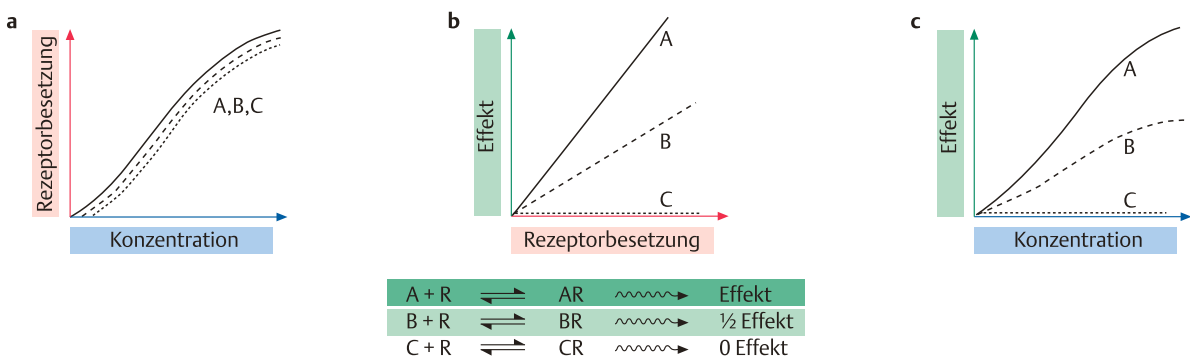


Abb. 1.9 Unterschiedliche intrinsische Aktivitäten. Rezeptorbesetzung und Effekt bei drei Substanzen mit gleicher Affinität (a), aber unterschiedlicher intrinsischer Aktivität (b): A = maximale,

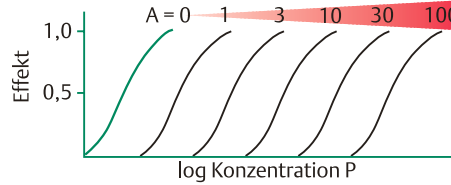
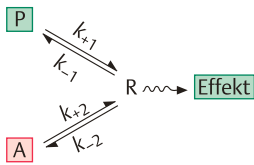
B = mittlere, C = fehlende intrinsische Aktivität. (c): Konzentrationsabhängigkeit des Effektes.

die aktivierende Orientierung vorkommt, bestimmt dann das Ausmaß der intrinsischen Aktivität.

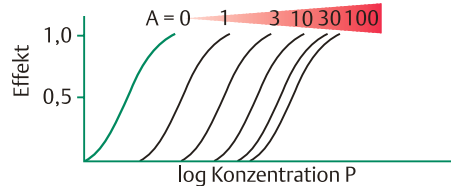
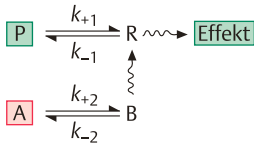
Neben dem kompetitiven Antagonismus lassen sich weitere Arten von Antagonismen klassifizieren: nicht kompeti-

tiver, funktioneller und chemischer Antagonismus. Im Folgenden sind die verschiedenen Formen und ihre Charakteristika kurz dargestellt (Abb. 1.10).

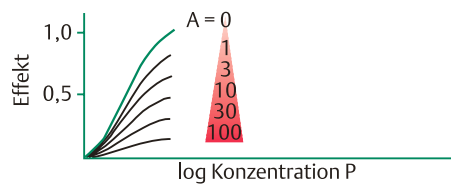
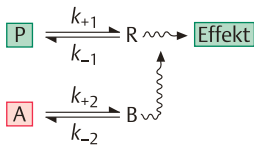
kompetitiver Antagonismus



allosterischer Antagonismus



eigentlicher nicht-kompetitiver Antagonismus



irreversible Bindung des Antagonisten

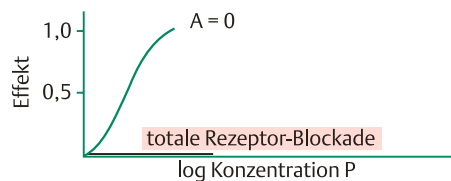
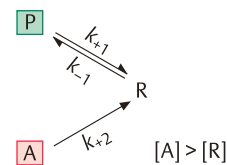


Abb. 1.10 Antagonismus-Formen.

Links: Wechselwirkung zwischen agonistischem Pharmakon (P), Rezeptor (R), Antagonist (A) und Bindungsstellen (B) außerhalb des aktiven Rezeptorzentrums. Rechts: Konzentrations-Wirkungs-Kurven des agonistischen Pharmakon in Anwesenheit schrittweise gesteigerter Konzentrationen des Antagonisten (A). Die Pfeile symbolisieren die Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeiten, die Affinität zum Rezeptor entspricht dem inversen Wert der Gleichgewichtskonstanten $1/K_D = k_{+1}/k_{-1}$. Die geschwängelten Pfeile symbolisieren die Überführung der Rezeptoren- bzw. Bindungsstellen-Besetzung in den Effekt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Gleichgewichtsprodukte PR und AB bzw. AR weggelassen.

Box 1.5 Induktion oder Selektion einer Rezeptorkonformation?

Der „klassischen“ Vorstellung (oberes Teilbild) zufolge führt ein Agonist zur Aktivierung des Rezeptorproteins, indem seine Bindung das Rezeptorprotein in eine andere Konformation überführt: *Induktion einer Konformation*. Ein Antagonist dagegen bindet sich an den Rezeptor, ohne eine Konformationsänderung auszulösen.

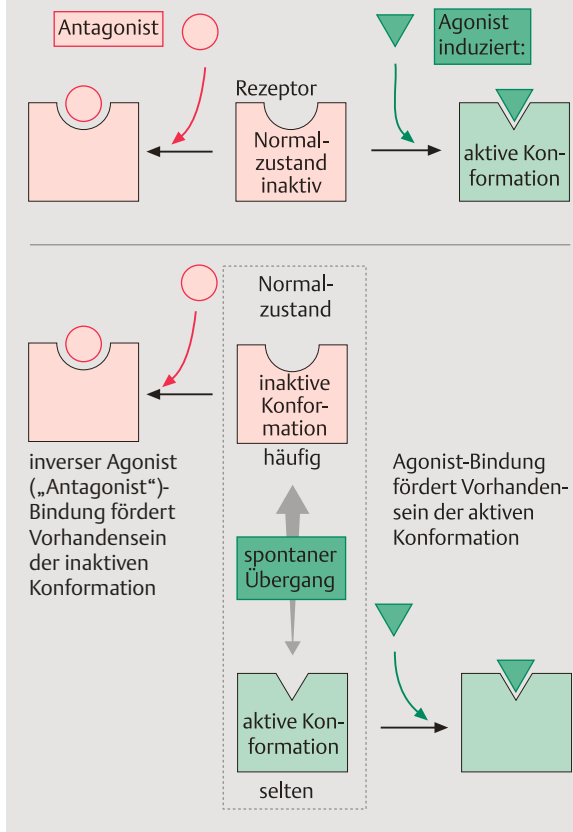
Aus dem Bereich der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gibt es Hinweise, dass der molekulare Wirkungsmechanismus von Agonisten und Antagonisten komplizierter ist. So ergaben biochemisch-pharmakologische Untersuchungen, dass „klassische Antagonisten“ wie z. B. Atropin eine – wenngleich geringe – Veränderung der Rezeptorfunktion herbeiführen können, die der von Agonisten entgegengesetzt ist. Dies zeigt, dass sich das Rezeptorsystem spontan in einem gewissen Aktivitätszustand befindet, aus dem heraus es in Richtung vollständiger Inaktivität ausgelenkt werden kann. Bei den G-Protein-gekoppel-

ten Rezeptoren kommt „komplizierend“ hinzu, dass auch das G-Protein Einfluss auf die Konformation des Rezeptorproteins nimmt.

Offenbar gehen Rezeptorproteine gelegentlich von selbst, also in Abwesenheit eines Agonisten, in die aktive Konformation über. Bezogen auf die Rezeptorgesamtheit ist dieses Ereignis selten, und deshalb erscheint die Rezeptorpopulation in ihrer Gesamtheit normalerweise inaktiv. Man kennt künstliche und natürliche Rezeptormutanten, die spontan eine hohe Aktivität aufweisen; bei diesen ist die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der aktiven Konformation überhöht.

Dem Modell der *Selektion einer Rezeptorkonformation* (unteres Teilbild) zufolge binden sich Agonisten bevorzugt an die aktive Konformation, und sog. „Antagonisten“ haben eine hohe Affinität zur inaktiven Konformation. In Gegenwart eines Agonisten oder Antagonisten wird das spontane Gleichgewicht zwischen

aktiver und inaktiver Konformation dementsprechend in Richtung aktiv bzw. inaktiv verschoben. Deshalb können also „klassische Antagonisten“ einen messbaren Effekt haben, der dem von Agonisten entgegengerichtet ist (entgegengesetzte intrinsische Aktivität); genau genommen ist somit die Bezeichnung „inverser Agonist“ zutreffender. Ein „neutraler Antagonist“ würde sich an die Rezeptoren binden, ohne in das spontane Gleichgewicht zwischen inaktiver und aktiver Konformation einzugreifen, er hätte also gleiche Affinität zu den beiden Zuständen. In praxi sind neutrale Antagonisten aber kaum bekannt.



1.3.1 Kompetitiver Antagonismus

Antagonist und Agonist konkurrieren um den gleichen Rezeptor. Der Antagonist wird reversibel an der spezifischen Bindungsstelle angelagert und kann nach dem Massenwirkungsgesetz durch den Agonisten „verdrängt“ werden. Der Ausdruck „die Verdrängung vom Rezeptor“ ist zwar anschaulich, aber nicht ganz korrekt. Die Agonist-Moleküle können nicht ohne weiteres den Antagonisten vom Bindungsort verdrängen, denn die Dissoziation des Rezeptor-Antagonist-Komplexes erfolgt unabhängig von der Gegenwart der Agonist-Moleküle. Erst nach erfolgter Dissoziation konkurriert der Agonist mit dem Antagonisten um die erneute Besetzung des jetzt freien Rezeptors.

1.3.2 Nicht kompetitiver Antagonismus

Im Gegensatz zum kompetitiven Antagonismus werden unter dem Begriff „nicht kompetitiv“ recht unterschiedliche antagonistische Wirkungsmechanismen zusammengefasst. Eine vermehrte Zufuhr des Agonisten vermag diese Form von Antagonismus nicht zu überwinden.

- Die Anlagerung eines antagonistisch wirksamen Pharmakon z.B. in der Umgebung des eigentlichen Bindungsareals des Rezeptors kann eine Veränderung der spezifischen Stereostruktur (Konformation) des Rezeptorproteins induzieren, so dass der Agonist nicht mehr optimal passt und seine Wirkung abgeschwächt wird (**allosterischer Antagonismus**).
- Der Angriffspunkt des nicht kompetitiven Antagonisten kann auch jenseits der Agonist-Rezeptor-Ebene liegen und mit der Reaktionsfolge Rezeptor → Effekt interferieren, z.B. Hemmstoffe der Protonenpumpe der Belegzelle, die mit der (Histamin-, Acetylcholin-, Gastrin-)Rezeptor-abhängigen Stimulation der Magensäuresekretion interferieren.
- Als nicht kompetitiv gelten aber auch Antagonismen, bei denen eine irreversible (kovalente) Bindung des Antagonisten an die Zielstruktur erfolgt (z.B. der α -Rezeptorblocker Phenoxybenzamin).

1.3.3 Funktioneller Antagonismus

Bedingung: Agonist und Antagonist besitzen unterschiedliche zelluläre Wirkorte, die gegensätzlichen Wirkungen werden aber an ein und demselben Organ ausgelöst. Beispiel Histamin – Noradrenalin (Gefäßweite, Blutdruck). Beachte: Formal können die Konzentrations-Wirkungs-Kurven bei funktionellem und nicht kompetitivem Antagonismus identisch sein.

1.3.4 Chemischer Antagonismus

Bedingung: Die chemische Reaktion zwischen den Beteiligten (evtl. Gift und Antidot) könnte auch unabhängig vom Organismus stattfinden. Beispiel: Heparin – Protamin (Blutgerinnung), Quecksilber – 2,3-Dimercapto-1-propan-sulfonsäure (Vergiftung).

1.4 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Struktur-Wirkungs-Beziehungen bauen auf den Rezeptorvorstellungen auf; da Rezeptoren gewisse chemische, physikochemische und physikalische Eigenschaften aufweisen, muss natürlich auch gefordert werden, dass die Wirk-

stoffe ganz bestimmte, dazu passende Strukturen besitzen. Es konnte nun tatsächlich für eine ganze Reihe von Substanzgruppen gezeigt werden, welche chemischen Struktureigenschaften vorliegen müssen, damit eine bestimmte Wirkung erzielt wird. Voraussagen über die biologische Wirkung einer chemischen Verbindung sind aber nur mit größter Zurückhaltung möglich, weil die Situation im Organismus so komplex ist.

Ein anderes Verfahren (eine Art „degeneriertes Struktur-Wirkungs-Prinzip“) wird heute recht häufig aus kommerziellen Gründen angewendet, um zu so genannten **Analogpräparaten** („me too“-Präparate) zu gelangen: Ist eine Substanz als wirksam und umsatzträchtig erkannt, so wird versucht, die nicht für die Wirkung entscheidenden Teile des Moleküls zu verändern. Beispiele für dieses Vorgehen sind Neuroleptika (irrelevante Änderung im Ringsystem und in der Seitenkette in Position 10 des Phenothiazin), Benzodiazepine, Saluretika, β -Blocker und ACE-Hemmstoffe. Neue grundlegende Erkenntnisse sind bei diesem Vorgehen kaum zu erhoffen oder nur durch Zufall zu gewinnen.

Box 1.6 Möglichkeiten und Grenzen der Arzneistoff-Entwicklung über Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Struktur-Wirkungs-Beziehungen sind umso deutlicher darzustellen, je einfacher das Testobjekt ist. An isolierten Enzymen oder isolierten Organen lassen sich für eine große Reihe von Substanzgruppen derartige Beziehungen aufstellen. Bei Anwendung von Substanzen im intakten Organismus werden derartige Struktur-Wirkungs-Beziehungen mehr oder minder stark überlagert von zusätzlichen Prozessen, z. B. Verteilung und Abbau der betreffenden Substanzen.

Für die Vorhersage der therapeutischen Eignung sind neben der erwünschten Wirkung auch die unerwünschten Effekte zu berücksichtigen. Sind letztere die Folge einer Interaktion mit anderen Wirkorten als denen für den gewünschten Effekt, so muss auch für diese Interaktion eine Struktur-Wirkungs-Analyse angestellt werden. Schließlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine neue, hinsichtlich der erwünschten und unerwünschten Interaktionen „maßgeschneiderte“ Substanz auch neue, zusätzliche Wechselwirkungsmöglichkeiten besitzt, beispielsweise auf das Immunsystem als Antigen wirkt. Kurz gesagt, die Struktur-Wirkungs-Analyse kann für die Strukturplanung neuer Arzneistoffe mit besseren therapeutischen Eigenschaften eine wichtige Hilfe sein, eine Testung am biologischen System (Versuch an isolierten Organen und an Tieren) wird sie jedoch nicht ersetzen können. Spezielle Probleme ergeben sich bei antimikrobiellen Wirkstoffen: Es kommt nicht nur darauf an, dass die entsprechenden Substanzen eine hohe Affinität zu irgendeinem Reaktionspartner im Stoffwechsel des Bakteriums haben, sondern sie müssen auch in dieses hineingelangen können. Die beiden Schritte erfordern sicherlich völlig unterschiedliche chemische Eigenschaften, so dass Untersuchungen am isolierten Reaktionspartner nichts über die therapeutische Brauchbarkeit aussagen müssen.

1.4.1 Stereospezifität der Arzneistoff-Wirkung

Voraussetzung für eine gezielte Arzneistoff-Wirkung ist die bevorzugte Anlagerung einer Substanz an einen bestimmten molekularen Reaktionspartner, z. B. einen Rezeptor. Die besondere Affinität eines Pharmakons zu „seinem“ Rezeptor bedeutet, dass eine sehr gute Passform oder Komplementarität zwischen beiden Partnern besteht. Aus diesem Grunde besitzen stereoisomere Substanzen, in denen die einzelnen Atome zwar gegenseitig gleich verknüpft, aber andersartig räumlich angeordnet sind, eine unterschiedliche Passform zu Wirkorten und damit unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften.

Eine für die Arzneimitteltherapie wichtige Form der Stereoisomerie ist die **Enantiomerie**. Sie liegt vor, wenn die räumliche Struktur zweier Substanzen – der beiden Enantiomere – so beschaffen ist, dass sie zueinander spiegelbildlich aufgebaut sind und dass sich die beiden Spiegelbilder nicht zur Deckung bringen lassen. Meist beruht die Enantiomerie darauf, dass in einem Molekül ein sog. **asymmetrisches Kohlenstoff-Atom** vorhanden ist, welches vier verschiedene Substituenten trägt. In **Abb. 1.11 a** ist ein solches Enantiomeren-Paar schematisch dargestellt.

Die Abstände eines bestimmten Atoms zu den benachbarten Atomen ist in beiden Enantiomeren identisch. Daher gleichen sich die Enantiomere in nahezu allen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Sie unterscheiden sich

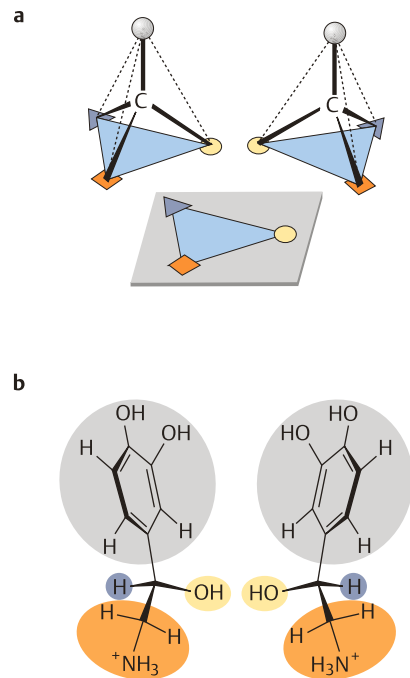


Abb. 1.11 Stereospezifität. **a** Stereoselektivität der Rezeptorbesetzung. Nur eines der beiden Enantiomere weist die notwendige Komplementarität zum Rezeptor-Areal auf. **b** Enantiomere des Noradrenalin, die linksdrehende Form ist wesentlich wirksamer.

jedoch in ihrer optischen Aktivität, denn sie drehen die Polarisationssebene von polarisiertem Licht in entgegengesetzter Richtung. Das polarisierte Licht wird von der (+ bzw. d)-Form nach rechts, von der (- bzw. l)-Form nach links gedreht. Unabhängig von der Richtung der Ablenkung polarisierten Lichtes können die beiden Enantiomere auch mithilfe von zwei Klassifikationssystemen beschrieben werden. Die Zuordnung kann im Vergleich mit der Bezugssubstanz D- bzw. L-Glycerinaldehyd in die **D- bzw. L-Reihe** erfolgen. Unter Berücksichtigung der Anordnung der Substituenten am asymmetrischen C-Atom sowie ihrer Ordnungszahlen ist eine Einteilung nach dem **R-S-System** möglich.

Bei der chemischen Synthese einer Substanz mit asymmetrischem C-Atom aus nicht chiralen Vorstufen entsteht meist ein Gemisch (Racemat), in dem die Enantiomere in einem Mengenverhältnis von 1:1 enthalten sind und das dementsprechend das polarisierte Licht nicht dreht. Die Auftrennung der Enantiomere erfordert wegen ihrer physikochemischen Gleichheit einen hohen technischen Aufwand. Daher liegen chemisch synthetisierte Pharmaka mit asymmetrischen C-Atomen in den pharmazeutischen Zubereitungen meist als **Racemat** vor (z. B. β -Blocker, Vitamin K-Antagonisten, Säureantiphlogistika usw.). In der Natur erfolgen die enzymatisch gesteuerten Synthesen stereoselektiv, so dass nur eines der beiden möglichen Enantiomere entsteht (z. B. (-),D,R-Adrenalin, (-),L,S-Hyoscyamin).

Befindet sich das asymmetrische Zentrum eines Pharmakon-Moleküls in dem Bereich, der sich an den Rezeptor anlagert, und sind an der Bindung drei Gruppen beteiligt, so besitzt nur eines der Enantiomere die optimale Komplementarität zum Rezeptor. Dies ist in **Abb. 1.11 b** illustriert. So ist z. B. im Falle des β -Blockers Propranolol die (-)-Form ca. 100fach stärker wirksam als die (+)-Form. Für den β -Rezeptor-blockierenden Effekt der pharmazeutischen Zubereitungsformen, die Racemate darstellen, ist also nur die Hälfte der zugeführten Substanzmenge verantwortlich. Neben der Bindung an β -Rezeptoren lagert sich Propranolol auch unspezifisch an andere Zellmembran-Komponenten an, was bei hohen Dosierungen z. B. zu Störungen der Herzfunktion führen kann. Für die unspezifische Bindung ist aber keine besondere Passform erforderlich, so dass hier (-)- und (+)-Form gleich wirksam sind. Die an dem gewünschten therapeutischen Effekt (β -Blockade) unbeteiligte (+)-Form ist also pharmakologisch durchaus nicht inert, sondern trägt zu den unerwünschten Wirkungen bei.

Die unterschiedliche räumliche Struktur beeinflusst auch die Komplementarität zu Arzneistoff-abbauenden En-

zymen, so dass die metabolische Umwandlung von Enantiomeren stereoselektiv auf verschiedenen Wegen erfolgen kann. So wird das (wirksamere) (-),S-Enantiomer des oralen Antikoagulans Warfarin in der Leber vorwiegend am Cumarin-Ring, das (+),R-Enantiomer an der Seitenkette umgebaut; dabei erfolgt die Ausscheidung der S-Form rascher als die der R-Form. Bemerkenswert ist auch, dass ein anderes zusätzlich gegebenes Pharmakon mit unterschiedlicher Wirksamkeit in den Abbau beider Enantiomere eingreifen vermag.

Diese Beispiele machen deutlich, dass die Enantiomere einer Substanz sowohl in ihren pharmakodynamischen wie auch in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften verschieden sein können. Die Verabreichung eines Racemates stellt also eigentlich die Gabe zweier unterschiedlicher Wirkstoffe dar und gleicht damit der Anwendung eines Kombinationspräparates. Wenn das eine Enantiomer pharmakologisch völlig unwirksam ist, so stellt seine Zufuhr puristisch betrachtet das unnötige Einbringen einer Fremdsubstanz in den Organismus dar.

Hat sich das Racemat jedoch jahrelang als Arzneimittel bewährt, ist die Einführung des wirksamen Enantiomers als „neues“ Medikament keine wirkliche Innovation.

1.5 Dosis-Wirkungs-Kurve

Vorbemerkung. Ist der pharmakologische Blick klinisch-therapeutisch ausgerichtet, interessiert besonders der Zusammenhang zwischen der zugeführten Arzneistoff-Menge (Dosis) und der Wirkung. Diesen beschreibt die *Dosis-Wirkungs-Kurve* (**Abb. 1.12**). Eine bestimmte Dosis führt, in Abhängigkeit von den pharmakokinetischen Eigenschaften einer Substanz, zu bestimmten Konzentrationen im Blut und in der Umgebung des Wirkortes. Die Bestimmung einer *Konzentrations-Wirkungs-Kurve* erlaubt wegen der Ausschaltung pharmakokinetischer Einflüsse schon einen etwas besseren Zugang zu den Vorgängen auf molekularer Ebene.

Zwischen der Konzentration und der Wirkung liegt auf molekularer Ebene die Bindung an den Wirkort. *Konzentrations-Bindungs-Kurven* sind beispielsweise unter Verwendung von radioaktiv markierten Arzneistoffen messbar. Schließlich lässt sich der Zusammenhang zwischen der Bindung und der Wirkung quantifizieren: *Bindungs-Wirkungs-Kurve*. Es sei aber betont, dass zwischen der Bindung an

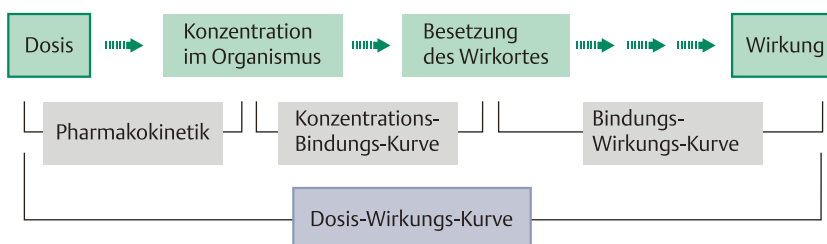


Abb. 1.12 Komponenten einer Dosis-Wirkungs-Kurve.

einen Rezeptor (z. B. in der Zellmembran einer Gefäßmuskulzelle) und der Funktionsänderung (Tonusänderung) viele intrazellulär ablaufende Reaktionen liegen, so dass der Zusammenhang zwischen Bindung und Effekt keineswegs linear sein muss.

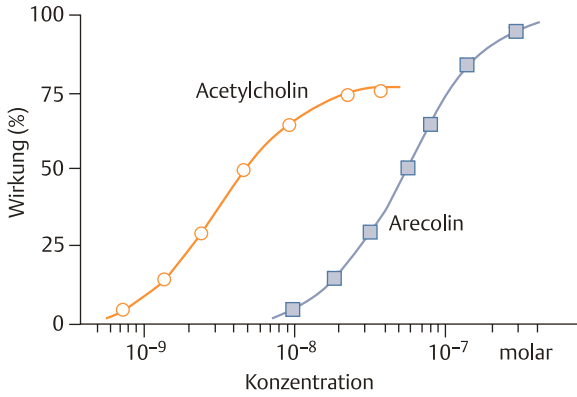


Abb. 1.13 Wirkstärke und intrinsische Aktivität. Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin und Arecolin am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Abszisse: molare Konzentration logarithmisch; Ordinate: Effekt in % der maximal möglichen Verkürzung, die Arecolin auszulösen vermag. Die intrinsische Aktivität wird durch die Größe des Maximaleffektes angezeigt. Die Wirksamkeit wird durch die Konzentration des Wirkstoffes angegeben, die für einen bestimmten Effekt nötig ist (Ableseung auf dem 50%-Niveau oder auf dem Niveau des Kurvenwendepunktes).

Wirkstärke, intrinsische Aktivität und Steilheit. Die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis bzw. Konzentration eines Pharmakons ist eine für jede Substanz charakteristische Funktion. Diese wird in der Dosis-Wirkungs-Kurve dargestellt, aus der die drei folgenden Werte entnommen werden können: Wirkstärke (Wirksamkeit, „potency“), Größe des Maximaleffektes („intrinsische Aktivität“) und Steilheit. Als Dimensionen bewähren sich häufig: Abszisse: Dosis bzw. Konzentrationen in logarithmischem Maßstab; Ordinate: Reaktion in Prozent des maximal möglichen Effektes.

Zwei charakteristische Beispiele aus der experimentellen Medizin sollen diese Abhängigkeit veranschaulichen. **Abb. 1.13** zeigt das Ergebnis eines Versuches am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Zwei Substanzen werden bezüglich ihrer *Wirkstärke* und ihrer intrinsischen Aktivität verglichen. Es ergibt sich: Eine Substanz (Acetylcholin) besitzt eine höhere Wirkstärke, d. h., sie ist in niedriger Konzentration wirksamer als die andere Verbindung (Arecolin); jene hat ihrerseits eine höhere intrinsische Aktivität, denn der maximal mögliche Effekt ist größer. Ein Beispiel für Dosis-Wirkungs-Kurven mit unterschiedlicher *Steilheit*, die am Menschen gewonnen wurden, zeigt **Abb. 1.14**.

Die Beurteilung einer Konzentrations-(Dosis-)Wirkungs-Kurve wird durch einige grundsätzliche Schwierigkeiten verkompliziert, wenn das Interesse unter dem Aspekt von Struktur-Wirkungs-Beziehungen auf die quantitative Interaktion zwischen Wirkstoff und Rezeptor gerichtet ist. Die erste Unsicherheit liegt darin begründet, dass die tatsächlich herrschende Konzentration des Pharmakon vor den Rezeptoren (d. h. in der Biophase) nicht exakt bekannt

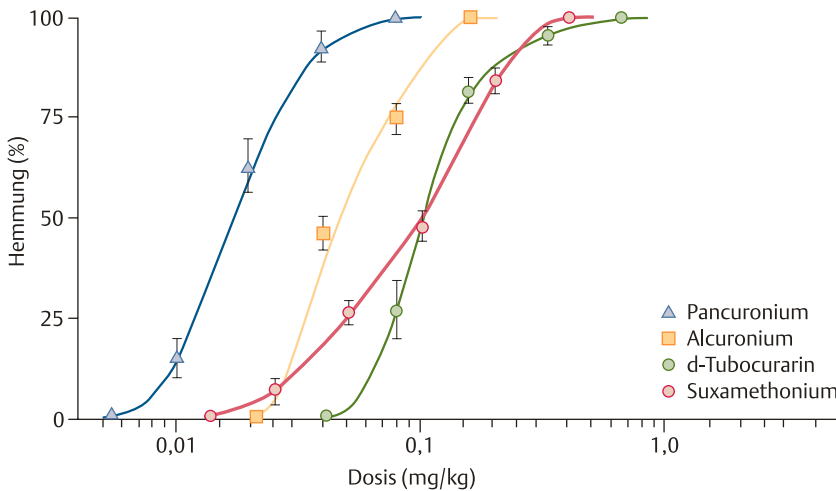


Abb. 1.14 Kurvensteilheit. Dosis-Wirkungs-Kurven einiger Muskelrelaxanzien beim Menschen. Bei Patienten in chirurgisch indizierter Narkose wurde durch regelmäßige Nervenreizung die Beugemuskulatur der Finger stimuliert und die muskuläre Kraftentwicklung gemessen. Ordinate: Hemmung der Kontraktionskraft in % des Kontrollwertes vor Gabe eines Muskelrelaxans, Abszisse: verabreichte Dosis in mg/kg. Die drei nicht depolarisierenden Phar-

maka Pancuronium, Alcuronium und d-Tubocurarin müssen unterschiedlich dosiert werden, um ein bestimmtes „Ausmaß“ an Muskelähmung zu erzielen. Das depolarisierende Muskelrelaxans Suxamethonium besitzt eine weniger steile Dosis-Wirkungs-Kurve. (Ergebnisse aus der Abteilung für Anästhesiologie der Universität Kiel.)

oder messbar ist. In Untersuchungen am intakten Organismus ist man im Allgemeinen auf Bestimmungen der Konzentration im Serum angewiesen und nimmt stillschweigend an, dass dieselbe Konzentration auch vor den Rezeptoren in der Biophase (S. 43) herrsche. Dies ist aber angesichts des komplexen Verteilungsverhaltens von Pharmaka nicht unbedingt der Fall. Selbst bei Untersuchungen an isolierten Organen, einer Standardmethode der Pharmakologie, muss die Konzentration, die im Inkubationsmedium herrscht, nicht notwendigerweise derjenigen in der Biophase gleichen.

1.5.1 Therapeutische Breite

Die therapeutische Breite ist der Abstand zwischen der Dosis für den gewünschten Effekt und der Dosis für eine toxische Wirkung. Je größer dieser „Sicherheitsabstand“, desto geringer ist die Gefährdung des Patienten.

Die Probleme, die bei der Beurteilung eines Pharmakons bezüglich der therapeutischen Breite und beim Vergleich zweier Substanzen auftreten, werden im Folgenden an einem Beispiel erörtert (Abb. 1.15). Die Kurven I und II zeigen Konzentrations-Wirkungs-Kurven zweier Substanzen (A und B), die beide dieselbe ED_{50} von 10^{-7} g/ml besitzen. Unter ED_{50} (Effektivdosis 50%) versteht man die Dosis (oder

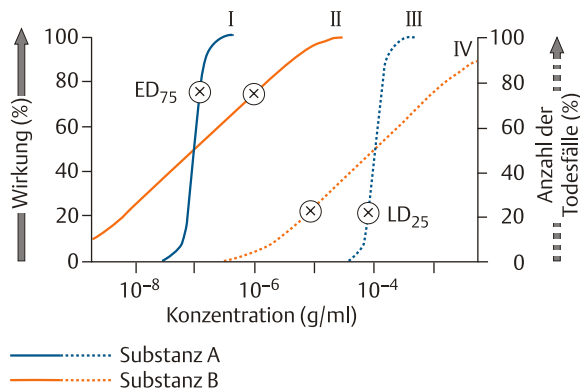


Abb. 1.15 Therapeutischer Index. Konzentrations-Wirkungs-Kurven bzw. Konzentrations-Letalitäts-Kurven (präklinische Versuche mit Mäusen). Abszisse: Konzentrationen (g/ml Serum) in logarithmischem Maßstab, Ordinaten: Wirkung bzw. Anzahl der Todesfälle in % der maximal möglichen. Mit Kreuzen sind die ED_{75} und LD_{25} markiert. Die Kurven I und III entsprechen Substanz A, die Kurven II und IV Substanz B. Der therapeutische Index ist ein Quotient zur Charakterisierung der therapeutischen Breite, d. h., des Abstands zwischen der Kurve für den gewünschten und für den toxischen Effekt. Quotienten zur Charakterisierung der therapeutischen Breite sind hier:

Substanz	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	$\frac{LD_{25}}{ED_{75}}$	$\frac{LD_{10}}{ED_{90}}$
A	1000	≈ 500	≈ 250
B	1000	≈ 10	≈ 0,25

Konzentration), die zu einer Reaktion führt, die 50% der maximalen beträgt oder bei der in 50% der Fälle der erwartete Effekt eintritt. So wertvoll diese Größe für den Vergleich von Substanzen ist, so sagt sie doch nichts über die Neigung der Kurve aus.

Obwohl die Kurven I und II dieselbe ED_{50} aufweisen, fällt die Beurteilung der Substanzen A und B unterschiedlich aus, wenn ihre Letalitätskurven mit in die Betrachtung einbezogen werden. Die Kurve III entspricht wie Kurve I der Substanz A, die LD_{50} beträgt 10^{-4} g/ml. Unter LD_{50} (dosis letalis 50%) versteht man die Dosis (Konzentration), bei der 50% der Versuchstiere sterben. Die Substanz A zeichnet sich dadurch aus, dass eine kleine Zunahme der Konzentration bereits eine außerordentliche Zunahme der Reaktion bzw. der Letalität mit sich bringt (steile Dosis-Wirkungs- bzw. Dosis-Letalitäts-Kurve). Die Substanz B verhält sich anders: Ebenso wie die Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft die Letalitätskurve (IV) sehr flach, eine Zunahme der Konzentration ruft nur eine geringe Zunahme der Wirksamkeit bzw. Letalität hervor, die LD_{50} gleicht aber der von Substanz A.

Die Bedeutung von steilen oder flachen Abhängigkeiten wird sofort klar, wenn man sich in dem Diagramm ansieht, welche Verhältnisse vorliegen, wenn eine maximale Reaktion mit Substanz A oder Substanz B ausgelöst werden soll. Eine 100%ige Wirkung benötigt von der Substanz A eine Konzentration von etwa 3×10^{-7} , die minimale letale Dosis (LD_{10}) liegt bei etwa 3×10^{-5} g/ml. Es ist also ein Sicherheitsabstand von zwei Zehnerpotenzen vorhanden. Für die Substanz B ergibt sich für die maximale Wirkung eine Konzentration von 10^{-5} g/ml, das entspricht aber schon einer LD_{20} : Will man den maximalen Effekt erzwingen, werden also 20% der Versuchstiere sterben! Ohne Gefährdung der Tiere ist mit Substanz B keine maximale Wirkung zu erzielen. Was hier aus einem Tierversuch heraus erläutert ist, gilt natürlich mit besonderem Nachdruck für die Pharmakotherapie: Nur die Substanz A wäre als Heilmittel geeignet (genügende therapeutische Breite).

Quantitative Maßzahlen für die therapeutische Breite, die aus Tierversuchen gewonnen werden, ergeben sich als Quotienten aus Punkten der Letalitäts- und der Dosis-Wirkungs-Kurve. So wird der therapeutische Index häufig definiert als

$$\text{therapeutischer Index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

Je größer der Wert, d. h., je weiter die Kurven voneinander entfernt, umso größer ist die therapeutische Breite. Dieses Maß hat aber einen großen Nachteil, denn es gibt die Verhältnisse nur richtig wieder, wenn alle Kurven parallel verlaufen. Sobald aber Unterschiede in der Steilheit vorhanden sind, ist der so definierte therapeutische Index kein Maß mehr für die therapeutische Breite, wie aus unserem obigen Beispiel mit den Substanzen A und B hervorgeht: Beide Substanzen haben denselben therapeutischen Index, was zu einem glatten Fehlschluss verleitet. Der Quotient LD_{50}/ED_{50} ist also zur Beurteilung von Substanzen mit unterschiedlich geneigten Abhängigkeitskurven ungeeignet. Beim Vergleich solcher Substanzen treffen andere Maße

die tatsächlichen Verhältnisse sehr viel besser. Die Zusammenstellung der Werte aus unserem Beispiel möge dies verdeutlichen (Tabelle in **Abb. 1.15**). Da aus experimentellen Gründen der LD_{10} und der ED_{90} eine größere Unsicherheit anhaftet als der LD_{25} und der ED_{75} , ist der Quotient LD_{25}/ED_{75} vielleicht die günstigste Möglichkeit.

Während bei Tierversuchen die therapeutische Breite auf die Letalitätskurve bezogen werden kann, wird man sich in der klinischen Therapie auf die Dosis-Toxizitätskurve (bedeutungsvolle Nebenwirkungen!) beziehen, die formal ein ebenso gutes Bezugssystem bietet wie die Letalitätskurve.

An dieser Stelle sei noch auf einen Zusammenhang hingewiesen, der sich zwar zwanglos aus der „therapeutischen Breite“ ergibt, aber doch, vor allem in der Arzneimittelreklame, immer wieder übersehen wird:

Für die klinische Anwendung interessiert nicht die absolute Wirksamkeit (Dosis in g oder mg) einer Substanz, sondern nur die therapeutische Breite.

Deshalb ist die Aussage: „Die neue Substanz X ist 2-mal so wirksam wie das bisherige Medikament Y!“ völlig uninteressant, entscheidend wäre die Feststellung: „die neue Substanz X hat eine 2fach größere therapeutische Breite als das bisherige Medikament Y!“

1.6 Biologische Streuung

Wenn beim wiederholten Messen ein und desselben Vorganges die Messwerte nicht identisch, sondern um einen Mittelpunkt herum gruppiert sind, so wird diese Erscheinung Streuung genannt. Der dazu errechnete Mittelwert ist „unscharf“, er weist eine Unsicherheit auf, als deren quantitatives Maß die Varianz, die Standardabweichung s oder der Standardfehler des Mittelwerts $s_{\bar{x}}$ angegeben werden können:

$$\frac{\sum x^2}{n-1} = s^2 = \text{Varianz}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

x = Abweichung des einzelnen Messwertes X vom Mittelwert \bar{x}

n = Anzahl der einzelnen Messwerte

$\sum x^2$ = Summe der Abweichungsquadrate

s = Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$ = Standardfehler des Mittelwertes

Dieses einfache Verfahren ist allerdings nur zulässig, wenn bestimmte Voraussetzungen gegeben sind, wie eine genügend große Anzahl von Messwerten und die Kenntnis der Normalverteilung. Eine eigene Disziplin, die Biostatistik, widmet sich der Erarbeitung von Verfahren, die auf den speziellen biologischen Fall anwendbar sind, um die Relevanz eines Ergebnisses zu prüfen.

Die Biologie und damit auch die Medizin und im speziellen Fall die experimentelle und klinische Pharmakologie stehen nun vor einer anderen Situation als die klassischen naturwissenschaftlichen Fächer. In diesen gilt,

dass die Streuung ausschließlich bedingt wird durch den Messvorgang! In der Biologie ist diese Streuung natürlich auch vorhanden, aber klein im Verhältnis zu der Streuung, die dadurch entsteht, dass die Biologie es ausschließlich mit Individuen zu tun hat. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen, und damit auch die biologische Streuung, werden immer größer, je differenzierter eine Spezies ist. Den Extremwert erreicht die Streuung beim Menschen, dessen physische und psychische Individualisierung am weitesten fortgeschritten scheint.

Die große biologische Streuung, mit der es die experimentelle und in noch stärkerem Ausmaß die klinische Pharmakologie zu tun hat, stellt eine außerordentliche experimentelle Belastung dar: Ein einzelner Versuch oder eine einzelne klinische Beobachtung hat keine beweisende Bedeutung, sondern erst statistisches Vorgehen kann zu reproduzierbaren und damit gesicherten Ergebnissen führen! Auf der anderen Seite soll hier nicht eintönig statistischer Methodik das Wort geredet werden. Die Einzelbeobachtung ist wichtig, zur Sicherung bedarf es aber immer einer Mehrzahl von Versuchen bzw. Beobachtungen unter identischen Bedingungen (kontrollierte klinische Untersuchung von Arzneimitteln, S. 93).

Ein besonders schwieriges Problem ergibt sich immer dann in der Pharmakologie und vor allem in der Therapie, wenn nur ein marginaler Effekt zu beobachten ist. Dann müssen im letzteren Fall Untersuchungen an einer sehr großen Anzahl von Patienten vorgenommen werden, um zu statistisch gesicherten Aussagen zu kommen (im Amerikanischen als „Megatrials“ apostrophiert). Derartige Arzneimittelprüfungen sind nicht mehr an einer einzelnen Klinik, sondern nur noch im Verbund vieler Krankenhäuser durchzuführen. Häufig muss die Beobachtung dann über längere Zeiträume ausgedehnt werden. Daraus ergeben sich große organisatorische Probleme, die, wenn sie nicht optimal gelöst werden können, erheblich zur Streuung der Ergebnisse und damit zur Unsicherheit beitragen (**Box 1.7**).

Box 1.7 Klinische Prüfung: Ein Gedankenexperiment

Ein typisches Beispiel für die Untersuchung eines marginalen Effektes sei hier konstruiert: Es soll geprüft werden, ob das Pharmakon X die Re-Infarkt-Häufigkeit vermindert. Dazu werden 10 000 ausgesuchte Infarkt-Patienten für 3 Jahre in die Beobachtung einbezogen. Die Hälfte von ihnen, also 5000, erhalten das Verum X als Tablette, die andere Hälfte ein Placebo, das gleichartig aussieht. Nach 3-jähriger Beobachtungszeit ergibt sich Folgendes:

1. Von den jeweils 5000 Patienten pro Gruppe sind annähernd 1000 Patienten ausgefallen (Tod aus unabhängigen Gründen, verzogen, mangelnde Zuverlässigkeit, starke Nebenwirkungen);
2. in der Placebo-(Kontroll-)Gruppe haben in 3 Jahren 10% einen Re-Infarkt erlitten, das sind 400 Patienten;
3. in der Verum-Gruppe ist das Ergebnis statistisch signifikant um 15% besser, d. h. es sind nur 340 Re-Infarkte vorgekommen.

Als Ergebnis ergibt sich also: 60 Patienten von den anfänglichen 5000 Infarkt-Kranken können vor einem Re-Infarkt bewahrt werden, wenn 5000, später 4000 Patienten das Verum X einnehmen. Das heißt aber auch, dass 3940 Patienten das Verum X unnötig schlucken und entsprechende Nebenwirkungen entwickeln können, denn entweder hätten sie sowie so keinen Re-Infarkt bekommen, oder sie erleiden doch einen zweiten Infarkt. Die „**number needed to treat**“ (**NNT**) gibt an, wie viele Patienten (im statistischen Mittel) behandelt werden müssen, damit bei einem Patienten der therapeutische Erfolg eintritt. Im vorliegenden Fall wäre, bezogen auf die Ausgangszahl der Patienten, $NNT = 5000/60 = \text{ca. } 83$.

Insbesondere kleine Effekte, die sich nur in großen klinischen Prüfungen **statistisch signifikant** nachweisen lassen, sollten hinsichtlich ihrer **klinischen Relevanz** sehr kritisch geprüft werden. Diese Begriffe sind keineswegs kongruent! Was bedeutet z. B. eine durchschnittlich zweiwöchige (statistisch signifikante!) Lebensverlängerung bei einer medianen Überlebenszeit von 6 Monaten, wenn die Nebenwirkungen der „erfolgreichen“ Therapie das ganze (Rest-)Leben zur Hölle machen?

2.1	Vorbemerkung	43
2.2	Applikation und Resorption	45
2.3	Verteilung	47
2.4	Elimination	54
2.5	Pharmakokinetische Modellvorstellungen	59
2.6	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	64
2.7	Eliminationshalbwertszeit und Abklinggeschwindigkeit der Wirkung	65

2.1 Vorbemerkung

Wird ein Pharmakon zugeführt, ergibt sich ein bestimmter zeitlicher Verlauf, mit dem sein Effekt eintritt und später wieder abklingt. Der Verlauf der Wirkung kann bedingt sein durch eine entsprechende Änderung der Pharmakon-Konzentration im Körper, muss es aber nicht. Drei kinetische Vorgänge können den zeitlichen Ablauf der Pharmakon-Wirkung prägen: Pharmakokinetik, Rezeptorkinetik und Transformationskinetik (**Abb. 2.1**). Die Vorgänge, die nach Gabe eines Medikamentes ablaufen und die zeitlichen Änderungen seiner Konzentration in der Biophase bestimmen, werden unter dem Begriff der **Pharmakokinetik** zusammengefasst. Als **Biophase** wird der Raum bezeichnet, von dem aus Pharmaka direkt mit ihren Bindungsstellen reagieren können. Die Biophase kann Teil des extrazellulären Raumes sein, z. B. für Suxamethonium der synaptische Spalt der motorischen Endplatte, oder im Zytosol eines Mikroorganismus liegen, z. B. für Trimethoprim als einem Hemmstoff der bakteriellen Dihydrofolsäure-Reduktase.

Die Interaktion von Pharmaka aus der Biophase heraus mit den Bindungsstellen unterliegt verschiedenen Gesetzmäßigkeiten (**Rezeptorkinetik**), je nachdem, um welche Art von Bindungsstellen es sich handelt: hochspezifische Bindungsstellen (Rezeptoren) oder z. B. Orte unspezifischer Adsorption. Wenn die Wechselwirkung zwischen Pharmakon und Bindungsstellen langsamer abläuft als der Aufbau der Wirkkonzentration in der Biophase, wird erstgenannte

Interaktion zum geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt. Dies wird besonders dann der Fall sein, wenn die Konzentration in der Biophase sehr schnell ansteigt (z. B. nach intravenöser Bolus-Injektion). Im Übrigen besteht kein Zusammenhang zwischen einer Affinität zum Rezeptor und der Geschwindigkeit eines Bindungs-Prozesses. Die Affinität ist umgekehrt proportional zur Dissoziationskonstanten (K_D), die wiederum dem Quotienten (k_{-1}/k_{+1}) aus der Dissoziationsgeschwindigkeitskonstanten k_{-1} und der Assoziationsgeschwindigkeitskonstanten k_{+1} entspricht:

$$\frac{1}{\text{Affinität}} = K_D = \frac{k_{-1}}{k_{+1}}$$

Also können gleiche Affinitäten resultieren, wenn beide Geschwindigkeitskonstanten sehr hoch oder beide sehr niedrig sind. Beispiele für zwei Substanzen mit vergleichbarer Affinität beim Menschen, aber sehr unterschiedlichen Geschwindigkeitskonstanten sind Digitoxin, das sehr langsam assoziiert und dissoziiert, und Atropin, das eine recht hohe Wechselzahl am Rezeptor aufweist.

Im Anschluss an die Bindung der Pharmaka an die spezifischen oder unspezifischen Bindungsorte erfolgt die Umsetzung in den biologischen Effekt: **Transformationskinetik**. Die Transformation (= Transduktion) kann zeitlich schnell und scheinbar unmittelbar erfolgen, so z. B. der Anstieg der Ionenpermeabilität der Endplattenmembran nach Bindung von Acetylcholin an die nicotinischen Acetylcholin-Rezeptoren; sie benötigt aber häufig eine Reihe von Schritten

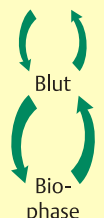


Wirkstoff 	Pharmakokinetik – Dosis – Applikationsart – galenische Verfügbarkeit – Invasion in das venöse System – präsystemische Elimination (Leber, Lunge) – Austritt aus dem Kapillarbett in das Gewebe – Verteilung, Elimination (Metabolismus, Exkretion) – Konzentration in der Biophase
Bindungsstellen (Rezeptoren) 	Rezeptorkinetik Biophase: Assoziation an den und Dissoziation vom Wirkort
Transduktion in den Effekt 	Transduktionskinetik Transduktion der Pharmakon-Bindung in den pharmakologischen oder toxischen Effekt

Abb. 2.1 Zeitverlauf der Arzneistoff-Wirkung. Für Zeitgang und Ausprägung der Wirkung eines Arzneimittels sind nach seiner Gabe zahlreiche Faktoren und Prozesse bestimmend. Je nach Art der Substanz und des biologischen Effektes kann der geschwindigkeitsbegrenzende Schritt die Pharmakokinetik (die Bereitstellung des Pharmakon in der Biophase), die Rezeptorkinetik oder auch die Kinetik der Transformation (Transduktion) der Pharmakon-Bindung in den Effekt sein.

oder kann auch ein recht langsamer Prozess sein. Ein Beispiel für Letzteres ist die Wirkung von Steroidhormonen auf die Eiweiß-Synthese. In diesen Fällen läuft die Transformation langsamer ab als die beiden vorgeschalteten kinetischen Prozesse und wird für den Zeitverlauf des Effek-

tes bestimmend. Eine Zusammenstellung der Prozesse und Faktoren, die den Zeitverlauf der Arzneistoff-Wirkung beeinflussen, gibt **Abb. 2.1**.

Die **Pharmakokinetik** ist also der Zweig der Pharmakologie, der sich mit den zeitlichen Änderungen der Pharmakon-Konzentrationen in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus befasst. Da die Stärke der Wirkung im Allgemeinen von der Wirkstoff-Konzentration abhängt, ist das Wissen um die Konzentration eines Pharmakons am Wirkort von großer Bedeutung. Vielfach ist es eine Frage der Pharmakon-Konzentration, ob der gewünschte Effekt zustande kommt oder ob gar toxische Erscheinungen auftreten. Die Konzentration in der Biophase ist allerdings meist nicht erfassbar; sie ist aber häufig der Konzentration im Blutplasma äquivalent, und so wird meist „der Blutspiegel“ eines Pharmakons gemessen. Seinen zeitlichen Veränderungen liegen die Vorgänge Resorption (engl. absorption), Verteilung (Distribution) sowie Metabolismus und Elimination zugrunde. Diese Grunddeterminanten der Pharmakokinetik werden anhand ihrer Initialen auch als ADME zusammengefasst.

Die Grundlage jeder zellulären Barriere stellt die Phospholipid-Matrix des Plasmalemm dar. In der Phospholipid-Doppelschicht sind die Phospholipid-Moleküle (**Abb. 2.2**) so angeordnet, dass ihre apolaren Fettsäure-Reste in das Innere der Membran weisen. Die Fähigkeit eines polaren Stoffes, in das hydrophobe Innere einzudringen, ist außerordentlich gering. Wirkstoffe treffen im Körper immer wieder auf Zellbarrieren, sei es die Darmschleimhaut, das Kapillarendothel oder die Nieren-Tubuluszelle. Für das pharmakokinetische Verhalten des Stoffes ist es wichtig, ob er derartige Barrieren zu überwinden vermag.

Diese Barrierefunktion der Phospholipid-Doppelmembran gegenüber geladenen Teilchen bildet die Grundlage dafür, dass im Zellinneren andere Ionenkonzentrationen

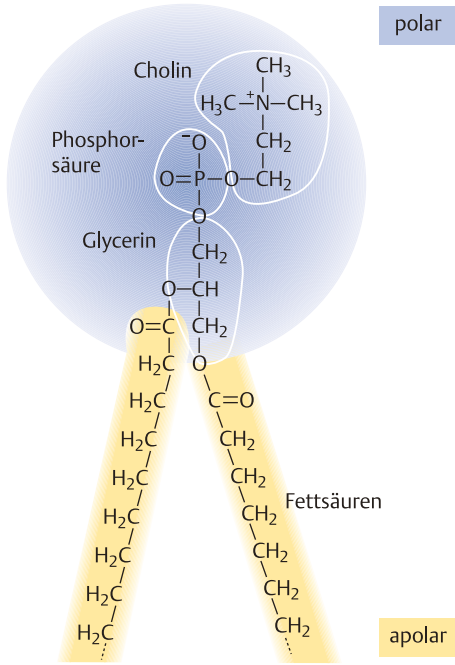


Abb. 2.2 Phospholipid-Molekül. Phospholipide, im Beispiel Phosphatidylcholin (Lecithin), bestehen aus einer polaren Kopfgruppe und apolaren Fettsäureketten.

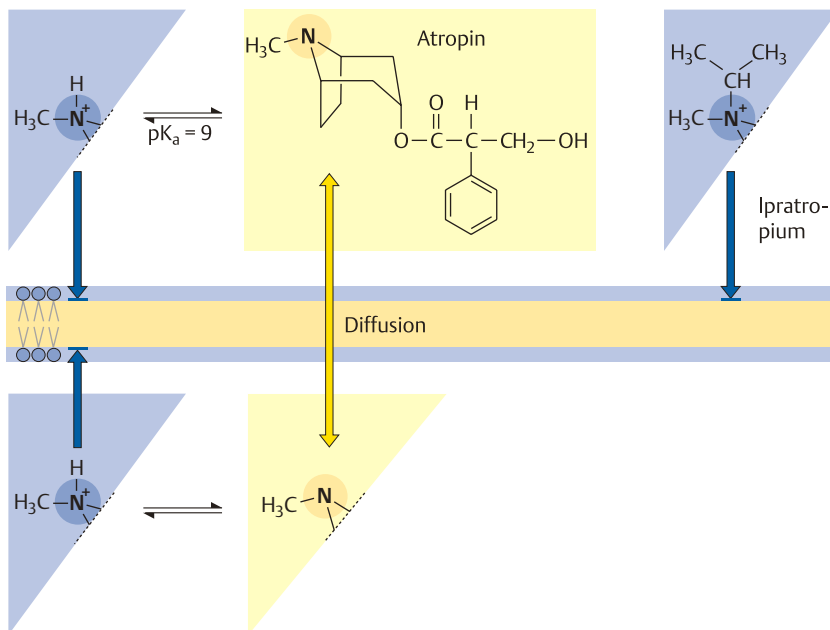


Abb. 2.3 Phospholipid-Barriere. Die Phospholipid-Doppelmembran besitzt eine Barrierefunktion gegenüber polaren Substanzen. Bei Atropin besteht ein Dissoziationsgleichgewicht zwischen geladener Form und ungeladener Form; die unpolare Form kann durch die Membran diffundieren, im wässrigen Zytosol stellt sich wieder das Dissoziationsgleichgewicht ein. Das Atropin-Derivat Ipratropium enthält einen ständig positiv geladenen Stickstoff, es ist deshalb nur schlecht membrangängig. Vorteil: Ipratropium überwindet die Blut-Hirn-Schranke nicht; Nachteil: bei oraler Zufuhr wird aus dem Darm nur ein Bruchteil der zugeführten Menge in den Körper aufgenommen.

aufrechterhalten werden können als im Extrazellulärraum. Analog können Arzneistoffe, die eine ständige Ladung tragen, Zellmembranen nur schlecht passieren (Abb. 2.3). Für „physiologische“ polare Teilchen stehen Transportproteine in der Zellmembran bereit, so beispielsweise für Glukose entsprechende „Carrier“ im Plasmalemm der Darmepithelzellen und des Endothels der Hirngefäße. Bestimmte polare Pharmaka können Transporteinrichtungen nutzen und sind dementsprechend trotz ihrer Polarität gut membrangängig, beispielsweise das Anti-Parkinson-Mittel L-Dopa, welches Aminosäure-Transportproteine benutzt.

2.2 Applikation und Resorption

Ein Pharmakon kann nur dann wirken, wenn es an den eigentlichen Wirkort gelangt, der ja in den allerseltensten Fällen an der Körperoberfläche gelegen und damit direkt zugänglich ist. Das Pharmakon muss daher in den Körper eindringen, es muss resorbiert werden.

Resorption (im angloamerikanischen Sprachgebrauch „absorption“) kann definiert werden als Aufnahme eines Arzneistoffes vom Applikationsort in die Blutbahn. Resorption spielt immer dann eine Rolle, wenn das Pharmakon nicht direkt in die Blutbahn injiziert wird. Sie beruht auf den physikalischen Prozessen der Diffusion und der Verteilung, häufig auch auf dem Transport mittels eines Transportproteins.

Die **Resorptionsgeschwindigkeit** entspricht der Aufnahme von Substanzmenge pro Zeiteinheit. Sie hängt vom Applikationsort, der Zubereitungsform des Mittels, den physikochemischen Eigenschaften des Pharmakon und gegebenenfalls der Mitwirkung von Transportproteinen ab. Die Resorption des einzelnen Wirkstoff-Moleküls gilt dann als abgeschlossen, wenn es die Blutbahn erreicht hat. Auch bei lokaler Applikation muss der Wirkstoff vom Ort der Auftragung auf Haut oder Schleimhaut zum tiefergelegenen Wirkort gelangen. Hier bezeichnet der Begriff Resorption das Vordringen zum Wirkort. Beispiele sind die Lokalanästhetika, die Schleimhaut-abschwellenden Sympathomimetika und die durch Inhalation applizierten Bronchospasmolytika. In diesen Fällen müssen die Pharmaka von der Oberfläche bis zu den sensiblen Rezeptoren, zu der Gefäßmuskulatur oder zu den glatten Bronchialmuskeln gelangen.

Folgende Faktoren begünstigen die Resorption: geringe Molekülgröße, mangelnde Polarität, gute Fettlöslichkeit, starke Durchblutung und gute Permeabilitätsverhältnisse an der Applikationsstelle, eventuell mit Nutzung eines Aufnahme-Transportproteins.

Der Begriff **Resorptionsquote** wird meist in Bezug auf die Aufnahme aus dem Darm verwendet.

$$\text{Resorptionsquote [\%]} = \frac{\text{resorbierte Substanzmenge}}{\text{zur Resorption verfügbare Substanzmenge}} \times 100$$

2.2.1 Applikationsarten

Lokale Applikation

Die lokale Therapie ist dadurch gekennzeichnet, dass die Pharmakon-Konzentration nur im Bereich des Applikationsortes ausreichend hoch ist, um eine Wirkung auszuüben. Die Möglichkeit einer lokalen Therapie beschränkt sich nicht nur auf die äußere Haut, sondern lässt sich wesentlich erweitern. Die Inhalation eines Bronchospasmolytikums, die orale Gabe von Kohle zur Adsorption von Giften im Darm, die lokale Applikation eines Chemotherapeutikums bei infektiöser Vaginitis oder die Injektion eines Glucocorticoids in ein Gelenk sind Beispiele für eine lokale Therapie. Die aufgenommene Menge gelangt vom Wirkort zwar auch in die Blutbahn, aber sie ist meist zu gering, als dass sich im Gesamtorganismus eine wirksame Konzentration ergeben könnte. Die Systemwirkungen sind daher bei der lokalen Therapie im Allgemeinen zu vernachlässigen. Damit zeichnet sich diese Applikationsart durch eine große therapeutische Breite bezüglich systemischer Wirkungen aus, sie hat jedoch auch Nachteile (z. B. leichte Allergisierung bei Aufbringen von Substanzen direkt auf Haut und Schleimhäute).

Box 2.1 Sonderfälle

Sonderfall 1: Augentropfen

Auf die äußere Oberfläche des Auges muss eine sehr hohe Konzentration des Wirkstoffes aufgebracht werden, damit das große Diffusionshindernis Kornea bzw. Konjunktiva plus Sklera überwunden wird und am Erfolgsorgan, z. B. Musculus ciliaris oder Epithel des Corpus ciliare, trotz der ständigen Drainage des Kammerwassers die erforderliche Konzentration aufgebaut wird. Weiterhin sorgt die Tränensekretion für eine schnelle Verdünnung auf der Oberfläche und der Tränen-Nasen-Gang für den Abtransport des Wirkstoffes in die Nasenhaupthöhle. Als Beispiel seien genannt das Parasympathomimetikum Pilocarpin 2%ige Lösung (ein Tropfen enthält 1 mg) oder der β -Blocker Timolol 0,5%ige Lösung (ein Tropfen enthält 0,25 mg). Bei systemischer Gabe dieser Dosen (und Verteilung auf ca. 70 kg Körpergewicht) ist mit einer allgemeinen Wirkung zu rechnen, und in der Tat sind kardiodepressive und pulmonale Nebenwirkungen nach der Gabe von Timolol-Augentropfen beschrieben worden, als Extremfall sogar tödliche Asthmaanfälle.

Sonderfall 2: Lokale gastrointestinale/bronchiale Therapie

Zahlreiche Arzneimittel üben ihre Wirkung nur lokal im Darm oder in den Atemwegen aus, ohne dass größere Substanzmengen vom Körper aufgenommen werden, z. B. Budesonid. Letzteres ist ein Glucocorticoid (s. S. 467), das nur langsam durch Schleimhäute aufgenommen und noch in der Leber beim ersten Durchgang („first pass effect“, s. Box 2.2) verstoffwechselt wird. Bei entzündlichen Darmerkrankungen wird die hohe lokale Konzentration bei geringer systemischer Wirkung ausgenutzt und die gefährdeten Komplikationen wie das Cushing-Syndrom werden vermieden. Ähnliches gilt für Budesonid und andere lokal wirksame Glucocorticoide sowie β_2 -Mimetika in der inhalativen Behandlung obstruktiver Lungenerkrankungen.

Systemische Applikation

Bei diesem Vorgehen soll die Substanz in die Blutbahn gelangen, um so ihren Wirkort erreichen zu können. Die Substanz kann über den Darm (enteral) oder über andere Applikationsorte zugeführt werden. Unter parenteraler Zufuhr wird meist die Darreichung mittels Injektion verstanden. Der Darm wird auch umgangen bei Zufuhr mittels Inhalation, schneller Resorption in der Mundhöhle („bukale“ Applikation) sowie bei Zufuhr über die Nasenschleimhaut (nasale Applikation) oder über die Haut (transkutane Applikation).

Orale Applikation. Die häufigste Applikationsform ist die orale Zufuhr eines Medikaments. Die gastrointestinale Resorption (**Abb. 2.4**) ist prinzipiell abhängig von:

- den *physikochemischen Eigenschaften* des Pharmakon-Moleküls wie Größe, Löslichkeit, bei Säuren und Basen Grad der Dissoziation, „Passform“ für einen physiologischen Transportmechanismus usw.;
- der Form der Arzneimittelzubereitung (Lösung, Pulver, Tablette, Dragee) und deren Eigenschaften wie Korngröße der Präparation, Zerfallgeschwindigkeit der Zubereitung, Zustand der Tabletten- bzw. Dragee-Grundmasse usw. Aus diesen galenischen Parametern ergibt sich das Ausmaß der *galenischen Verfügbarkeit* (S. 64): Nur wenn das Pharmakon vollständig und rechtzeitig der resorbierenden Schleimhaut zur Verfügung gestellt wird, entsprechen sich deklarierte Dosis des Arzneimittels und die zur Resorption angebotene Menge;

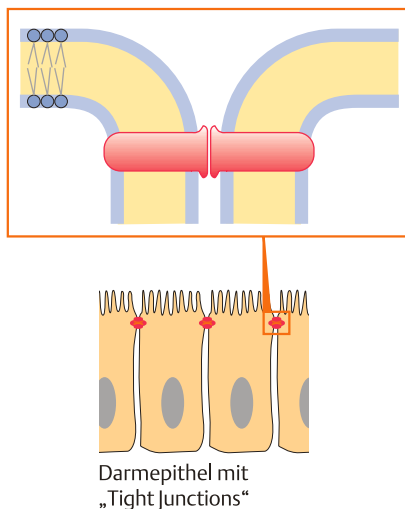


Abb. 2.4 „Tight junction“. Die Darmepithelzellen sind untereinander mittels einer oder mehrerer gürtelförmiger Zonulae occludentes („Tight Junctions“) verbunden. Der Aufbau einer Verbindung ist oben in Vergrößerung gezeigt: Besondere Proteine (z. B. Occludin) überbrücken den Spalt zwischen den beiden Plasmalemm-Außenseiten. Ein Epithel ist umso „dichter“, je mehr Tight Junctions die Zellen miteinander verbinden und den interzellulären Durchtritt von Substanzen verhindern.

- dem *Funktionszustand des Gastrointestinaltraktes*: Füllungsstatus des Magens, pH-Wert im Magen und Dünndarm, Durchblutung des Gastrointestinaltraktes (Stauung im Pfortalkreislauf), Transportgeschwindigkeit des Speisebreis, welche die Kontaktzeit des Pharmakon mit der resorbierenden Schleimhaut bestimmt.

Box 2.2 Präsystemische Elimination

Nach oraler Einnahme muss ein Pharmakon im Regelfall von der gastrointestinalen Schleimhaut resorbiert werden. Schon in den Darmepithelzellen kann ein Abbau von Arzneistoffen stattfinden. Die Drainage des Blutes aus diesem Gebiet erfolgt über die Pfortader, deren zweites Kapillargebiet in der Leber eine erhebliche Vergrößerung des Gefäßquerschnittes mit sich bringt: das Blut umfließt die Leberzellen also sehr langsam, so dass ein intensiver Stoffaustausch möglich wird. Ein mehr oder minder großer Anteil des resorbierten Arzneimittels kann somit abgefangen werden (Verlust bei der 1. Leberpassage, ein sog. „first pass effect“). Anschließend fließt das Blut über das rechte Herz in die Lunge, wo aufgrund der Kapillarisation ein intensiver Kontakt mit den Zellen des Lungengewebes auftritt. Hier kann wiederum ein Teil der enteral resorbierten Arzneimittelmengen hängen bleiben, zumal die Lunge eine hohe Bindungskapazität für amphiphile und lipophile Substanzen besitzt. Erst wenn die Lunge passiert ist, gelangt der Rest der Pharmakon-Moleküle über das linke Herz in den großen Kreislauf und kann sich verteilen. Der Vorgang, dass ein Anteil einer enteral resorbierten Pharmakon-Menge vor Erreichen des großen Kreislaufs abgebaut wird, wird konsequenterweise als **präsystemische Elimination** bezeichnet.

Bei der intravenösen Injektion wird zwar das Pharmakon direkt in das Blut gebracht, aber dieses muss vor Erreichen des großen Kreislaufs ebenfalls die Lunge passieren. Je nach den physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffes wird dabei wiederum ein mehr oder minder großer Anteil abgefangen und ggf. abgebaut, so dass nach intravenöser (und subkutaner oder intramuskulärer) Injektion, aber auch nach bukkaler oder rektaler Resorption, ebenfalls eine präsystemische Elimination möglich ist. Bei schnellem Anfluten eines Arzneimittels, wie nach intravenöser Bolusinjektion, kann die Lunge als Puffer wirken und die nachfolgenden Organe, so die Herzmuskulatur, die nur über den Koronarkreislauf direkt erreicht wird, vor zu hohen Konzentrationsspitzen schützen. Verlässt ein Wirkstoff das Lungengewebe und gelangt wieder in die Blutbahn, liegt ein „Depot-Effekt“ vor, jedoch keine präsystemische Elimination.

Nach der Aufnahme aus dem Darm (*enterale Applikation*) passiert das Pharmakon die Leber (Pfortaderkreislauf), in der es eventuell bereits verändert oder abgefangen werden kann (sog. „first pass effect“, s. **Box 2.2**). Nur bei Aufnahme des Arzneimittels durch die Mund- und Ösophagusschleimhaut (*bukale oder sublinguale Applikation*) sowie bei *rektaler Zufuhr* wird es nicht durch den Pfortaderkreislauf abtransportiert.

In der Praxis zeigt sich, dass nach rektaler Anwendung die Konzentration im Blut für den Einzelfall nicht vorhersehbar ist und meist weit niedriger liegt als an genom-

men wird. Andererseits ist die rektale Applikation wertvoll bei Erbrechen (z. B. Dimenhydrinat-Zäpfchen) oder Krampfanfällen (Diazepam-Rektiole).

Falls eine Substanz in der Leber schnell abgebaut wird, kann ein erheblicher quantitativer Unterschied zwischen der Wirkung nach sublingualer bzw. rektaler und enteraler Applikation bestehen. Auch ein teilweiser Abbau durch Bakterien kann die enterale Resorption beeinträchtigen, hierfür sind Digoxin und Methotrexat Beispiele.

Parenterale Applikation.

- **Injektion:** Sie vermeidet die Nachteile der oralen Einnahme, erfordert dafür aber eine sterile Injektionstechnik. Die schnellste Verteilung eines Pharmakons erreicht man mit der intravasalen Injektion (intravenös, intraarteriell). Aufgrund der guten Durchblutung der Muskulatur und der großen Oberfläche des Peritoneum werden Substanzen nach intramuskulärer und intraperitonealer (Notfallmaßnahme) Injektion sehr schnell, nach subkutaner Einspritzung jedoch merklich langsamer resorbiert. Dafür ist das langsamere Anfluten grundsätzlich sicherer, weil Konzentrationsspitzen vermieden werden.

Box 2.3 Welcher Plasmaspiegel-Verlauf ist gewünscht?

Bei vielen Erkrankungen ist es notwendig, einen **konstanten Blutspiegel** eines Pharmakons aufrecht zu halten. Dieses Ziel ist umso schwieriger zu erreichen, je schneller ein Arzneimittel eliminiert wird. Die optimale Maßnahme stellt die intravenöse Infusion nach vorheriger Aufsättigung dar, wenn die Infusionsgeschwindigkeit an die Eliminationsgeschwindigkeit angepasst ist. Dieses Verfahren ist aber nur unter klinischen Bedingungen durchzuführen. Technisch weniger aufwendige Applikationsweisen, die Infusionen mehr oder minder gut imitieren, stehen zur Verfügung: intramuskuläre oder subkutane Depot-Injektionen; orale Zufuhr von Zubereitungen mit retardierter Freisetzung; Applikation von Hautpflastern mit kontinuierlicher Arzneimittelabgabe, um einen gleichmäßigen Blutspiegel zu erreichen.

Es gibt Bedingungen, bei denen – im Gegensatz zu dem meist angestrebten konstanten Blutspiegel – ein durchaus stark, aber kontrolliert schwankender Blutspiegel eines Wirkstoffes gewünscht wird. Ein sofort einleuchtendes Beispiel ist die Zufuhr von Insulin beim Diabetes mellitus mit Hilfe von gesteuerten Insulinpumpen, die das Hormon dem aktuellen Bedarf entsprechend abgeben. Komplizierte Verhältnisse herrschen bei der rhythmischen Zufuhr von Gonadotropin-freisetzendem Hormon durch entsprechende Pumpen, die über längere Zeit durchgeführt werden muss, um eine hypothalamisch bedingte Sterilität zu behandeln (S. 445). In der Therapie der Angina pectoris mit organischen Nitraten ist eine halbtägige „Nitratpause“ notwendig, um einem Wirkverlust vorzubeugen (S. 204).

- **Inhalation:** Eine weitere Applikationsform für bestimmte Arzneimittel ist die Inhalation. Gas- und Dampfnarkotika werden auf diesem Wege zugeführt. Die Resorption erfolgt sehr schnell.
- **Transkutane Applikation:** Die Zufuhr über die Haut ist bei lipophilen Arzneistoffen mit geringer Molekülgröße

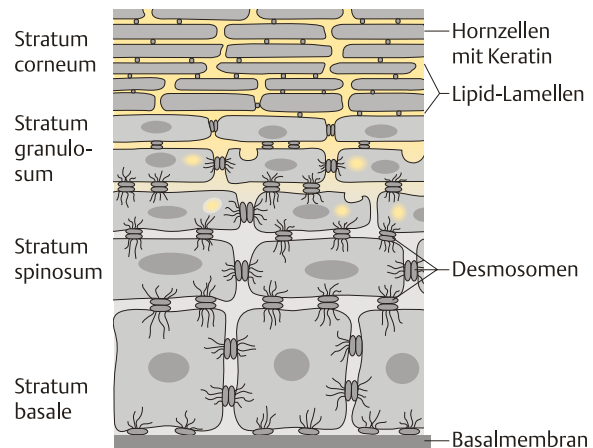


Abb. 2.5 „Lipid-Zement“ im Plattenepithel. Aufbau der Epidermis. Die Zellen des Stratum granulosum sondern in die Interzellularspalten lamellar geschichtete Lipide ab (gelb), die hier eine kontinuierliche Diffusionsbarriere bilden. Außerdem kommen auch „Tight junctions“ vor (hier nicht dargestellt). Alle Epithelzellen sind untereinander durch Desmosomen verbunden. Lipidlamellen und Tight junctions erlauben die Zufuhr lipophiler Arzneistoffe mit geringer Molekülgröße über die Haut.

möglich (Abb. 2.5). Dieser Zufuhrweg vermeidet ein Abfagen in der Leber, z. B. von Estradiol (S. 477) oder Glyceryltrinitrat (S. 205). Auch Nicotin (S. 644), Scopolamin (S. 418) und Fentanyl (S. 342) stehen für die transkutane Applikation in Form von speziellen Pflastern zum Zwecke einer kontinuierlichen Arzneistoffgabe zur Verfügung. Diese werden **transdermale therapeutische Systeme** genannt.

2.3 Verteilung

Das nach der Resorption in der Blutbahn vorhandene Pharmakon wird je nach seinen Eigenschaften die Blutbahn mehr oder weniger schnell verlassen (s. u.) und sich auf die Gewebe und Organe verteilen (Abb. 2.6). An wässrigen Lösungsräumen sind das Blutplasma, die Interstitial-Flüssigkeit sowie der Intrazellulärraum vorhanden. Das Pharmakon kann sich jedoch auch an verschiedene Strukturen anlagern: im Blut an die Plasmaproteine oder an die Erythrozyten; im Gewebe an Rezeptoren, es kann sich in die Phospholipid-Doppelschicht von Membranen, in Fettvakuolen oder in die Knochensubstanz einlagern. Somit wird verständlich, dass viele Pharmaka sich nicht gleichmäßig im Organismus verteilen. Hervorgehoben sei, dass nur der ungebundene, freie Anteil des Wirkstoffes diffundieren kann und zum Wechsel des „Aufenthaltsortes“ befähigt ist. Nur ungebundene Pharmakonmoleküle können Wirkorte besetzen. Auch für den Eintritt in Eliminationswege ist der freie Anteil entscheidend.

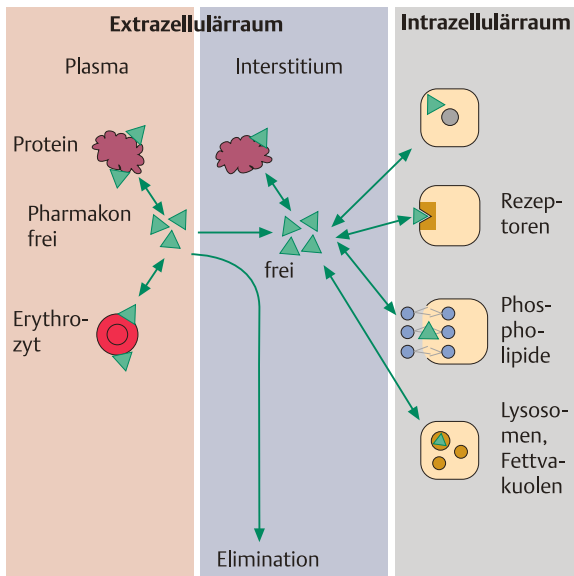


Abb. 2.6 Verteilung. Übersicht über mögliche „Aufenthaltsorte“ eines Pharmakons (grünes Dreieck) im Organismus.

2.3.1 Barrierefunktion des Gefäßendothels

Bemerkenswerterweise ist das zentrale Kompartiment Blut, das für die Verteilung von Substanzen verantwortlich ist, sehr klein im Vergleich zu den beiden anderen Kompartimenten Interstitial- und Intrazellulärraum (Tab. 2.1). Zusätzlich zu diesen drei Räumen sind noch spezielle Kompartimente vorhanden, deren Zugänglichkeit durch besondere Barrieren erschwert ist: Das Zentralnervensystem (Blut-Liquor-Schranke, s. u.), der Fetus (Placenta-Schranke), das Kammerwasser des Auges und die Endolymph des Innenohres. Diese speziellen Räume besitzen größte Bedeutung für die Therapie und für Arzneimittelnebenwirkungen.

Die morphologische Grenze zwischen dem Blutplasma- und dem Interstitialraum wird von den **Gefäßendothelien** gebildet. Die Gefäßendothelzellen sind untereinander durch Zonulae occludentes verbunden. Die Durchlässigkeit der Endothelien ist unterschiedlich. Es können verschiedene Typen von Endothelien unterschieden werden (Abb. 2.7).

1. **Endothel ohne Fenster und ohne pinozytotische Aktivität:** Es besitzt die geringste Durchlässigkeit. Dieser Endotheltyp ist für das Nervensystem charakteristisch. Er bildet die Grundlage der Blut-Hirn-Schranke; eine gleich-

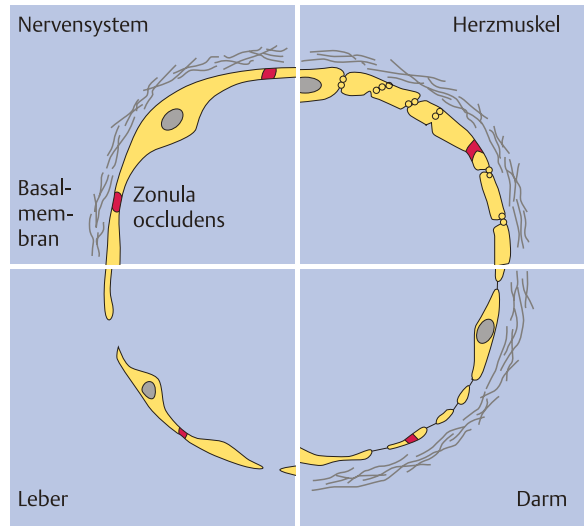


Abb. 2.7 Kapillarendothelien. Die verschiedenen Endothelarten unterscheiden sich in der Durchlässigkeit.

artige Schranke ist in peripheren Nerven vorhanden. Nur membrangängige Substanzen oder solche, die ein Transport-Protein benutzen, können dieses Endothel passieren.

2. **Endothel mit transzytotischer Aktivität:** In Vesikeln, die sich von der Zellmembran abschnüren, findet ein transzellulärer Austausch von „Plasmatröpfchen“ zwischen Blutplasma und Interstitialraum statt, ferner gestatten die Tight junctions einen Durchtritt. Diesen Endotheltyp weisen z. B. Herz- und Skelettmuskulatur auf. Im Inneren der pinozytotischen Bläschen können polare Substanzen rasch in das Gewebe gelangen.
3. **Endothel mit „Sprossenfenstern“ innerhalb der Endothelzellen:** Dieser Endotheltyp ist beispielsweise im Darm vorhanden und erlaubt einen raschen Stoffaustausch.
4. **Endothel mit weiten Fenstern und fehlender Umhüllung durch eine Basalmembran:** Diese Form ist für die Leber charakteristisch und erlaubt sogar Makromolekülen (z. B. Plasmaproteinen, die von der Leber gebildet werden) die rasche Passage der Kapillarwand.

Die gute Durchlässigkeit des Gefäßendothels (der Typen 2–4) macht es verständlich, dass (niedermolekulare) Pharmaka außerordentlich schnell aus dem Blut in den Interstitialraum gelangen. Vom kinetischen Gesichtspunkt aus imponieren der Plasma- und der Interstitialraum dann als ein Kompartiment.

Tab. 2.1 Lösungsräume von Pharmaka

Raum	Anteil am Körpergewicht
Blutplasmavolumen	ca. 4 %
Interstitialraum	ca. 20 %
Intrazellulärraum	ca. 50 %

Es gibt nur sehr wenige Substanzen, die bei ihrer Verteilung im Organismus die angegebenen Räume quantitativ widerspiegeln: So bleibt z. B. der niedermolekulare Farbstoff Evans blue im Plasma, weil er quantitativ an Plasmaalbumine gebunden wird; der mehrwertige Zuckeralkohol Mannit verteilt sich gleichmäßig über den Extrazellulärraum, und Ethanol setzt sich zusätzlich mit dem Intrazellulärraum ins Gleichgewicht. Für die meisten Pharmaka und Gifte gelten kompliziertere Verhältnisse, da zusätzliche Phänomene mitbestimmend werden, die von der Natur des Wirkstoff-Moleküls abhängen.

2.3.2 Unspezifische Verteilungsprozesse

Für die Verteilung im Organismus sowie für die Resorption und die Ausscheidung ist das physikochemische Löslichkeitsverhalten häufig von entscheidender Bedeutung. Unter diesem Gesichtspunkt können Substanzen in drei Gruppen unterteilt werden:

- **Rein wasserlösliche Verbindungen:** Sie werden, falls kein Transportprotein mitwirkt, nach oraler Gabe schlecht resorbiert, nach intravenöser Zufuhr verteilen sie sich nur über den Extrazellulärraum und werden renal gut ausgeschieden. In diese Gruppe gehören nur sehr wenige Wirkstoffe, so die osmotischen Diuretika.
- **Rein lipidlösliche Substanzen:** Sie werden sich entsprechend ihrem Octanol/Wasser-Verteilungs-Koeffizienten in den Körperfetten anreichern, vor allem in den Neutralfetten der Fettzellen. Das Musterbeispiel für ein derartiges Verhalten bieten chlorierte Kohlenwasserstoffe wie die Insektizide Chlorphenothan (S. 603) und Diben-zodioxine. Auch die Inhalationsnarkotika sind überwiegend lipidlösliche Verbindungen. Neben ihrer Neigung, sich in den Neutralfetten zu lösen, reichern sie sich auch in den Lipiden der zellulären Membranen an.
- **Amphiphile Pharmaka:** Ein Molekül wird dann als amphiphil bezeichnet, wenn es einen hydrophilen und einen hydrophoben Anteil besitzt, die in nicht zu großer Entfernung voneinander stehen (sonst ergeben sich Tenside). **Abb. 2.8** demonstriert dies an zwei Beispielen.

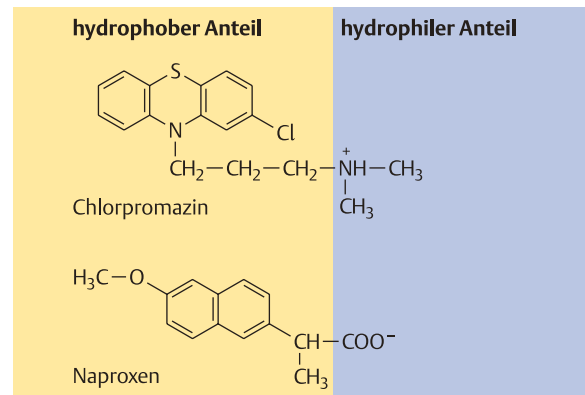


Abb. 2.8 Amphiphile Pharmaka. Amine in geladener Form (Onium-Verbindung) und dissoziierte Säure-Gruppen sind sehr hydrophil, aromatische und gesättigte Ringsysteme stark hydrophob.

Amphiphile Substanzen sammeln sich an Interphasen an, wo ein wässriges Milieu mit einer apolaren Phase zusammentrifft. Dies ist der Fall in jeder zellulären Membran, ob Plasmalemm oder intrazelluläre Membranen (Mitochondrien, Kern, endoplasmatisches Retikulum, Lysosomen). Die Phospholipide von Zellmembranen (**Abb. 2.2**) bieten mit ihren Fettsäureketten eine Möglichkeit zur *hydrophoben Interaktion* und mit den negativ geladenen Phosphorsäuregruppen bzw. den daran befindlichen polaren Substituenten eine Möglichkeit zur *elektrostatischen Interaktion*.

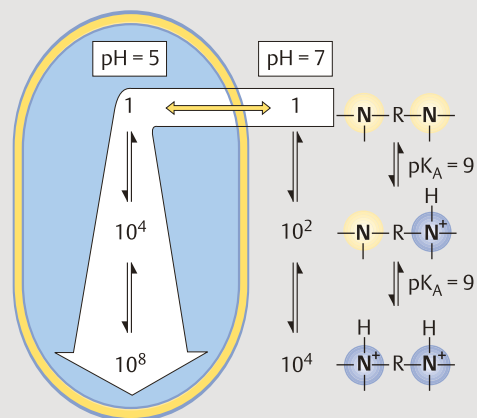
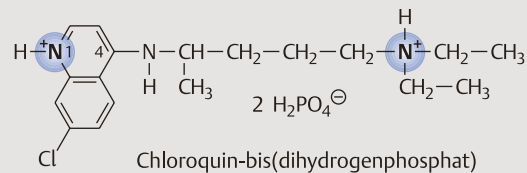
Box 2.4 Anreicherung von Chloroquin in „sauren“ Zellorganellen

Chloroquin enthält zwei basische Stickstoffe ($pK_{a1} \sim 10,8$, $pK_{a2} \sim 8,4$), die beim pH-Wert der Körperflüssigkeiten überwiegend protoniert sind (oberes Bild).

Die kationisch-amphiphile Substanz kann wegen ihres dibasischen Charakters in Zellorganellen mit saurem Inhalt besonders stark angereichert werden. Dies ist in der Abbildung für eine dibasische Modellsubstanz illustriert, für deren basische Stickstoffe der Einfachheit halber jeweils ein $pK_a = 9$ angenommen sei.

In der basischen Form ist die Substanz membrangängig und vermag in die Zellorganelle einzudringen. Hier findet sofort eine Protonierung statt, wobei das Dissoziationsgleichgewicht stärker zur diprotonierten Form verschoben ist als im neutralen Milieu. Die protonierte Form vermag das apolare Innere einer Phospholipidmembran passiv nicht zu überwinden, so dass kein Konzentrationsausgleich mit der Umgebung stattfindet. Auf diese Weise kann die diprotonierte Form in einer sauren Zellorganelle allein aufgrund passiver Verteilungsvorgänge eine erheblich höhere Konzentration erreichen als in der Umgebung. Dieser Vorgang erklärt die Anreicherung von Chloroquin und ähnlichen Pharmaka in den sauren Verdauungsvakuolen der Malaria-Erreger und die lange Verweildauer dieser Substanzen im menschlichen Organismus, da sie in den Lysosomen „gefangen“ sind.

Die Konzentration der protonierten Formen ist als Vielfaches der Konzentration der basischen Form ausgedrückt, welche gleich eins gesetzt wurde.



Diese Akkumulation an Membranen ist für eine größere Zahl von *kationisch amphiphilen Pharmaka* nachgewiesen und fällt quantitativ stark ins Gewicht: Der Quotient aus Konzentration in der Zelle zu der im Plasma (bzw. in der Inkubationslösung bei isolierten Organen) kann Werte bis zu 100 und mehr annehmen. *Anionisch amphiphile Pharmaka* weisen häufig eine hohe Plasma-Eiweißbindung auf. Ihre Einlagerung in Zellmembranen wird wahrscheinlich durch eine Abstoßung zwischen der negativ geladenen Phosphatgruppe der Phospholipide und der anionischen Carboxylgruppe erschwert.

Amphiphile Pharmaka werden kaum in den Neutralfetten der Fettzellen gefunden, sie sind eben nicht lipophil. Da die meisten amphiphilen Pharmaka schwache Basen oder Säuren sind, liegen ihre Amin- und Carbonsäure-Gruppen bei

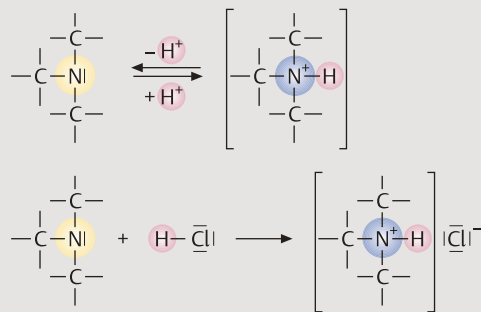
biologischen pH-Werten z.T. in ungeladener Form vor. Diese Gruppen sind damit hydrophob, was dann ein gutes Penetrationsvermögen der gesamten Substanz durch Lipidbarrieren gewährleistet. Die Größe der Dissoziationskonstanten ist daher für Verteilungsphänomene von Bedeutung.

Eine Besonderheit ist die Anreicherung von Substanzen, die einen protonierbaren Stickstoff enthalten, im Inneren von Lysosomen. Die Anreicherung beruht darauf, dass die Substanzen in ungeladener Form leicht die Membran des Lysosom passieren und in seinem Inneren wegen der dort herrschenden hohen Protonenkonzentration (pH ~ 5) zum allergrößten Teil in die kationische Form übergehen. In der geladenen Form können sie die lysosomale Membran nicht mehr überwinden und bleiben daher im Lysosom „gefangen“ (s. a. **Box 2.4**).

Box 2.5 Ladungszustände von Aminen

Viele Arzneistoffe sind stickstoffhaltige Verbindungen. Der Stickstoff kann ungeladen oder positiv geladen vorliegen, was für die pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen von großer Bedeutung ist.

Dreibindige Amine sind Basen. Sie können ein Proton übernehmen und bilden mit Säuren Salze.



Wie aus der Elektronenformulierung (I bedeutet Elektronenpaar) hervorgeht, besitzt der Stickstoff im dreibindigen (hier tertiären) Amin ein freies Elektronenpaar, mit dem das Proton koordinativ gebunden wird. Jetzt ist der Stickstoff vierbindig und positiv geladen: das gebildete Salz, im Beispiel das Hydrochlorid, ist immer völlig dissoziiert. Die Salzbildung eines Amin hängt ab vom pH-Wert der Lösung und einer für jede Substanz charakteristischen Größe, der **Dissoziationskonstanten** K . Der negative Logarithmus von K wird in Analogie zum pH-Wert als **pK-Wert** bezeichnet. Er gibt den pH-Wert der Lösung an, bei dem 50% der betreffenden Gruppe dissoziiert sind.

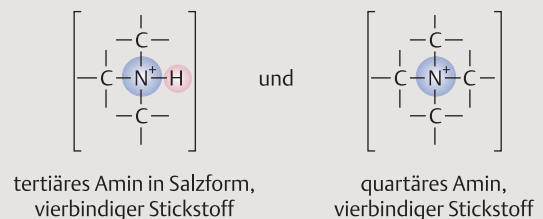
Die positive Ladung bringt eine hohe Polarität mit sich; gegenüber der unpolaren Base sind die physikochemischen Eigenschaften grundlegend verändert.

Von primären, sekundären und tertiären Aminen spricht man, wenn ein, zwei oder drei Kohlenstoff-Atome am Stickstoff gebunden sind. In diesen Verbindungen kann der Stickstoff unprotoniert oder protoniert vorliegen, das einzelne Molekül wechselt zwischen beiden Zuständen. Dabei hängt die Wahrscheinlichkeit, dass der jeweilige Zustand vorliegt bzw. die Lage des Dissoziationsgleichgewichtes, von der Dissoziationskonstante und vom aktuellen pH-Wert ab. Bei **quartären Aminen** sind vier Kohlenstoffe am Stickstoff gebunden. Hier ist der Stickstoff

dauerhaft positiv geladen, die Verbindung ist also ständig polar oder – umgekehrt ausgedrückt – niemals in einer ungeladenen, membrangängigen Form.

Praktische Beispiele für diese Erörterung wird der Leser in den speziellen Kapiteln genügend finden. Besonderes Interesse kommt in diesem Zusammenhang aber den Aminen zu, die bei physiologischem pH-Wert in drei- und gleichzeitig vierbindiger Form vorliegen (pK-Wert in der Nähe des physiologischen pH-Bereichs). Ein Beispiel hierfür ist bei den Lokalanästhetika erörtert. Nur die freie Base ist lipidlöslich und kann damit in den Nerv eindringen. Am Wirkort jedoch ist wahrscheinlich die vierbindige Form wirksam. Auch in anderem Zusammenhang wird die schlechtere Löslichkeit der Onium-Verbindungen in Lipiden ausgenutzt: Während Atropin als Base in das Zentralnervensystem eindringen kann und dementsprechend zu zentralen Vergiftungen führt, hat die quaternisierte Form, z. B. das Isopropylatropin = Ipratropium, keine zentralen Wirkungen mehr! Für den eigentlichen, parasympatholytischen Effekt sind aber beide Substanzen in vierbindiger Form notwendig.

Für die biologische Wirkung gleichartig zu beurteilen sind die beiden Onium-Verbindungen



Zu den Onium-Verbindungen im Gegensatz steht



Ein weiteres Phänomen, das von der Hydrophobie der Pharmakon-Moleküle abhängt, spielt für Verteilungsphänomene (und evtl. für Arzneimittelinteraktionen) eine wichtige Rolle; es ist die **Bindung an Proteine** des Plasmas und der Interstitialraum-Flüssigkeit über hydrophobe Wechselkräfte. Der gebundene Anteil steht jeweils im Gleichgewicht mit dem freien Anteil, welcher der aktuell wirksamen Konzentration entspricht. Die Eiweißbindung kann bei manchen Pharmaka sehr hohe Werte annehmen, wie z. B. in der Gruppe der oralen Antidiabetika, der Vitamin K-Antagonisten, der Säureantiphlogistika und bei den Digitalisglykosiden. Da der Proteingehalt in der Interstitialraum-Flüssigkeit geringer ist als der im Blutplasma, wird die Gesamtkonzentration (gebunden und frei) eines stark eiweißgebundenen Pharmakon im Interstitialraum niedriger liegen als im Plasma; trotzdem werden die freien Konzentrationen etwa gleich sein.

2.3.3 Spezifische Verteilungsprozesse

Während bisher Verteilungsphänomene erörtert wurden, die sich aus den einfachen physikochemischen Eigenschaften der Wirkstoff-Moleküle ableiten, muss für die Pharmakokinetik auch in Betracht gezogen werden, dass spezifische biologische Vorgänge das Verteilungsverhalten wesentlich beeinflussen können. Im Folgenden werden beispielhaft zwei grundlegende Prozesse besprochen:

- Bindung eines Pharmakons mit hoher Affinität an Rezeptoren und
- Teilnahme eines Pharmakons an aktiven Transportvorgängen und transmembraner Transport durch P-Glykoproteine.

1. Bindung an Rezeptoren. Eine Reihe von Pharmaka reagiert mit den Rezeptoren für körpereigene Wirkstoffe (Überträger-substanzen), hierzu gehören z. B. die Parasympatholytika, die β -Rezeptoren-blockierenden Substanzen, die Antihistaminika und die Muskelrelaxanzien.

Bei therapeutischer Dosierung, wenn also die Rezeptoren überwiegend besetzt sind, kann der spezifisch gebundene Anteil quantitativ eine Rolle spielen und überlagert sich der unspezifischen Verteilung.

2. Teilnahme an aktiven Transportvorgängen. Als Beispiel für die Einschleusung eines Pharmakons in einen aktiven Transportprozess und die daraus entstehende Konsequenz für die Verteilung soll zunächst der **renale Säure-Sekretions- und -Rückresorptionsprozess** besprochen werden.

Chemisch präzise betrachtet handelt es sich um dissoziierte Säuren – also um Säuren, die ihr Proton abgegeben haben und somit negativ geladen, anionisch, vorliegen. Ganz korrekt wäre es demnach, vom „Transportprozess für organische Anionen“ zu sprechen.

Alle niedermolekularen Substanzen, also auch die Säuren, werden entsprechend ihrer freien Plasmakonzentration glomerulär filtriert. Die Säuren, zu denen eine Reihe physiologischer Verbindungen gehören, wie z. B. die Aminosäuren, die Harnsäure und die Carbonsäuren aus dem Inter-

mediärstoffwechsel, werden im oberen Abschnitt des proximalen Konvolut rückresorbiert (**Abb. 2.9**). Bei diesem Mechanismus handelt es sich um einen aktiven Prozess, der sehr unspezifisch hinsichtlich seines Substrates ist und der eine große quantitative Leistungsfähigkeit besitzt, d. h. in der Regel nicht überfordert werden kann. Distal von diesem aktiven Säure-Rückresorptionsmechanismus befindet sich ein aktiver Säure-Sekretionsmechanismus, der ebenfalls recht unspezifisch ist, aber eine begrenzte Kapazität aufweist. Die Elimination von Säuren, die den Körper endgültig verlassen, erfolgt über diesen Sekretionsmechanismus, da distal von diesem Ort Säuren nicht mehr rückresorbiert werden.

Pharmaka vom Säure-Typ werden ebenfalls über diesen Mechanismus transportiert, was zu folgenden Konsequenzen führen kann:

- Verteilung und renale Elimination werden nicht mehr von rein physikochemischen Parametern bestimmt, sondern weitgehend von den aktiven Transportprozessen determiniert. Ein Beispiel für den Einfluss aktiver Prozesse auf das gesamte kinetische Verhalten eines Arzneimittels bieten einige Penicilline und Cephalosporine, die aktiv über den Säure-Sekretionsmechanismus ausgeschieden werden. Hieraus resultiert die vergleichsweise schnelle Elimination dieser Antibiotika. Wird der Säure-Sekretionsmechanismus anderweitig beschäftigt (z. B. durch die Säure Probenecid), so ist die renale Eliminationsgeschwindigkeit der β -Lactam-Antibiotika wesentlich verlangsamt.
- Nicht nur das kinetische Verhalten von Arzneimitteln wird durch Modifikation der Säure-Transportprozesse beeinflusst, sondern umgekehrt auch das kinetische Verhalten von körpereigenen Substanzen durch Arzneimittel. Ein wichtiges Beispiel bietet die Harnsäure: Urat wird glomerulär filtriert und quantitativ rückresorbiert,

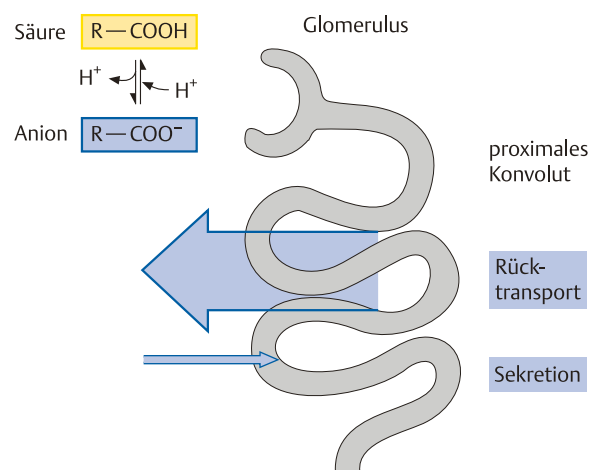


Abb. 2.9 Renal-tubulärer Säuretransport. Die durch Transportproteine vermittelten Transportprozesse betreffen das Säure-Anion. Sie ermöglichen die transmembranale Passage dieses polaren Teilchens. Die undissoziierte Säure ist gut membrangängig und benötigt kein Transportsystem.

die endgültige Ausscheidung erfolgt über den aktiven Säure-Sekretionsmechanismus, der eben in der Lage ist, die täglich anfallende Harnsäure zu sezernieren; wird – auch beim Stoffwechselgesunden – der Anfall an Harnsäure durch extreme Ernährung erhöht, tritt bereits ein Rückstau von Harnsäure auf. Jede Reduktion der Säure-Sekretionskapazität für Harnsäure durch das Angebot anderer ebenfalls zu sezernierender Säuren wird die Harnsäure-Sekretion beeinträchtigen. Beispiele für die Interferenz sind mit der Nahrung aufgenommene Säuren und eine Reihe von Pharmaka, die Säuren sind oder zu Säuren umgewandelt werden. Hierzu gehören Thiazid-Diuretika, Sulfonamide, Sulfonylharnstoff-Derivate, Nicotinsäure und Probenecid (Letzteres, wenn es zu niedrig dosiert wird; S. 300). Erst wenn Probenecid in so hoher Dosierung gegeben wird, dass auch der Säure-Rückresorptionsmechanismus ausgelastet wird, kommt es zu einer vermehrten Harnsäure-Ausscheidung, die jetzt aber ausschließlich aus dem glomerulären Filtrat stammt. Diese urikosurische Wirkung tritt auch bei manchen Medikamenten als Nebenwirkung nach hoher Dosierung auf (z. B. Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon).

3. Ein weiteres Beispiel für den aktiven Transport von Pharmaka ist das **P-Glykoprotein**. Es handelt sich um ein membrangebundenes Transport-Glykoprotein, das in der Lage ist, eine Reihe chemisch unterschiedlicher Substanzen (Molekulargewicht zwischen 300 und 4000) durch eine Zellmembran gegen den Konzentrationsgradienten herauszupumpen. Gleichzeitig mit der Anlagerung des zu transportierenden Substrates wird ATP gebunden, dessen Hydrolyse die Position des P-Glykoprotein-Substrat-Komplexes in der Membran so verändert, dass das Substrat auf der Gegenseite der Membran freigesetzt wird. Daraufhin wird erneut ATP gebunden und vom P-Glykoprotein die ursprüngliche Position wieder eingenommen. Der nächste Transportprozess gegen den chemischen Gradienten kann erneut ablaufen. P-Glykoprotein gehört in die Familie der ABC-Transporter (ATP-binding cassette), es wird kodiert durch das MDR 1-Gen (multi drug resistance). P-Glykoprotein ist vornehmlich im Bürstensaum des proximalen Tubulus, in den Canaliculi der Hepatozyten, aber auch in den Darmepithelien und den Kapillarendothelien der Hirngefäße lokalisiert. Es besitzt ein breites Substratspektrum und ist zuerst in Tumorzellen beschrieben worden. P-Glykoprotein ist für die Arzneimitteltherapie aus folgenden Gründen wichtig:

- Durch die Transportaktivität wird die rein passive physikochemische Verteilung von Pharmaka modifiziert. Das kann bedeuten, dass Wirkstoffe, die im Prinzip membrangängig sind, hinter einer Barriere (Zellmembran, Blut-Hirn-Schranke) in geringeren Konzentrationen vorliegen als erwartet. Es erklärt, weshalb ein Wirkstoff sein Ziel nicht erreicht: Die eingedrungenen Moleküle werden ständig heraustransportiert, das Resultat ist das Unwirksamwerden eines Medikaments.
- Die Ausstattung einer Zelle mit P-Glykoproteinen kann induziert werden und die Effektivität des Systems so stark ansteigen, dass ein Medikament unwirksam wird.

Das gilt sowohl für Tumorzellen (das Malignom wird therapieresistent) als auch für pathogene Bakterien (s. S. 525: gesteigerter Auswärtstransport) und für Protozoen (Wirkungsverlust der Anti-Malaria-Mittel): „Multiple drug resistance“ (S. 567).

- Unter der Vorstellung, dass eine Hemmung der P-Glykoprotein-Aktivität die Empfindlichkeit von Zellen für Wirkstoffe wieder erhöht (Überwindung einer Therapieresistenz, z. B. von Krebszellen gegenüber Onkologika), wird versucht, spezifische Inhibitoren für P-Glykoproteine (oder andere entsprechende Transportproteine) zu synthetisieren. Ein derartiger spezifischer Hemmstoff heißt **Tariquidar** und reduziert konzentrationsabhängig die Transportaktivität, mit der sich z. B. Krebszellen vor therapeutischen Zellgiften schützen. Er kann aber bisher nicht therapeutisch eingesetzt werden, weil Tariquidar zwar mechanismusspezifisch, aber nicht zell- oder organspezifisch wirksam ist, sodass auch physiologisch notwendige Transporte unterdrückt werden (z. B. in der Leber, im Darm, in der Niere, im Kapillarendothel des ZNS). Dies ist wieder ein Beispiel für eine fundamentale Schwierigkeit in der Pharmakologie: Ein Arzneimittel muss nicht nur mechanismusspezifisch sein, sondern es sollte nur dort wirken, wo es gebraucht wird, also auch organspezifisch sein!
- Durch Konkurrenz von mehreren Wirkstoffen um die Bindungsstelle an P-Glykoproteinen kann sich die Pharmakokinetik der betreffenden Pharmaka ändern, eine besondere Form der Arzneimittel-Interferenz.

Auf eine Besonderheit, die mit dem P-Glykoprotein verbunden ist, muss noch aufmerksam gemacht werden: Die meisten Substrate des Transporters P-Glykoprotein werden von der Cytochromoxidase CYP 3A4 in einem Phase-I-Schritt metabolisiert. Die Kombination von Rücktransport ins Darmlumen und gleichzeitig ablaufendem Abbau eines Arzneistoffes in den Enterozyten vermindert die Resorption besonders effektiv und kann zur „oralen Unwirksamkeit“ eines Wirkstoffes führen.

Gerade das Wissen um Transportproteine hat in den letzten Jahren stark zugenommen; in diesem Bereich spielen sich zahlreiche klinisch wichtige Arzneimittel-Interaktionen ab.

2.3.4 Blut-Hirn-Schranke

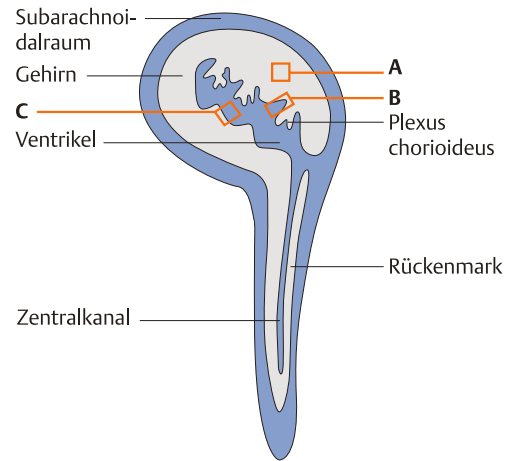
Bei der Erörterung von pharmakokinetischen Problemen ist einem Kompartiment besondere Beachtung zu schenken: Der Liquorraum, in den das Zentralnervensystem eingebettet ist, wird vom Blutraum durch eine spezielle Schranke, die Blut-Hirn-Schranke, getrennt. Die Blutgefäße, die Hirn und Rückenmark durchziehen, sind von einer spezialisierten Endothel ausgekleidet, dessen Zellen durch Zonulae occludentes undurchlässig miteinander verknüpft sind und die keine pinozytotische Aktivität aufweisen (**Abb. 2.10 A**). Zusätzlich besitzen die Endothelien noch eine Ausstattung an verschiedenen Enzymen, die zum schnellen Abbau eingedrungener Substanzen führen und darüber hinaus auch Substanzen in die Blutbahn zurück-

Abb. 2.10 Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke. Die Lokalisation der einzelnen Strukturen ist durch A, B und C im vereinfachten Schema des Zentralnervensystems angegeben.

A: Normaltyp eines Gefäßes im Hirn bzw. Rückenmark. Die Gefäßendothelien sind durch Zonulae occludentes (Zo) undurchlässig miteinander verbunden und besitzen keine pinozytotische Aktivität. Das Endothel stellt damit die Schranke dar.

B: Blut-Liquor-Schranke in spezialisierten Abschnitten des Gehirns wie im Plexus chorioideus und im Bereich der zirkumventrikulären Organe: Die Gefäße besitzen gefenstertes Endothel. Hierdurch wird ein Stofftransport aus den Kapillaren in die umliegenden Zellen und in umgekehrter Richtung ermöglicht. Das diese Bereiche bedeckende Epithel ist durch Zonulae occludentes zum Liquor hin abgeschlossen, hier liegt die Diffusionsbarriere.

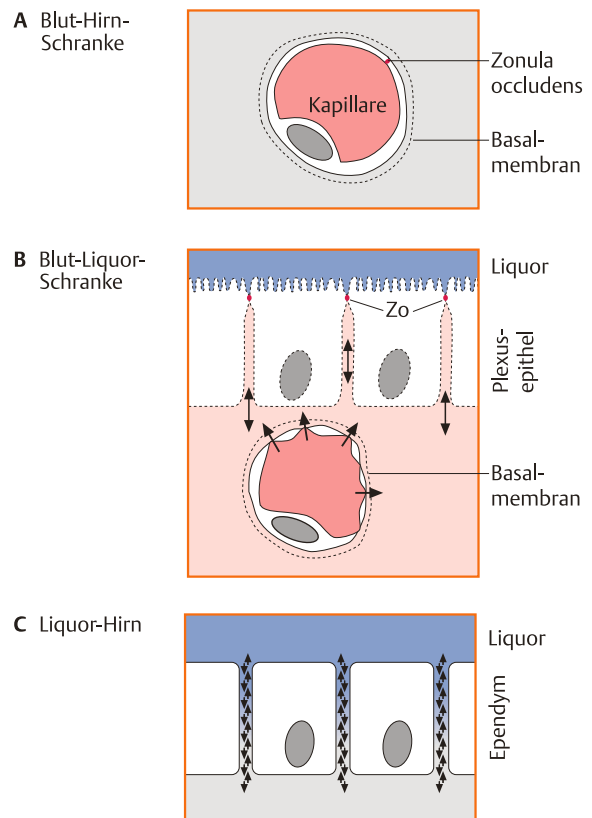
C: Die übliche Begrenzung des Hirngewebes zum Liquorraum ist ein Ependym, dessen Interzellulärspalten frei durchlässig sind, so dass die Extrazellulär-Flüssigkeit und der Liquor gleichartig zusammengesetzt sind.



transportieren können (P-Glykoproteine, siehe oben). Der Liquor und die Zellen des Zentralnervensystems liegen damit hinter einer Schranke, die von wasserlöslichen Substanzen per diffusionem nicht durchdrungen werden kann. Für physiologisch benötigte Verbindungen wie Aminosäuren oder Glucose sind eigene Transportprozesse vorhanden. Auch in umgekehrter Richtung, vom Liquor zum Blut, sind spezielle Transportmechanismen im Gefäßendothel nachweisbar, die z. B. saure wasserlösliche Stoffwechselprodukte aus dem Liquor eliminieren.

Die Hirnzellen, aber auch die glatte Gefäßmuskulatur, sind also vom Plasma-Milieu getrennt und befinden sich im Liquor-Milieu. Unter pathophysiologischen Bedingungen, wie nach Hirntrauma, bei meningealen Infektionen oder bei osmotischen Belastungen, kann die Funktion der Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigt sein, die Schranke wird „leck“.

Zum inneren Liquorraum ist das Zentralnervensystem durch das Ependym, zum äußeren durch Gliazellen begrenzt. Beide Strukturen weisen interzelluläre Spalten auf, so dass die Interstitialraum-Flüssigkeit des Gehirns und des Rückenmarks gleichzusetzen ist mit dem Liquor. Von besonderem physiologischen und pharmakologischen Interesse sind einige kleine Areale des Gehirns, die nicht hinter der Blut-Hirn-Schranke liegen, sondern dem Plasma-Milieu angehören. Sie werden als **zirkumventrikuläre Organe** zusammengefasst, von denen die Area postrema und die Eminentia mediana genannt seien. Dort besitzen die Kapillaren gefenstertes Endothel, sind also extrem gut in beiden Richtungen durchlässig, dagegen weist das Ependym an diesen Stellen Zonulae occludentes auf (Tanycyten). Die Grenze zwischen dem Liquor und dem Blutplasma-Milieu liegt hier an der Oberfläche der Auskleidung: Blut-Liquor-Schranke (**Abb. 2.10 B**). Der Übergang von einem zirkumventrikulären Organ zu dem umgebenden Hirngewebe ist durch einen abrupten Wechsel in der Bauweise der Kapillaren (gefenstert – undurchlässig) sowie durch einen raschen Wechsel in der Gestaltung der Oberflächenbedeckung (undurchlässiger Tanycytenverband – durchlässiges Ependym) gekennzeichnet (**Abb. 2.10 C**). Zwischen bei-



den Hirnarealen existiert eine schmale „Grauzone“, in der sich Blutplasma- und Liquor-Milieu überschneiden.

Die **Area postrema** kann als eine Ansammlung von Chemorezeptoren angesehen werden. Mittels dieser Sensoren kann das Zentralnervensystem direkt Informationen über das Blut-Milieu erhalten, was u. a. für die Funktion des Atemzentrums wichtig ist. Auch für das Brechzentrum liegen in der Area postrema Chemorezeptoren, deren Erregung den Brechvorgang auslösen kann. Über diesen Mechanismus führt eine Reihe von Substanzen (z. B. Apomorphin) zum „zentralen“ Erbrechen, auch

wenn sie die Blut-Liquor-Schranke nicht zu durchdringen vermögen.

In der **Eminentia mediana** enden neurosekretorische Axone, die Hormone zur funktionellen Steuerung des Hypophysenvorderlappens freisetzen. Diese Hormone werden von den Kapillaren mit gefensterten Endothelien aufgenommen. Eine Pfortader zieht dann zum Hypophysenvorderlappen, um sich dort wiederum in ein Kapillarnetz mit gefensterter Endothel aufzuzweigen.

2.3.5 Placenta-Schranke

Zwischen dem mütterlichen Blut und dem fetalen Kreislauf liegt die sog. Placenta-Schranke. Sie besteht aus dem Syncytiotrophoblasten, der sich durch die Verschmelzung vieler Zellen gebildet hat. Dementsprechend fehlen Interzellularspalten, es ist aber ein lebhafter transzytotischer Austausch vorhanden.

Die Durchlässigkeit der Placenta-Schranke ist höher als die der Blut-Hirn-Schranke. Dies ist von großer praktischer Bedeutung für die Arzneimitteltherapie der Graviden. Alle Pharmaka, die zentrale Wirkungen besitzen, also die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, gehen auch leicht auf den Fetus über. Diese Tatsache muss, besonders kurz vor dem Geburtstermin, berücksichtigt werden, da das Neugeborene, das im Zeitraum von einigen Stunden nach der Applikation der Substanz an die Mutter geboren wird, mit einer entsprechenden Gewebskonzentration auf die Welt kommt. Die Wirkung der Arzneimittel dauert in der Regel beim Neugeborenen erheblich länger als beim Erwachsenen, weil die Eliminationsmechanismen noch unreif sind.

2.3.6 Scheinbares Verteilungsvolumen

Das scheinbare (apparente) Verteilungsvolumen V_{app} spielt eine Rolle bei pharmakokinetischen Betrachtungen (S. 60). Bei seiner Berechnung wird aber auf biologische Sinnhaftigkeit nicht geachtet: Es wird angenommen, im gesamten Verteilungsraum herrsche die gleiche Konzentration wie im Plasma, und es wird die Gesamtkonzentration im Plasma berücksichtigt, also nicht zwischen frei und plasmaeiweißgebunden differenziert. V_{app} gibt an, in welchem Volumen sich ein Pharmakon rechnerisch verteilt haben müsste, wenn nach Zufuhr einer bestimmten Dosis eine bestimmte Plasmakonzentration resultiert (**Box 2.6**).

Der Rechnung liegt folgender Sachverhalt zugrunde: Konzentration = Menge/Volumen.

Nach Umformung und bezogen auf ein Pharmakon ergibt sich:

$$V_{app} = \frac{\text{Pharmakonmenge im Körper}}{\text{Gesamt-Plasmakonzentration}}$$

Um einen vom Körpergewicht unabhängigen Parameter zu haben, wird der Wert in der Einheit „Liter pro Kilogramm Körpergewicht“ angegeben.

Box 2.6 Scheinbares Verteilungsvolumen: Eine fiktive Größe

	Plasmaeiweißbindung %	scheinbares Verteilungsvolumen l/kg	l/70 kg
Chloroquin	61	115	8050
Diclofenac	99,5	0,17	11,9

Die Werte von V_{app} in l/kg wurden der Anschaulichkeit halber in l/70 kg umgerechnet.

Im Falle von **Chloroquin** liegt das scheinbare Verteilungsvolumen erheblich über dem Volumen eines 70 kg schweren Menschen. Die Ursache ist, dass zugeführtes Chloroquin sich kaum im Plasma befindet, sondern im Gewebe akkumuliert; es reichert sich stark in Lysosomen an. Dementsprechend geht in die Berechnung von V_{app} ein sehr niedriger Wert für die Plasmakonzentration ein.

Diclofenac scheint sich nur in einem Volumen von 12 l zu verteilen. Tatsächlich kann es sich im gesamten Körper verteilen, es erreicht auch das Gehirn, was sich unter anderem an seiner Fieber senkenden Wirkung zeigt. Die Ursache für den rechnerisch niedrigen Wert liegt in der hohen Plasma-Eiweißbindung. Ein großer Teil der im Körper befindlichen Diclofenac-Menge hält sich deshalb im Plasma auf. In der Berechnung von V_{app} hat der Nenner somit einen großen Zahlenwert.

2.4 Elimination

Unter diesem Begriff fassen wir alle Vorgänge zusammen, die zum Unwirksamwerden eines Pharmakons beitragen: **Ausscheidung** durch verschiedene Organe und **chemische Umwandlung (Biotransformation, auch als Metabolismus bezeichnet)** des Moleküls (**Abb. 2.11**). In der englischsprachigen Literatur wird der Begriff Elimination nur für die echte Ausscheidung aus dem Körper, vor allem über die Nieren und den Darm, verwendet; etwa 50% aller Pharmaka werden vorher verstoffwechselt (metabolisiert). Diese Unterscheidung ist klinisch von großer Bedeutung, da die für die Kinetik kritischen Hauptorgane (Leber oder Niere) sehr unterschiedlich sind. Dies hat sich daher auch in der ADME-Regel der Pharmakokinetik (Aufnahme, Distribution, Metabolismus, Elimination) (s. o.) niedergeschlagen.

Ausscheidung. Pharmaka können auf verschiedenen Wegen ausgeschieden werden: Im Urin und in den Faeces erscheinen im Allgemeinen die Hauptmengen der ursprünglichen Substanz oder deren Abbauprodukte. Gut lipidlösliche Substanzen werden von der **Niere** relativ schlecht ausgeschieden, da während der tubulären Passage eine ständige Rückdiffusion erfolgt. Bei starker Plasma-Eiweißbindung eines Pharmakons ist seine glomeruläre Filtrationsrate verhältnismäßig niedrig. Von dem filtrierte Anteil wird dann noch ein größerer Teil aufgrund der hydrophoben Eigenschaften der betreffenden Moleküle im Tubulus rückdiffun-

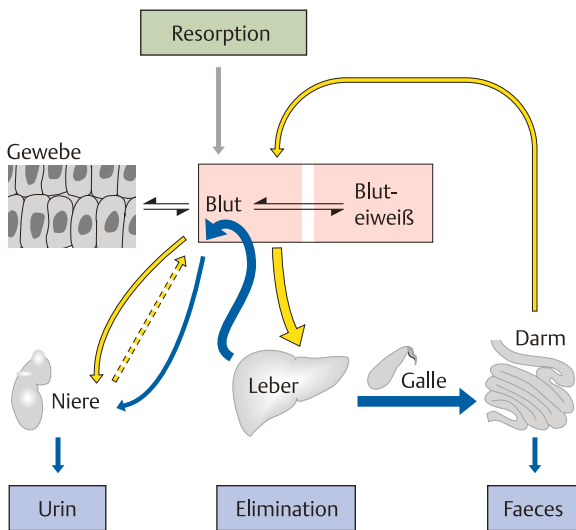


Abb. 2.11 Verteilung und Ausscheidung von Pharmaka. Ist eine Substanz (nach enteraler Resorption oder parenteraler Gabe) in das Blut gelangt, verteilt sie sich zwischen dem Blut und den Geweben, wobei Löslichkeit, Molekulargröße und elektrische Ladung sowie die Affinität zu Transportproteinen entscheidend das Verhalten bestimmen. In den Primärharn gelangen die Substanzen durch glomeruläre Filtration (bis zu einem Mol.-Gew. von ca. 70000) und tubuläre Sekretion, gut lipidlösliche Pharmaka (gelb) werden meistens tubulär rückresorbiert und können damit renal nicht oder nur schlecht ausgeschieden werden. Der Hauptsitz des Arzneimittelabbaus ist, neben der Darmschleimhaut selbst, die Leber, die die Pharmaka und/oder ihre Metaboliten, deren Wasserlöslichkeit im Allgemeinen höher ist (blau), wieder an das Blut zurückgibt oder über die Galle ausscheidet. Die biliär eliminierten Produkte verlassen den Körper entweder mit den Faeces oder können (z. B. nach bakterieller Abspaltung eines Glucuronsäure-Restes) wieder rückresorbiert werden (enterohepatischer Kreislauf).

dieren. Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist das Ausmaß der Harngängigkeit eines Pharmakons stets zu berücksichtigen. Gerade die am besten renal eliminierbaren Stoffe werden bei Niereninsuffizienz zu höheren Blutspiegeln Anlass geben. Dagegen sind Substanzen mit einer niedrigen renalen Elimination unter dieser Bedingung pharmakokinetisch besonders günstig, insbesondere bei älteren Patienten, die grundsätzlich eine zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion aufweisen.

In die **Faeces** gelangen die Verbindungen entweder durch eine Ausscheidung mit der Galle, durch eine Absonderung von der Darmschleimhaut oder durch unvollständige enterale Resorption.

Der Ausscheidung mit dem Schweiß, dem Speichel oder der Milch kommt keine quantitative Bedeutung zu. Die Elimination durch die Lungen ist für manche Substanzen (Inhalationsnarkotika) der entscheidende Weg.

Einige Pharmaka werden am Ort ihrer Ausscheidung konzentriert und können dadurch lokale toxische Konzentrationen erreichen. Wichtige Beispiele für dieses Verhalten sind die Nierenschädigungen durch Quecksilberverbindungen, Phenole und Aminoglykosid-Antibiotika.

Biotransformation (Metabolismus). Entsprechend der Vielzahl chemischer Verbindungen, die dem Organismus als körperfremde Substanzen (Xenobiotika) zugeführt werden, gibt es eine sehr große Anzahl von Möglichkeiten der Biotransformation, die zu unwirksamen oder auch zu wirksamen Metaboliten führen.

Box 2.7 Giftung, Bioaktivierung

Wird eine Substanz erst im Organismus so verändert, dass sie zum Gift wird, so wird dieser Prozess Giftung genannt (z. B. Umwandlung von Methanol zu Formaldehyd und Ameisensäure oder des Insektizids E605 = Diethyl-*p*-nitrophenylthiophosphat zu E600 = Diethyl-*p*-nitrophenylphosphat). Es gibt auch eine Reihe von Arzneistoffen, die primär Vorstufen sind und erst durch metabolische Umwandlung pharmakologisch wirksam werden (im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch als „prodrug“ bezeichnet). Hierzu gehören z. B. Chlordiazepoxid (S. 401), Tilidin (S. 343), Levodopa (S. 415), Enalapril (S. 161).

Um einen Teil der Abbauschritte, denen ein Arzneimittel unterworfen sein kann, zu demonstrieren, ist in der **Abb. 2.13** der metabolische Abbau von Chlorpromazin dargestellt, der Urahn der Neuroleptika. Nebeneinander verlaufen Hydroxylierungen, Demethylierung und Oxidationen und schließlich Glucuronidierung; dieser letzte Schritt erhöht die Wasserlöslichkeit und erleichtert die Ausscheidung. Allgemein lassen sich die Biotransformationsreaktionen in zwei Phasen aufteilen:

- **Phase-I-Reaktionen** (rot in **Abb. 2.13**) führen zu einer Veränderung der Struktur des Arzneistoffes (z. B. Oxidation, Reduktion, Hydrolyse). Für oxidative Abbauschritte sind die **mischfunktionellen Oxidasen** von großer Bedeutung. Sie enthalten **Cytochrom P450 (CYP)** und sind im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Es gibt verschiedene **Isoenzyme** mit unterschiedlicher Substratspezifität. Aufgrund der Unterschiede zwischen den kodierenden Genen werden derzeit 18 Isoenzym-Familien unterschieden (CYP 1, CYP 2, CYP 3 etc.), die sich ihrerseits jeweils weiter unterteilen lassen. „CYP 3A4“ beispielsweise ist zu einem erheblichen Umfang an der Arzneistoff-Biotransformation beteiligt (ca. 60% der metabolisierten Substanzen) und kann für Arzneimittel-Interaktionen verantwortlich sein (s. S. 78). Es findet sich auch außerhalb der Leber, so z. B. den Enterozyten in der Darmschleimhaut.

Die einzelnen Isoenzyme der Cytochromoxidase P450 besitzen unterschiedliche Substratspezifität. Eine beschränkte Anzahl von Arzneimitteln, die als bevorzugte Substrate gelten können, ist in der **Tab. 4.1** aufgezählt. Manche Isoenzyme wie z. B. CYP 1A2, CYP 2C19 und besonders CYP 3A4 können eine größere Zahl von Wirkstoffen völlig unterschiedlicher chemischen Konstitution einer Phase-I-Reaktion unterwerfen. Sie sind daher für den Metabolismus von entscheidender Bedeutung.

Bei genauer Untersuchung von CYP-Enzymen hat sich ein weiteres Problem ergeben, das für die Therapie mit Wirkstoffen wichtig sein kann. Bestimmte CYP-Enzyme

liegen in verschiedenen, genetisch bedingten Varianten vor (Polymorphismus) und verursachen damit differente Metabolismus-Geschwindigkeiten in einem Kollektiv von Patienten bei ein und derselben Substanz. Eine Dosierung, die bei einem Patienten gerade richtig ist, kann beim nächsten eine Überdosierung, bei einem anderen eine Unterdosierung bedeuten. Die genetische Varianz ist besonders ausgeprägt bei den Isoenzymen CYP 2C9, CYP 2D6 und CYP 2C19. Der Metabolismus vieler wichtiger Medikamente wird von der Variabilität der „zuständigen“ CYP-Enzyme bestimmt. Während die Leber die höchste Konzentration an CYP-Enzymen enthält, findet man diese auch in vielen weiteren Geweben, wie Darmschleimhaut, Lunge, Haut. Zahlreiche Isoenzyme spielen eine Rolle bei Auf- und Abbau endogener Substanzen, z. B. der Steroidhormone.

- **Phase-II-Reaktionen** (blau in Abb. 2.13) sind Kopplungsreaktionen wie z. B. die Anbindung von Glucuronsäure, Schwefelsäure oder Glycin. Eine besondere Bedeutung kommt der Kopplung (Konjugation) mit aktivierter Glucuronsäure zu. So werden alkoholische und phenolische Hydroxy-Gruppen, ringständige Carboxy-Gruppen, Amino- und Amid-Gruppen mit Glucuronsäure konjugiert, was im Allgemeinen zu besserer Wasserlöslichkeit und renaler Eliminierbarkeit führt (Abb. 2.12 und Abb. 2.13).

Unspezifische Mechanismen. Die meisten für die Biotransformation verantwortlichen Enzyme sind vor allem in der *Leber*, und zwar im *endoplasmatischen Retikulum* bzw. in

den daraus gewonnenen *Mikrosomen* zu finden (Abb. 2.14). Diese Enzyme können durch eine größere Zahl von Pharmaka aus ganz verschiedenen chemischen Klassen vermehrt exprimiert werden, auch wenn das betreffende Pharmakon nur eines der im endoplasmatischen Retikulum lokalisierten Enzyme beansprucht. Die Folge dieser Enzyminduktion ist ein beschleunigter Abbau der entsprechenden Pharmaka, aber auch andere körperfremde und körpereigene Substanzen können dadurch schneller abgebaut werden. Derartige **Enzyminduktoren** sind z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Chlorphenothan (DDT), Hexachlorcyclohexan (Lindan), Tolbutamid und einige Kanzerogene. Hier sind auch die polychlorierten Dibenzodioxine und Dibenzofurane als Induktoren zu nennen. Bemerkenswerterweise kann ebenfalls der Ethylalkohol bei chronischer Belastung mit größeren Mengen CYP2 induzieren und damit seinen eigenen Abbau beschleunigen (erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit bei starken Trinkern, schützt aber nicht vor Schäden).

Spezifische Mechanismen. Neben diesen Möglichkeiten, die allgemein und unspezifisch sind, existieren spezifische Inaktivierungswege für solche Wirkstoffe, bei denen es sich um körpereigene Substanzen handelt. So wird Acetylcholin durch die hochspezifische Acetylcholinesterase sehr schnell hydrolysiert und Adrenalin durch einen spezifischen Transporter nach intrazellulär verlagert und damit unwirksam gemacht.

Die *Lunge* besitzt eine bemerkenswerte Fähigkeit, körpereigene Wirkstoffe zu inaktivieren (Serotonin, Noradre-

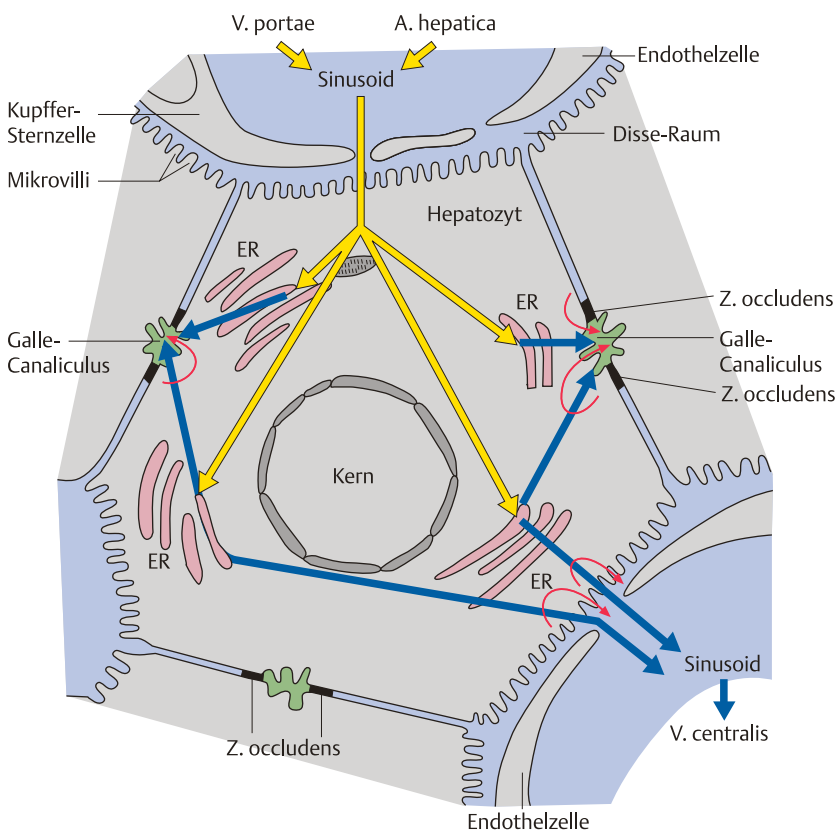


Abb. 2.12 Kopplung und Ausscheidung lipophiler Pharmaka. Die Pharmaka werden über die V. portae oder die A. hepatica der Leberzelle angeboten. Sie dringen leicht in den Hepatozyten ein (gelbe Pfeile), werden am glatten endoplasmatischen Retikulum (ER) hydroxyliert und an Glucuronsäure gekoppelt. Als hydrophile Metabolite gelangen sie entweder ins Blut zurück oder in die Galle-Canaliculi (Canaliculi, blaue Pfeile). Dabei überwinden sie die Zellmembran an spezifischen Durchtrittsstellen mittels ATP-abhängiger Transportproteine (rote Pfeile).

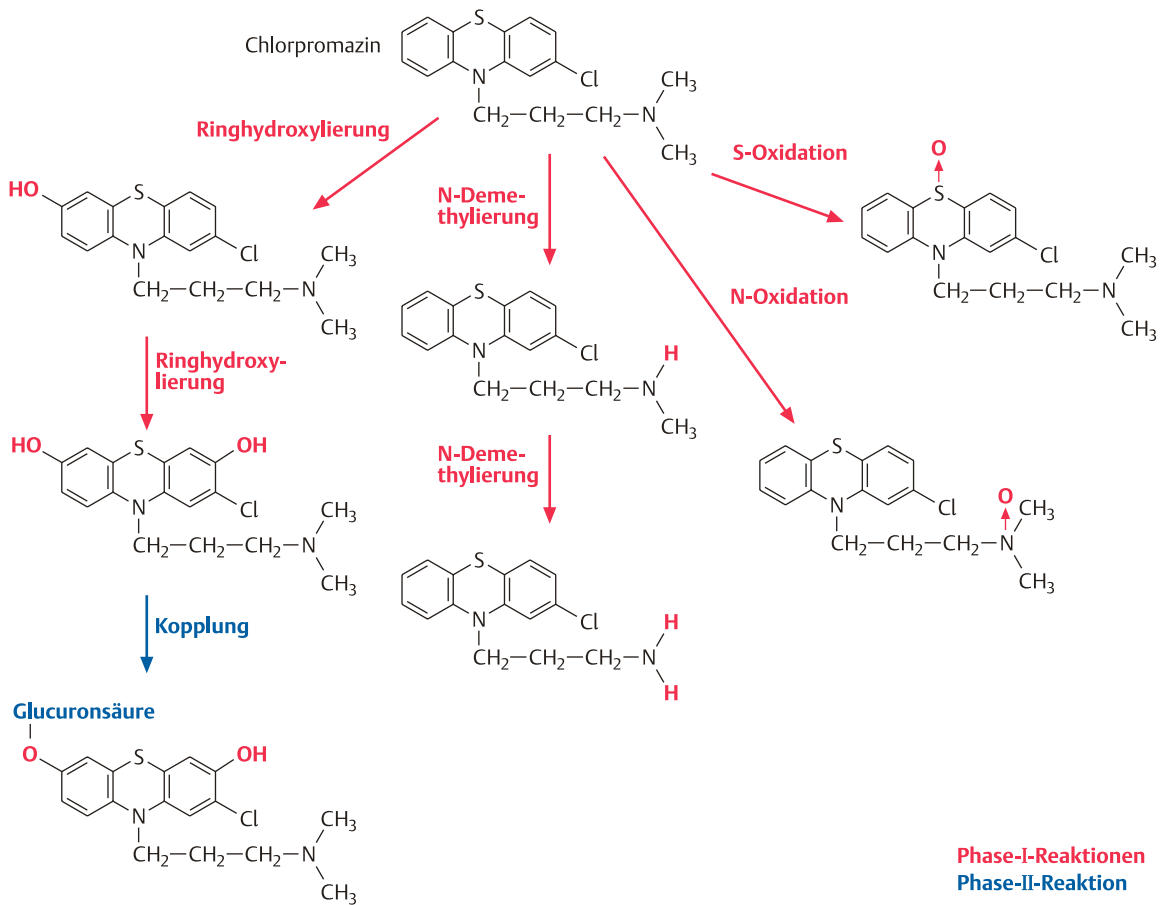


Abb. 2.13 Biotransformation von Chlorpromazin. Metabolischer Abbau von Chlorpromazin als Beispiel für die mögliche Komplexität des Wirkstoff-Abbaus. Drei prinzipielle Abbauewege sind angegeben: Links: Ringhydroxylierung mit nachfolgender Kopplung;

Mitte: Demethylierung; Rechts: Oxidation von Schwefel und Stickstoff. Die gezeigten Prozesse laufen nebeneinander ab, so dass eine unübersehbare Anzahl von Metaboliten gleichzeitig vorhanden ist, von denen ein Teil noch biologische Wirkung besitzt.

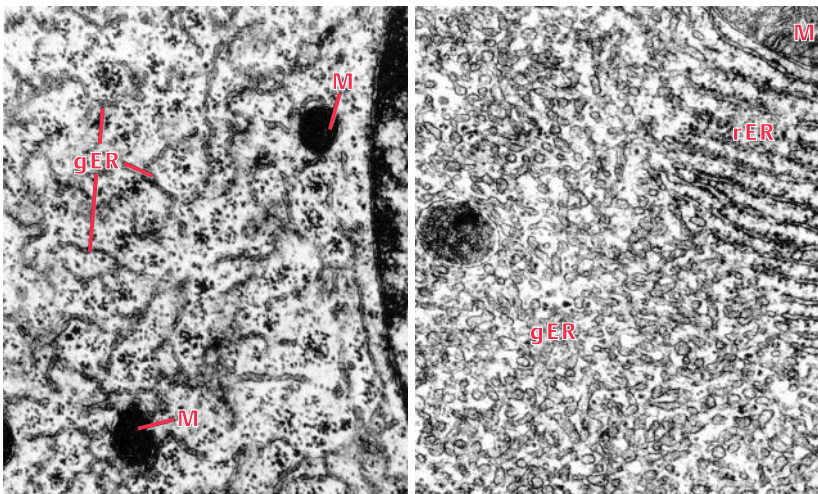


Abb. 2.14 Enzyminduktion. Zunahme des glatten endoplasmatischen Retikulum in der Leberzelle als morphologischer Ausdruck einer Enzyminduktion. Links: Ausschnitt einer Leberzelle von einer unbehandelten Ratte. Die Schläuche des glatten ER (gER) liegen locker verteilt im Zytoplasma, zwischen ihnen Glykogen-Partikel. Rechts: Ausschnitt einer Leberzelle von einer Ratte, die für einige Wochen mit einem tricyclischen Antidepressivum (1-Chlor-Amisriptylin) behandelt worden war. Die Schläuche des glatten ER (gER) liegen dicht gepackt. rER: raues endoplasmatisches Retikulum; M: Mitochondrium. Vergrößerung 25000fach. (Elektronenmikroskopische Aufnahmen aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel.)

nalin) und zu bilden (Angiotensin II, Prostaglandine E und F). Außerdem werden amphiphile Pharmaka stark im Lungengewebe angereichert, wie Neuroleptika und Antidepressiva, und verschwinden damit vorübergehend aus dem Kreislauf.

Kumulation. Unter Kumulation versteht man eine langsam zunehmende Plasma- und Gewebekonzentration eines Pharmakons bei Zufuhr in regelmäßigen zeitlichen Abständen. Sie tritt immer dann auf, wenn pro Zeiteinheit mehr Substanz zugeführt wird als in derselben Zeit eliminiert werden kann. Dementsprechend kann jede Verbindung kumulieren, wenn die Gaben nur schnell genug aufeinanderfolgen. Man spricht aber in der praktischen Medizin nur dann von Kumulation, wenn Pharmaka auch bei niedriger Applikationsfrequenz (1–2-mal täglich) im Organismus

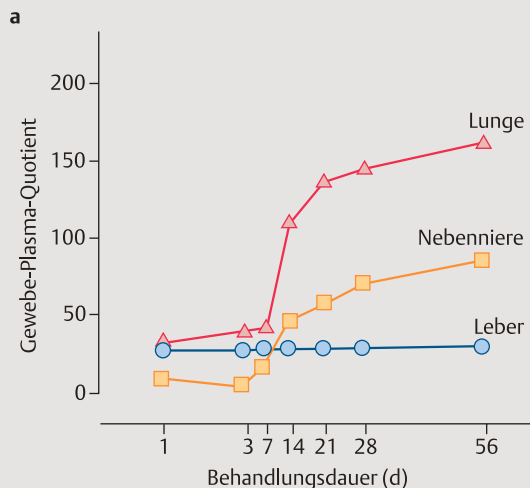
angereichert werden (s. a. **Abb. 2.20**). Der Plasmaspiegel erreicht dann ein konstantes Niveau (Kumulationsgleichgewicht), wenn die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge der zugeführten Substanzmenge entspricht. Beispiele für kumulierende Substanzen sind Amiodaron, Phenprocoumon, Methadon, Digitoxin, Chlorphenothan (DDT).

Die Kumulation von Arzneimitteln durch eine eingeschränkte Nierenleistung ist bei älteren Patienten besonders häufig und bedeutsam, weil das zunehmende Alter der Patienten regelhaft zur Einschränkung der Nierenfunktion führt. Eine Kumulation kommt also häufig vor, ist jedoch bei Kenntnis des Ausscheidungsweges und einfacher Messbarkeit leicht vermeidbar. Die Niere als Ausscheidungsorgan ist für Arzneimittel viel kritischer als die Leber!

Box 2.8 Zelluläre Kumulation bei gleichbleibendem Plasmaspiegel

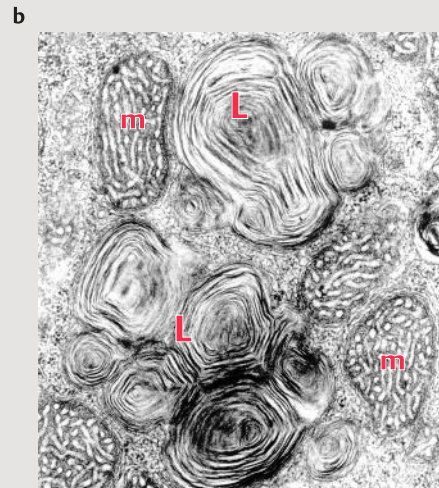
Bei der üblichen Kumulation geht die Zunahme des Substanzgehaltes in Blut und Gewebe parallel. Das Pharmakon verteilt sich zwischen dem Plasma und den Geweben entsprechend seiner Löslichkeit in den verschiedenen Kompartimenten, d. h., das Konzentrationsverhältnis Gewebe zu Plasma bleibt während der Kumulation konstant. Von diesem Verhalten gibt es Ausnahmen. Der Konzentrationsquotient kann während der Dauerbehandlung zunehmen, was bedeutet, dass die Konzentration im Gewebe

be überproportional ansteigt (Bild a). Dies ist ein Zeichen für das Entstehen neuer Bindungsstellen, wie es z. B. für die arzneimittelbedingte Phospholipid-Speicherkrankheit typisch ist. Hierbei häufen sich in Lysosomen nicht abbaubare Pharmakon-Phospholipid-Komplexe an (Bild b), so dass der intralysosomale Bestand an Pharmakon zunimmt, obwohl die Substanzkonzentration in Plasma und Gewebsflüssigkeit gleich bleibt.



a Gewebe-Plasma-Quotienten nach chronischer Zufuhr des Anorektikums [^3H]Chlorphentermin an Ratten. Im Gegensatz zur Leber reichern Nebenniere und Lunge das Pharmakon im Laufe der Zeit überproportional an. Ursache ist die „Speicherung“ von Chlorphentermin in Phospholipid-Aggregaten, die sich in Lysosomen bilden, weil die Lipide aufgrund des eingelagerten Chlorphentermin dem Abbau durch Phospholipasen entzogen sind. Das Anorektikum ist nicht mehr auf dem Markt.

Therapeutisch kann dies z. B. bei chronischer Anwendung von Chloroquin vorkommen; die vergrößerten Lysosomen sind bei einer augenärztlichen Spaltlampen-Untersuchung in Form von feinen Ablagerungen in der Kornea des Auges erkennbar. Von größerer klinischer Relevanz ist heute das Antiarrhythmikum Amiodaron, das lysosomal zusammen mit Phospholipiden



gespeichert wird. Als Folge davon treten Kornea- und evtl. Linsentrübungen auf; in der Lunge sind die Makrophagen angefüllt mit lipidhaltigen Lysosomen, eine Fibrose kann sich entwickeln (s. S. 183).

b Nebennierenrinde: Ausschnitt aus einer Zelle der Zona reticularis einer Ratte, die 3 Wochen mit der amphiphilen koronar-erweiternden Substanz Perhexilin behandelt wurde. Die vergrößerten Lysosomen (L) enthalten lamelläres Speicher-material (Ausdruck einer allgemeinen Phospholipidspeicherung). m: Mitochondrien vom tubulären Typ. Vergr. 29 000fach (Aufnahme: Anatomisches Institut der Universität Kiel). Perhexilin ist ebenfalls wegen dieser Nebenwirkung vom Markt genommen worden.

2.5 Pharmakokinetische Modellvorstellungen

2

Überblick

Pharmakokinetische Grundbegriffe

Clearance Cl: Pro Zeiteinheit vom Wirkstoff befreites Plasmavolumen. Sie charakterisiert die Leistungsfähigkeit des oder der Eliminationsorgane. Von Clearance und Dosierung hängt bei Dauertherapie die Höhe des Gleichgewichts-Plasmaspiegels ab.

Scheinbares Verteilungsvolumen V_{app} : Fiktive Größe, die angibt, in welchem Volumen sich eine Pharmakonmenge (Dosis) befinden müsste, wenn überall die gleiche Konzentration wie im Plasma herrschen würde.

Plasma-Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$: Zeitraum, in dem sich die Plasmakonzentration halbiert (bei monophasischer Elimination). Sie hängt von Clearance und Verteilungsvolumen ab; sie charakterisiert die Verweildauer eines Pharmakons im Körper;

sie erlaubt die Abschätzung, nach welcher Zeit bei regelmäßiger Einnahme der Gleichgewichts-Plasmaspiegel erreicht ist (ca. $4 \times t_{1/2}$).

Absolute Bioverfügbarkeit F_{abs} : Anteil einer (oral) dargelegten Pharmakon-Dosis, der systemisch verfügbar ist. F_{abs} wird bestimmt von Darreichungsform (galenische Verfügbarkeit), Wirkstoff-Eigenschaften und Organismus. Die Plasmakonzentration hängt ab von der systemisch verfügbaren Dosis = Dosis_{dargereicht} \times F_{abs} .

Dosis-lineare Kinetik: Substanz-Bewegungen im Körper geschehen proportional zur Pharmakon-Konzentration.

Die Charakteristik der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (Zeitverlauf des Plasmaspiegels) ist deshalb unabhängig von der zugeführten Dosis. Die absolute Höhe des Plasmaspiegels ist proportional zur Dosis.

Pharmakokinetische Modelle werden mit dem Ziel entwickelt, die deskriptive Ebene zu verlassen und das pharmakokinetische Verhalten eines Arzneistoffes mit Hilfe von Maßzahlen zu charakterisieren. Die Maßzahlen sollen es ermöglichen, den Zeitgang der Wirkstoff-Konzentration im Plasma für verschiedene Situationen vorherzusagen, z. B. Veränderung der Dosis, der Einnahmehäufigkeit oder der Funktion der Eliminationsorgane.

2.5.1 Eliminationshalbwertszeit, Clearance und Verteilungsvolumen

Der einfachste denkbare Fall ergibt sich unter folgenden Bedingungen: Eine Substanz, die im Körper keiner Veränderung unterliegt, wird intravenös injiziert, sie verteilt sich – bezogen auf die Eliminationsgeschwindigkeit – momentan *in einem* Kompartiment (Ein-Kompartiment-Modell), die renale Ausscheidung erfolgt streng konzentrationsabhängig. Der Verlauf des Blutspiegels ist in **Abb. 2.15** für eine normale Nierenfunktion (Kurve 1) und für zwei Zustände verminderter Nierenfunktion (Kurven 2 und 3) dargestellt. Im linearen System resultieren Kurven, deren Steilheit mit der Zeit abnimmt und die sich immer langsamer dem Endwert nähern. Im halblogarithmischen System dagegen ergeben sich Geraden, die das Vorliegen einer exponentiellen Funktion anzeigen und das Ablesen der **Plasma-Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$** bzw. der Eliminationskonstanten gestatten:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (1)$$

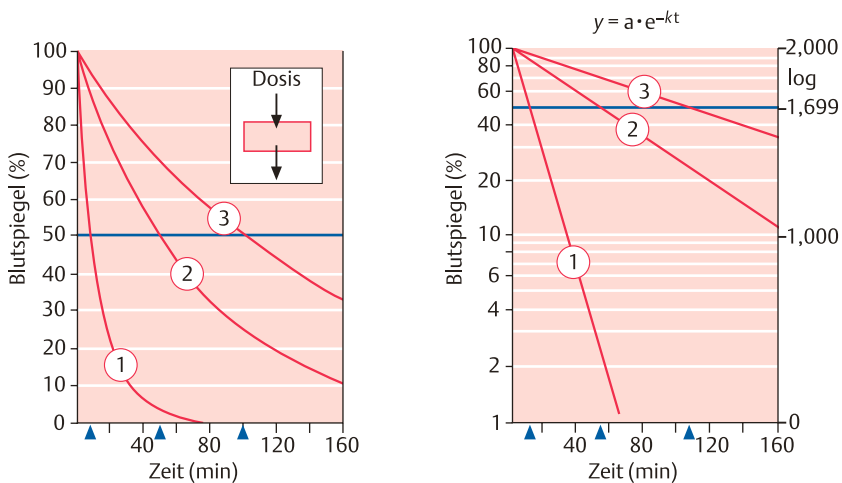


Abb. 2.15 Ein-Kompartiment-Modell. Blutspiegel-Verläufe nach intravenöser Injektion eines Pharmakons, das den Intravasalraum ausschließlich über die Niere streng konzentrationsabhängig verlassen kann. Über den Kurven sind das Blockschema und die mathematische Formulierung, die den Prozess beschreibt, angegeben. Der Blutspiegel (y) fällt einfach exponentiell ab. Links sind im linearen System 3 Kurven dargestellt, die aus unterschiedlichen Evasi-

onskonstanten resultieren ($t_{1/2}$ von 10, 50 bzw. 100 min entsprechend $k = 0,07$; $0,014$ bzw. $0,007 \text{ min}^{-1}$). Im halblogarithmischen System (rechts) ergeben sich Geraden, deren Schnittpunkte mit der 50%-Linie (entspricht 1,699 auf der logarithmischen Ordinate) markiert sind. Die Projektion dieser Punkte auf die Abszisse ergibt die Halbwertszeiten (blaue Pfeilspitzen). Ordinate: Blutspiegel in % des Ausgangswertes.

Das Absinken der Plasmakonzentration folgt der Funktion

$$c = c_0 \times e^{-k \times t} \tag{2}$$

- c: Konzentration zum Zeitpunkt t
- c₀: Ausgangs-Konzentration, d. h. zum Zeitpunkt t = 0
- k: Geschwindigkeits-Konstante

Der exponentielle Abfall der Konzentration lässt sich biologisch folgendermaßen erklären (**Abb. 2.16**): Vereinfachend sei angenommen, dass der Arzneistoff durch glomeruläre Filtration ausgeschieden und nicht rückresorbiert wird. In den Nieren wird pro Zeiteinheit eine bestimmte Menge des Blutplasmas als Primärharn glomerulär abfiltriert, normalerweise ca. 120 ml/min. In dem abfiltrierten Plasma ist der Arzneistoff gelöst. Daraus ergibt sich, dass die pro Zeiteinheit eliminierte Substanzmenge proportional zur Substanzkonzentration im Plasma ist. Infolge der renalen Elimination sinkt die Plasmakonzentration und damit die pro Zeiteinheit eliminierte Menge. Deshalb flacht die Konzentrations-Zeit-Kurve ab. Dementsprechend eignet sich die Eliminationsgeschwindigkeit (eliminierte Menge/Zeit) nicht als Maßzahl zur Charakterisierung des Eliminationsprozesses. Die Halbwertszeit $t_{1/2}$ des Prozesses (bzw. die Geschwindigkeitskonstante k) ist jedoch eine konstante Größe: Wie **Abb. 2.16** zeigt, fällt innerhalb eines Zeitintervalles von $t_{1/2}$ die Plasmakonzentration immer auf die Hälfte ihres Ausgangswertes ab, unabhängig von dessen absoluter Höhe.

Ebenfalls konstant ist die formal pro Zeiteinheit von der Substanz befreite Plasmamenge. Diese wird als **Clearance** (Cl) bezeichnet.

$$Cl = \frac{\text{vom Pharmakon befreites Plasmavolumen}}{\text{Zeitintervall}} \tag{3}$$

Die Einheit ist [Vol/Zeit], z. B. [ml/min].

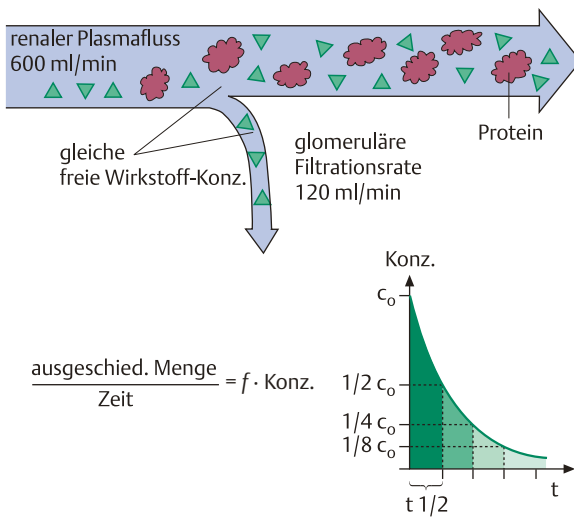


Abb. 2.16 Ausscheidung durch glomeruläre Filtration. Abnahme der Arzneistoff-Konzentration im Plasma (Konz.) in Abhängigkeit von der Zeit (t), f = Proportionalitätsfaktor.

Die Halbwertszeit der Elimination wird allerdings nicht allein durch die Nierenfunktion bzw. Clearance bestimmt. Dies zeigt wiederum die Betrachtung der biologischen Situation. In den Nieren wird pro Zeiteinheit so viel Substanz zur Ausscheidung gebracht, wie in dem glomerulär filtrierten Plasmavolumen vorhanden ist. Welche Bedeutung das ausgeschiedene Substanzquantum für die Abnahme des Substanzbestandes im Körper hat, hängt davon ab, welcher Anteil der insgesamt im Körper vorhandenen Pharmakomenge sich im Plasma befindet. Hält sich die Substanz überwiegend im Gewebe und kaum im Plasma auf, bringt die „Klärung“ eines Plasmaquantums die Elimination der Substanz aus dem Organismus kaum voran. Die Substanz strömt aus den „Gewebedepots“ in das Plasma nach, und formal betrachtet muss das Plasmaquantum erneut geklärt werden. Das formal insgesamt von der Substanz zu befreiende Plasmavolumen entspricht dem **scheinbaren Verteilungsvolumen V_{app}** der Substanz. Dies ist rechnerisch das Verhältnis zwischen Pharmakon-Menge im Körper und Plasmakonzentration (S. 54).

Mit anderen Worten: Je größer V_{app} ist, desto langsamer wird bei einer gegebenen Clearance die Elimination des Pharmakon aus dem Körper vorstattengehen. Es gilt:

$$t_{1/2} = \ln 2 \times \frac{V_{app}}{Cl} \tag{4}$$

Es sei angemerkt, dass meist bei der Berechnung sowohl von V_{app} als auch von Cl die Gesamtkonzentration eines Pharmakons im Plasma berücksichtigt wird, also keine Differenzierung zwischen frei und Plasmaeiweiß-gebunden erfolgt. Der „Fehler“ kürzt sich bei der Berechnung von $t_{1/2}$ gewissermaßen weg.

In dem Beispiel aus **Abb. 2.15** beruht die Zunahme von $t_{1/2}$ auf der eingeschränkten Nierenfunktion. Das Verteilungsvolumen V_{app} hat sich nicht geändert, was daran erkennbar ist, dass nach Injektion der Dosis in allen drei Fällen jeweils gleiche initiale Plasmakonzentrationen resultierten. Allgemein gilt jedoch, dass die Zunahme einer Eliminationshalbwertszeit an sich keine Auskunft gibt, ob sich die Leistungsfähigkeit der Eliminationsorgane oder das Verteilungsvolumen verändert hat.

Die renale Eliminationsfähigkeit kann meist auch für solche Arzneistoffe durch eine Clearance gekennzeichnet werden, die einer tubulären Rückresorption unterliegen oder die tubulär sezerniert werden. Voraussetzung ist, dass diese Vorgänge ebenfalls linear von der Konzentration abhängen.

Auch die hepatische Elimination durch Biotransformation kann durch eine Clearance charakterisiert werden. Denn meist arbeiten die Enzyme in einem Bereich, in dem die Umsatzgeschwindigkeit proportional zur Substratkonzentration ist. Unter dieser Bedingung bleibt das formal vom Pharmakon befreite Plasmavolumen, also die Clearance, konstant und unabhängig von der Pharmakon-Konzentration.

Beim Abbau von Ethanol gilt dies nicht; hier ist bereits bei sehr niedrigen Konzentrationen der Sättigungsbereich der abbauenden Enzyme erreicht. Die Umsatzgeschwindigkeit ist also konstant und unabhängig von der Substratkonzentration.

zentration. Die Blutkonzentrations-Zeit-Kurve fällt nicht exponentiell, sondern linear ab.

Die Fähigkeit des Organismus zur Elimination eines Pharmakons wird durch die **Gesamt-Clearance** (Cl_{tot}) beschrieben. Diese ist die Summe der Clearancewerte der einzelnen Eliminationswege.

$$Cl_{tot} = Cl_{ren} + Cl_{hep} + Cl_x \quad (5)$$

In Gleichung (4) geht Cl_{tot} ein.

2.5.2 Bateman-Funktion

Das nächste Beispiel demonstriert den einfachsten Fall des Blutspiegelverlaufes nach Gabe eines Pharmakons per os. Die enterale Resorption wird durch eine Resorptions-(Invasions-) Konstante und die Ausscheidung aus dem Blut durch eine Eliminations-(Evasions-) Konstante charakterisiert, wobei beide Prozesse irreversibel sind. Die Resorption in das Blutkompartiment sowie die Elimination sind durch zwei entgegengesetzt gerichtete Exponentialfunktionen repräsentiert (blaue und grüne Kurve in **Abb. 2.17**). Der resultierende Blutspiegel (rote Kurve) ist aber nicht die einfache Summe aus den Invasions- und Evasionsprozessen, weil die Evasion ja erst wirksam werden kann, wenn eine Invasion stattgefunden hat und dementsprechend immer effektiver wird, je höher der Blutspiegel ansteigt. Das Zusammenspiel der beiden Funktionen (Gleichung in der **Abb. 2.17**) wird als Bateman-Funktion bezeichnet. Es sei hier erwähnt, dass die Bateman-Funktion auch angewendet werden kann, wenn statt einer Resorption aus dem Darm eine Resorption aus einem intramuskulär oder subkutan applizierten Arzneimitteldepot erfolgt.

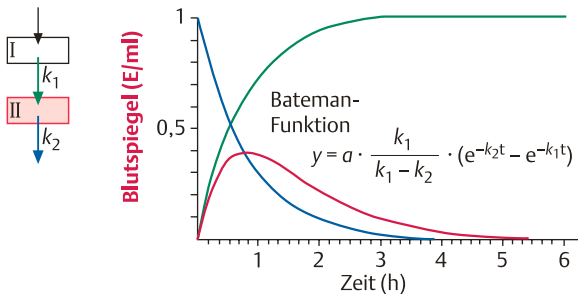


Abb. 2.17 Bateman-Funktion. Blutspiegel-Verlauf nach Gabe eines Pharmakons in ein dem Blut vorgeschaltetes Kompartiment (I, schwarz), aus dem es durch Invasion (Resorption) in das Blut (II, rot) gelangt und von dort eliminiert wird. Das Blockschema und die mathematische Formulierung (Bateman-Funktion) sind angegeben: $y = \text{Blutspiegel zur Zeit } t, a = \text{Dosis}/V_{app}, k_1 = \text{Invasionskonstante}, k_2 = \text{Evasionskonstante}$. Grüne und blaue Kurve entsprechen den isoliert betrachteten Invasions- und Evasionsprozessen, die rote Linie beschreibt den tatsächlichen Verlauf des Blutspiegels, Ordinate: Konzentration des Pharmakon im Blut in willkürlichen Einheiten/ml; Abszisse: Zeit.

Die Fläche unter der Blutspiegel-Zeit-Kurve (abgekürzt AUC, von „area under the curve“) hängt von der aufgenommenen Arzneistoffmenge und von der Gesamtclearance ab:

$$AUC = \frac{\text{Dosis}}{Cl_{tot}} \quad (6)$$

Dieser Zusammenhang erlaubt die Berechnung der Clearance:

$$Cl_{tot} = \frac{\text{Dosis}}{AUC} \quad (7)$$

Invasions- und Evasionskonstanten. Um die Bedeutung der Invasions- bzw. Evasionskonstanten für den Blutspiegel-Verlauf zu demonstrieren, sind Serien von Blutspiegel-Kurven für identische Bedingungen mit Ausnahme der jeweils interessierenden Variablen in **Abb. 2.18** dargestellt.

In **Abb. 2.18 a** variiert die *Eliminationsgeschwindigkeit* über einen großen Bereich: Es resultieren unterschiedlich hohe Blutspiegel mit verschieden langer Plateaudauer. Mit abnehmender Eliminationsleistung nimmt die Fläche unter der Kurve zu. Die Berechnung von Cl_{tot} aus Dosis und AUC würde abnehmende Werte für die Gesamtclearance erge-

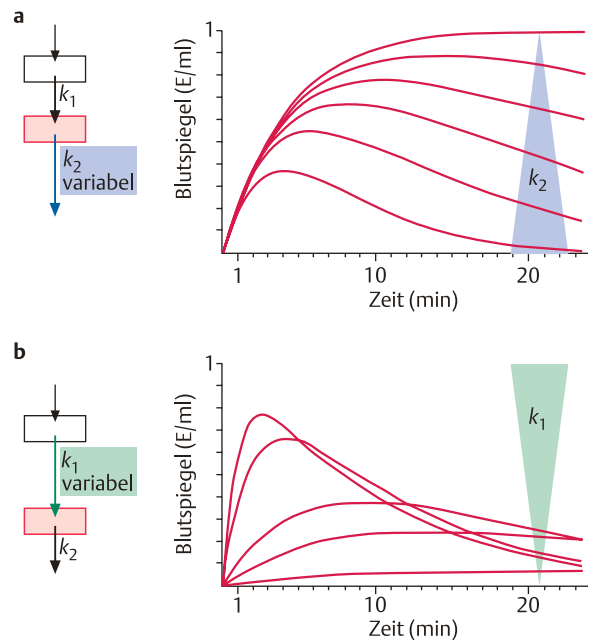


Abb. 2.18 Einfluss von Evasions- bzw. Invasionskonstante auf den Blutspiegel-Verlauf. Es handelt sich um dasselbe System und dieselbe mathematische Beschreibung wie in **Abb. 2.17**. Wird die zugeführte Dosis ($= 1,0$) und die Invasionskonstante $k_1 (= 0,25 \text{ min}^{-1})$ konstant gehalten, die Eliminationskonstante k_2 aber systematisch variiert ($0,0; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25; 0,5 \text{ min}^{-1}$), so ergeben sich die Kurven von a. Dagegen resultieren die Kurven von b, wenn die Dosis ($= 1,0$) und die Eliminationskonstante $k_2 (= 0,1 \text{ min}^{-1})$ unverändert bleiben, aber die Invasionskonstante k_1 systematisch verändert wird (von $1,0; 0,5; 0,1; 0,05$ bis $0,01 \text{ min}^{-1}$). Koordinaten wie **Abb. 2.17**.

ben. Hier sei an das klinisch wichtige Therapieproblem erinnert, das sich aus einer Beeinträchtigung der Elimination (Niereninsuffizienz, Leberschaden) ergibt: Die „normale Dosierung“ eines Arzneimittels führt zu überhöhten Blutspiegeln mit entsprechenden Vergiftungssymptomen.

Die **Abb. 2.18 b** demonstriert Blutspiegel-Verläufe, wenn bei konstanter Evasionsgeschwindigkeit die *Invasionskonstante* variiert wird. Auch hier ist der unterschiedlich hohe Blutspiegel und die unterschiedliche Dauer eines bestimmten Blutspiegel-Niveaus evident. Die Form der Kurven ändert sich, die Fläche unter den Kurven bleibt hingegen gleich (**Abb. 2.18 b** gibt nur den vorderen Abschnitt der Kurven wieder). Dies zeigt an, dass die Gesamtclearance unverändert ist.

Eine *Erhöhung* der Dosis (Zunahme von a in der Bateman-Funktion) würde die Form der Blutspiegelkurve aus **Abb. 2.17** im Prinzip unverändert lassen – der Blutspiegel wäre allerdings zu jedem Zeitpunkt proportional zur Dosissteigerung erhöht. Entsprechend würde die Fläche unter der Kurve proportional zur Dosis zunehmen.

Aufrechterhalten eines therapeutischen Blutspiegels. Unter therapeutischem Gesichtspunkt ist es notwendig, einen bestimmten minimalen Blutspiegel für längere Zeit zu überschreiten. Wie in **Abb. 2.18 b** sichtbar, verweilt der Blutspiegel über längere Zeit in einem bestimmten Konzentrationsbereich, wenn die Invasion des Arzneistoffes verzögert erfolgt. Allerdings sind dann auch die maximal erreichten Blutspiegel niedriger. Um dennoch den minimalen therapeutischen Blutspiegel zu erzeugen, muss die Dosis erhöht werden (**Abb. 2.19**). Diese Situation ist ähnlich wie bei der Gabe einer Substanz in Form eines Retard-Präparates.

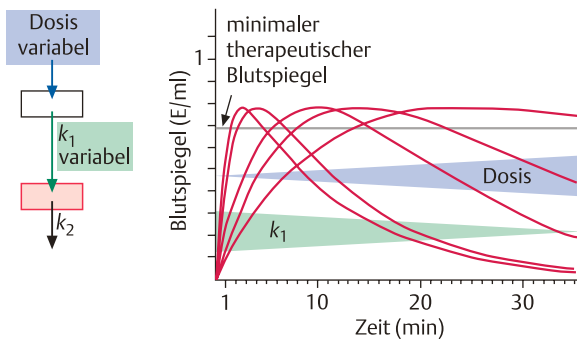


Abb. 2.19 Kompensation einer verlangsamten Invasion durch Dosis-Steigerung. Blutspiegel-Verläufe (Bateman-Funktionen), wie sie resultieren, wenn bei variierenden Invasionskonstanten k_1 die zugeführten Dosen des Pharmakon so gewählt werden, dass in jedem Fall dieselbe Blutspiegelhöhe erreicht wird. Die k_1 -Werte unterscheiden sich folgendermaßen (Kurven von links nach rechts) 1,0; 0,5; 0,1; 0,05; 0,01, die Dosen mussten entsprechend von 1,0 auf 1,16; 2,0; 3,1 bzw. 10,0 erhöht werden, um dieselben Blutspiegel-Werte zu erreichen. Beachte die unterschiedliche Dauer der therapeutisch wirksamen Blutspiegel. Koordinaten wie **Abb. 2.17**.

Kumulative Bateman-Funktion. Das übliche Vorgehen in der Arzneimitteltherapie besteht darin, Pharmaka in regelmäßigen Intervallen über längere Zeit zuzuführen. Ein wichtiges Problem der Pharmakokinetik ist dementsprechend die Beschreibung der Blutspiegel-Kurven (oder der Pharmakon-Konzentrationen in anderen Kompartimenten) bei chronischer Zufuhr eines Arzneimittels. Mathematisch handelt es sich dabei um „kumulative Bateman-Funktionen“, denn nach jedem Intervall addiert sich die neue Dosis zu der noch im Organismus vorhandenen Arzneimittelmenge. Auch für die kumulative Bateman-Funktion sind wieder die Dosis und die Invasions- und Evasionskonstanten entscheidende Größen: als neue Variable kommt jetzt das Zeitintervall τ zwischen der Gabe der einzelnen Dosen hinzu. Je häufiger die Gabe einer Dosis erfolgt, desto kleiner ist der Wert für τ .

Um den Blutspiegel-Verlauf bei unterschiedlichen Eliminationskonstanten bei länger dauernder Zufuhr zu demonstrieren, ist folgendes Beispiel gerechnet und in der **Abb. 2.20** zeichnerisch dargestellt: Drei Pharmaka sollen sich nur durch die Evasionskonstante unterscheiden, sie erfordern gleiche therapeutische Blutspiegel und werden in gleicher Dosierung gegeben. Bei hoher Eliminationsgeschwindigkeit (untere Kurve) ist am Ende des Intervalls die Substanz bereits fast völlig ausgeschieden, so dass in jedem Intervall eine einfache Bateman-Funktion resultiert: der Blutspiegel steigt im Laufe der Zeit nicht an, und der notwendige therapeutische Blutspiegel wird nicht erreicht.

Bei mäßiger Evasionsgeschwindigkeit resultiert die mittlere Kurve der **Abb. 2.20**: in den ersten Tagen nach Therapiebeginn steigt der Blutspiegel undulierend an, er-

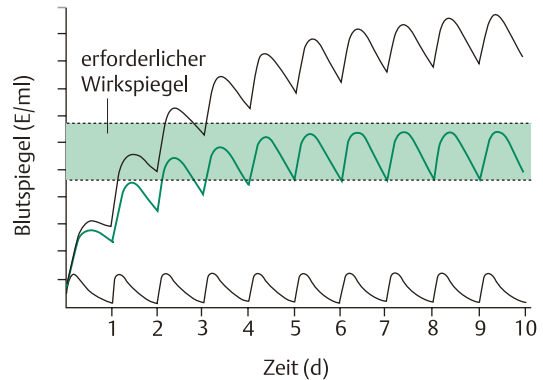


Abb. 2.20 Wiederholte Zufuhr bei unterschiedlicher Evasion. Blutspiegelverläufe bei täglicher Zufuhr von drei Pharmaka in ein dem Blut vorgeschaltetes Kompartiment. Die Substanzen unterscheiden sich nur durch ihre Evasionskonstanten k_2 . Mathematisch handelt es sich um kumulative Bateman-Funktionen, in denen als neue Variable die Intervallgröße τ (Frequenz der Zufuhr) hinzukommt. Für die drei abgebildeten Kurven sind die Dosen, die Invasionskonstanten und die Intervalle (in Tagen) konstant gehalten, lediglich die Evasionskonstanten unterscheiden sich wie folgt: 0,2 (untere Kurve), 0,02 (mittlere Kurve) und 0,01 h^{-1} (obere Kurve). Ordinate: Konzentration der Pharmaka im Blut in willkürlichen Einheiten/ml; Abszisse: Zeit in Tagen.

reicht den „therapeutischen“ Blutspiegel und läuft in ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung ein. Dies ergibt sich daraus, dass die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge proportional zur Konzentration ist. Je höher das Konzentrationsniveau steigt, desto mehr Substanz wird also im Dosisintervall ausgeschieden. Bei einem bestimmten Konzentrationsniveau halten sich Zufuhr und Ausscheidung die Waage und das Plateau der Kumulationskurve ist erreicht. Dieses Pharmakon besitzt die erforderlichen pharmakokinetischen Parameter unter den angegebenen Bedingungen.

Die obere Kurve zeigt den Blutspiegelverlauf nach wiederholter Gabe eines Arzneimittels mit langsamer Eliminationsgeschwindigkeit. Die Konzentration im Blut überschreitet bald den therapeutischen Wert und steigt noch über lange Zeit an. Besonders auffällig ist das sehr späte Erreichen eines Gleichgewichtes zwischen Zufuhr und Ausscheidung. Diese Substanz kumuliert und kann bei entsprechend geringer therapeutischer Breite zur Intoxikation führen.

Der im Kumulationsgleichgewicht herrschende mittlere Blutspiegel (C_{kumul}) hängt von der aufgenommenen Dosis, der Gesamclearance (Cl_{tot}) und dem Dosierungsintervall (τ) wie folgt ab:

$$C_{\text{kumul}} = \frac{D}{Cl_{\text{tot}} \times \tau} \quad (8)$$

Diese Beziehung erlaubt es, bei bekannter Clearance eines Arzneistoffes zu berechnen, welche Dosis in welchem Intervall zugeführt werden muss, um einen gewünschten Blutspiegel zu erreichen. Als Faustregel gilt, dass bei richtiger Applikation etwa 4 Halbwertzeiten zur Aufsättigung benötigt werden.

Bei Dauerinfusion einer Substanz gilt:

$$C_{\text{kumul}} = \frac{\text{Infusionsgeschwindigkeit}}{Cl_{\text{tot}}} \quad (9)$$

Infusionsgeschwindigkeit ist Dosis pro Zeiteinheit, z. B. mg pro Minute.

Die Amplitude, mit der die Plasmakonzentration um das Kumulationsgleichgewicht unduliert, ist umso kleiner, je kleiner die Einzeldosen sind, auf die eine Tagesdosis verteilt wird.

Dosierungsunterbrechung. In den meisten Fällen ist das Ziel einer langwährenden Therapie, durch geeignete Wahl der Einzeldosis und der Intervallgröße einen „konstanten“ Blutspiegel (d. h. einschließlich der Tagesschwankungen) einzustellen. Der Blutspiegel soll ein Gleichgewicht bei gegebenen Konstanten erreichen. Die Invasions- und Evasionsgeschwindigkeiten, die Dosis und die Intervalldauer sind die bestimmenden Größen.

Abb. 2.21 zeigt, welchen Einfluss die zweimalige Unterlassung der Zufuhr der notwendigen Dosis auf den Blutspiegel hat (Unzuverlässigkeit eines Patienten in der Arzneimittel-Einnahme: „Non-Compliance“¹). Dargestellt ist wiederum eine kumulative Bateman-Funktion, die nach täglicher Gabe einer bestimmten Dosis bald das gewünschte Gleichgewicht erreicht hat. Am 13. und 14. Tag vergisst der Patient, die Tablette zu nehmen. Der

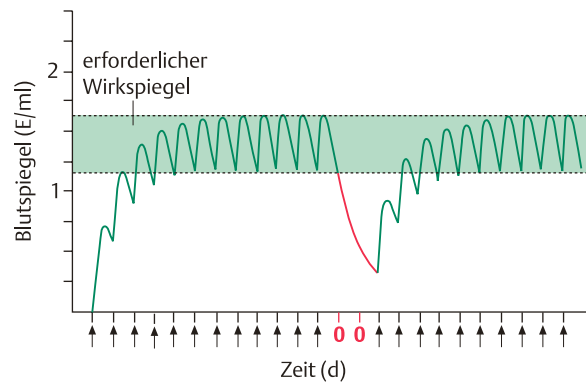


Abb. 2.21 Vergessene Einnahme. Einfluss einer kurzfristigen Unterbrechung der Zufuhr eines Arzneimittels auf den „Gleichgewichts-Blutspiegel“ bei chronischer Therapie. Durch tägliche Gabe war der erforderliche Wirkspiegel nach 4 Tagen erreicht, gleichzeitig hat sich ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung eingestellt. Die nur zweimalige Unterlassung der Tabletten-Einnahme bewirkt, dass der erforderliche Wirkspiegel erst nach etwa $4 + 2 = 6$ Tagen wieder erreicht wird. Koordinaten wie **Abb. 2.20**.

Blutspiegel sinkt drastisch ab, denn nur die Eliminationskonstante ist jetzt entscheidend.

Nach Wiederaufnahme der Zufuhr dauert es aber noch weitere 4 Tage, bis das Gleichgewicht wieder erreicht ist. *Die zweitägige Unterlassung lässt den Blutspiegel also für etwa 6 Tage den benötigten therapeutischen Wert unterschreiten!*

Enzyminduktion und Blutspiegel. Das nächste Beispiel soll den Einfluss einer Arzneimittelinterferenz auf das Blutspiegel-Gleichgewicht erläutern. Bei einem Patienten ist ein optimaler Blutspiegel eingestellt (**Abb. 2.22**), dieser Patient nimmt aber vom 12. Tag an ein zusätzliches Medikament, das eine Enzyminduktion in der Leber auslöst. Dadurch wird die Eliminationsgeschwindigkeit des ersten Pharmakon vergrößert. In unserem Beispiel erreicht die Evasionskonstante ihren neuen Wert exponentiell mit einer Halbwertzeit von 2 Tagen. Durch die gesteigerte Elimination sinkt der Blutspiegel erheblich ab und unterschreitet den therapeutischen Wert: *Die Therapie ist wirkungslos geworden.*

Mehr als ein Kompartiment. Die oben angestellten Betrachtungen betreffen eine Situation, in der die Verteilung des Arzneistoffes so rasch vonstattengeht, dass Plasmaspiegel

¹ Compliance (Willfähigkeit, Unterwürfigkeit, Einwilligung) ist eines der vielen Beispiele für nicht notwendige Anglizismen. Der Begriff wird im klinischen Sprachgebrauch benutzt, um die Zuverlässigkeit der Patienten hinsichtlich der Befolgung ärztlicher Verordnungen zu kennzeichnen. In der Physiologie bedeutet „compliance“ Dehnbarkeit, z. B. der Lunge oder der Gefäße. Anstatt von „Patienten-Compliance“ könnte man auch von der „Mitarbeitsbereitschaft“, der „Therapietreue“ oder der „Zuverlässigkeit des Patienten“ sprechen. Meist wird heute der Begriff „Adhärenz“ gebraucht.

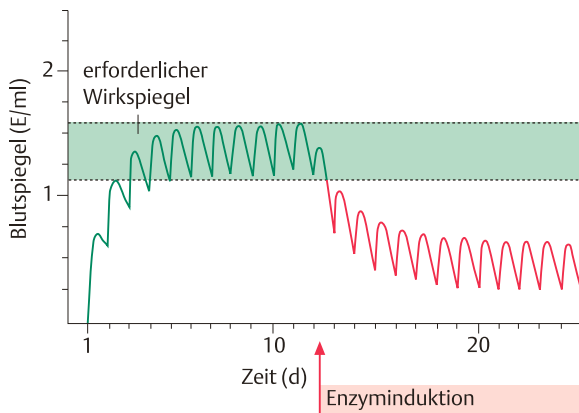


Abb. 2.22 Enzyminduktion. Einfluss einer Zunahme der Evisionsgeschwindigkeit auf den „Gleichgewichts-Blutspiegel“ bei chronischer Therapie. Vom 12. Tag an nimmt die Evisionskonstante exponentiell mit einer Halbwertzeit von 2 Tagen von 0,02 auf 0,06 h⁻¹ zu. Die Ursache liegt in einer Enzyminduktion durch ein weiteres Pharmakon. Die erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit lässt den Blutspiegel absinken und sich auf ein neues, niedrigeres Niveau einstellen, das unter dem erforderlichen Wirkspiegel liegt. Koordinaten wie **Abb. 2.20**.

und Gewebespiegel parallel verlaufen und ein Einkompartiment-Modell adäquat ist. Nach intravenöser Zufuhr eines Pharmakons tritt im Allgemeinen ein biphasischer Abfall der Plasmakonzentration in Erscheinung (**Abb. 2.23**). Das rasche Absinken in der α -Phase entspricht der Verteilung, und erst die β -Phase ist Ausdruck der Ausscheidung aus dem Körper. In der α -Phase steigt die Pharmakonmenge im Gewebe, während sie im Plasma sinkt. Hier wäre zur Beschreibung ein Zweikompartiment-Modell angebracht. Es sind sogar Vielkompartiment-Modelle entwickelt worden, deren Handhabung und klinische Relevanz aber eher schwer nachvollziehbar sind. Sie werden daher hier nicht näher erläutert.

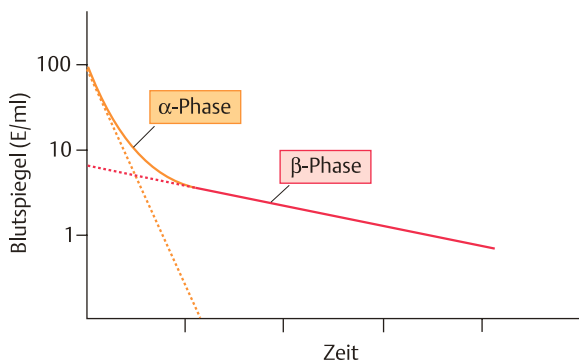


Abb. 2.23 α - und β -Phase. Biphasischer Abfall der Plasmakonzentration nach intravenöser Zufuhr eines Pharmakons. α -Phase: Verteilung; β -Phase: Elimination. Beachte die logarithmische Teilung der Ordinate.

2.6 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

2.6.1 Bioverfügbarkeit

Unter dem englischen Begriff „bioavailability“ wurde ursprünglich die Eigenschaft von Tabletten, Dragees, Kapseln verstanden, ihre eigentlichen Inhaltsstoffe genügend schnell freizugeben, um sie dem Intestinaltrakt zur Resorption zur Verfügung zu stellen (entspricht jetzt „galenische Verfügbarkeit“). Heute wird der Begriff Bioverfügbarkeit weiter gefasst: Bioverfügbarkeit = Ausmaß der Verfügbarkeit eines applizierten Wirkstoffes am Wirkort bzw. im Plasma. Wird eine Substanz oral dargereicht, so bestimmen verschiedene Vorgänge, in welchem Ausmaß die Substanz schließlich zur systemischen Verteilung gelangt. Diese sind in **Abb. 2.24** zusammengestellt. Im Magen-Darm-Trakt muss die Darreichungsform zunächst zerfallen (Desintegration), bevor der Wirkstoff im Magen-Darm-Saft in Lösung gehen kann (Dissolution). Diese beiden Vorgänge sollen unter dem Begriff galenische Verfügbarkeit zusammengefasst werden.

Je nach Zusammensetzung, Oberflächenbekleidung, Pressdruck usw. der Tabletten oder Dragees zerfallen die Fertigarzneimittel unterschiedlich schnell im Magen-Darm-Kanal. Außerdem besitzt die Grundmasse eine verschiedene ausgeprägte Adsorptionsfähigkeit, so dass selbst die Freigabe des Pharmakon aus einer zerfallenen Tablette nicht gewährleistet sein muss. Eine **vollständige galenische Verfügbarkeit** ist dagegen immer gegeben, wenn ein Arzneimittel in Lösung eingenommen wird. Der gelöste Wirkstoff steht im Prinzip zur Diffusion in die Darmschleimhaut zur Verfügung. Er ist im Magen-Darm-Trakt aber verschiedenen Einflüssen ausgesetzt, welche die freie Konzentration des Stoffes vermindern können, sei es durch Zerstörung

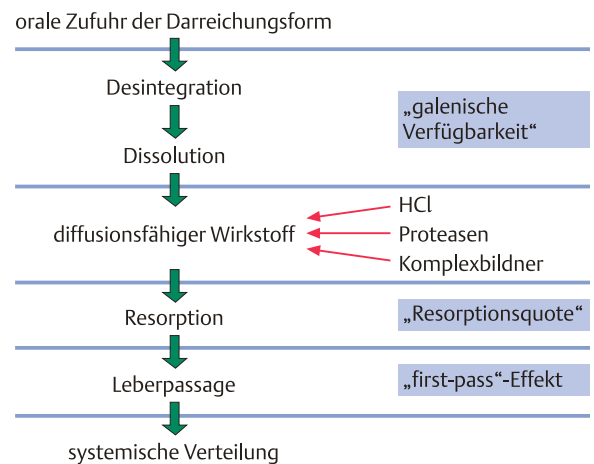


Abb. 2.24 Von der Applikation zum Kreislauf. Weg eines Arzneistoffes von der oralen Aufnahme bis zur systemischen Verteilung.

(Penicillin G durch Salzsäure, Peptide durch Proteasen) oder durch Bildung nicht resorbierbarer Komplexe (Ausfällung von Tetracyclinen oder von Fluorid mit Calcium-Ionen, Adsorption an nicht-resorbierbare Antazida oder medizinische Kohle).

Den galenischen Problemen folgen die biologischen Prozesse. So wird keineswegs jeder gelöste Wirkstoff tatsächlich resorbiert. Eine dauerhaft geladene Substanz, wie beispielsweise das quartäre Ipratropium, kann die Zellmembranen der Darmepithelzellen nur schlecht überwinden und wird deshalb unvollständig resorbiert. Es besitzt eine niedrige **Resorptionsquote** (= tatsächlich resorbierte Menge/zur Resorption bereitstehende Menge).

Nach der Resorption kann ein Pharmakon in der Leber, der Lunge oder auch schon in der Darmschleimhaut abgebaut werden. Dieser Vorgang wird präsystemische Elimination genannt oder in Bezug auf die Leber auch als „**first pass effect**“ bezeichnet. Eine Bindung des resorbierten Pharmakon in Darm, Leber oder Lunge kann ebenfalls als präsystemische Elimination imponieren. Daraus ergibt sich schließlich die Bioverfügbarkeit, die gemessen werden kann, indem ein Wirkstoff oral und intravenös zugeführt und jeweils die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bestimmt wird (vergleiche **Abb. 2.25**). Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist der aufgenommenen Menge proportional.

Die (absolute) Bioverfügbarkeit F_{abs} , ist demnach:

$$F_{\text{abs}} = \frac{\text{AUC}_{\text{peroral}}}{\text{AUC}_{\text{intravenös}}}$$

Ist die Bioverfügbarkeit bei Verwendung einer anderen oralen Darreichungsform niedriger als bei Verwendung einer Lösung (vollständige galenische Verfügbarkeit), so beruht der Unterschied auf einer mangelnden galenischen Verfügbarkeit.

2.6.2 Bioäquivalenz

Wenn ein und derselbe Wirkstoff von verschiedenen Firmen in eigenen Fertigarzneimitteln auf den Markt gebracht wird, können sich die Darreichungsformen so unterscheiden, dass eine unterschiedliche galenische Verfügbarkeit besteht. Um dies zu prüfen, kann ein neues Präparat im Vergleich zu einem Standardpräparat oral zugeführt und jeweils die Blutspiegel-Zeit-Kurve berechnet werden. Aus den beiden Flächen unter der Kurve lässt sich die relative Bioverfügbarkeit bestimmen:

$$F_{\text{rel}} = \frac{\text{AUC}_{\text{Testpräp}}}{\text{AUC}_{\text{Standard}}}$$

Therapeutische Gleichwertigkeit (Bioäquivalenz) wäre gegeben, wenn neben der AUC auch der Zeitverlauf des Blutspiegels dem des Standardpräparates gleichen würde. Es müsste die maximal erreichte Plasmakonzentration C_{max} gleich sein und auch t_{max} (der Zeitpunkt nach der Einnahme, zu dem C_{max} erreicht wird) müsste identisch sein (**Abb. 2.25**). Hierbei werden allerdings grundsätzlich Toleranzen anerkannt, die zwischen 80 und 125% der Werte der Standardpräparation liegen. Um so viel darf also ein

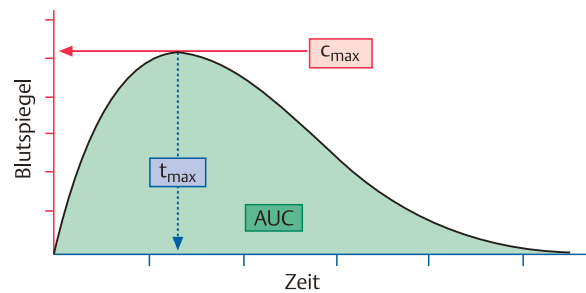


Abb. 2.25 Deskriptive Kurvenparameter. Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve mit den Maßzahlen, die zur Beurteilung der Bioäquivalenz herangezogen werden.

Generikum pharmakokinetisch vom Original abweichen, was bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite durchaus problematisch sein kann (z. B. Phenprocoumon zur Antikoagulation).

2.7 Eliminationshalbwertzeit und Abklinggeschwindigkeit der Wirkung

Zum Abschluss sei betont, dass sich Plasmaspiegel bzw. **Konzentration in der Biophase** und **Effekt eines Pharmakons** keineswegs immer parallel ändern. Die Beziehung zwischen aktueller Plasmakonzentration und Ausmaß einer Wirkung ist viel komplizierter. Die Beziehungen werden besonders deutlich, wenn in einem Beispiel ein Pharmakon mit großer therapeutischer Breite gewählt wird, das bezüglich eines bestimmten Effektes überdosiert werden kann (z. B. Penicillin G und Empfindlichkeit eines Erregers, β -Blocker und Hemmung der β -Rezeptoren). Im Folgenden soll an einem Beispiel gezeigt werden, wie komplex die Abhängigkeit sein kann. Dabei ist vereinfachend angenommen worden, dass die Konzentration im Plasma mit der in der Biophase identisch ist. Auf der Eliminationskurve (**Abb. 2.26 a**) sind die einzelnen Zeiträume, in denen die Konzentration auf die Hälfte absinkt, mit Ziffern gekennzeichnet. In **Abb. 2.26 b** ist die Dosis-Wirkungs-Kurve für die Substanz veranschaulicht, sie erstreckt sich von der Schwellenkonzentration $10^{-3} \mu\text{g/ml}$ bis zum maximalen Effekt, der bei etwa $10^{-1} \mu\text{g/ml}$ erreicht ist. Die β -Phase beginnt bereits bei ca. $5 \times 10^{-1} \mu\text{g/ml}$. Es vergehen also zwei Halbwertzeiten, ohne dass der maximale pharmakologische Effekt sich ändert. Erst im 3. Intervall erreichen wir die eigentliche Konzentrations-Wirkungs-Kurve. In den folgenden Intervallen geht der Effekt entsprechend dem steilen Teil der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung rasch verloren.

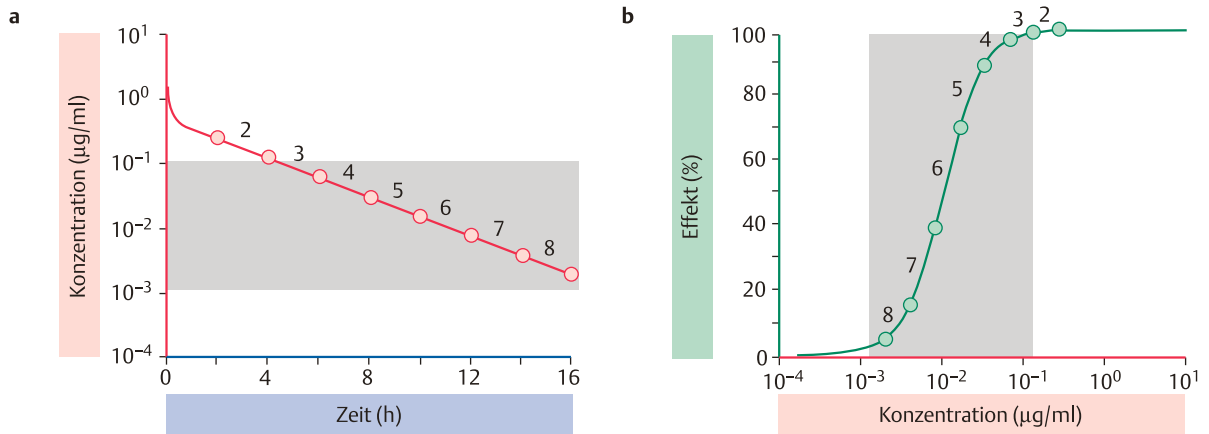


Abb. 2.26 Elimination eines Pharmakons und Abklingen der Wirkung. **a** Verlauf des Plasmaspiegels über die Zeit nach intravenöser Zufuhr einer Substanz. **b** Konzentrations-Wirkungs-Kurve des betreffenden Pharmakon. Auf der Plasmaspiegel-Kurve sind die Intervalle, die einer Eliminationshalbwertszeit entsprechen, mit Ziffern gekennzeichnet. Diese Konzentrationssschritte sind auf der Konzentrations-Wirkungs-Kurve mit denselben Zahlen markiert. Der Be-

reich der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung ist in beiden Kurven grau unterlegt. Wie aus der Abbildung deutlich wird, nimmt der pharmakologische Effekt während der ersten Halbwertszeiten kaum ab, obwohl der Plasmaspiegel gleichmäßig abfällt. Dagegen geht die Wirkung schnell verloren, wenn der Plasmaspiegel den steilen Teil der Konzentrations-Wirkungs-Kurve durchläuft (Intervall 5–7). Näheres siehe Text.

Dieses Beispiel demonstriert Folgendes:

1. Das Abklingen eines pharmakologischen Effektes, der unmittelbar konzentrationsabhängig und nicht interaktionsüberdauernd ist, hängt davon ab, ob die Ausgangskonzentration oberhalb oder innerhalb der Dosis-Wirkungs-Kurve liegt. Ist ersteres der Fall, vergehen einige Halbwertszeiten, ehe der Effekt überhaupt abzuklingen beginnt.
2. Beim Durchlaufen des Konzentrationsbereiches, der der eigentlichen Dosis-Wirkungs-Kurve entspricht, ist der Effekt nicht mit der Konzentration einfach linear korreliert. Es gibt also keine einfache Beziehung zwischen der Geschwindigkeit, mit der ein Wirkstoffspiegel absinkt, und der Geschwindigkeit, mit der ein pharmakologischer Effekt verschwindet.

Es muss daher nicht verwundern, wenn in vielen Fällen der praktischen Therapie die Angaben über Eliminationshalbwertszeit und Wirkdauer von Arzneimitteln scheinbar nicht zur Deckung zu bringen sind.

Ein praktisch wichtiger Zusammenhang besteht zwischen der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) eines Wirkstoffes und dem Erreichen der Gleichgewichts-Plasmakonzentration bei Mehrfachgabe. Als Faustregel gilt: 4–5 $t_{1/2}$ werden dazu bei konstanter Dosierung benötigt. Und umgekehrt, nach Absetzen einer Medikation dauert es wiederum 4–5 $t_{1/2}$, bis die Pharmakon-Konzentration auf unerschwellige Werte abgesunken ist.

Grundsätzlich können Effekte lange hinter den Pharmakonkonzentrationen „herhinken“, und zwar sowohl bei Beginn der Therapie als auch nach dem Absetzen: Man spricht hier von der sogenannten Hysterese. Beispiele sind vor allem die verzögerten Effekte z. B. von β -Blockern und Diuretika auf den Blutdruck, die erst nach mehreren Wochen voll ausgeprägt sind.

3 Nebenwirkungen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen)

3

3.1	Arzneimittelanamnese	67
3.2	Nutzen-Risiko-Verhältnis	67
3.3	Toxische Nebenwirkungen	68
3.4	Allergische Reaktionen	69
3.5	Arzneimittelbedingte Blutbildveränderungen	71
3.6	Arzneimittelmissbrauch und Sucht: Begriffsbestimmungen	72
3.7	Therapeutisches Risiko	72
3.8	Schädigungen der Frucht durch Arzneimittel	73

3.1 Arzneimittelanamnese

Fast alle Arzneimittel rufen nicht nur die für die Therapie erwarteten Wirkungen hervor, sondern darüber hinaus oft unerwünschte Wirkungen, auch Nebenwirkungen genannt. Die auf Nebenwirkungen zu beziehenden „Krankheiten“ sind immerhin so häufig, dass sie einen beachtlichen Prozentsatz der Patienten betreffen, die in Krankenhäuser aufgenommen bzw. stationär behandelt werden.

Es liegen Untersuchungen darüber vor, wie häufig Krankenhauseinweisungen aufgrund von Arzneimittelnebenwirkungen erfolgen müssen. Die Zahlen, die dabei festgestellt wurden, liegen im Bereich von 5 – 10% der Eingewiesenen. Auch während eines Klinikaufenthaltes können natürlich pharmakonbedingte unerwünschte Wirkungen auftreten. Deshalb ist eine gute Kenntnis der medizinischen Vorgeschichte der Patienten sehr wichtig. Bei jedem Patienten muss daher eine eingehende **Arzneimittelanamnese** erhoben werden. Durch diese Befragung können möglicherweise akute Beschwerden des Betroffenen schon geklärt werden. Bei Bedarf neuer, zusätzlicher Wirkstoffe muss an Interferenzen gedacht werden. Dies ist nur möglich, wenn die bisherige Therapie mit Arzneimitteln und auch alternativen Mitteln bekannt ist. Wird eine Arzneimittelanamnese nicht durchgeführt und werden dadurch vermeidbare Schädigungen nicht vermieden, muss das Verhalten des Therapeuten als Behandlungsfehler eingestuft werden. Mit der Erkennung und Erfassung von unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen beschäftigt sich die **Pharmakovigilanz**.

3.2 Nutzen-Risiko-Verhältnis

Ein besonders schwieriges Problem bei der Zulassung und Anwendung von neuen Wirkstoffen stellen die Erkenntnisse über Schwere und Häufigkeit der Nebenwirkungen dar. Dabei ist das Wissen über das **Nutzen-Risiko-Verhältnis** einer Arzneimittelanwendung von fundamentaler Bedeutung für Arzt und Patient. Die Aufklärung einer unerwünschten Wirkung eines Wirkstoffes kann leicht, aber auch extrem schwierig sein:

1. Eine akute Nebenwirkung wird einfach zu erkennen und einleuchtend sein, wenn sie einer **übersteigerten Hauptwirkung** entspricht.

Beispiele:

- Antihypertonika lösen einen Kreislaufschock aus, weil der Blutdruckabfall zu stark war.
- Insulin führt bei Überdosierung zu einem hypoglykämischen Schock.

Auch wenn eine aus dem gewünschten Wirkungsmechanismus resultierende unerwünschte Wirkung sich erst **nach längerer Zeit** bemerkbar macht, wird sie einleuchtend sein:

Beispiele:

- peptische Ulzera bei Behandlung mit COX-Hemmstoffen
- extrapyramidale Störungen bei chronischer Gabe von Neuroleptika (Blockade von Dopamin-Rezeptoren)

Diesen Typ von Nebenwirkungen wird ein Arzt in seine Überlegungen einbeziehen, denn sie ergeben sich logisch!

2. Völlig anders sind die Verhältnisse, wenn eine Nebenwirkung **nicht auf den Mechanismus der Hauptwirkung zurückgeführt** werden kann. Dann dauert es häufig lange, bis die Beziehung zwischen Wirkstoff und unerwarteter Nebenwirkung hergestellt werden kann, da eine logische Verknüpfung fehlt.

Beispiele:

- Das Schlafmittel Thalidomid (*Contergan*®) eingenommen in einem kurzen Zeitraum der Frühschwangerschaft führt zu Dymelien der Neugeborenen (s. S. 75). Es bedurfte mehr als 10 000 solcher Fälle, ehe die Assoziation erkannt wurde, und es dauerte weitere 40 Jahre, bis der biochemische Mechanismus der Schädigung aufgeklärt werden konnte.
- Schädigung des Innenohres durch Gabe von Aminoglykosid-Antibiotika (S. 550).
- Korneatrübung bei Behandlung mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron, dazu evtl. eine Lungenfibrose und Störung der Schilddrüsenfunktion.
- Bei der Therapie des Morbus Parkinson mit Lysergsäure-Derivaten (s. S. 415) treten retroperitoneale und pleurale Fibrosen sowie Verdickungen der Herzklappen auf.

Welcher Therapeut denkt bei der Gabe so häufig gebrauchter Arzneimittel wie Schlafmittel, Antiarrhythmika, Antibiotika, Anti-Parkinson-Mittel an derartig abwegige Schädigungen, die nichts mit der Heilwirkung seiner verordneten Medikamente zu tun haben, aber trotzdem bedacht werden müssen.

Orphan drugs. Unter diesem Begriff versteht man Arzneimittel, die der Behandlung einer sehr seltenen Erkrankung dienen, deren Häufigkeit bei 5 oder weniger auf 10 000 Personen liegt. Die Anerkennung eines Wirkstoffes als Orphan drug muss von den Arzneimittelzulassungsbehörden in Europa und den USA ausgesprochen werden, weil Orphan drugs spezielle Probleme mit sich bringen:

1. Da die zu behandelnden Erkrankungen äußerst selten sind, werden die herstellenden Pharmafirmen nur einen geringen Absatz haben und ökonomisch nicht auf ihre Kosten kommen. Daher wird die Entwicklung neuer Orphan drugs von den zuständigen Regierungen unterstützt.

2. Die Zulassung eines neuen Wirkstoffes erfordert eingehende Prüfungen der Wirksamkeit, der Toxizität und des Verhaltens des Stoffes im Körper. Die regelrechte klinische Prüfung erfordert viele Patienten, die an der zu behandelnden Krankheit leiden, um gesicherte Ergebnisse zu erzielen.

Tab. 3.1 Zugelassene Orphan drugs (Beispiele)

Wirkstoff	Handelsname	Indikation
Agalsidase	Fabrazyme®	Morbus Fabry
Ambrisentan	Volibris®	pulmonal-arterielle Hypertonie
Anagrelid	Xagrid®	Thrombozythämie
Arsentrioxid	Trisenox®	Promyelozyten-Leukämie
Betain	Cystadane®	Homocystinurie
Bosentan	Tracleer®	pulmonal-arterielle Hypertonie
Brentuximab vedotin	Adcetris®	Lymphom, anaplastisches großzelliges
Cladribin	Litak®	Haarzelleukämie
Dasatinib	Sprycel®	Leukämieformen
Decitabin	Dacogen®	akute myeloische Leukämie (bei Patienten ab 65 J.)
Deferasirox	Exjade®	chronische Eisenüberladung
Eculizumab	Soliris®	paroxysmale Hämoglobinurie
Idursulfase	Elaprase®	Hunter-Syndrom
Iloprost	Ventavis®	pulmonale Hypertonie
Lenalidomid	Ravlimid®	multiples Myelom
Nilotinib	Tasigna®	myeloische Leukämie
Pasireotid	Signifor®	Cushing-Syndrom
Sorafenib	Nexavar®	Nieren-, Leberkarzinom
Sunitinib	Sutent®	intestinale Stromatumoren
Tafamidis	Vyndaqel®	Amyloidose
Temsirolimus	Torisel®	Nierenzellkarzinom
Ziconotid	Prialt®	intrathekale Analgesie

Dieses Verfahren ist für die Prüfung von neuen Orphan drugs nicht möglich, es gibt eben einfach zu wenig Patienten, die diese Erkrankung aufweisen.

Diese beiden Gesichtspunkte erschweren die Entwicklung von Orphan drugs und führen zu hohen Kosten der einzelnen Präparate. Zum Glück gibt es substanzielle Förderungen derartiger Programme durch die öffentliche Hand (z.B. EU-Mittel) und vereinfachte Zulassungen. Im Folgenden seien einige **zugelassene Orphan drugs** genannt (Tab. 3.1).

3.3 Toxische Nebenwirkungen

Dieser Typ einer Nebenwirkung ist dadurch charakterisiert, dass bei jedem Menschen eine bestimmte Schädigung hervorgerufen ist, wenn nur die Gesamtdosis groß genug ist. Die toxische Schädigung kann Folge einer **übersteigerten Hauptwirkung** sein: Beispiele dafür sind Antidiabetika, die bei zu hoher Dosierung eine Hypoglykämie erzeugen, und Herzglykoside, bei denen atrioventrikuläre Überleitungsstörungen auftreten können. Arzneimitteltoxische Reaktionen können sich bei entsprechender Dosierung aus dem gewünschten Wirkungsmechanismus ergeben, auf dem die Hauptwirkung beruht. **Derartige Mechanismus-abhängige** Nebenwirkungen sind z.B. peptische Ulzera durch nicht steroidale Antiphlogistika (Hemmung der Cyclooxygenase), extrapyramidale Störungen durch Neuroleptika (Blockade von Dopamin-Rezeptoren), Tachykardie bei Tokolytika-Behandlung (Stimulation vasaler und kardialer β -Rezeptoren).

Die toxische Schädigung kann aber auch in Phänomenen bestehen, die unabhängig von der gewünschten Hauptwirkung sind, z.B. die Schädigungen des Hör- und Gleichgewichtsorgans nach Aminoglykosid-Antibiotika. Die Gesamtdosis, bei der dieses Ereignis im Einzelfall eintritt, ist verschieden und nicht vorauszusagen. Die individuelle Toleranz kann starken Schwankungen unterworfen sein, abhängig vom Gesundheitszustand (z.B. Nieren- und Leberfunktion) und vom Alter. Dies gilt für alle Substanzen, wobei ein Individuum eine geringe Toleranz gegen die eine und eine hohe Toleranz gegen die andere Substanz haben kann.

Box 3.1 Die Herxheimer-Reaktion

Die Herxheimer-Reaktion (Verstärkung von Krankheitserscheinungen am Beginn einer antibakteriellen Therapie) beruht auf der Wirkung von Endotoxinen, die aus Mikroorganismen frei werden, welche unter dem Einfluss von Antibiotika absterben. Die Herxheimer-Reaktion selbst kommt ohne Infektionserreger nicht vor. Ihr Auftreten sollte nicht zu einer Unterbrechung oder Unterlassung der Behandlung führen. In Fällen, in denen eine Herxheimer-Reaktion mit bedenklichen Auswirkungen zu erwarten ist, muss die Therapie mit niedrigen Dosen begonnen werden (z.B. bei Typhus abdominalis und

bei bestimmten Fällen von Lues und Tuberkulose). Diese Endotoxine können primär toxisch sein, aber auch als Allergene zu einer Sensibilisierung führen. Auch bei der heute möglichen, sehr effektiven anthelmintischen Therapie systemischer Wurminfektionen (z. B. Bilharziose) können am Beginn der Behandlung Schädigungen der Patienten auftreten. Sie werden durch die Freisetzung „toxischer“ Bestandteile aus den zerfallenden Parasiten ausgelöst.

Die unterschiedliche Verträglichkeit bei verschiedenen Individuen ist ein Ausdruck der **biologischen Streuung**; die Ursachen sind in fast allen Fällen nicht geklärt. Unterschiede hinsichtlich der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung sowie vor allem der Inaktivierung der Substanzen spielen dabei eine Rolle. Die Enzymaktivitäten, z. B. in der Leber, sind konstitutionell oder genetisch bedingt verschieden, sie können durch Vorbehandlung mit denselben oder anderen Substanzen, durch gleichzeitige Behandlung mit anderen Pharmaka oder durch Krankheiten verändert sein. Was für die Ursachen der biologischen Streuung bei den Hauptwirkungen gilt, ist auch für die Nebenwirkungen anzuführen.

Es ist also zu erwarten, dass ein Teil der Patienten auch dann Zeichen von Unverträglichkeit zeigt, wenn keine offensichtliche Abweichung von der Norm vorhanden zu sein scheint. Eine bessere individuelle Ausrichtung der Pharmakotherapie im Hinblick auf Haupt- und Nebenwirkungen ist bei Kenntnis genetischer Merkmale möglich. Dies ist das Ziel der **Pharmakogenomik**.

Enzymmangel bei Früh- und Neugeborenen. Bei Früh- und Neugeborenen können aufgrund ihres noch unreifen Enzymsystems nach Gabe von Sulfonamiden, insbesondere nach Sulfisoxazol, schwere toxische Erscheinungen und Todesfälle vorkommen. Klinisch wurde nach Chloramphenicol das sog. „Grausyndrom“ mit tödlich verlaufendem Herz-Kreislauf-Kollaps beobachtet. Die hohe Giftigkeit von Chloramphenicol bei Neugeborenen kommt durch eine verzögerte Ausscheidung dieser Substanz im Harn zustande. Die biologische Halbwertszeit des Chloramphenicol beträgt bei Neugeborenen 26 Stunden statt 4 Stunden bei Erwachsenen. Frühgeborene scheiden Chloramphenicol noch langsamer aus.

Diese Vorgänge haben folgende Ursache: Beim Erwachsenen wird Chloramphenicol z. T. unverändert, z. T. an Glucuronsäure gekoppelt ausgeschieden. Die konjugierte Verbindung ist sehr viel weniger toxisch, sie wird im Glomerulus filtriert, aber zusätzlich noch im Tubulus sezerniert. Bei jungen Säuglingen beträgt die glomeruläre Filtration ca. 30–50% der Werte für Erwachsene, die glomeruläre Ausscheidung von Chloramphenicol ist also deutlich geringer.

Außerdem ist die Kopplung an Glucuronsäure bei Neugeborenen stark eingeschränkt. Dieser Mangel lässt sich durch eine beträchtlich niedrigere Glucuronsäure-Transferase-Aktivität in der Leber der Neugeborenen erklären. Der Säugling hat also – im Gegensatz zum Erwachsenen – nicht die Möglichkeit, die geringe glomeruläre Ausscheidung durch sekretorische Ausscheidung von gekoppeltem

Chloramphenicol zu kompensieren. Bei Säuglingen, die nach Sulfonamid-, besonders nach Sulfisoxazol-Behandlung verstarben, fand sich häufig ein Kernikterus. Wegen der unzureichenden Aktivität der Glucuronsäure-Transferase in der Leber wird nur wenig direktes Bilirubin gebildet, das in die Gallenwege ausgeschieden werden könnte. Das freie Bilirubin steigt deshalb an und kann zum Icterus neonatorum und zum Kernikterus führen. Wahrscheinlich setzen die Sulfonamide zusätzlich an Eiweiß gebundenes Bilirubin frei, so dass dadurch die Entstehung des Kernikterus weiter begünstigt wird.

Box 3.2 Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Ein Beispiel für eine Unverträglichkeit auf genetischer Basis bei sonst völlig gesunden Menschen bietet das Auftreten von schwerer intravasaler Hämolyse nach Verabreichung des Antimalariamittels Primaquin bei Bewohnern der Mittelmeerländer. Außerdem reagieren die von dieser Unverträglichkeit Betroffenen auch auf bestimmte andere Pharmaka wie Chinin und einige Sulfonamide mit einer Hämolyse: der Genuss bestimmter Leguminosen, wie der Saubohne (*Vicia faba*) und mancher Sorten von grünen Erbsen führt ebenfalls zu derartigen Erscheinungen, die schon lange unter der Bezeichnung Favismus bekannt waren.

Bei den – meist männlichen – Betroffenen ist die Aktivität der X-chromosomal kodierten Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) der Erythrozyten mehr oder weniger stark herabgesetzt, was eine verminderte Bereitstellung von NADPH und eine verminderte Fähigkeit zur Reduktion von oxidiertem Glutathion zur Folge hat. Treten bei oxidativem Stoffwechsel von Medikamenten oder von Leguminosen reaktive Sauerstoffverbindungen auf, so können diese nicht ausreichend entgiftet werden; sie bewirken Veränderungen der Erythrozytenmembran, die zur Hämolyse führen können. Außerdem ist bei G-6-PDH-Mangel die Reduktion von Methämoglobin (Fe^{3+}) zu Hämoglobin (Fe^{2+}) beeinträchtigt, so dass die o. g. Arzneistoffe zur Methämoglobin-Bildung führen.

3.4 Allergische Reaktionen

Zahlreiche Wirk- und Fremdstoffe können, obgleich sie keine Eiweißkörper sind, zu allergischen Reaktionen führen. Der Wirk- oder Fremdstoff fungiert in diesem Fall als **Hapten**, das sich zusammen mit einem körpereigenen Eiweißmolekül zu einem Vollantigen verbindet. Nicht immer ist das Pharmakon das Hapten, manchmal ist es auch sein Abbauprodukt.

Außerdem kann eine allergische Reaktion durch pharmazeutische Hilfsstoffe (wie Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Konservierungsmittel) hervorgerufen werden. Auch bei der Herstellung nicht abgetrennte Verunreinigungen können die Ursache allergischer Reaktionen sein, z. B. bei Penicillin und Insulin. Dies gilt auch für allergische Myositiden nach Einnahme von verunreinigtem L-Tryptophan.