

Geisslinger / Menzel / Gudermann / Hinz / Ruth

Mutschler

Arzneimittelwirkungen

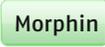
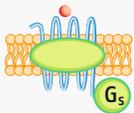
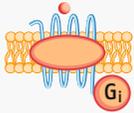
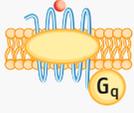
Pharmakologie
Klinische Pharmakologie
Toxikologie

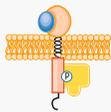
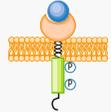
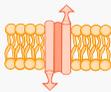
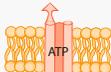
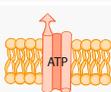
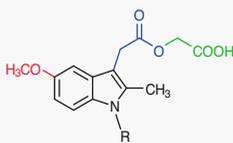
11. AUFLAGE

WVG

Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft
Stuttgart

Symbol-Wegweiser

	Arzneistoff
	Liganden
	Neurotransmitter/Hormon (gespeichert, freigesetzt)
	Enzym
	DNA
	RNA
	Ribosom
	Protein
	Zellmembran
	Endothelzelle
	Epithelzelle
	Antigen
	Antikörper
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR)	
	G _s -gekoppelt
	G _i -gekoppelt
	G _q -gekoppelt
Intrazelluläre Rezeptoren	
	

Enzym-gekoppelte Rezeptoren	
	Rezeptor-Tyrosinkinase
	Rezeptor mit assoziierter Tyrosinkinase
	Rezeptor-Guanylylcyclase
Ionenkanäle	
	Liganden-gesteuerte
	spannungsabhängige
	spannungs- und liganden-abhängige
Carrier	
	Uniporter
	Antiporter („Austauscher“)
	Symporter
Pumpen (ATPasen)	
	unidirektional
	bidirektional
Strukturformel-Farbcode	
	 metabolisierbarer Rest in einem Prodrug
	 strukturelle Gemeinsamkeiten einer Arzneistoffklasse
Strukturformel-Beispiel	 Strukturabweichung gegenüber einer Analogsubstanz

Geisslinger / Menzel / Gudermann / Hinz / Ruth

Mutschler Arzneimittelwirkungen

Pharmakologie – Klinische Pharmakologie –
Toxikologie

Begründet von Ernst Mutschler, Mainz

Bearbeitet von

Gerd Geisslinger, Frankfurt/M.

Sabine Menzel, Bad Soden

Thomas Gudermann, München

Burkhard Hinz, Rostock

Peter Ruth, Tübingen

11., völlig neu bearbeitete Auflage

654 Abbildungen und 316 Tabellen
mit ca. 1400 Strukturformeln

Zuschriften an

lektorat@dav-medien.de

Anschriften der Autoren

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Gerd Geisslinger
Klinikum der Goethe-Universität
Institut für Klinische Pharmakologie
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Ludwig-Maximilians-Universität München
Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Goethestr. 33
80336 München

Prof. Dr. rer. nat. Peter Ruth
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Pharmakologie, Klinische Pharmazie und Toxikologie
Institut für Pharmazie
Auf der Morgenstelle 8
72076 Tübingen

Dr. rer. nat. Sabine Menzel
Apothekerin
65812 Bad Soden am Taunus

Prof. Dr. rer. nat. Burkhard Hinz
Universitätsmedizin Rostock
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Schillingallee 70
18057 Rostock



Hinweis:

Um die Lesbarkeit dieses Buchs zu verbessern, verzichten wir auf die gleichzeitige Nennung männlicher und weiblicher Sprachformen. Alle Formen schließen Männer und Frauen ein.

Die genannten Fertigarzneimittel stellen lediglich eine Auswahl dar.

Alle Angaben in diesem Werk wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können die Autoren und der Verlag keine Gewähr für deren Richtigkeit übernehmen.

Ein Markenzeichen kann markenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet unter <https://portal.dnb.de> abrufbar.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Übersetzungen, Nachdrucke, Mikroverfilmungen oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

11. Auflage 2020
ISBN 978-3-8047-3663-4 (Print)
ISBN 978-3-8047-4054-9 (E-Book, PDF)
ISBN 978-3-8047-4055-6 (EPUB)

© 2020 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de
Printed in Germany

Satz: abavo GmbH, Buchloe
Druck und Bindung: aprinta druck GmbH, Wemding
Umschlagabbildung: shutterstock_576971971, shutterstock_1357436006, shutterstock_383265349
Umschlaggestaltung: deblik, Berlin
Indexing: Publishing and more, Birkenau (verantwortlich: Walter Greulich)
Grafiken: Dr. Eltamash Israr für Agonist media, Frankfurt/M.
Bearbeitungen und Grafikneuerstellungen von Angelika Kramer, Stuttgart auf Grundlage des Grafikkonzepts von Dr. E. Israr
Strukturformeln: Dr. Carsten D. Siebert, Frankfurt/M

Vorwort

Tempora mutantur, nos et mutamur in illis.

Seit mehr als 40 Jahren sind die von Herrn Professor Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Ernst Mutschler begründeten, in 10 Auflagen erschienenen „Arzneimittelwirkungen“ für Generationen von Studierenden der Pharmazie, Medizin, Zahnmedizin und anderer Naturwissenschaften das Standardwerk für den Erwerb des notwendigen pharmakologischen und pharmakotherapeutischen Wissens. Darüber hinaus sind die „Arzneimittelwirkungen“ für im Beruf stehende Ärzte, Apotheker, Zahnärzte, Biologen und Chemiker eine viel benutzte zuverlässige und praxisrelevante Informationsquelle. Mit der nun vorliegenden 11. Auflage hat Herr Professor Mutschler „sein Buch“ in neue Hände gegeben. Das ist für uns Autoren eine Ehre, aber auch Herausforderung und Verpflichtung zugleich. Wir danken ihm sehr herzlich für sein Vertrauen und werden das Buch in seinem Sinne fortführen und auch weiterentwickeln.

Die Beurteilung von Arzneimittelwirkungen gehört für Ärzte, Zahnärzte und Apotheker zum beruflichen Alltag. Dabei hat sich das für die Fachgebiete Pharmakologie und Klinische Pharmakologie relevante Wissen in den letzten Jahren infolge vieler Neueinführungen innovativer Arzneimittel, der Aufklärung von Wirkungsmechanismen, aber auch zusätzlicher Erfahrungen mit altbewährten Substanzen rasant vermehrt.

Wie in den vorangegangenen Auflagen haben wir auch in der 11. Auflage das große Gebiet der Pharmakologie, Klinischen Pharmakologie und Toxikologie aktualisiert, ergänzt und erweitert. Wir haben versucht, das Wissen korrekt, praxisrelevant, übersichtlich, verständlich, einprägsam, aber auch kritisch darzustellen. Um dies bestmöglich umzusetzen, haben wir eine komplett neue Gliederung gewählt, die noch mehr als bisher die indikationsbezogene Pharmakotherapie in den Mittelpunkt stellt. Das vorliegende Buch ist dementsprechend in 17 große Bereiche (A bis Q) eingeteilt: Grundlagen, Nervensystem, Gefäßsystem und Kreislauf, Herz, Blut, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Niere und Elektrolythaushalt mit Urogenitaltrakt, endokrines System, Immunsystem, Tumorerkrankungen, Haut, Auge, Infektionskrankheiten, Diagnostika, Mikronährstoffe und Vergiftungen. Jeder Bereich ist wiederum unter pharmakotherapeutischen Aspekten in Kapitel untergliedert, sodass die „Arzneimittelwirkungen“ nun letztendlich insgesamt 91 Kapitel umfassen. Diese Einteilung trägt auch den Fragen der medizinischen und pharmazeutischen Staatsexamina Rechnung, bei denen die pharmakologischen Fragen meist anhand von Fallbeispielen im diagnostischen und therapeutischen Gesamtkonzept geprüft werden. Darüber hinaus ermöglicht diese kompakte Kapiteldarstellung einen schnellen Überblick über ein bestimmtes Fachgebiet.

Besonderen Wert legten wir wieder auf ein schlüssiges didaktisches Konzept, einen klaren Duktus, eine einheitliche Gliederung der Kapitel, prägnante Darstellung und gute Verständlichkeit des Textes unter Berücksichtigung der evidenzbasierten Medizin und der aktuellen Leitlinien klinischer Fachgesellschaften. Unverändert blieb auch die einheitliche Gliederung der Kapitel sowie die den einzelnen Kapiteln vorangestellten kurzen Einführungen in die Grundlagen der Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. Speziell für Nichtmediziner sollen dadurch die für das Verständnis pharmakologischer Wirkungen wichtigen medizinischen Grundkenntnisse in integrierter Form vermittelt werden.

Der in den Gegenstandskatalogen des Instituts für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen für die Prüfungen in den Fächern Pharmakologie, Klinische Pharmakologie und Toxikologie geforderte Stoff ist vollständig enthalten.

Die Strukturformeln der Arzneistoffe wurden wiederum dankenswerterweise von Herrn Dr. C. Siebert nach den Empfehlungen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) gezeichnet. Für das Sachregister, das erstmalig nicht von den Autoren erstellt wurde, bedanken wir uns bei Herrn Walter Greulich und seinem Team.

Unser aufrichtiger Dank gilt außerdem zahlreichen Kolleginnen und Kollegen für die kritische Durchsicht der Manuskripte sowie für wertvolle Anregungen und Verbesserungsvorschläge. Unseren (Post-)Doktorandinnen und Doktoranden danken wir sehr herzlich für die Korrektur der Druckfahnen.

Nicht zuletzt haben wir dem Verlag – und hier besonders Frau Marlene Bareiß, Frau Luise Keller, Frau Natascha Wenzel, Frau Annika Piepenburg, Herrn Dr. Tim Kersebohm und Herrn Dr. Eberhard Scholz – für die fruchtbare und vertrauensvolle Zusammenarbeit zu danken.

Zuversichtlich hoffen wir, dass auch die 11. Auflage des beliebten Standardwerks eine positive Resonanz finden wird. Gleichwohl freuen wir uns über Anregungen, Verbesserungsvorschläge und konstruktive Kritik aus dem Leserkreis.

Zu allerletzter gilt unser größter Dank noch einmal Herrn Professor Mutschler für sein Vertrauen. Ihm widmen wir diese 11. Auflage.

Gerd Geisslinger,
Sabine Menzel,
Thomas Gudermann,
Burkhard Hinz,
Peter Ruth

Frankfurt am Main,
Bad Soden am Taunus,
München,
Rostock,
Tübingen,
im Dezember 2019

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V		
TEIL A GRUNDLAGEN			
1 Pharmakokinetik	3	1.8 Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe	33
1.1 Stofftransport durch biologische Membranen	4	1.8.1 Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe nach Einmalgabe	33
1.1.1 Passive Diffusion	4	1.8.2 Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe bei Mehrfachapplikation	34
1.1.2 Carrier-vermittelter Transport	5	1.8.3 Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf bei einer Infusion	35
1.1.3 Aktiver Transport	5	1.8.4 Therapeutischer Konzentrationsbereich	35
1.1.4 Transportproteine	5	1.8.5 Therapeutisches Drugmonitoring	36
1.2 Applikationsarten	7	1.9 Pharmakokinetische Modelle	38
1.3 Resorption	8	1.9.1 Ein- und Zweikompartiment-Modelle	38
1.3.1 Resorption bei oraler Applikation	9	1.9.2 Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle (PBPK)	39
1.3.2 Resorption bei rektaler, vaginaler, bukkaler/sublingualer, nasaler und pulmonaler Applikation	10	1.9.3 Populationskinetische Modelle (popPK)	40
1.3.3 Resorption bei dermalen Applikation	11	1.10 Besonderheiten der Pharmakokinetik	40
1.3.4 Resorption bei subkutaner und intramuskulärer Applikation	11	1.10.1 Nichtlineare Kinetik	40
1.4 Verteilung	11	1.10.2 Kinetik chiraler Substanzen	41
1.4.1 Proteinbindung	12	1.10.3 Veränderungen der Kinetik bei pathologischen Zuständen	42
1.4.2 Spezielle Verteilungsräume	13	1.10.4 Pharmakokinetik im Alter	43
1.5 Biotransformation (Metabolisierung)	15	2 Pharmakodynamik	45
1.5.1 Phase-I-Reaktionen	16	2.1 Endogene Liganden an Pharmakon-Zielstrukturen	45
1.5.2 Phase-II-Reaktionen	20	2.1.1 Neurotransmitter – Amine	45
1.5.3 Induktion von Arzneistoff metabolisierenden Enzymen	22	Acetylcholin	47
1.5.4 Hemmung von Arzneistoff metabolisierenden Enzymen	24	Adrenalin und Noradrenalin	50
1.5.5 First-Pass-Effekt	24	Dopamin	58
1.5.6 Bioaktivierung und Biotoxifizierung	25	2.1.2 Neurotransmitter – Aminosäuren	60
1.5.7 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Biotransformation	25	Gamma-Aminobuttersäure	60
1.6 Ausscheidung	26	Glutaminsäure	61
1.6.1 Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt	27	Glycin	63
1.6.2 Hepatische/biliäre Ausscheidung	27	β-Alanin, Asparaginsäure, Cystein, Taurin	63
1.6.3 Renale Ausscheidung	28	2.1.3 Neurotransmitter – Purine	64
1.6.4 Pulmonale Ausscheidung	29	2.1.4 Neurotransmitter – Peptide	66
1.7 Pharmakokinetische Parameter	29	Endorphine und Enkephaline	66
1.7.1 AUC, Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	29	Substanz P	67
1.7.2 Verteilungsvolumen	30	Somatostatin	68
1.7.3 Clearance	31	2.1.5 Endocannabinoide	69
1.7.4 Eliminationshalbwertszeit	32	2.1.6 Stickstoffmonoxid (NO), Kohlenstoffmonoxid (CO), Schwefelwasserstoff (H ₂ S)	70
		2.1.7 Mediatoren	73
		Histamin	73

Serotonin	75	4	Nebenwirkungen	117
Eicosanoide	79	4.1	Arzneistoffspezifische, dosisabhängige Nebenwirkungen	117
Kinine (Bradykinin, Kallidin)	84	4.2	Überempfindlichkeitsreaktionen	118
Plättchen-aktivierender Faktor (PAF)	84	4.2.1	Antikörper-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen	119
2.1.8 Hormone	85	4.2.2	T-Lymphozyten-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktionen	122
2.1.9 Immunmediatoren (Zytokine)	85	4.2.3	Pseudoallergische Reaktionen	124
2.2 Rezeptor-vermittelte Pharmakonwirkungen	85	4.2.4	Maßnahmen zur Vermeidung allergischer Reaktionen	124
2.2.1 Rezeptoren	85	4.3	Hämatologische Störungen	124
2.2.2 Agonisten, Antagonisten	87	4.4	Verlängerung des QT-Intervalls	124
2.2.3 Intrazelluläre Rezeptoren	91	4.5	Arzneimittel-induzierte Leberschäden	125
2.2.4 Membranständige Rezeptoren	93	4.6	Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit	125
G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	93	4.7	Nebenwirkungen in der Embryonal- und Fetalzeit sowie in der Postnatal- und Stillperiode	126
Ionenkanäle	94	4.7.1	Teratogene Wirkungen	128
Enzym-assoziierte Rezeptoren	99	4.7.2	Sonstige Nebenwirkungen in der Schwangerschaft	128
2.3 Transportproteine und Enzyme	102	4.7.3	Nebenwirkungen in der Postnatal- und Stillperiode	128
2.3.1 Pharmakonwirkungen an Transportern	102	4.8	Arzneimittelabhängigkeit	129
2.3.2 Pharmakonwirkungen an Enzymen	103	5	Interaktionen	131
2.4 Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen	103	5.1	Pharmakodynamische Interaktionen	132
2.4.1 Pharmakologische Kenngrößen	105	5.1.1	Additive QT-Intervall-Verlängerung	132
2.4.2 Synergismus	106	5.1.2	Hypo- und Hyperkaliämie	133
2.4.3 Gewöhnung (Toleranzentwicklung) und Tachyphylaxie	106	5.1.3	Serotoninsyndrom	133
2.4.4 Dosierung	107	5.1.4	Erhöhtes Blutungsrisiko	134
2.5 Beziehungen zwischen der chemischen Struktur und der pharmakologischen Wirkung	108	5.1.5	Hypo- und Hyperglykämie	135
2.5.1 Qualitative und quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen	108	5.1.6	Gesteigerte anticholinerge Wirkung	135
2.5.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Isomeren	109	5.1.7	Antagonisierung der Wirkung	135
2.6 Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik	109	5.2	Pharmakokinetische Interaktionen	136
3 Pharmakogenetik	111	5.2.1	Interaktionen bei der Resorption	137
3.1 Polymorphismen von Biotransformationsenzymen	111	5.2.2	Interaktionen bei der Metabolisierung	137
3.1.1 Polymorphe CYP-Enzyme	112	5.2.3	Transporterbasierte Interaktionen	141
3.1.2 Polymorphe N-Acetyltransferase	112	5.2.4	Sonstige Interaktionen bei der Ausscheidung	144
3.1.3 Seltene Polymorphismen	113	5.3	Arzneistoffgruppen mit hohem Interaktionsrisiko	144
3.2 Polymorphismen nicht metabolisierender Enzyme	113	6	Gen- und Zelltherapie	145
3.2.1 Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel	114	6.1	Gentherapie	145
3.2.2 Weitere Polymorphismen	114	6.1.1	Einsatzgebiete der somatischen Gentherapie	145
3.3 Genetische Varianten in der Pharmakodynamik	115	6.1.2	Gentransfer mittels viraler Vektoren	145
		6.1.3	Gentherapeutika	147

6.1.4	Genome Editing	147	7	Arzneimittelentwicklung und -bewertung	155
6.2	Therapie mit Oligonucleotiden	148	7.1	Präklinische Entwicklung	156
6.2.1	Antisense-Oligonucleotide	148	7.2	Klinische Prüfung	158
6.2.2	microRNA und Antagomire	150	7.3	Prüfungsarten	160
6.2.3	RNA-Interferenz mittels siRNA	150	7.4	Schein-, Schritt- und Sprunginnovationen	162
6.2.4	Aptamere	151	7.5	Evidenzbasierte Medizin	163
6.3	Stammzelltherapie	152			

TEIL B NERVENSYSTEM

8	Anatomische und physiologische Grundlagen des Nervensystems	167	9.6	Langzeit-Antipsychotika	200
8.1	Nervengewebe	167	9.7	Therapiestrategie bei Schizophrenie	201
8.1.1	Neuronen	167	10	Antidepressiva	202
8.1.2	Neuroglia	168	10.1	Affektive Störungen	202
8.2	Erregung von Nervenzellen, Erregungsleitung und -übertragung	169	10.2	Pathomechanistische Hypothesen	202
8.2.1	Ruhe- und Aktionspotenzial	169	10.3	Übersicht über Antidepressiva	203
8.2.2	Erregungsauslösung an Sensoren	170	10.4	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	205
8.2.3	Nervale Erregungsleitung und Informationsübertragung	171	10.4.1	Tricyclische Antidepressiva	205
8.2.4	Synaptische Erregungsübertragung	171	10.4.2	Tetracyclische Antidepressiva	209
8.2.5	Pharmakologische Beeinflussung der synaptischen Erregungsübertragung	173	10.5	Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	209
8.3	Anatomie des Gehirns	173	10.5.1	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	209
8.4	Aufbau des Rückenmarks	176	10.5.2	Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	211
8.5	Aufbau des peripheren Nervensystems	177	10.5.3	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI)	211
8.6	Funktionen des somatischen Nervensystems	177	10.5.4	Selektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (SNDRI)	212
8.7	Funktionen des autonomen Nervensystems	179	10.6	Noradrenerge und spezifisch serotonerge Antagonisten (NaSSA)	213
8.8	Darmnervensystem	180	10.7	Monoaminoxidasehemmer	214
9	Antipsychotika	183	10.8	Antidepressiva mit anderen Wirkprinzipien	215
9.1	Schizophrenie	183	10.9	Therapie der unipolaren Depression	217
9.2	Pathomechanistische Hypothesen	184	11	Pharmakotherapie von bipolaren Störungen	219
9.3	Übersicht über Antipsychotika	185	11.1	Bipolare Störungen	219
9.4	Klassische Antipsychotika	192	11.2	Übersicht über Arzneistoffe zur Therapie bipolarer Störungen	220
9.4.1	Phenothiazine und Phenothiazin-Analoga	192	11.2.1	Lithiumsalze	220
9.4.2	Butyrophenone und Diphenylbutylpiperidine	194	11.2.2	Antiepileptika	221
9.5	Atypische Antipsychotika	195	11.2.3	Antipsychotika	222
9.5.1	Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Loxapin	195			
9.5.2	Sulpirid, Amisulprid	198			
9.5.3	Risperidon, Paliperidon, Ziprasidon	198			
9.5.4	Aripiprazol, Cariprazin, Sertindol	199			

11.3	Therapiestrategie bei bipolaren Störungen	223	14.4.4	Pitolisant	251
11.3.1	Therapie der akuten Manie/Hypomanie	223	15	Analgetika	252
11.3.2	Therapie der akuten Depression	223	15.1	Pathophysiologie des Schmerzes	252
11.3.3	Phasenprophylaxe	224	15.1.1	Schmerzsachen, Schmerztypen	252
12	Pharmakotherapie von Angststörungen	225	15.1.2	Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung	253
12.1	Angststörungen	225	15.1.3	Das endogene schmerzhemmende System	256
12.2	Übersicht über Arzneistoffe zur Therapie von Angststörungen	225	15.1.4	Plastizität des nozizeptiven Systems	257
12.2.1	Benzodiazepine	226	15.1.5	Schmerzreaktionen	258
12.2.2	Buspiron	230	15.1.6	Schmerzbewertung	258
12.2.3	Hydroxyzin	231	15.1.7	Prinzipien der Schmerztherapie	259
12.2.4	Opipramol	231	15.2	Pathophysiologie des Fiebers	260
12.2.5	Antidepressiva	231	15.3	Nichtopioidale Analgetika der WHO-Stufe 1	261
12.2.6	Pregabalin	231	15.3.1	Klassifizierung nichtopioider Analgetika	261
12.2.7	Niedrig dosierte Antipsychotika	232	15.3.2	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)	261
12.3	Therapiestrategie bei Angststörungen	232		Acetylsalicylsäure (ASS)	265
13	Hypnotika	233		Essigsäure-Derivate	266
13.1	Physiologische Grundlagen	233		2-Arylpropionsäure-Derivate	267
13.2	Schlafstörungen	235		Oxicame	268
13.3	Übersicht über Hypnotika	236		COX-2-selektive nichtsteroidale Antiphlogistika (Coxibe)	268
13.3.1	Benzodiazepine	237		Sonstige nichtsteroidale Antiphlogistika	269
13.3.2	Zolpidem, Zopiclon	238		Antipyretische Analgetika ohne antiphlogistische Wirkung	270
13.3.3	H ₁ -Antihistaminika	239		Paracetamol	270
13.3.4	Sonstige chemisch definierte Hypnotika	239		Metamizol, Phenazon und Propyphenazon	271
13.3.5	Pflanzliche Schlafmittel	241		Analgetische Kombinationspräparate	272
13.4	Therapiestrategie bei Schlafstörungen	242	15.3.6	Analgetische Kombinationspräparate	272
14	Psychostimulanzien, Analeptika und Arzneimittel zur Behandlung von ADHS und Narkolepsie	243	15.4	Opioid-Analgetika	272
14.1	Psychostimulanzien	243	15.4.1	Zentrale und periphere Wirkungen von Opioiden	272
14.1.1	Coffein	243	15.4.2	Einteilung der Opioid-Analgetika	273
14.1.2	Amphetamine und verwandte Substanzen	244	15.4.3	Klinische Pharmakologie der Opioide	274
14.2	Analeptika	245	15.4.4	Opium	277
14.3	Pharmaka zur Therapie von ADHS	246	15.4.5	Schwach wirksame Opioide der WHO-Stufe 2	277
14.3.1	Methylphenidat, Dexamfetamin, Lisdexamfetamin	246	15.4.6	Stark wirksame Opioide der WHO-Stufe 3	278
14.3.2	Atomoxetin	247	15.5	Cannabinoide	282
14.3.3	Guanfacin	248	15.5.1	Cannabinoidrezeptoren	282
14.3.4	Strategie der ADHS-Therapie	249	15.5.2	Cannabishaltige Arzneimittel	282
14.4	Pharmakotherapie der Narkolepsie	249	15.6	Ziconotid	284
14.4.1	Modafinil	249	15.7	Therapie neuropathischer Schmerzen	284
14.4.2	Methylphenidat	250	16	Migränemittel	287
14.4.3	Natriumoxybat	250	16.1	Pathophysiologische Grundlagen der Migräne	287
			16.2	Therapie der akuten Migräneattacke	288

16.2.1	Triptane	288	21	Antiparkinsonmittel	329
16.2.2	Ergotamin-Derivate	289	21.1	Pathophysiologische Grundlagen	329
16.3	Medikamentöse Migräneprophylaxe	290	21.2	Übersicht über Antiparkinsonmittel	331
17	Lokalanästhetika	293	21.2.1	Levodopa (L-Dopa)	331
17.1	Allgemeines zu Lokalanästhetika	293	21.2.2	COMT-Hemmer	335
17.1.1	Lokalanästhetika vom Säureamidtyp	296	21.2.3	MAO-B-Hemmer	335
17.1.2	Lokalanästhetika vom Estertyp	296	21.2.4	Dopaminerge Agonisten	336
18	Allgemeinanästhetika	298	21.2.5	Zentral wirksame Anticholinergika	338
18.1	Allgemeines zu Anästhetika	298	21.2.6	Amantadin	338
18.2	Injektionsanästhetika	300	21.2.7	Budipin	338
18.2.1	Thiopental	300	21.3	Strategie der Pharmakotherapie des idiopathischen Parkinson-Syndroms	339
18.2.2	Etomidat	301	21.4	Pharmaka gegen Spätdyskinesien und hyperkinetische Bewegungsstörungen	340
18.2.3	Propofol	302	22	Antidementiva	342
18.2.4	Ketamin	302	22.1	Pathophysiologische Grundlagen	342
18.2.5	4-Hydroxybutansäure	303	22.2	Übersicht über Antidementiva	343
18.2.6	Opiode	303	22.2.1	Acetylcholinesterasehemmer	343
18.2.7	Benzodiazepine	304	22.2.2	Memantin	344
18.3	Inhalationsanästhetika	305	22.2.3	Ginkgo biloba	344
18.3.1	Lachgas	306	22.2.4	Nootropika	345
18.3.2	Halogenierte Ether	307	22.3	Therapie der Alzheimer-Demenz	346
18.3.3	Halogenierte Kohlenwasserstoffe	307	23	Sympathomimetika	347
18.4	Besondere Narkoseverfahren	307	23.1	Noradrenalin und Adrenalin	347
18.4.1	Balancierte Anästhesie	307	23.2	Direkte Sympathomimetika	347
18.4.2	Total intravenöse Anästhesie	307	23.2.1	α -Adrenozeptor-Agonisten	348
19	Muskelrelaxanzien	308	23.2.2	α , β -Adrenozeptor-Agonisten	348
19.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	308	23.2.3	β -Adrenozeptor-Agonisten	348
19.2	Peripher angreifende Muskelrelaxanzien	309	23.3	Indirekte Sympathomimetika	351
19.2.1	Nichtdepolarisierende (stabilisierende) Muskelrelaxanzien	310	24	Sympatholytika	352
19.2.2	Depolarisierende Muskelrelaxanzien	312	24.1	α-Adrenozeptor-Antagonisten	352
19.2.3	Dantrolen	313	24.1.1	Selektive α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten	352
19.2.4	Clostridium-botulinum-Toxin	313	24.1.2	Mutterkornalkaloide	353
19.3	Zentral angreifende Muskelrelaxanzien	314	24.1.3	Phenoxybenzamin	354
20	Antiepileptika (Antikonvulsiva)	315	24.2	β-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker)	355
20.1	Pathophysiologische Grundlagen	315	24.3	Antisymphotonika	358
20.2	Übersicht über Antiepileptika	317	24.3.1	α_2 -Adrenozeptor-Agonisten	358
20.2.1	Natriumkanäle blockierende Antiepileptika	319	24.3.2	Reserpin	359
20.2.2	Calciumkanäle blockierende Antiepileptika	322	25	Parasympathomimetika	361
20.2.3	GABA-verstärkende Antiepileptika	323	25.1	Muscarinrezeptor-Agonisten (m-Cholinozeptor-Agonisten)	361
20.2.4	Sonstige Antiepileptika	325	25.2	Cholinesterasehemmer	361
20.3	Therapiestrategie der Epilepsie	327			
20.3.1	Anfallskontrolle	327			
20.3.2	Therapie des Status epilepticus	328			

25.2.1	Carbaminsäure-Derivate	362	26.1.1	Belladonnaalkaloide	366
25.2.2	Organophosphorverbindungen	363	26.1.2	Quartäre Parasympatholytika	366
26	Parasympatholytika	364	26.1.3	Tertiäre Parasympatholytika	367
26.1	Übersicht über Muscarinrezeptor-Antagonisten	364	26.2	Muskulotrope und neurotrop-muskulotrope Spasmolytika	368

TEIL C GEFÄSSSYSTEM UND KREISLAUF

27	Anatomische und physiologische Grundlagen des Gefäßsystems	371	29.2	Hypotonie, orthostatische Dysregulation und Antihypotonika	395
28	Antihypertonika	376	30	Lipidsenker	396
28.1	Pathophysiologische Grundlagen	376	30.1	Pathophysiologische Grundlagen	396
28.2	Übersicht über antihypertensiv wirkende Pharmaka	377	30.1.1	Lipoproteine	396
28.2.1	ACE-Hemmer (Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer)	377	30.1.2	Cholesterol	398
28.2.2	AT ₁ -Antagonisten (Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antagonisten)	380	30.2	Übersicht über Lipidsenker	398
28.2.3	Aliskiren	382	30.2.1	Statine	398
28.2.4	Calciumkanalblocker	382	30.2.2	Cholesterol-Resorptionshemmer	403
	1,4-Dihydropyridine	383	30.2.3	PCSK9-Hemmer	403
	Verapamil und Diltiazem	384	30.2.4	Ionenaustauscher und Omega-3-Fettsäuren ...	404
28.2.5	Diuretika	384	30.2.5	Fibrate	405
28.2.6	Antihypertonika mit Wirkung am Sympathikus	386	30.2.6	Gentherapie bei Lipoproteinlipase-Defizienz ...	406
28.2.7	Vasodilatoren	386	30.3	Empfehlungen zur Therapie von Hyperlipidämien	406
28.3	Therapie der Hypertonie	388	31	Gefäßtherapeutika	408
28.3.1	Bluthochdrucktherapie bei Diabetikern	388	31.1	Arterielle Durchblutungsstörungen	408
28.3.2	Bluthochdrucktherapie in Schwangerschaft und Stillzeit	389	31.1.1	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ...	408
28.3.3	Hypertensive Krise, hypertensiver Notfall	389		Statine	409
28.4	Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie	390		Vasodilatoren	409
28.4.1	Prostacyclin und Analoga	390		Thrombozytenaggregationshemmer	410
28.4.2	Endothelinrezeptor-Antagonisten	391	31.1.2	Thrombangiitis obliterans	410
28.4.3	PDE-5-Hemmer und Riociguat	392	31.1.3	Morbus Raynaud	411
29	Therapie von Schock und Hypotonus	393	31.1.4	Zerebrale Durchblutungsstörungen	411
29.1	Schock und Schocktherapie	393	31.2	Venenerkrankungen und ihre Folgen	411
29.1.1	Volumensubstitution	393	31.2.1	Tiefe Becken- und Beinvenenthrombose (TVT) ...	411
29.1.2	Die Hämodynamik beeinflussende Pharmaka ...	393	31.2.2	Lungenembolie	413
29.1.3	Therapie des kardiogenen Schocks	394	31.3	Erektile Dysfunktion	413
			31.3.1	PDE-5-Hemmer	414
			31.3.2	Weitere erektionsfördernde Pharmaka	415

TEIL D HERZ

32	Anatomische und physiologische Grundlagen des Herzens	419	34.3.3	β-Adrenozeptor-Antagonisten	440
33	Koronartherapeutika	424	34.3.4	Aldosteronrezeptor-Antagonisten	441
33.1	Pathophysiologische Grundlagen der koronaren Herzkrankheit (KHK)	424	34.3.5	Diuretika	441
33.1.1	Stabile Angina pectoris	424	34.3.6	Sacubitril/Valsartan	441
33.1.2	Akutes Koronarsyndrom	425	34.3.7	Ivabradin	442
33.2	Übersicht über Koronartherapeutika (Antianginosa)	426	34.3.8	Digitalisglykoside	442
33.2.1	NO-Donatoren	427	34.4	Stufenplan zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	444
33.2.2	β-Adrenozeptor-Antagonisten	430	34.5	Therapie der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion	445
33.2.3	Calciumkanalblocker	431	34.6	Therapie der akuten Herzinsuffizienz	446
33.2.4	I _r -Kanalblocker	431	35	Antiarrhythmika	448
33.2.5	Ranolazin	432	35.1	Pathophysiologische Grundlagen	448
33.2.6	Trapidil	432	35.1.1	Erregungsbildungsstörungen	448
33.2.7	Thrombozytenaggregationshemmer	433	35.1.2	Erregungsleitungsstörungen	449
33.2.8	Statine	433	35.2	Übersicht über Antiarrhythmika	450
33.3	Medikamenten-beschichtete Stents	433	35.2.1	Klasse-I-Antiarrhythmika	450
33.4	Therapie des akuten Koronarsyndroms	433	35.2.2	Klasse-II-Antiarrhythmika	452
33.5	Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit (KHK)	434	35.2.3	Klasse-III-Antiarrhythmika	453
34	Therapie der Herzinsuffizienz	435	35.2.4	Klasse-IV-Antiarrhythmika	455
34.1	Pathophysiologie und Symptome der Herzinsuffizienz	435	35.2.5	Sonstige Antiarrhythmika	455
34.2	Präventive Maßnahmen	438	35.3	Antiarrhythmische Therapie bei Vorhofflimmern	456
34.3	Pharmaka zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz	439	35.3.1	Rhythmus-regulierende Therapie	456
34.3.1	ACE-Hemmer	439	35.3.2	Frequenz-regulierende Therapie	456
34.3.2	AT ₁ -Antagonisten	439	35.4	Pharmakotherapie bradykarder Herzrhythmusstörungen	457

TEIL E BLUT

36	Physiologische Grundlagen des Blutes	461	37	Thrombozytenaggregationshemmer	472
36.1	Zelluläre Bestandteile	461	37.1	Hemmstoffe der Cyclooxygenase-1	472
36.1.1	Erythrozyten	461	37.2	ADP-Rezeptor-Antagonisten	474
36.1.2	Leukozyten	464	37.3	Phosphodiesterasehemmer (PDE-Hemmer)	476
36.1.3	Thrombozyten	465	37.4	Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Antagonisten	477
36.2	Blutplasma, Blutserum	466	37.5	Anhang: sonstige Antithrombotika	478
36.3	Hämostase (Blutstillung)	467	38	Antikoagulanzen	479
36.3.1	Primäre und sekundäre Hämostase	467	38.1	Antikoagulanzen im Überblick	479
36.3.2	Hämorrhagische Diathese	470			
36.3.3	Thrombose und Embolie	470			

38.2	Parenterale Antikoagulanzen	479	39.2	Antihämorrhagika	494
38.2.1	Antithrombin-vermittelte Thrombin- und/ oder Faktor-Xa-Hemmung	479	39.2.1	Antifibrinolytika	494
	Heparine	479	39.2.2	Vitamin K	494
	Fondaparinux	483	39.2.3	Blutgerinnungsfaktoren	495
	Danaparoid	483	39.2.4	Fibrinogen	497
38.2.2	Direkte parenterale Thrombin- Inhibitoren	484	39.2.5	Thrombopoetinrezeptor-Agonisten	497
	Hirudine	484	40	Antianämika und Volumenersatzmittel	498
	Argatroban	484	40.1	Antianämika	498
38.3	Orale Antikoagulanzen	484	40.1.1	Eisenmangelanämie	498
38.3.1	Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)	484		Eisenpräparate	498
38.3.2	Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine)	486	40.1.2	Renale Anämie	499
38.3.3	Orale Antikoagulation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern	490	40.1.3	Makrozytäre Anämien	500
39	Fibrinolytika und Antihämorrhagika	492		Vitamin-B ₁₂ -Mangel-Anämie	500
				Folsäuremangel-Anämie	501
39.1	Fibrinolytika (Thrombolytika)	492	40.2	Volumenersatzmittel	501
			40.2.1	Kristalloide Lösungen	502
			40.2.2	Kolloidale Lösungen	502

TEIL F RESPIRATIONSTRAKT

41	Anatomische und physiologische Grundlagen des Respirationstrakts	507	42.4	Kombinationspräparate	521
41.1	Ventilationsstörungen	509	42.5	Stufenschema der Asthmatherapie	521
41.1.1	Obstruktive Ventilationsstörungen	509	42.6	Therapie des Status asthmaticus	522
41.1.2	Restriktive Ventilationsstörungen	510	43	Pharmakotherapie der COPD	524
41.1.3	Surfactant	510	43.1	Pathophysiologische Grundlagen	524
42	Therapie des Asthma bronchiale	511	43.2	Grundlagen der COPD-Therapie	525
42.1	Pathophysiologische Grundlagen	511	43.2.1	Bronchospasmolytika	525
42.2	Grundlagen der Asthmatherapie	513		Quartäre Muscarinrezeptor-Antagonisten	525
42.2.1	Kausale Therapie	514		β ₂ -Sympathomimetika	526
	Allergenspezifische Immuntherapie	514		Theophyllin	526
	Omalizumab	515	43.2.2	Inhalative Glucocorticoide	527
42.2.2	Symptomatische Therapie	515	43.2.3	Roflumilast	527
42.3	Antiasthmatica	515	43.3	Therapiealgorithmus der COPD	527
42.3.1	Bronchospasmolytika	515	43.4	Sonstige Therapieoptionen	527
	β ₂ -Sympathomimetika	515	44	Therapie der Lungenfibrose	529
	Muscarinrezeptor-Antagonisten (Parasympatholytika)	516	44.1	Pathophysiologische und klinische Grundlagen	529
	Theophyllin	517	44.2	Pirfenidon	529
42.3.2	Antientzündlich wirkende Pharmaka	518	44.3	Nintedanib	530
	Glucocorticoide	518	45	Antiallergika	531
	Montelukast	520	45.1	Pathophysiologie der allergischen Rhinitis	531
	Interleukin-5-Antikörper	520	45.2	H₁-Antihistaminika	531
	Cromoglicinsäure	520			

45.3	Therapiestrategie bei allergischer Rhinitis	535	47.1	Pathophysiologische Grundlagen	540
46	Antitussiva und Expektoranzen	537	47.2	Arzneistoffe zur Therapie der Mukoviszidose	540
46.1	Antitussiva	537	47.2.1	Sekretolytische Inhalativa	540
46.2	Expektoranzen	538	47.2.2	Antibiotika	541
47	Pharmakotherapie der Mukoviszidose	540	47.2.3	CFTR-Modulatoren	541

TEIL G GASTROINTESTINALTRAKT

48	Anatomische und physiologische Grundlagen des Gastrointestinal- trakts	545	51	Laxanzien, Prokinetika und Antidiarrhoika	566
48.1	Mundhöhle, Pharynx und Ösophagus	545	51.1	Laxanzien	566
48.2	Magen	545	51.1.1	Quellstoffe	566
48.2.1	Anatomie des Magens	545	51.1.2	Osmotisch wirkende Laxanzien	567
48.2.2	Magenmotilität und -entleerung	545	51.1.3	Wasserbindende Laxanzien	568
48.2.3	Magensaftsekretion	546	51.1.4	Antiresorptiv und hydragog wirkende Laxanzien	568
48.3	Dünndarm	548	51.1.5	Selektive 5-HT ₄ -Rezeptor-Agonisten	569
48.4	Dickdarm	548	51.1.6	Peripher wirksame Opioidrezeptor- Antagonisten	570
48.5	Leber und Gallenwege	549	51.1.7	Rektale Entleerungshilfen	570
48.6	Pankreas	550	51.1.8	Behandlungsstrategie der chronischen Obstipation	571
48.7	Verdauung	551	51.2	Prokinetika	571
48.8	Resorption	551	51.3	Antidiarrhoika	572
49	Ulku­stherapeutika	552	51.3.1	Loperamid und Racecadotril	572
49.1	Pathophysiologische Grundlagen	552	51.3.2	Probiotika	573
49.2	Pharmaka zur Therapie der Ulkus- und Refluxkrankheit	552	51.3.3	Adsorbenzien und Adstringenzien	574
49.2.1	Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI)	553	51.3.4	Antibiotika	574
49.2.2	H ₂ -Antihistaminika	555	51.3.5	Behandlungsstrategie der Diarrhö	574
49.2.3	Antazida	556	51.4	Therapie des Reizdarmsyndroms	575
49.2.4	Sucralfat	557	51.5	Sonstige Magen-Darm-Mittel	577
49.2.5	Prostaglandin-E-Derivate	557	51.5.1	Die Magen- und Darmmotilität hemmende Pharmaka	577
49.2.6	Parasympatholytika	557	51.5.2	Verdauungsenzyme zur Substitutionstherapie (Digestiva)	577
49.2.7	Eradikationstherapie von Helicobacter pylori (HP)	558	51.6	Anhang: Antiadiposita	577
49.3	Gastritis und Gastritisbehandlung	558	51.6.1	Resorptionsvermindernde Antiadiposita	577
50	Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	560	51.6.2	Appetitvermindernde Antiadiposita	577
50.1	Pathophysiologische Grundlagen	560	52	Antiemetika	579
50.2	Arzneistoffe zur Therapie von Colitis ulcerosa und Morbus Crohn	562	52.1	Pathophysiologische Grundlagen	579
			52.2	Übersicht über antiemetisch wirkende Pharmaka	579
			52.2.1	H ₁ -Antihistaminika	580
			52.2.2	Prokinetika	580

52.2.3	Antipsychotika	581	52.3	Anhang: Antivertiginosa	585
52.2.4	5-HT ₃ -Antagonisten (Setrone)	581	53	Gallentherapeutika	587
52.2.5	Neurokinin-1-(NK ₁ -)Rezeptor-Antagonisten	581	53.1	Gallensäuren und Analoga	587
52.2.6	M ₁ -Rezeptor-Antagonisten	583	53.1.1	Chenodesoxycholsäure	588
52.2.7	Cannabinoide	583	53.1.2	Ursodesoxycholsäure	588
52.2.8	Glucocorticoide	583	53.1.3	Obeticholsäure	589
52.2.9	Therapeutischer Einsatz von Antiemetika	584	53.2	Pflanzliche Gallentherapeutika	589

TEIL H NIERE UND ELEKTROLYTHAUSHALT, UROGENITALTRAKT

54	Anatomische und physiologische Grundlagen der Niere	593	56.1.3	Hypo- und Hypercalcämie	619
54.1	Aufbau eines Nephrons	593	56.1.4	Hypo- und Hypermagnesiämie	620
54.2	Glomeruläre Filtration, Primärharnbildung	594	56.2	Therapeutische Anwendung von Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalzen	621
54.3	Tubuläre Transportprozesse, Endharnbildung	595	56.2.1	Kaliumpräparate	621
54.3.1	Tubuläre Resorption	596	56.2.2	Calciumpräparate	621
54.3.2	Tubuläre Sekretion	598	56.2.3	Magnesiumpräparate	621
54.4	Regulation der Nierenfunktion	598	56.3	Säure-Basen-Haushalt	621
54.4.1	Regulation der glomerulären Filtrationsrate	599	56.3.1	Regulation des Säure-Basen-Haushalts	622
54.4.2	Regulation der Wasserausscheidung	599	56.3.2	Störungen des Säure-Basen-Haushalts	622
54.4.3	Regulation der Na ⁺ -Ausscheidung	600	56.3.3	Therapie von Störungen des Säure-Basen-Haushalts	622
54.4.4	Regulation des Säure-Basen-Gleichgewichts	601	57	Prostatamittel	624
55	Diuretika	602	57.1	Anatomische Grundlagen	624
55.1	Übersicht über Diuretika	602	57.2	Pathophysiologische Grundlagen des benignen Prostatasyndroms (BPS)	624
55.2	Thiazide und Thiazid-Analoga	605	57.3	Übersicht über Prostatamittel	625
55.3	Schleifendiuretika	607	57.3.1	α ₁ -Adrenozeptor-Antagonisten	625
55.4	Kaliumsparende Diuretika	610	57.3.2	Testosteron-5α-Reduktase-Inhibitoren	625
55.4.1	Aldosteronrezeptor-Antagonisten	610	57.3.3	Tadalafil	626
55.4.2	Triamteren, Amilorid	611	57.3.4	Phytopharmaka	626
55.5	Diuretika mit speziellen Indikationen	612	57.4	Pharmakotherapie des benignen Prostatasyndroms	627
55.5.1	Carboanhydratasehemmer	612	58	Inkontinenzbehandlung	628
55.5.2	Osmodiuretika	613	58.1	Anatomie der Harnblase	628
55.5.3	Tolvaptan	613	58.2	Pharmaka zur Therapie der Belastungsinkontinenz	628
55.6	Anhang: Antidiuretika	614	58.3	Pharmaka zur Therapie der Dranginkontinenz	629
55.6.1	Therapie des Diabetes insipidus centralis	614	58.3.1	Orale Inkontinenzbehandlung	629
55.6.2	Therapie des Diabetes insipidus renalis	614		Muscarinrezeptor-Antagonisten	629
56	Therapie von Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts	616		Mirabegron	630
56.1	Elektrolythaushalt	616	58.3.2	Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin	630
56.1.1	Hypo- und Hybernatriämie	616	58.3.3	Therapiestrategie der Dranginkontinenz	631
56.1.2	Hypo- und Hyperkaliämie	618			

TEIL I ENDOKRINES SYSTEM

59	Hormone des hypothalamisch-hypophysären Systems	635	60.6	Insulinunabhängige Antidiabetika	673
59.1	Grundlagen der Hormonwirkung	635	60.6.1	Metformin	673
59.2	Hypothalamus	641	60.6.2	Glitazone	676
59.3	Hypothalamushormone	641	60.6.3	α -Glucosidase-Inhibitoren	676
59.4	Hypophyse	643	60.6.4	SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine)	677
59.5	Hypophysenvorderlappenhormone	643	60.7	Strategien der Therapie des Diabetes mellitus	679
59.5.1	Thyrotropin (TSH)	644	60.7.1	Therapie des Typ-1-Diabetes	679
59.5.2	Corticotropin (ACTH)	644	60.7.2	Therapie des Typ-2-Diabetes	679
59.5.3	Melanotropin (MSH)	645	61	Schilddrüsenhormone und -therapeutika	681
59.5.4	Gonadotropine	645	61.1	Anatomische Grundlagen	681
59.5.5	Prolactin (LTH)	645	61.2	Schilddrüsenhormone	681
59.5.6	Somatropin (STH)	645	61.3	Störungen der Schilddrüsenfunktion	684
59.6	Funktionsstörungen der Adenohypophyse	647	61.3.1	Struma	684
59.6.1	Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	647	61.3.2	Hypothyreose	685
59.6.2	Hypophysärer Minderwuchs	647	61.3.3	Hyperthyreose	686
59.6.3	Hypophysärer Riesenwuchs und Akromegalie ...	648	61.4	Thyreostatika	687
59.7	Hypophysenhinterlappenhormone	648	61.4.1	Thiouracile und Mercaptoimidazole	687
59.7.1	Adiuretin und Analoga	648	61.4.2	Perchlorate	688
59.8	Regulation der Bildung von Sexualhormonen	650	61.4.3	Iodid und elementares Iod	689
59.8.1	Gonadotropin-Releasinghormon und Analoga als Arzneistoffe	651	61.5	Radioiod	689
59.8.2	Gonadotropine als Pharmaka	654	61.6	Therapiestrategien bei Hyperthyreosen	689
60	Antidiabetika	656	62	Calciumhomöostase, Knochenstoffwechsel und Osteoporosemittel	691
60.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	656	62.1	Anatomische Grundlagen der Nebenschilddrüsen	691
60.1.1	Anatomie des Pankreas	656	62.2	Parathyrin (Parathormon)	691
60.1.2	Pankreashormone	656	62.3	Störungen der Nebenschilddrüsenfunktion	692
	Insulin	656	62.3.1	Hypoparathyreoidismus	692
	Glucagon	658	62.3.2	Hyperparathyreoidismus	692
60.1.3	Regulation des Blutzuckerspiegels	660	62.4	Calcitonin	694
60.1.4	Hypoglykämie	660	62.5	Osteoporose	695
60.1.5	Hyperglykämie – Diabetes mellitus	661	62.5.1	Formen der Osteoporose	695
60.2	Übersicht über Antidiabetika	665	62.5.2	Physiologie des Knochenstoffwechsels	696
60.3	Insuline und Insulin-Analoga	666	62.5.3	Einteilung der Osteoporosemittel	697
60.3.1	Insulinbehandlungsformen	668	62.5.4	Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf den Knochenabbau	697
60.4	Insulinotrope Antidiabetika	669		Bisphosphonate	697
60.4.1	Sulfonylharnstoffe	669		Denosumab	701
60.4.2	Glinide	670	62.5.5	Arzneimittel mit stimulierender Wirkung auf den Knochenaufbau	701
60.5	Inkretinbasierte Antidiabetika	671			
60.5.1	GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Inkretinmimetika)	671			
60.5.2	DPP-4-Inhibitoren (Gliptine)	673			

62.5.6	Strategie der Osteoporoseprophylaxe und -therapie	702	65.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	725
63	Glucocorticoide und Mineralocorticoide	704	65.2	Struktur, Biosynthese, Abbau von Estrogenen und Progesteron	725
63.1	Anatomische, physiologische und pathophysiologische Grundlagen	704	65.3	Wirkungen der Estrogene	727
63.1.1	Anatomie der Nebennieren	704	65.4	Estrogene und Antiestrogene als Arzneistoffe	728
63.1.2	Nebennierenrindenhormone	704	65.4.1	Estrogene ohne organspezifische agonistische Wirkung	728
63.1.3	Physiologische Bedeutung der Glucocorticoide	705	65.4.2	Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)	729
63.1.4	Physiologische Bedeutung der Mineralocorticoide	708	65.4.3	Tibolon	730
63.1.5	Nebennierenrinden-Androgene	709	65.4.4	Antiestrogene	731
63.1.6	Störungen der Nebennierenrindenfunktion	710	65.5	Wirkungen der Gestagene	733
63.2	Glucocorticoide als Arzneistoffe	712	65.6	Gestagene und Antigestagene als Arzneistoffe	734
63.3	Mineralocorticoide als Arzneistoffe	717	65.6.1	Gestagene	734
63.4	Therapie von Funktionsstörungen der Nebennierenrinde	717	65.6.2	Antigestagene	735
64	Männliche Sexualhormone und davon abgeleitete Pharmaka	719	65.6.3	Selektive Progesteronrezeptor-Modulatoren (SPRM)	735
64.1	Physiologische Grundlagen	719	65.7	Der ovarielle und menstruelle Zyklus	736
64.1.1	Biosynthese und Kinetik der Androgene	719	65.8	Hormonelle Steuerung von Schwangerschaft, Geburt und Laktation	737
64.1.2	Androgenwirkungen	719	65.9	Gynäkologische Erkrankungen	737
64.2	Androgene als Arzneistoffe	721	65.10	Hormonelle Kontrazeptiva	738
64.2.1	Testosteron und Testosteron-Derivate	721	65.11	Hormonersatztherapie in der Postmenopause	743
64.2.2	Anabolika	721	65.12	Pharmakotherapie von Zyklusstörungen	744
64.3	Antiandrogene als Arzneistoffe	722	65.13	Uteruswirksame Substanzen	744
64.3.1	Androgenrezeptor-Antagonisten	722	65.13.1	Oxytocin	744
64.3.2	5 α -Reduktasehemmer	723	65.13.2	Carbetocin	745
64.3.3	Androgen-Biosynthese-Inhibitor	723	65.13.3	Prostaglandin-Derivate	745
65	Weibliche Sexualhormone und davon abgeleitete Pharmaka	725	65.13.4	Mutterkornalkaloide	746
			65.13.5	Tokolytika	746

TEIL J IMMUNSYSTEM

66	Grundlagen der Immunabwehr	751	67	Impfstoffe	760
66.1	Angeborene (unspezifische) humorale Abwehr	751	67.1	Aktive Immunisierung	760
66.2	Angeborene (unspezifische) zelluläre Abwehr	753	67.1.1	Standardimpfungen	763
66.3	Adaptive (spezifische) humorale Abwehr	754	67.1.2	Indikationsimpfungen	765
66.4	Adaptive (spezifische) zelluläre Abwehr	757	67.2	Passive Immunisierung (Serumphylaxe)	766

68	Immunstimulanzien und -modulatoren	769	70.5.1 Synthetische DMARD (sDMARD)	796
68.1	Zytokine	769	Konventionelle synthetische DMARD (csDMARD)	796
68.2	Körperfremde Immunstimulanzien	774	Target-spezifische synthetische DMARD (tsDMARD)	799
69	Immunsuppressiva	776	70.5.2 Biologische DMARD (bDMARD)	801
69.1	Übersicht über Immunsuppressiva	776	70.6 Chondroprotektiva	806
69.1.1	Calcineurin-Inhibitoren	776	70.7 NSAID zur lokalen Applikation	807
69.1.2	TOR-Inhibitoren	779	70.8 Differenzialtherapeutischer Einsatz von Antirheumatika bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen	807
69.1.3	Glucocorticoide	780	70.9 Gichttherapeutika	809
69.1.4	Belatacept	780	70.9.1 Pathophysiologische Grundlagen von Hyperurikämie und Gicht	809
69.1.5	Zytostatika	781	70.9.2 Therapie des akuten Gichtanfalls	810
69.1.6	Antikörper	782	70.9.3 Therapie der chronischen Gicht	811
69.2	Anwendung von Immunsuppressiva	787	Urikostatika	812
69.3	Immunsuppressive Therapie bei Transplantationen	787	Urikosurika	813
70	Antirheumatika und Gichttherapeutika	788	Urikolytika	815
70.1	Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises	788	71 Therapie der multiplen Sklerose	816
70.1.1	Rheumatoide Arthritis (RA)	788	71.1 Pathophysiologische Grundlagen	816
70.1.2	Seronegative Spondyloarthritisiden	790	71.2 Therapie des akuten Schubs	817
70.1.3	Kollagenosen	791	71.3 Arzneistoffe zur verlaufsmodifizierenden Therapie	817
70.1.4	Vaskulitiden	792	71.3.1 Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Teriflunomid	817
70.1.5	Degenerative Gelenkerkrankungen	793	71.3.2 Fingolimod, Cladribin	818
70.1.6	Extraartikuläre Rheumaformen	793	71.3.3 Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Mitoxantron	819
70.2	Antirheumatika im Überblick	793	71.4 Therapiestrategie bei MS	821
70.3	Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID)	794	71.5 Therapie von Begleitsymptomen	821
70.4	Glucocorticoide	794		
70.5	Basistherapeutika (DMARD)	795		

TEIL K TUMORERKRANKUNGEN

72	Pathophysiologie der Tumorentstehung	825	72.3.2 Verlust wachstumshemmender Signale: der Zellzyklus und seine Kontrolle	829
72.1	Häufigkeit und Relevanz von Tumorerkrankungen	825	72.3.3 Störung des programmierten Zelltods	832
72.2	Proto-Onkogene, Onkogene und Epigenetik	825	72.3.4 Unbegrenzte Zellteilung	832
72.2.1	Proto-Onkogene und Onkogene	825	72.3.5 Stimulation der Gefäßneubildung	833
72.2.2	Epigenetische Regulation der Genexpression	827	72.3.6 Invasion und Metastasierung	835
72.3	Charakteristische Eigenschaften von Tumorzellen	828	72.3.7 Reprogrammierung des Energiestoffwechsels	835
72.3.1	Von Wachstumsfaktoren unabhängiges Wachstum	828	72.3.8 Verlust der Kontrolle durch das Immunsystem	836
			72.4 Entzündungsprozesse und Tumorentwicklung	837

72.5	Multiple Zellveränderungen als Voraussetzung der Tumorentstehung	838	73.3	Kinase-Inhibitoren	872
72.6	Das Tumorgewebe und seine Gewebe- umgebung (tumor microenvironment)	838	73.3.1	BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren	873
72.7	Bösartige Tumorarten	840	73.3.2	EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	874
72.8	Therapeutische Maßnahmen bei malignen Tumoren	841	73.3.3	ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren	877
72.8.1	Prinzipien der polymodalen Tumorthherapie	841	73.3.4	Multikinasehemmer	878
72.8.2	Resistenzentwicklung	841	73.3.5	JAK-Tyrosinkinase-Inhibitoren	880
72.8.3	Arten der Tumorchemotherapie	842	73.3.6	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren	880
72.8.4	Allgemeine Nebenwirkungen der Zytostatika	843	73.3.7	PI3K-Lipidkinasehemmer	881
72.8.5	Kontraindikationen der Zytostatika	844	73.3.8	mTOR-Serin/Threonin-Kinasehemmer	882
73	Onkologika	845	73.3.9	BRAF-Serin/Threonin-Kinasehemmer	883
73.1	Zytostatika	845	73.3.10	MEK-Tyrosin/Threonin-Kinasehemmer	884
73.1.1	Antimetaboliten	845	73.3.11	CDK4/6-Inhibitoren	884
	Folsäure-Antagonisten	845	73.4	Weitere Signalweg-Inhibitoren	885
	Antagonisten von Purin- und Pyrimidinbasen	846	73.4.1	Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren	885
73.1.2	Alkylanzien	851	73.4.2	BCL-2-Inhibitor	885
	Stickstofflost-Derivate	851	73.5	Monoklonale Antikörper	886
	Ethylenimin-Derivate (Aziridine)	854	73.5.1	Antikörper gegen den EGF-Rezeptor	888
	Sulfonsäurealkylester	855	73.5.2	HER2-Antikörper	889
	N-Nitrosoharnstoff-Derivate	855	73.5.3	Antikörper gegen VEGF, VEGF-Rezeptor 2 und PDGF-Rezeptor	890
	Platinkomplexe	856	73.5.4	Antikörper gegen CD20-, CD22- und CD33- Oberflächenantigene	891
	Sonstige Alkylanzien	857	73.5.5	CD30-Antikörper Brentuximabvedotin	893
73.1.3	Topoisomerase-Hemmstoffe	859	73.5.6	Antikörper gegen CD38- und SLAMF7 (CD319)- Oberflächenantigene	893
73.1.4	Mitosehemstoffe	861	73.5.7	Gangliosid GD2-Antikörper	894
	Vincaalkaloide, Eribulin	861	73.5.8	Bispezifischer Antikörper	894
	Taxane	862	73.5.9	Checkpoint-Inhibitoren	895
73.1.5	Zytostatisch wirksame Antibiotika	863	73.5.10	Sonstige Antikörper	897
	Actinomycine	863	73.6	Zellbasierte Therapieformen	897
	Anthracycline	864	73.6.1	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen)	897
	Sonstige zytostatisch wirksame Antibiotika	865	73.6.2	Genetisch verändertes T-Zell-Präparat	899
73.2	Onkologika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen	867	73.7	Sonstige Immuntherapieformen	899
73.2.1	Differenzierungsinduktoren	867	73.8	Hormone und Hormon-Antagonisten	901
	Retinoide	867	73.8.1	GnRH-Analoga und GnRH-Antagonisten	901
	Bexaroten	867	73.8.2	Estrogene	902
	Arsentrioxid	867	73.8.3	Antiestrogene	902
73.2.2	Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid	868		Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)	902
73.2.3	Mifamurtid	869		Estrogenrezeptor-Antagonist	903
73.2.4	Proteasom-Inhibitoren	869		Aromatasehemmer	904
73.2.5	Asparaginase	870	73.8.4	Gestagene	904
73.2.6	Enzyminhibitoren im Zellkern	870	73.8.5	Antiandrogene	905
	Ribonucleosiddiphosphat-Reduktase- Hemmstoffe	870	73.8.6	Glucocorticoide	906
	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Hemmstoffe	871	73.9	Supportive Pharmakotherapie in der Onkologie	906
	Histon-Deacetylase-Inhibitoren	872	73.10	Stammzelltransplantation	907

73.11	Photodynamische Therapie	907	73.13.5	Melanom	911
73.12	Radioaktive Isotope	907	73.13.6	Multiples Myelom	912
73.13	Pharmakotherapie ausgewählter Tumorerkrankungen	908	73.13.7	Chronisch lymphatische Leukämie	913
73.13.1	Mammakarzinom	908	73.13.8	Chronisch myeloische Leukämie	913
73.13.2	Prostatakarzinom	909	73.13.9	Akute Leukämien	913
73.13.3	Kolonkarzinom	909	73.14	Strategien zur individualisierten Tumorthherapie	914
73.13.4	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	910	73.15	Kombinationstherapie mit Zytostatika	915

TEIL L HAUT

74	Anatomische, physiologische und pathophysiologische Grundlagen der Haut	921	76.4.2	Methotrexat (MTX)	940
74.1	Aufbau der Haut	921	76.4.3	Ciclosporin	940
74.1.1	Epidermis	921	76.4.4	Apremilast	940
74.1.2	Dermis und Subkutis	922	76.4.5	Acitretin	940
74.1.3	Anhangsorgane der Haut	922	76.4.6	Biologika	941
74.2	Krankheitssymptome der Haut	923	76.5	Phototherapie mit Psoralenen (PUVA)	943
74.3	Grundlagen der Therapie von Hauterkrankungen	924	76.6	Behandlungsstrategie der Psoriasis	943
75	Therapie von Dermatitis, Urtikaria und Angioödem	925	77	Therapie von Infektionen und Tumoren der Haut	946
75.1	Dermatitis	925	77.1	Häufige Hautinfektionen	946
75.1.1	Topische Glucocorticoide	925	77.1.1	Bakterielle Infektionen durch <i>S. aureus</i>	946
75.1.2	Antipruriginosa	928	77.1.2	HPV-induzierte Warzen	947
75.1.3	Neurodermitis	929	77.1.3	Parasitosen der Haut	948
	Topische Therapie	931	77.2	Tumorerkrankungen der Haut	949
	Systemische Therapie	931	77.2.1	Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom	950
	Stufentherapie der Neurodermitis	932	77.2.2	Basalzellkarzinom	951
75.1.4	Allergisches Kontaktekzem	932	77.2.3	Malignes Melanom	952
75.2	Urtikaria und Angioödem	933	77.2.4	Hautkrebsprävention durch Lichtschutz	952
	Urtikaria	933		Lichtschäden	952
	Angioödem	933		Lichtschutz	953
76	Therapie der Psoriasis vulgaris	935		Lichtschutzsubstanzen	953
76.1	Pathophysiologische Grundlagen	935	78	Therapie von Akne, Alopezie und Hirsutismus	956
76.2	Übersicht über Antipsoriasisika	936	78.1	Akne	956
76.3	Topische Antipsoriasisika	937	78.1.1	Pathophysiologische Grundlagen	956
76.3.1	Glucocorticoide	937	78.1.2	Übersicht über Aknetherapeutika	956
76.3.2	Vitamin D ₃ und Analoga	937	78.1.3	Retinoide	957
76.3.3	Dithranol	938	78.1.4	Benzoylperoxid	957
76.3.4	Calcineurin-Inhibitoren	938	78.1.5	Azelainsäure	958
76.3.5	Tazaroten	938	78.1.6	Antibiotika	958
76.4	Systemische Antipsoriasisika	939	78.1.7	Antiandrogene Hormone	958
76.4.1	Fumarsäureester	939	78.1.8	Behandlungsstrategie der Akne	959
			78.2	Androgenetische Alopezie und Hirsutismus	959

TEIL M AUGE

79	Anatomische und physiologische Grundlagen des Auges	963	80.1.7	Carboanhydratasehemmer	971
79.1	Anatomie des Auges	963	80.1.8	Strategie der Glaukomtherapie	971
79.2	Pupillenreaktionen und intraokulärer Druck	966	80.2	Arzneistoffe zur Therapie der Makuladegeneration	972
79.3	Funktion der Photosensoren	967	80.2.1	Therapie der trockenen AMD	972
80	Ophthalmika	968	80.2.2	Therapie der feuchten AMD	972
80.1	Glaukommittel	968	80.3	Sonstige Ophthalmika	973
80.1.1	Pathophysiologische Grundlagen	968	80.3.1	Mydriatika	973
80.1.2	Übersicht über Antiglaukomatosa	969	80.3.2	Lokalanästhetische Ophthalmika	974
80.1.3	Prostaglandin-Analoga	969	80.3.3	Antiinfektive Ophthalmika	974
80.1.4	β -Adrenozeptor-Antagonisten	970	80.3.4	Antiphlogistische Ophthalmika	975
80.1.5	α_2 -Adrenozeptor-Agonisten	970	80.3.5	Antiallergische Ophthalmika	975
80.1.6	Parasympathomimetika (Miotika)	971	80.3.6	Sympathomimetika als Dekongestiva	975
			80.3.7	Dexpanthenol	976
			80.3.8	Filmbildner	976

TEIL N INFEKTIONSKRANKHEITEN

81	Infektionskrankheiten	979		Makrolide und Analoga	1011
81.1	Infektionskrankheiten in Deutschland	979		Clindamycin	1014
81.2	Arbeitsbedingte und vernachlässigte tropische Infektionskrankheiten	980		Streptogramine	1014
81.3	Meilensteine in der Entwicklung von Antiinfektiva	981	82.4.4	Oxazolidinone	1014
82	Antibiotika	982	82.5	Antibiotika mit Wirkung auf Nucleinsäuren	1015
82.1	Grundlagen	983	82.5.1	Fluorchinolone (Gyrasehemmer)	1015
82.1.1	Wirkungsspektrum, Wirkungstyp, Wirkstärke	983	82.5.2	Folsäure-Antagonisten	1019
82.1.2	Resistenz	984	82.5.3	Nitroverbindungen	1022
82.1.3	Persistenz	986	82.6	An der Zellmembran angreifende Antibiotika	1024
82.2	Übersicht über Antibiotika	987	82.6.1	Daptomycin	1024
82.3	Antibiotika mit Angriff an der Zellwandsynthese	988	82.6.2	Polymyxine	1025
82.3.1	Betalactame	989	82.7	Lokalantibiotika	1025
	Penicilline	993	82.8	Multiresistente Erreger (MRE)	1028
	Cephalosporine	999	82.8.1	MRSA	1028
	Carbapeneme	1002	82.8.2	Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	1029
	Monobactame	1003	82.8.3	Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)	1029
82.3.2	Glykopeptide und Lipoglykopeptide	1003	82.8.4	Multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN)	1029
82.3.3	Fosfomycin	1005	82.9	Prinzipien der Antibiotikatherapie	1030
82.4	Antibakterielle Hemmstoffe der ribosomalen Proteinsynthese	1006	82.9.1	Allgemeine Anwendungskriterien für Antibiotika	1030
82.4.1	Aminoglykoside	1007	82.9.2	Maßnahmen gegen eine zunehmende Resistenzentwicklung	1032
82.4.2	Tetracycline	1010			
82.4.3	Makrolide, Lincosamide, Streptogramine	1011			

82.10	Therapiebeispiele bakterieller Erkrankungen	1032	84.4.3	Hepatitis C	1064
82.10.1	Pneumonie	1032		HCV-Protease-Inhibitoren (NS3/4A-Inhibitoren)	1066
82.10.2	Harnwegsinfektionen	1034		NS5A-Inhibitoren	1067
82.10.3	Lyme-Borreliose	1035		HCV-Polymerase-Inhibitoren (NS5B-Inhibitoren)	1067
82.10.4	Bakterielle Meningitis	1036		DAA-Kombinationen	1069
82.10.5	Infektiöse Endokarditis	1037		Ribavirin	1069
82.10.6	Sepsis	1038		Therapie der chronischen Hepatitis C	1070
82.10.7	Sexuell übertragene bakterielle Erkrankungen	1038	84.4.4	Hepatitis D	1071
82.11	Antibiotika in der Schwangerschaft	1039	84.4.5	Hepatitis E	1071
82.12	Anhang: Steckbrief Antibiotika	1040	84.5	Antiretrovirale Virostatika	1071
83	Antituberkulotika	1041	84.5.1	HIV und AIDS	1071
83.1	Mykobakterien	1041	84.5.2	Entry-Inhibitoren (Eintrittshemmer)	1073
83.2	Übersicht über Antituberkulotika	1041		Korezeptor-Antagonisten	1073
83.3	Orale Erstrang-Antituberkulotika	1042		Fusionshemmer	1074
83.3.1	Isoniazid	1042	84.5.3	Nucleosidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NRTI)	1074
83.3.2	Pyrazinamid	1044	84.5.4	Nucleotid-analoge Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NTRTI)	1077
83.3.3	Rifamycine	1045	84.5.5	Nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI)	1078
83.3.4	Ethambutol	1046	84.5.6	Integrase-Inhibitoren (INI)	1080
83.4	Orale Zweitrang-Antituberkulotika	1046	84.5.7	HIV-Protease-Inhibitoren (PI)	1081
83.5	Reserve-Antituberkulotika gegen multiresistente Tuberkulose	1047	84.5.8	HIV-Infektion und deren antiretrovirale Therapie (ART)	1084
83.6	Tuberkulosetherapie	1048	85	Antimykotika	1089
83.7	Sonstige antimykobakteriell wirksame Antiinfektiva	1050	85.1	Azol-Antimykotika	1089
83.7.1	Antiinfektiva gegen atypische Mykobakteriosen	1050	85.1.1	Lokale Azol-Antimykotika (Imidazole)	1090
83.7.2	Antiinfektiva gegen Lepra	1050	85.1.2	Systemische Azol-Antimykotika (Triazole)	1091
84	Virostatika	1052	85.2	Terbinafin und Naftifin	1094
84.1	Übersicht über Virostatika	1052	85.3	Amorolfiin	1094
84.2	Influenzaviren hemmende Virostatika	1054	85.4	Polyen-Antimykotika	1095
84.2.1	Neuraminidasehemmer	1054	85.4.1	Amphotericin B	1095
84.2.2	Amantadin	1056	85.4.2	Nystatin und Natamycin	1096
84.2.3	Pharmakotherapie der Influenza	1056	85.5	Echinocandine	1097
84.3	Antitherpetika	1057	85.6	Flucytosin	1098
84.3.1	Nucleosid-Analoga	1057	85.7	Griseofulvin	1099
84.3.2	Foscarnet und Cidofovir	1059	85.8	Sonstige Antimykotika zur lokalen Anwendung	1099
84.3.3	Therapie von Herpes-Infektionen (Beispiele) ...	1060	85.9	Pharmaka mit Wirkung gegen Pneumocystis jirovecii	1099
84.4	Virostatika mit Wirkung gegen Hepatitisviren	1061	85.10	Therapie oberflächlicher und systemischer Mykosen	1100
84.4.1	Hepatitis A	1061	85.10.1	Tinea	1100
84.4.2	Hepatitis B	1062	85.10.2	Mukokutane Pilzinfektionen (Kandidosen)	1101
	Peginterferon alfa-2a	1062	85.10.3	Systemmykosen	1101
	Nucleosid- und Nucleotid-Analoga	1063			
	Therapie der chronischen Hepatitis B	1063			

86	Antiprotozoika	1103	87.2.3	Ivermectin	1120
86.1	Malaria	1103	87.2.4	Lokal im Darm wirkende Anthelminthika	1120
86.1.1	Einteilung der Malariamittel	1104	87.3	Pharmakotherapie ausgewählter	
86.1.2	4-Aminochinolone und Arylaminoalkohole	1105		Wurmkrankheiten	1121
86.1.3	Artemisinin-Derivate	1107	87.3.1	Oxyuriasis (Madenwurmbefall)	1121
86.1.4	Artemisininbasierte Kombinationspräparate	1108	87.3.2	Zystizerkose	1122
86.1.5	Proguanil und Pyrimethamin	1109	87.3.3	Echinokokkose	1122
86.1.6	Atovaquon	1110	87.3.4	Lymphatische Filariose	1123
86.1.7	Primaquin	1110	87.3.5	Schistosomiasis (Bilharziose)	1123
86.1.8	Prophylaxe und Therapie der Malaria	1111	88	Desinfektionsmittel	
86.2	Sonstige durch Protozoen verursachte			und Antiseptika	1124
	Tropenkrankheiten	1113	88.1	Desinfektionsmittel	1124
86.2.1	Trypanosomiasis	1113	88.1.1	Halogene	1124
86.2.2	Leishmaniosen	1114	88.1.2	Silberverbindungen	1125
86.2.3	Amöbiasis	1115	88.1.3	Oxidationsmittel	1125
86.3	Toxoplasmose	1115	88.1.4	Alkohole und Aldehyde	1125
86.4	Trichomoniasis	1116	88.1.5	N-haltige Heterocyclen	1126
87	Anthelminthika	1117	88.1.6	Phenole	1126
87.1	Würmer (Helminthen)	1117	88.1.7	Quartäre Ammoniumverbindungen und	
87.2	Anthelminthika	1117		Biguanide	1127
87.2.1	Albendazol und Mebendazol	1117	88.2	Anwendung von Desinfektionsmitteln	1128
87.2.2	Praziquantel	1119	88.2.1	Instrumenten-, Flächen-, Wäsche- und	
				Händedesinfektion	1128
			88.2.2	Wundantiseptika	1128

TEIL O DIAGNOSTIKA

89	Kontrastmittel und		89.1.3	Fettlösliche iodhaltige Röntgenkontrastmittel	1135
	Radiopharmaka	1133	89.2	Kontrastmittel für	
89.1	Röntgenkontrastmittel	1133		die Kernspintomographie	1135
89.1.1	Bariumsulfat	1133	89.3	Kontrastmittel für die Sonographie	1137
89.1.2	Wasserlösliche iodhaltige		89.4	Radiopharmaka für die Positronen-	
	Röntgenkontrastmittel	1133		Emissions-Tomographie (PET)	1138

TEIL P MIKRONÄHRSTOFFE

90	Vitamine	1143	90.2.3	Vitamin B ₃ (Nicotinamid)	1155
90.1	Fettlösliche Vitamine	1143	90.2.4	Vitamin B ₅ (Pantothensäure)	1156
90.1.1	Vitamin A (Retinol, Retinal, Retinylester)		90.2.5	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	1156
	und Retinoide	1144	90.2.6	Vitamin B ₉ (Folsäure)	1157
90.1.2	Vitamin D (Calciferole)	1148	90.2.7	Vitamin B ₁₂ (Cobalamine)	1159
90.1.3	Vitamin E (Tocopherole, Tocotrienole)	1150	90.2.8	Vitamin C (Ascorbinsäure)	1160
90.1.4	Vitamin K (Phyllochinone)	1151	90.2.9	Vitamin H (Biotin)	1161
90.2	Wasserlösliche Vitamine	1153	90.3	Anhang: Essenzielle Spurenelemente	
90.2.1	Vitamin B ₁ (Thiamin)	1153		und essenzielle Fettsäuren	1162
90.2.2	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	1154	90.3.1	Eisen und andere Spurenelemente	1162
			90.3.2	Essenzielle Fettsäuren	1164

TEIL Q VERGIFTUNGEN

91	Toxikologie	1169	91.8	Tierische Gifte	1192
91.1	Allgemeinmaßnahmen bei Vergiftungen	1170	91.8.1	Schlangengifte	1192
91.1.1	Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen	1170	91.8.2	Insektengifte	1193
91.1.2	Verhinderung der Giftresorption	1170	91.9	Schwermetalle	1193
91.1.3	Beschleunigung der Giftelimination	1171	91.9.1	Antidote bei Schwermetallvergiftungen	1193
91.1.4	Behandlung mit Antidotem	1173	91.9.2	Blei	1195
91.2	Genussgifte	1173	91.9.3	Quecksilber	1197
91.2.1	Alkoholvergiftung	1173	91.9.4	Cadmium	1198
	Alkoholkinetik	1174	91.9.5	Thallium	1199
	Akute und chronische Alkoholvergiftung	1175	91.9.6	Eisen	1199
	Alkoholentwöhnungsmittel	1175	91.9.7	Aluminium	1200
91.2.2	Tabakrauchen und Nicotin	1177	91.10	Radionuklide	1200
	Akute Nicotinvergiftung	1177	91.11	Säuren und Laugen	1201
	Chronische Schädigung durch Rauchen	1178	91.12	Seifen und Detergenzien (Tenside)	1202
	Raucherentwöhnungsmittel	1178	91.13	Organische Lösemittel	1202
91.3	Gasförmige Verbindungen	1180	91.13.1	Nicht halogenierte Kohlenwasserstoffe	1203
91.3.1	Lungenreizstoffe	1180	91.13.2	Halogenierte Kohlenwasserstoffe	1203
91.3.2	Kohlenmonoxid	1180	91.13.3	Alkohole	1205
91.3.3	Kohlendioxid	1181	91.14	Karzinogene	1206
91.3.4	Stickstoffoxide (NO _x)	1181	91.14.1	Aromatische und polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe	1207
91.3.5	Blausäure und Cyanide	1182	91.14.2	Aromatische Amine	1208
91.3.6	Schwefelwasserstoff	1182	91.14.3	N-Nitroso-Verbindungen	1208
91.4	Methämoglobinbildner	1183	91.14.4	Sonstige alkylierende Substanzen	1209
91.5	Bakterientoxine	1184	91.14.5	Karzinogene Naturstoffe	1210
91.5.1	Lebensmittelvergiftung durch Enterotoxine	1184	91.14.6	Anorganische krebserregende Stoffe	1210
91.5.2	Lebensmittelvergiftung durch Botulinumtoxine	1185	91.15	Nanopartikel	1211
91.6	Giftpilze	1186	Quellenverzeichnis	1212	
91.6.1	Knollenblätterpilze	1186	Publikationen und Bücher	1212	
91.6.2	Fliegen- und Pantherpilz	1187	Internetquellen	1215	
91.6.3	Sonstige Giftpilze	1187	AWMF-Leitlinien	1216	
91.7	Pflanzengifte	1188	Sonstige Leitlinien	1217	
91.7.1	Alkaloide	1188	Sachregister	1219	
91.7.2	Glykoside	1191			
91.7.3	Pflanzliche Proteine	1191			
91.7.4	Pflanzensäuren	1192			

Teil A

Grundlagen

1	Pharmakokinetik.....	3
2	Pharmakodynamik.....	45
3	Pharmakogenetik.....	111
4	Nebenwirkungen.....	117
5	Interaktionen.....	131
6	Gen- und Zelltherapie.....	145
7	Arzneimittelentwicklung und -bewertung.....	155



1 Pharmakokinetik

Die Wirkung eines Arzneistoffs hängt von vielen Faktoren und insbesondere auch von seiner Pharmakokinetik ab. Die Pharmakokinetik beschreibt die Resorption (Aufnahme in den Körper), die Verteilung im Körper sowie seine Elimination, sei es durch Metabolisierung oder durch unveränderte Ausscheidung über die Nieren oder via Fäzes. Ein wichtiger Parameter, der die Elimination eines Arzneistoffs charakterisiert, ist die Halbwertszeit. Ist sie aufgrund von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder wegen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen verlängert, ist in der Regel eine Dosisreduktion erforderlich, um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Die Wirkung eines Arzneimittels ist das Ergebnis zahlreicher, meist sehr komplexer Vorgänge im Organismus. In der Regel liegt ihr eine Reaktionskette zugrunde, die in drei Phasen unterteilt wird: Die pharmazeutische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Phase.

In **Abb. 1.1** sind die wichtigsten Vorgänge, die nach oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufen, schematisch dargestellt.

Die **pharmazeutische Phase** umfasst – bei den am meisten verwendeten festen Arzneiformen – den Zerfall der Arzneiform und die Auflösung der Arzneistoffe. Sie wird daher vorwiegend von den galenischen Eigenschaften des Arzneimittels bestimmt.

Die **Pharmakokinetik** beschreibt den zeitlichen Verlauf von Arzneistoffkonzentrationen im Organismus (Was macht der Organismus mit dem Pharmakon?).

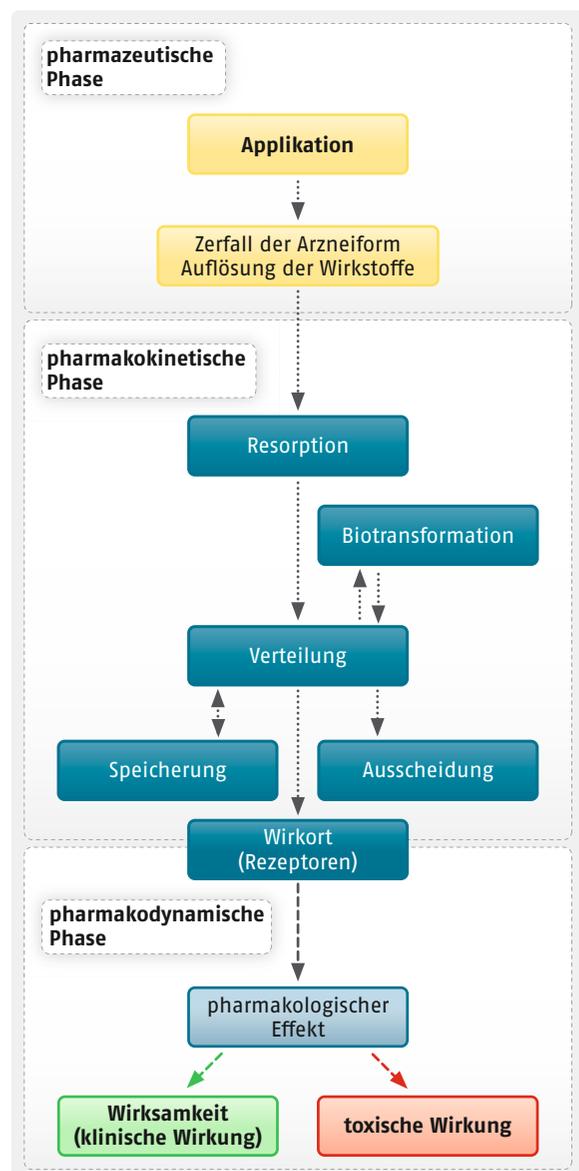
Zur **pharmakokinetischen Phase** gehören die Teilprozesse:

- Resorption (Absorption),
- Verteilung und
- Elimination.

Unter Resorption versteht man die Aufnahme eines Arzneistoffs in den Organismus. Die Verteilung beschreibt den Stofftransport vom Blut in die Gewebe. Als Elimination werden die Prozesse bezeichnet, die zu einer Konzentrationsabnahme des Arzneistoffs im Organismus führen; dazu gehören die Biotransformation (Metabolisierung) und die Ausscheidung (Exkretion).

Zusammen bestimmen die pharmazeutische und pharmakokinetische Phase die Beziehung zwischen einer gegebenen Dosis und der erreichten Konzentration des Arzneistoffs im Organismus.

Die **pharmakodynamische Phase** wird durch die Wechselwirkung des Pharmakons mit seinem Zielmolekül (Target) und die sich anschließende Beeinflussung der Signaltransduktion bestimmt, an deren Ende der pharmakologische Effekt steht (Was macht das Pharmakon mit dem Organismus?).



• **Abb. 1.1** Bei oraler Gabe eines Arzneimittels im Organismus ablaufende Vorgänge

Die Arzneimittelwirkung hängt also einerseits von den pharmakodynamischen Eigenschaften des jeweiligen Arzneistoffs ab, andererseits aber auch – und zwar in hohem Maße – von pharmazeutischen und pharmakokinetischen (biopharmazeutischen) Parametern. Dementsprechend dienen pharmakokinetische bzw. biopharmazeutische Untersuchungen:

- der Bestimmung des Resorptionsverhaltens,
- der Ermittlung der im Organismus erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen und deren Zeitverlauf,
- der Aufklärung der Biotransformationswege und des Ausscheidungsverhaltens sowie
- dem Vergleich verschiedener Zubereitungen wirkstoffgleicher Arzneimittel (Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien, ▶ Kap. 1.7.1).

Erst auf Basis pharmakokinetischer Untersuchungen wird die Erstellung eines rationalen Dosierungsregimes (Höhe der Einzeldosis, Dosierungsintervall, ▶ Kap. 1.8.2) möglich.

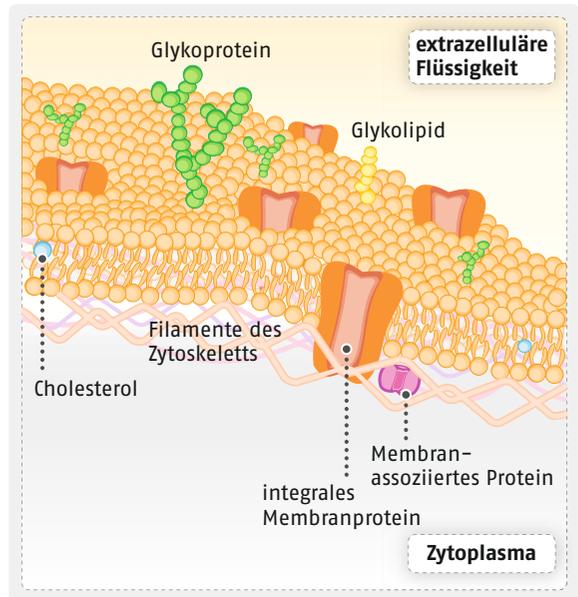
1.1 Stofftransport durch biologische Membranen

Da Resorption, Verteilung und Elimination ohne einen Transport durch Membranen nicht möglich sind, werden diese Vorgänge vorab beschrieben.

Die Lipiddoppelschicht der Zellmembran besteht im Wesentlichen aus Phospholipiden (z. B. Phosphatidylcholin, ● Abb. 1.2), deren hydrophile „Kopfteile“ nach außen und die lipophilen „Schwanzteile“ nach innen angeordnet sind.

In die Lipiddoppelschicht (● Abb. 1.3) sind inselartig Proteine mit unterschiedlichen Funktionen (z. B. Kanalproteine) eingelagert. Da die Membran nicht statisch, sondern dynamisch ist – Lipid- und Proteinmoleküle können lateral diffundieren – wurde sie 1972 von Lenard und Singer als Fluid-Mosaik-Modell beschrieben.

Für einen membranären Stoffdurchtritt stehen hauptsächlich zwei sich prinzipiell unterscheidende Membranstrukturen zur Verfügung: die **Lipidschicht**, insbesondere für die Aufnahme lipophiler Stoffe, und durch Proteine gebildete wassergefüllte **Poren** für die Penetration hydrophiler Substanzen.



● Abb. 1.3 Aufbau der Zellmembran in schematischer Darstellung

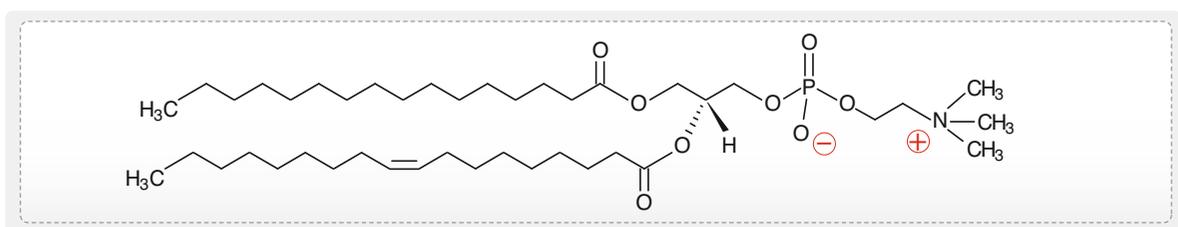
Der Durchtritt von Arzneistoffen durch die Membran (● Abb. 1.4) erfolgt im Wesentlichen als:

- passive Diffusion,
- Carrier-vermittelter Transport oder
- primär bzw. sekundär aktiver Transport.

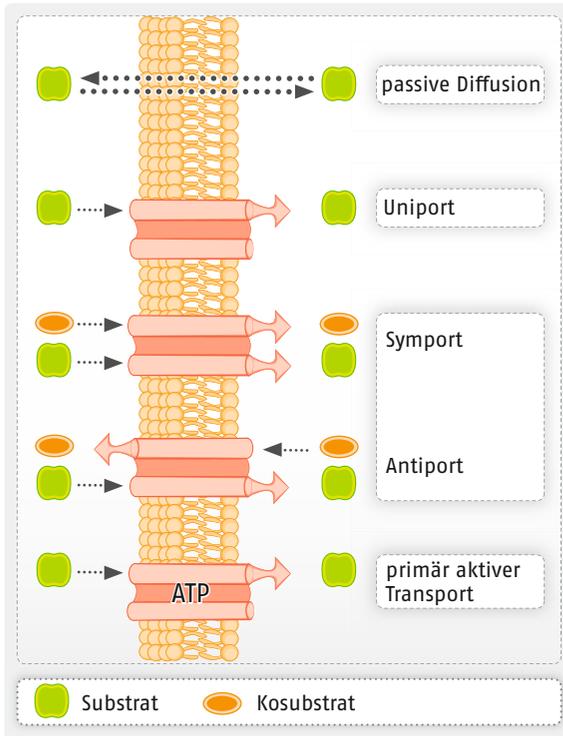
1.1.1 Passive Diffusion

Die passive Diffusion erfolgt entlang eines Konzentrationsgradienten. Dabei ist die Diffusionsgeschwindigkeit direkt proportional dem Konzentrationsgefälle zwischen der Arzneistoffkonzentration auf der Membranaußenseite und der -innenseite, der Membranfläche sowie dem substanzspezifischen Diffusionskoeffizienten (abhängig von Molekülgröße und -struktur, Lipophilie, Ladung) und umgekehrt proportional zur Membrandicke. Der Diffusionsprozess ist durch struktur-analoge Verbindungen nicht hemmbar.

Da die Diffusion durch die Lipidmatrix im Vordergrund steht, kommt der Lipophilie der Substanz dabei eine dominierende Bedeutung zu. Organische Säuren und Basen diffundieren bevorzugt im nichtionisierten und damit lipophileren Zustand durch Lipidmembranen, daher spricht man von **nichtionischer Diffusion**.



● Abb. 1.2 Phosphatidylcholin als amphiphiler Bestandteil von Zellmembranen



• Abb. 1.4 Möglichkeiten des Substanzdurchtritts durch Membranen

Für die Resorption schlecht lipidlöslicher Nichteletrolyte sowie ionisierter Stoffe mit relativ niedriger Molekularmasse sind dagegen die in den Membranen enthaltenen Poren bedeutsam.

1.1.2 Carrier-vermittelter Transport

Carrier (Schlepper) sind **Transportproteine**, die eine **erleichterte Diffusion**, d. h. einen beschleunigten Substanztransport insbesondere von hydrophilen Molekülen durch Bildung eines Substanz-Transporter-Komplexes, ermöglichen. Wie bei der Diffusion ist der Carrier-vermittelte Transport ein **passiver Prozess**, dessen treibende Kraft der Konzentrationsgradient zwischen verschiedenen Kompartimenten, z. B. zwischen Extra- und Intrazellularraum, darstellt.

Nach der Art des Transports unterscheidet man **Uniporter**, die nur eine Art von Teilchen transportieren, **Symporter**, die mehrere Teilchenarten in gleicher Richtung befördern, und **Antiporter**, die verschiedene Teilchenarten in entgegengesetzter Richtung bewegen.

Carrier-vermittelte Transportprozesse sind durch hohe Strukturspezifität, Sättigung des Transportsystems bei hohen Substanzkonzentrationen sowie Hemmbarkeit durch Inhibitoren charakterisiert.

1.1.3 Aktiver Transport

Bei dieser Transportform wird zwischen primär und sekundär aktivem Transport unterschieden. Wichtige **primär aktive Transportproteine** stellen die als **Pumpen**

arbeitenden ATPasen dar. Hierzu gehören die praktisch in allen Zellmembranen vorkommende Na^+/K^+ -ATPase, ferner die Ca^{2+} -ATPase und die H^+/K^+ -ATPase sowie die weiter unten beschriebenen **Transporter**. Diese Proteine hydrolysieren an der Innenseite der Membran ATP zu ADP und anorganischem Phosphat und nutzen die dabei freiwerdende Energie zum aktiven Transport, bei dem eine Substanz entgegen dem Konzentrationsgefälle durch eine Membran transportiert wird. Der primär aktive Transport ist durch Substanzen mit ähnlicher chemischer Struktur kompetitiv hemmbar.

Beim **sekundär aktiven Transport** wird zunächst durch eine ATPase ein Konzentrationsgradient aufgebaut, der nachfolgend zu einem Carrier-vermittelten Transport führt. Ein wichtiges Beispiel hierfür sind mit **Natriumionen gekoppelte Transportprozesse**, wobei die Natriumionen und die mit diesen zu befördernde Substanz, z. B. Glucose, in dieselbe Richtung transportiert werden. Es entsteht ein **ternärer Komplex** zwischen der zu transportierenden Substanz, dem Carrier und den Natriumionen. Da die intrazelluläre Na^+ -Konzentration durch die Na^+/K^+ -Pumpe niedrig gehalten wird, besteht ein Konzentrationsgefälle für Natriumionen von außen nach innen. Durch den Natriumionen-Bergabtransport wird die zu transportierende Substanz gleichzeitig „bergauf“ transportiert.

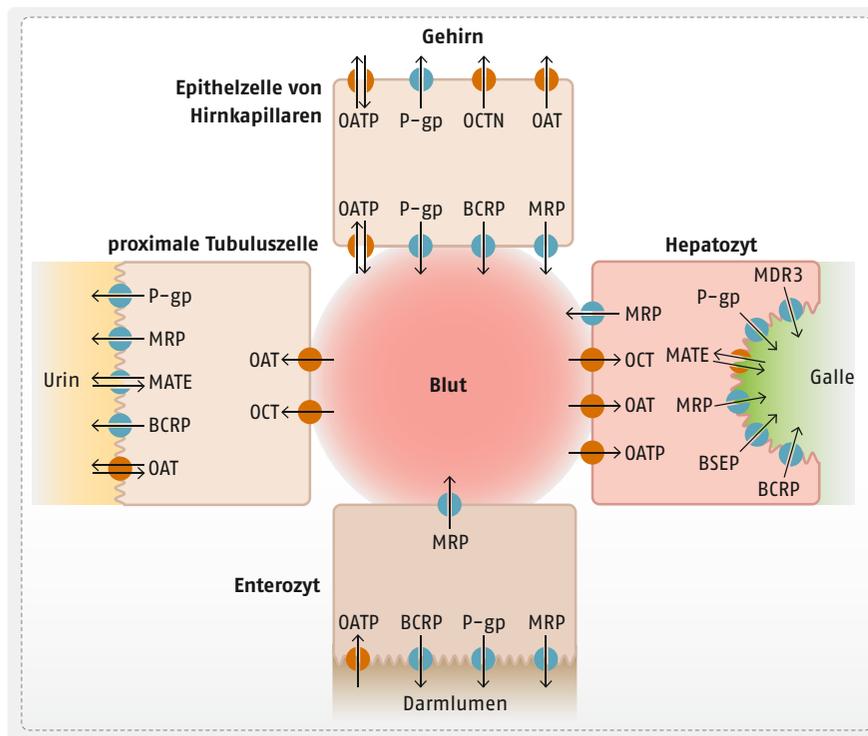
Zu den Substanzen, die primär oder sekundär aktiv transportiert werden, gehören u. a. Aminosäuren, Zucker sowie teilweise auch wasserlösliche Vitamine und Pharmaka.

1.1.4 Transportproteine

Für die Pharmakokinetik von Arzneistoffen von besonderem Interesse ist der gerichtete Transport (**vektorieller Transport**) über zelluläre Barrieren, z. B. in Leber, Niere oder Intestinaltrakt (• Abb. 1.5). Dafür sind im Wesentlichen zwei Proteinfamilien verantwortlich, nämlich die:

- Transportproteine vom SLC-Typ (Solute-Carrier-Familie) sowie die
- ABC-Transporter (ATP-Binding-Cassette).

Transportproteine vom SLC-Typ. SLC-Transporter sind am Transport zahlreicher kationischer, anionischer oder ungeladener endogener Substrate sowie von Arzneistoffen beteiligt. Die etwa 360 verschiedenen Proteine wurden aufgrund ihrer Aminosäuresequenz in 48 Familien unterteilt. Sie können ihre Substrate sowohl von extrazellulär nach intrazellulär als auch von intrazellulär nach extrazellulär transportieren, fungieren aber hauptsächlich als **Aufnahmetransporter**. Sie schleusen Nährstoffe und auch Arzneistoffmoleküle in die Zellen ein. Zu den SLC-Transportern gehören u. a. die OATP (organic anion-transporting polypeptides),



● **Abb. 1.5** Stark vereinfachte (unvollständige) Darstellung von Aufnahme- und Effluxtransportern an Enterozyten, Hepatozyten, proximalen Tubuluszellen der Niere sowie Endothelzellen der Hirnkapillaren. BCRP breast cancer resistance protein, BSEP bile salt export pump, MATE multi-drug and toxin extrusion transporter, MRP multidrug resistance-associated protein, OAT organic anion transporter, OATP organic anion-transporting polypeptide, OCT organic cation transporter, OCTN carnitine/organic cation transporter, P-gp P-Glykoprotein. Nach König

OAT (organic anion transporters), OCT (organic cation transporters) und die MATE (multi-drug and toxin extrusion transporters), die sich alle in weitere Unterfamilien untergliedern lassen. OATP nehmen beispielsweise Arzneistoffe aus dem intestinalen Lumen in Enterozyten und aus dem Blut in Hepatozyten sowie in das Endothel der Blut-Hirn-Schranke (►Kap. 1.4.2) auf. OAT und OCT schleusen Arzneistoffmoleküle aus dem Blut in die Zellen des proximalen Tubulus der Niere (tubuläre Sekretion) und in Hepatozyten (wichtig für die Metabolisierung) und sind daher besonders für die Ausscheidung von Arzneistoffen von Bedeutung. MATE können an den Zellen des renalen proximalen Tubulus sowie an Hepatozyten sowohl als Aufnahmekarrieren als auch als Effluxtransporter fungieren.

Der Transport erfolgt entweder als Carrier-vermittelter Transport entlang eines elektrochemischen Gradienten (z. B. als Symport oder Antiport) oder sekundär aktiv, d. h. angetrieben von Ionengradienten, die durch ATP-abhängige Pumpen generiert werden, gegen ein Konzentrationsgefälle.

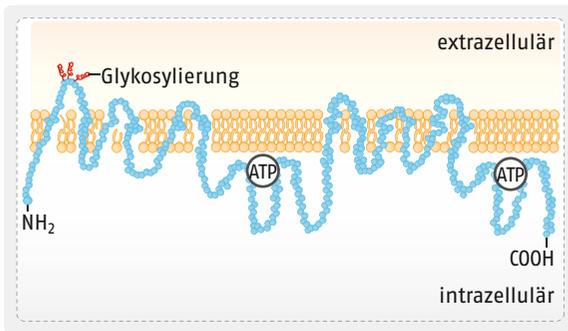
Transportproteine vom ABC-Typ. Bei den ABC-Transportern wurden bisher mehr als 50 Vertreter identifiziert, die in 7 Familien unterteilt sind (ABCA bis ABCG). Alle Transporter dieses Typs haben ATP-bindende Sequenz-Motive, an die ein oder zwei ATP gebunden werden und an denen die energieliefernde ATP-Hydrolyse stattfindet, die für die Konformationsänderung des Transportproteins erforderlich ist. Sie

fungieren als **Effluxpumpen** für zahlreiche endogene Substrate und viele Arzneistoffe und deren Metaboliten.

Ein pharmakologisch besonders relevanter und sehr gut untersuchter Effluxtransporter der ABC-Familie ist **P-gp** (P-Glykoprotein, permeability glycoprotein), das im Rahmen der Resistenzentwicklung von Tumoren gegen Zytostatika entdeckt wurde. P-gp ist in der Lage, bestimmte Zytostatika aus dem Inneren der Tumorzelle herauszupumpen und so die Konzentration in der Tumorzelle zu reduzieren. P-gp ist ein membranständiges Protein, das durch das Multi-Drug-Resistance-Gen (MDR1) kodiert wird. Es besteht aus zwei Hälften mit je 6 transmembranären Domänen, in jeder Hälfte ist im zytoplasmatischen Teil eine ATP-Bindungsstelle lokalisiert (●Abb. 1.6, ●Abb. 1.7).

P-gp ist für die Pharmakokinetik zahlreicher Substanzen sehr wichtig, weil es in vielen Geweben physiologisch exprimiert wird, wie beispielsweise im Darm oder im Gehirn, wo es durch den Substanzefflux eine Barrierefunktion ausübt. Außerdem ist es in Leber und Niere an der Elimination (►Kap. 1.6.2, ►Kap. 1.6.3) zahlreicher Arzneistoffe beteiligt (Clearancefunktion). Der P-gp-bedingte Arzneistoffefflux führt dazu, dass:

- Onkologika, die P-gp-Substrate (z. B. Doxorubicin, Paclitaxel) sind, aufgrund einer Überexpression von P-gp in den Tumorzellen nicht in diese gelangen und somit nicht wirken können,
- Arzneistoffe, die P-gp-Substrate sind, eine niedrigere orale Bioverfügbarkeit (►Kap. 1.7.1) haben, da



○ **Abb. 1.6** Lokalisation von P-gp (P-Glykoprotein) in der Zellmembran

sie durch intestinales P-gp zumindest teilweise an der Resorption gehindert werden,

- Arzneistoffe, die P-gp-Substrate sind, die Blut-Hirn-Schranke nicht ausreichend permeieren und somit das zentrale Nervensystem nicht erreichen,
- klinisch relevante Interaktionen auftreten können, wenn mehrere P-gp-Substrate gleichzeitig bzw. ein P-gp-Substrat mit einem P-gp-Inhibitor oder P-gp-Induktor gegeben werden.

Weitere wichtige ABC-Transporter sind z. B. MRP (multidrug resistance-associated proteins) mit weiteren Unterfamilien (MRP 1–5) und BCRP (breast cancer resistance protein).

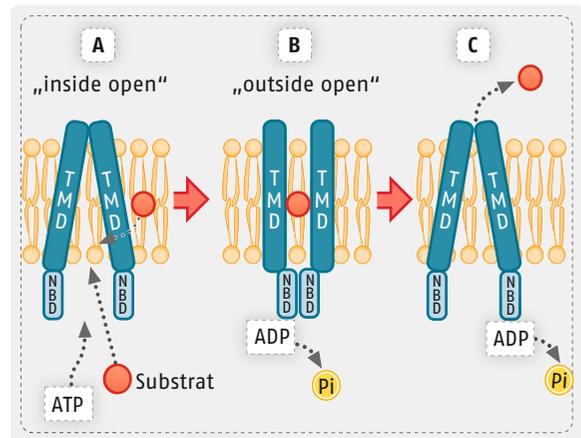
Inhibition und Induktion von Transportproteinen. Eine Transporter-inhibition erfolgt meist als kompetitive Hemmung bei entsprechend hoher Affinität des Inhibitors zur Substratbindungsstelle am Transportprotein oder (seltener) nichtkompetitiv als allosterische Hemmung, verursacht durch eine reversible Konformationsänderung des Transportproteins, die dazu führt, dass das Substrat nicht mehr gebunden werden kann. In vielen Fällen wird der Inhibitor – auch bei kompetitiver Hemmung – selbst nicht transportiert.

Eine Transporterhemmung kann erwünscht sein, z. B. um die Bioverfügbarkeit oder die ZNS-Gängigkeit von P-gp-Substraten zu erhöhen oder die Resistenz von Tumoren gegen Onkologika zu durchbrechen. Daher befinden sich P-gp-Inhibitoren mit unterschiedlichen Hemmmechanismen seit Jahren in der klinischen Forschung.

Auf der anderen Seite kann eine Hemmung von Transportern klinisch relevante Wechselwirkungen (► Kap. 5.2.4) von Arzneistoffen zur Folge haben.

1.2 Applikationsarten

Applikationsort und Applikationsart (► Tab. 1.1) richten sich nach den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs, dem gewünschten Wirkungseintritt und der gewünschten Wirkdauer, nach



○ **Abb. 1.7** Mechanismus des P-gp-vermittelten Transports in schematischer Darstellung. A Der Arzneistoff bindet an eine Substratbindungsstelle, daraufhin bindet ATP an die Nucleotid-Bindungsstelle (NBD). B Konformationsänderung der transmembranären Domäne (TMD) durch ATP-Hydrolyse. C Durch Spaltung eines weiteren ATP-Moleküls wird der Ausgangszustand wiederhergestellt und der Arzneistoff freigesetzt. Nach Mansoori

dem Ort, an dem das Pharmakon wirken soll, und dem Zustand des Patienten (z. B. i. v. Gabe bei Bewusstlosigkeit).

Eine **lokale oder topische Applikation** auf oder in bestimmte Körperstellen ist dann indiziert, wenn die Wirkung auf den Applikationsort beschränkt sein soll, sodass der Gesamtorganismus möglichst wenig beeinflusst wird. Wird dagegen eine **systemische** Wirkung angestrebt, muss der Arzneistoff entweder direkt in die Blutbahn injiziert oder in resorbierbarer Form z. B. peroral appliziert werden.

Topische (lokale) Applikation. Beispiele für eine topische Applikation sind u. a. die Lokalbehandlung von Augen- und Hauterkrankungen sowie die pulmonale Anwendung von Arzneistoffen in Form von Aerosolen (z. B. Broncholytika). Der Vorteil einer topischen Applikation besteht vor allem darin, dass die erforderliche therapeutische Dosis niedriger liegt als bei einer anderen, z. B. der p. o. Gabe, und daher systemische Wirkungen in geringerem Umfang auftreten.

Parenterale Applikation. Von parenteraler Applikation spricht man, wenn die Resorption unter Umgehung des Magen-Darm-Trakts erfolgt (z. B. i. v., i. m., s. c.).

Die intravasale, meist **intravenöse** (i. v.), seltener intraarterielle (i. a.) Injektion bzw. Infusion ist dadurch gekennzeichnet, dass exakt dosiert werden kann und der Arzneistoff sehr rasch den Wirkort erreicht. Diese Applikationsform ist daher vor allem dann, wenn der Zeitfaktor besonders bedeutsam ist, z. B. in Notfällen indiziert. Durch die rasche Verdünnung im Blut und durch dessen große Pufferkapazität sind die Anforde-

■ **Tab. 1.1** Applikationsarten (Auswahl)

Applikationsort	Applikationsart
Applikation auf Haut oder Schleimhaut	
Mund- und Zungen-schleimhaut	bukkal, lingual, sublingual
Magen- und Darm-schleimhaut	enteral = peroral (p. o.)
Rektumschleimhaut	rektal
Nasenschleimhaut	nasal
Bronchial- und Alveolar-epithel	pulmonal, per inhalationem
Schleimhäute der Genital-organen und ableitenden Harnwege	intravaginal, intraurethral
Haut	epikutan
Applikation in das Körperinnere	
Herz	intrakardial
Arterie	intraarteriell (i. a.)
Vene	intravenös (i. v.)
Lendenwirbelkanal	lumbal
Liquorraum	intrathekal
Haut	intrakutan, subkutan (s. c.)
Muskel	intramuskulär (i. m.)
Bauchhöhle	intraperitoneal (i. p.)
Gelenk	intraartikulär (i. art.)

rungen an die Injektionslösung zur i. v. Applikation bezüglich Isotonie und Isohydrie geringer als bei intramuskulärer und subkutaner Injektion. Nachteile der intravenösen Injektion sind der im Vergleich zu anderen Applikationsformen größere Aufwand, die Belastung des Patienten sowie das erhöhte Risiko (z. B. Verschleppung von Keimen).

Bei **intramuskulärer** (i. m.) oder **subkutaner** (s. c.) Injektion ist im Gegensatz zur intravenösen Injektion ein Resorptionsprozess erforderlich. Wenn nicht streng auf Isohydrie und Isotonie der Injektionslösung (gleicher pH-Wert bzw. gleicher osmotischer Druck wie Körperflüssigkeiten, Gewebe) geachtet wird, können bei i. m. und s. c. Injektion lokale Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. Schmerzen und u. U. auch Nekrosen auftreten.

Orale Applikation. Am häufigsten werden Arzneimittel peroral (p. o.) verabreicht, da die dafür geeigneten Arz-

neiformen (Tabletten, Dragees, Kapseln u. a.) relativ leicht hergestellt werden können und der Patient sie außerdem meist bevorzugt.

Rektale Applikation. Eine rektale Applikation weist eine sehr unterschiedliche und im Vergleich zur oralen Gabe meist auch niedrigere Resorptionsquote (s. u.) auf. Dennoch ist bei Säuglingen und Kleinkindern die rektale Anwendung z. B. von Antipyretika sinnvoll. Außerdem werden bei Patienten, die zu Erbrechen oder Magenstörungen neigen (z. B. bei Migräne), rektale Arzneiformen eingesetzt.

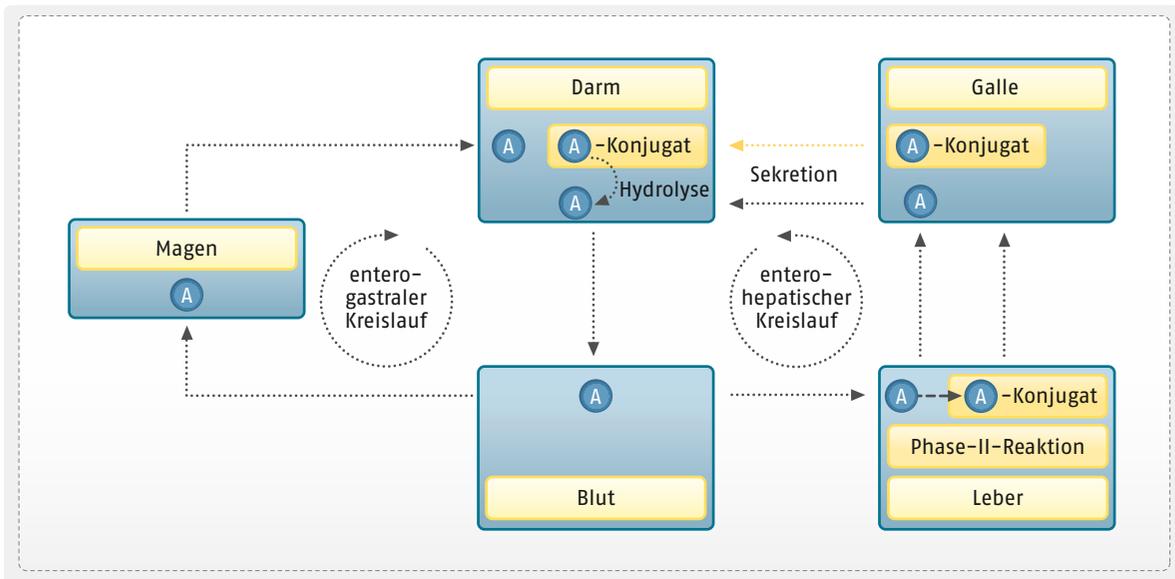
1.3 Resorption

Unter der Resorption (Absorption) eines Stoffs versteht man dessen Aufnahme von der Körperoberfläche – hierzu gehört auch die Schleimhaut des Magen-Darm-Kanals – in die Blutbahn oder in das Lymphgefäßsystem, von wo aus die Verteilung in den Gesamtorganismus erfolgt.

Um resorbiert werden zu können, muss der Arzneistoff in gelöster Form vorliegen. In der Regel bestimmt die Geschwindigkeit, mit der sich der Wirkstoff (z. B. im Gastrointestinaltrakt oder in einem intramuskulären Depot) auflöst, auch die Resorptionsgeschwindigkeit. Neben den Substanzeigenschaften (z. B. Teilchengröße) sind dafür auch die Eigenschaften der Arzneiform (d. h. die verwendeten Hilfsstoffe, Überzüge u. a.) von Bedeutung.

Bei organischen Arzneistoffen ist die Resorptionsquote von ihrem Verteilungskoeffizienten (z. B. Octanol/Wasser) abhängig: Die Resorbierbarkeit steigt zunächst mit zunehmendem Verteilungskoeffizienten bis zu einem Maximum, um dann wieder abzunehmen. Der Grund hierfür liegt darin, dass vorwiegend hydrophile Stoffe die Lipidmembranen schlecht durchdringen können, andererseits aber hochlipophile Substanzen sich nicht in ausreichender Konzentration in dem wässrigen Milieu, das die resorbierenden Flächen umgibt, lösen.

Saure und basische organische Arzneistoffe werden bevorzugt in der nichtionisierten und damit lipidlöslichen Form aufgenommen. Da der Dissoziationsgrad vom pK_a -Wert der Substanz und dem pH-Wert des jeweiligen Milieus abhängt, werden schwache Säuren besser im sauren bis neutralen Milieu, schwache Basen besser bei pH-Werten ≥ 7 resorbiert. Änderungen des pH-Werts, z. B. durch Antazida, können die Resorptionsquote teilweise dissoziierter Pharmaka daher stark verändern. Die Aufnahme quartärer Ammoniumverbindungen und anderer vollständig ionisierter Substanzen erfolgt sehr langsam und nur in geringem Umfang, z. T. werden sie in Form von Ionenpaaren resorbiert.



• Abb. 1.8 Enterohepatischer und entero-gastraler Kreislauf eines Arzneistoffs (A)

1.3.1 Resorption bei oraler Applikation

Nach oraler Gabe findet die Resorption im Wesentlichen im oberen **Dünndarm** statt, der durch Schleimhautfalten, -zotten und -krypten sowie Mikrovilli eine besonders große resorbierende Oberfläche aufweist. Der pH-Wert reicht von schwach sauer im Duodenum bis zu schwach alkalisch in tieferen Dünndarmabschnitten, daher liegen sowohl von schwachen Säuren als auch von schwachen Basen ausreichende Anteile in nichtionisierter und damit resorbierbarer Form vor.

Die Verweilzeit des Arzneistoffs im Magen ist vom Füllungsstatus und den im Magen befindlichen sonstigen Inhaltsstoffen abhängig: Rasche Entleerung bei Gabe des Arzneimittels in den leeren Magen, verzögerte Abgabe bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr.

Nach der Resorption aus den verschiedenen Darmabschnitten gelangen oral applizierte Wirkstoffe über die Pfortader in die **Leber**. Dort kann bei entsprechenden Substanzeigenschaften ein erheblicher Anteil metabolisiert werden (First-Pass-Effekt, ► Kap. 1.5.5). Hochlipophile Stoffe können auch zusammen mit Lipiden (z. B. Cholesterin) in Form von Chylomikronen in das Lymphsystem aufgenommen werden.

Stoffe, die mit der Galle in den Zwölffingerdarm ausgeschieden werden, können in tieferliegenden Darmabschnitten teilweise oder ganz rückresorbiert werden. Man spricht dann von einem **enterohepatischen Kreislauf** (• Abb. 1.8).

Ein **enterogastraler Kreislauf** liegt vor, wenn basische Substanzen aus dem Blut in den Magen übertreten und dann im Dünndarm teilweise rückresorbiert werden.

Arzneistoffe können außerdem durch passive Diffusion oder durch aktiven Transport aus dem Plasma in

den **Speichel** gelangen. Wie bei der Ausscheidung mit der Galle oder in den Magen kann der im Speichel enthaltene Arzneistoff nach dem Verschlucken im Darm wieder resorbiert werden.

Orale Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung. Säureempfindliche Stoffe müssen vor der Einwirkung der Magensäure geschützt werden. Dies gelingt durch Arzneiformen mit **magensaftresistenten Überzügen**, die sich erst im leicht alkalischen Milieu des Dünndarms auflösen. Magensaftresistente Tabletten dürfen nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden, da sonst die Schutzwirkung des Überzugs verloren geht. Die Dragierung von Tabletten mit unlöslichen Filmbildnern oder Diffusionsüberzügen führt zu einer verzögerten Wirkstofffreigabe, wodurch eine Wirkungsverlängerung erzielt wird (**Retardformulierungen**). Neuere Retardarzneiformen auf Basis von **Matrixsystemen** oder Pelletformulierungen (**Multiple-Unit-Systeme**, in Kapseln oder Tabletten) zeichnen sich durch eine gleichförmige Freisetzung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum (von mehreren Stunden bis zu einem Tag) aus. Eine kontrollierte Wirkstofffreigabe ist außerdem durch sog. orale osmotische Systeme (**Oros-Systeme**) möglich, bei denen die Freisetzung mit konstanter Geschwindigkeit durch osmotischen Druck erfolgt.

Retardarzneiformen dürfen meist nicht zerkleinert oder zerkaut werden, um ein sog. **Dose dumping** (Überdosierung durch plötzliche Freisetzung der gesamten Dosis) zu vermeiden. Neuere Systeme sind oft teilbar, Tabletten mit Retardüberzügen dagegen nicht.

Ein besonders schneller Wirkungseintritt wird mit sog. **Schmelztabletten** (oral dispersible tablets, ODT,

z. B. mit Loperamid, Lorazepam) erzielt. Es handelt sich dabei in der Regel um Lyophilisate, die bereits in der Mundhöhle innerhalb von Sekunden zerfallen und ohne Wasser geschluckt werden können. Bei sehr lipophilen Arzneistoffen kann dabei bereits eine beträchtliche Arzneistoffmenge über die Mundschleimhaut (s. u.) resorbiert werden.

1.3.2 Resorption bei rektaler, vaginaler, bukkaler/sublingualer, nasaler und pulmonaler Applikation

Resorption bei rektaler Applikation

Bei der rektalen Applikation liegt die Resorptionsquote in der Regel deutlich niedriger als bei p. o. Gabe und ist außerdem stärkeren intra- und interindividuellen Schwankungen unterworfen. Die primäre Leberpassage wird großenteils umgangen, da die in den unteren zwei Dritteln des Rektums resorbierten Anteile direkt in die untere Hohlvene und damit nicht in die zur Leber führende Pfortader gelangen. Für Arzneistoffe, die bereits bei der ersten Leberpassage umfangreich metabolisiert werden, können die Plasmaspiegel dadurch nach rektaler Applikation höher sein als nach p. o. Applikation der gleichen Dosis.

Beispiele für rektal angewendete Arzneistoffe sind Paracetamol-Fieberzäpfchen für Säuglinge und Kleinkinder, Metoclopramid-Zäpfchen für Patienten mit Übelkeit und Erbrechen sowie Diazepam-Zäpfchen für Patienten mit akuten Angst- und Erregungszuständen.

Resorption bei vaginaler Applikation

Die Vaginalschleimhaut stellt ein gutes Resorptionsorgan dar. Lokale Estrogene (meist Estriol), die z. B. bei Genitalatrophie in der Menopause eingesetzt werden, werden unter Umgehung der ersten Leberpassage resorbiert und erreichen bei gleicher Dosis 10-fach höhere Plasmaspiegel als nach oraler Applikation. Eine hauptsächlich lokale Wirkung ohne systemische Nebenwirkungen ist daher nur bei sehr niedrigen Dosierungen gewährleistet. Das Gleiche gilt für Vaginalringe mit Estradiol zur Empfängnisverhütung.

Andererseits scheint Clotrimazol, ein Antimykotikum, nicht in nennenswertem Umfang vaginal resorbiert zu werden. Es ist auch zur Therapie von Vaginalmykosen in der Schwangerschaft zugelassen.

Resorption bei bukkaler/sublingualer Applikation

Die gut vaskularisierte Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle besitzt für lipophile, nichtionisierte Stoffe gute Resorptionseigenschaften (bukkale, sublinguale Applikation). Günstig ist, dass die Einwirkung von Verdauungssäften des Magen-Darm-Kanals entfällt und der Arzneistoff nicht unmittelbar nach der Resorption die Leber passiert. Wegen der relativ geringen Resorptionsfläche kommt jedoch eine bukkale oder sublin-

gule Applikation nur bei leicht resorbierbaren Substanzen und bei niedrigen erforderlichen Dosen in Betracht. Verschiedene Arzneiformen stehen dafür zur Verfügung. Glyceroltrinitrat z. B. wird in Form von **Zerbeißkapseln** oder als **Spray** zur Anwendung in der Mundhöhle bei Angina-pectoris-Anfällen eingesetzt. Buprenorphin, das nach oraler Applikation wegen ausgeprägter First-Pass-Metabolisierung (► Kap. 1.5.5) nicht systemisch bioverfügbar ist, kann in Form von **Sublingualtabletten** zur Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit angewendet werden. **Orodispersible Filme (ODF)**, z. B. mit dem Analgetikum Fentanyl, zerfallen innerhalb von Sekunden im Mund und der Arzneistoff kann rasch über die Mundschleimhaut resorbiert werden.

Resorption bei nasaler Applikation

Die Nasenschleimhaut besitzt ähnlich wie die Mundschleimhaut gute Resorptionseigenschaften. Wie bei bukkaler/sublingualer Applikation wird auch bei nasaler Applikation eine präsystemische Elimination im Magen-Darm-Trakt und in der Leber umgangen. Allerdings ist die Nasenschleimhaut sehr empfindlich, wodurch eine intranasale Dauertherapie erschwert wird.

Die Resorption durch die Nasenschleimhaut wird z. B. bei der Anwendung von Peptiden genutzt, die bei oraler Applikation im Magen-Darm-Kanal durch Proteasen zerstört werden würden (z. B. Desmopressin-Lösung zur Therapie des Diabetes insipidus). Ein Grippe-Impfstoff für Kinder (Fluenz® Tetra Nasenspray) ist ein Beispiel für nasal applizierte Impfstoffe. Fentanyl erreicht in Form eines Nasensprays – ähnlich wie bei bukkaler Applikation – einen raschen Wirkungseintritt.

Bei topischer Anwendung schleimhautabschwellender Arzneimittel bei Rhinitis (z. B. Nasentropfen mit α -Sympathomimetika, ► Kap. 23.2.1), ist zu berücksichtigen, dass bei hoher Dosierung infolge der Resorption auch systemische Effekte, z. B. Blutdruckanstieg und reflektorische Bradykardie auftreten können. Gefährdet sind vor allem Säuglinge.

Die nasale Applikation ist außerdem als Applikationsweg zur Umgehung der Blut-Hirn-Schranke Gegenstand experimenteller Forschung. Arzneistoffe sollen nach intranasaler Applikation direkt von der Nase in den Liquor bzw. ins Gehirn gelangen (► Kap. 1.4.2).

Resorption bei pulmonaler Applikation

Die Lunge ist mit ihrer großen Alveolaroberfläche von 70–100 m² zur Resorption von gasförmigen Stoffen (z. B. Narkosegasen, ► Kap. 18.3), Flüssigkeiten und Feststoffen befähigt.

Bei lokaler Therapie im Bereich der Atemwege (z. B. bei Asthma bronchiale), kann es daher – wenn auch heute selten – zu systemischen Wirkungen kommen.

1.3.3 Resorption bei dermalen Applikation

Die Resorbierbarkeit durch die intakte Haut, die physiologischerweise keine resorptiven Aufgaben besitzt, ist gering. Das nicht kapillarisierte Stratum corneum mit einem sehr niedrigen Wassergehalt (ca. 10%) und einer hohen Konzentration apolarer Lipide stellt die hauptsächlichste Resorptionsbarriere dar. Die höchste Resorptionsquote bei kutaner Applikation besitzen vorwiegend lipidlösliche Substanzen, die gleichzeitig noch eine gewisse Wasserlöslichkeit aufweisen. Hydrophile Stoffe, aber auch Fette und Öle, werden dagegen kutan nur wenig resorbiert.

Durch Erhöhung der Hauttemperatur, ferner durch einige Lösungsmittel (z. B. Dimethylsulfoxid) sowie durch verstärkte Hydratation (Wassereinlagerung, z. B. mit harnstoffhaltigen Zubereitungen), kann die Hautresorption verbessert werden. Auch in entzündeten Hautgebieten ist die Resorptionsquote erhöht. Durch mechanische, chemische oder thermische Schädigung der Hautoberfläche, z. B. bei Verletzungen oder Verbrennungen, wird das Stratum corneum und damit die Resorptionsbarriere beseitigt.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS). Transdermale therapeutische Systeme, die als Pflaster auf die Haut geklebt werden, stellen für einige Substanzen mit niedriger Dosierung (Tagesdosen bis ca. 10 mg) eine Alternative zur oralen Gabe dar. Durch die gleichmäßige Wirkstoffabgabe können mit dieser Applikationsform annähernd konstante Plasmaspiegel über einen relativ langen Zeitraum (mehrere Tage) erreicht werden, auch lässt sich eine präsystemische Elimination umgehen. Derzeit sind solche Zubereitungen z. B. mit Glyceroltrinitrat, Sexualhormonen, Opioiden (Buprenorphin, Fentanyl) und Nicotin im Handel.

1.3.4 Resorption bei subkutaner und intramuskulärer Applikation

Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt hierbei in hohem Maß vom Konzentrationsgradienten und damit von der Durchblutung des resorbierenden Gewebes ab: Je stärker die Durchblutung, desto höher ist der Konzentrationsgradient wegen des raschen Stoffabtransports mit dem Blut. Da die Muskulatur sehr stark vaskularisiert ist, erfolgt die Resorption nach i. m. Applikation normalerweise sehr rasch. Die Unterhaut ist dagegen weniger gut durchblutet, die Wirkstoffe werden daher nach s. c. Gabe in der Regel langsamer resorbiert.

Auch lipidlösliche, hydrophile Substanzen können vielfach schnell transkapillär diffundieren, da bei einem Teil der Kapillaren die Resorption durch ein Porenendothel erleichtert ist. Selbst bei Verbindungen mit höherer Molekularmasse ist dies möglich (z. B. s. c. Injektion von Insulin).

Parenterale Depotarzneiformen (z. B. in Form von öligen Lösungen oder Kristallsuspensionen) können intramuskulär (z. B. Benzylpenicillin-Benzathin, Glucocorticoide) oder subkutan (z. B. Insuline) appliziert werden. Die Wirkstoffe werden aus den Gewebedepots über einen längeren Zeitraum freigesetzt, wirksame Plasmaspiegel können z. T. über mehrere Tage bis Wochen erreicht werden.

1.4 Verteilung

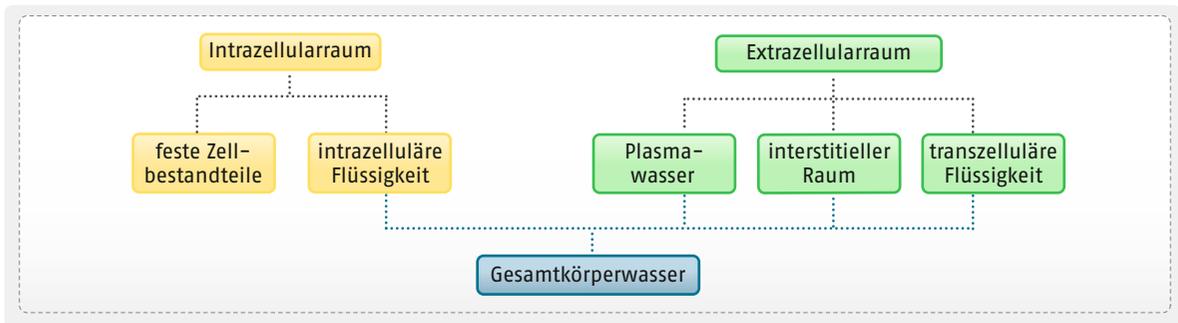
Die Verteilung (Distribution) ist als reversibler Substanztransport von einem Teil des Körpers in einen anderen definiert. Sie hängt von zahlreichen Variablen ab, z. B. von der Durchblutung der Organe und Gewebe, der Durchlässigkeit der Membranen und der pH-Differenz von Plasma und Gewebe. Von den Stoffeigenschaften ist neben der Molekülgröße und Löslichkeit insbesondere die Bindung an Plasma- und Gewebeproteine bedeutsam.

Ist ein Pharmakon in die Blutbahn gelangt, wird es im Gefäßsystem mit dem Blutstrom weitertransportiert. Infolge des Konzentrationsgefälles vom Blut zum Gewebe verlässt es die Blutbahn und verteilt sich im Organismus so lange, bis die freien, proteinungebundenen Plasma- und Gewebekonzentrationen gleich sind (passive Diffusion vorausgesetzt). Dann ist das **Verteilungsgleichgewicht** erreicht, d. h. es diffundiert pro Zeiteinheit genauso viel Arzneistoff aus dem Plasma in das Gewebe wie umgekehrt aus dem Gewebe zurück ins Plasma, von wo aus dann die Elimination erfolgt.

Vor Erreichen des Verteilungsgleichgewichts wird die Verteilung in hohem Maß von der Durchblutung der Organe und Gewebe bestimmt. Das bedeutet, dass stark kapillarisierte Organe (z. B. Leber, Gehirn) zu Anfang des Verteilungsprozesses eine größere Arzneistoffmenge aufnehmen als schlecht durchblutete Bereiche (z. B. Fettgewebe). Im Verlauf des Verteilungsprozesses stellt sich das Verteilungsgleichgewicht dann aber unabhängig von der Stärke der Durchblutung ein.

Unter funktionellen Gesichtspunkten kann der Organismus in verschiedene **Verteilungsräume** (Kompartimente, ► Kap. 1.9) eingeteilt werden.

Zum **Intrazellularraum** (ca. 75 % des Körpergewichts) gehören die intrazelluläre Flüssigkeit und die festen Zellbestandteile (◉ Abb. 1.9). Der **Extrazellularraum** (ca. 25 % des Körpergewichts) wird weiter unterteilt in das Plasmawasser (ca. 4 % des Körpergewichts), den interstitiellen Raum (ca. 16–20 % des Körpergewichts) und die transzelluläre Flüssigkeit (ca. 1,5 % des Körpergewichts). Unter der Bezeichnung **Gesamtkörperwasser** versteht man die gesamte Flüssigkeit des Organismus (bei einem Patienten mit 70 kg KG etwa 42 l).



• Abb. 1.9 Verteilungsräume des Organismus

Die Konzentration eines Arzneistoffs im Plasma (**Plasmaspiegel**) ist eine wichtige Kenngröße, da Plasmaspiegelwerte oft eng mit der pharmakologischen Wirkung korrelieren und mit analytischen Methoden exakt bestimmbar sind.

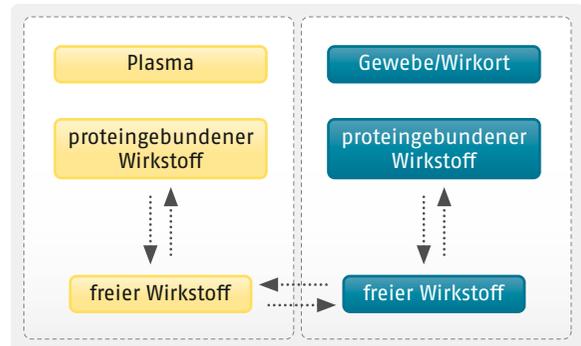
Die Verteilung zwischen Plasmaraum und interstitiellem Raum wird vom Kapillaraufbau in dem jeweiligen Gebiet bzw. Organ beeinflusst. Besonders leicht erfolgt der Austausch dort, wo das Kapillarendothel Poren aufweist (z. B. in Leber und Pankreas) oder wo die Basalmembran fehlt (z. B. in der Leber). Erschwert ist dagegen der Durchtritt in Kapillargebieten mit lückenlosen Endothelien und Basalmembranen (z. B. bei der Blut-Hirn-Schranke, ► Kap. 1.4.2).

1.4.1 Proteinbindung

Ein wesentlicher Faktor für die Verteilung eines Arzneistoffs ist ferner die Bindung an Eiweiße, insbesondere Plasma-, Gewebe- und Erythrozytenproteine. Im **Humanserumalbumin** konnten zwei verschiedene Bindungsstellen nachgewiesen werden, einige Arzneistoffe binden selektiv nur an eine der beiden Bindungsstellen, andere dagegen an beide. Bei basischen Substanzen, z. B. Propranolol, trägt zur Plasmaeiweißbindung außerdem auch das saure α_1 -Glykoprotein bei.

Entsprechend der chemischen Struktur der Wirkstoffe können an der Proteinbindung Ionen-, Wasserstoffbrücken- und Dipol-Dipol-Bindungen sowie hydrophobe Wechselwirkungen beteiligt sein. Die Bindung an Proteine ist **reversibel**, d. h. es stellt sich ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und ungebundenem Arzneistoff ein. Das Ausmaß der Proteinbindung ist für einen Wirkstoff im therapeutischen Plasmakonzentrationsbereich relativ konstant und hängt vor allem von seiner Affinitätskonstante zu dem jeweiligen Protein ab.

Die Proteinbindung ist umso stärker, je größer die Affinitätskonstante des betreffenden Stoffs zu dem Protein ist. Da die Affinitätskonstanten zu verschiedenen Proteinen, z. B. zu Plasma- und Gewebeproteinen, oftmals unterschiedlich sind, wird auch das Verteilungsgleichgewicht beeinflusst: Es verschiebt sich zu den Proteinen mit der größeren Affinitätskonstante (• Abb. 1.10).



• Abb. 1.10 Einfluss der Proteinbindung auf die Verteilung eines Arzneistoffs. Nur der freie Wirkstoff, der mit dem proteingebundenen Wirkstoff im Gleichgewicht steht, kann das Plasma verlassen und den Wirkort erreichen. Daraufhin stellt sich das Gleichgewicht aus proteingebundenem und freiem Wirkstoff im Plasma erneut ein, d. h. es wird Wirkstoff aus der proteingebundenen Form freigesetzt.

Infolge der begrenzten Zahl von Bindungsstellen wird das Ausmaß der Proteinbindung ferner von der Protein- und Wirkstoffkonzentration bestimmt. Bei den meisten Pharmaka liegen die therapeutisch relevanten Plasmaspiegel vergleichsweise niedrig ($< 10 \mu\text{g/ml}$), sodass die üblichen Fluktuationen der Wirkstoffkonzentration die Proteinbindung nicht wesentlich beeinflussen. Andererseits führen aber Veränderungen des Gehalts an Albumin bzw. saurem α_1 -Glykoprotein, die bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen (■ Tab. 1.2), zu einer Änderung des freien Wirkstoffanteils.

Außer von den stofflichen Eigenschaften des Wirkstoffs ist die Eiweißbindung u. a. auch vom Lebensalter abhängig. Beim Neugeborenen ist die Eiweißbindung geringer als beim Erwachsenen. Da gleichzeitig auch die Elimination (s. u.) infolge der Unreife der Eliminationsorgane oftmals verzögert ist, reagieren Neugeborene vielfach wesentlich empfindlicher auf Arzneistoffe als Erwachsene und ältere Kinder.

Auf die Wirkstärke und Elimination von Arzneistoffen hat die Eiweißbindung folgende Auswirkungen: Der an Plasmaprotein gebundene Anteil eines Pharmakons kann nicht diffundieren und unterliegt in der Regel auch nicht der Biotransformation und der Ausschei-

▣ **Tab. 1.2** Ursachen einer veränderten Konzentration von Albumin und saurem α_1 -Glykoprotein

Albumin ↓	Saures α_1 -Glykoprotein ↑
Unterernährung	rheumatoide Arthritis
Leberzirrhose	Morbus Crohn
Verbrennungen	akuter Myokardinfarkt
nephrotisches Syndrom	Verbrennungen
Niereninsuffizienz	Infektionskrankheiten
Hyperthyreose	Fettsucht
Albumin ↑	Saures α_1 -Glykoprotein ↓
Hypothyreose	orale Kontrazeptiva, Leberzirrhose

ding. Dies bedingt, dass – von Ausnahmen abgesehen – nur die freie Form an die eigentlichen Wirkorte gelangt und damit wirksam wird. Andererseits stellt der gebundene Anteil eine Speicherform dar, aus der bei einer Konzentrationserniedrigung der freien Form (z. B. durch Biotransformation) zur Wiederherstellung des Gleichgewichts (innerhalb von Millisekunden) Arzneistoffmoleküle freigesetzt werden.

Verdrängung aus der Proteinbindung. Befinden sich gleichzeitig mehrere Pharmaka im Blut, besteht die Möglichkeit einer Konkurrenz um die Bindungsstellen. Die Substanz mit der höheren Affinität bzw. Konzentration kann den anderen Arzneistoff aus der Proteinbindung verdrängen und damit dessen freien Anteil erhöhen sowie als Folge Wirkstärke und Wirkdauer beeinflussen, vor allem wenn der gebundene Anteil > 90 % beträgt. Fällt die Proteinbindung eines Arzneistoffs beispielsweise von 99 % auf 95 % ab, erhöht sich die freie, wirksame Form von 1 % auf 5 %, also um den Faktor 5. Allerdings wird aufgrund des erhöhten freien Anteils auch die Elimination verstärkt und damit die initiale Wirkungszunahme der verdrängten Substanz begrenzt. Nach erneuter Gleichgewichtseinstellung liegt die Gesamtkonzentration dann niedriger als vor der Gabe der konkurrierenden Substanz.

Klinisch relevante Interaktionen, basierend auf der Verdrängung aus der Eiweißbindung, sind relativ selten. Arzneistoffe, für die sie beschrieben sind, sind z. B. **Phenytoin** (erhöhtes Nebenwirkungsrisiko bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure) und **Warfarin** (erhöhtes Blutungsrisiko bei Phenylbutazon-Gabe).

1.4.2 Spezielle Verteilungsräume

Spezielle Verteilungsräume werden durch Blutschranken geschaffen, die Barrieren zwischen dem Blut und anderen Strukturen des Organismus bilden. Es gibt

zahlreiche Blutschranken im Körper (z. B. Blut-Luft-Schranke, Blut-Knochenmark-Schranke, Blut-Hoden-Schranke), von pharmakologischem Interesse sind jedoch vor allem die Blut-Hirn-Schranke, die Blut-Liquor-Schranke und die Plazentaschranke.

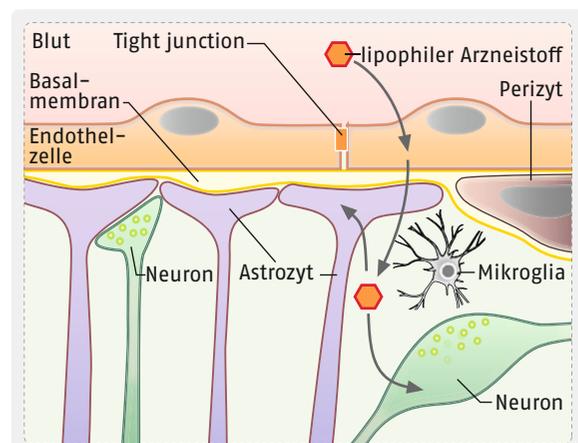
Blut-Hirn-Schranke

Hirnkapillaren bestehen aus einem Endothel, umgeben von einer Basalmembran mit eingelagerten Perizyten und aufgelagerten Astrozytenfortsätzen (◉ Abb. 1.11). Die eigentliche Diffusionsbarriere zwischen Blut und Extrazellularraum des ZNS stellt das Kapillarendothel dar, bei dem die Zellen durch sog. **Tight junctions** lückenlos miteinander verbunden sind. An der Ausbildung dieser interzellulären Verbindungen sind Transmembranproteine (z. B. Claudine, Occludin und junctional adhesion molecules) beteiligt, die ein Permeationshindernis darstellen bzw. die Permeation kontrollieren.

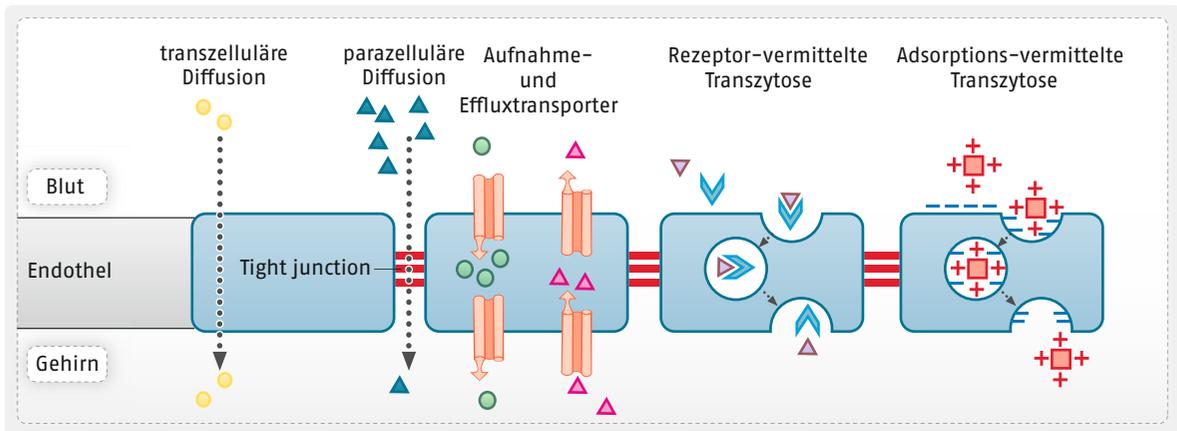
Für eine funktionierende Blut-Hirn-Schranke ist eine enge Koordination von Endothelzellen, Perizyten, Astrozyten, Neuronen und Gliazellen erforderlich. Die Gesamtheit dieser Strukturen wird deshalb auch als **neurovaskuläre Einheit** (neurovascular unit, NVU) bezeichnet.

Lipidlösliche Stoffe können die Blut-Hirn-Schranke im Allgemeinen gut durch transzelluläre Diffusion überwinden (◉ Abb. 1.12), lipidunlösliche können sie dagegen nicht passieren, sofern keine aktiven Transportmechanismen (► Kap. 1.1.3) bestehen. Eine parazelluläre Diffusion ist bei intakter Blut-Hirn-Schranke aufgrund der Tight junctions kaum möglich. Bei entzündlichen Prozessen nimmt allerdings die Integrität der Blut-Hirn-Schranke ab und ihre Permeabilität zu, sodass dann auch solche Stoffe in das ZNS eindringen, welche die Barriere normalerweise nicht überwinden können.

Aufnahmetransporter ermöglichen den Übertritt verschiedener Substanzen, z. B. von Glucose oder Amino-



◉ **Abb. 1.11** Schematischer Aufbau der Blut-Hirn-Schranke. Nach Breakefield



• Abb. 1.12 Transportmechanismen durch die Blut-Hirn-Schranke. Nach Sanchez-Covarrubias

säuren, aber auch von Arzneistoffen (z. B. über OATP1A2, OATP2B1, ▶ Kap. 1.1.4) aus dem Blut ins Endothel sowie vom Endothel ins Gehirn (z. B. OCTN, OAT3). Auch eine Reihe von **ABC-Transportproteinen** (P-gp, BCRP, MRP) wurde identifiziert, die einen aktiven Auswärtstransport von Pharmaka bewirken und so zum Schutz des ZNS beitragen (auch metabolisierende Enzyme, z. B. CYP und UGT sind in Endothelzellen der Hirnkapillaren enthalten).

Größere Moleküle, wie z. B. Insulin oder Transferrin werden durch Rezeptor-vermittelte **Transzytose** aufgenommen. Nach Bindung an die entsprechenden Rezeptoren werden die Substrat-Rezeptor-Komplexe internalisiert und durch die Endothelzelle geschleust. Bei der Adsorptions-vermittelten Transzytose handelt es sich um einen kationischen Transport. Die Zelloberfläche ist aufgrund von Glykoproteinen negativ geladen, sodass positiv geladene Peptide oder Proteine unspezifisch gebunden und nach Internalisierung durch die Zelle transportiert werden können.

Für die Pharmakotherapie hat die Blut-Hirn-Schranke Vor- und Nachteile zugleich: Einerseits gibt es Arzneistoffe, die die Blut-Hirn-Schranke nicht permeieren sollen, um zentralnervöse Nebenwirkungen möglichst zu vermeiden. Dies lässt sich zumindest in manchen Fällen durch Veränderung der Molekülstruktur steuern: Quartäre Ammoniumverbindungen können beispielsweise als hydrophile Substanzen die Blut-Hirn-Schranke nicht überqueren. Dies hat man u. a. bei einigen peripher wirkenden Anticholinergika (z. B. bei urologischen und gastrointestinalen Spasmolytika oder Bronchospasmolytika) genutzt, um das Risiko für unerwünschte zentrale anticholinerge Effekte (z. B. Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit) zu minimieren. Andererseits liegt für manche Pharmaka der Wirkort im ZNS, z. B. bei neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen, sodass ein Übertritt über die Blut-Hirn-Schranke für die Wirksamkeit Voraussetzung ist

(Beispiele sind Antiepiletika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka und Opiode).

Besonders wichtig ist die Penetration der Blut-Hirn-Schranke außerdem für Onkologika zur Therapie von Hirntumoren.

Da eine chemische Modifikation des Wirkstoffmoleküls (z. B. in Richtung höhere Lipophilie, verminderte Affinität zu Efflux- bzw. erhöhte Affinität zu Aufnahmetransportern) für eine bessere Penetration der Blut-Hirn-Schranke oft nicht möglich ist, verfolgt die klinische Forschung heute im Wesentlichen zwei Wege: Zum einen strebt man die Blockade von Effluxtransportern (z. B. P-gp) mit Inhibitoren an, die selbst möglichst keine Wirkungen und Nebenwirkungen besitzen. Zum anderen werden kleine Arzneistoffmoleküle in Nanopartikel (sog. Vektor-gekoppelte Darreichungssysteme) verpackt, die schließlich so beschaffen sind, dass sie mittels Transzytose transportiert werden können.

Darüber hinaus befinden sich verschiedene Strategien, die Blut-Hirn-Schranke gezielt zu öffnen, um den Arzneistofftransport ins ZNS zu gewährleisten, ohne dabei deren Schutzfunktion nennenswert zu beeinträchtigen, in der klinischen Forschung. Vielversprechende Versuchsansätze sind dabei eine vorübergehende osmotische Öffnung der Blut-Hirn-Schranke sowie eine Öffnung mittels Elektrostimulation, mit fokussiertem Ultraschall oder mit Nanomagnetten (funktionelle Magnetotherapie).

Außerdem steht ein neuer Applikationsweg unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke im Fokus der Forschung: Die „Nase-Gehirn-Route“ (nose to brain, N2B), bei der der Arzneistoff in den oberen Teil der Nase appliziert wird und unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke über die N. olfactorius und trigeminus in die Cerebrospinalflüssigkeit oder direkt ins Gehirn gelangt. Im Gegensatz zur intrathekalen Applikation ist die **N2B-Applikation** – sollte sie sich in Zukunft etablieren – minimal invasiv.

Blut-Liquor-Schranke

Die Blut-Liquor-Schranke, auch als **Blut-CSF-Schranke** (CSF, Cerebrospinalflüssigkeit) bezeichnet, liegt in den Plexus choroidei (► Kap. 8.3), die den Liquor cerebrospinalis bilden. Im Gegensatz zur Blut-Hirn-Schranke sind die Kapillaren der Blut-Liquor-Schranke fenestriert, die Barrierefunktion wird von den Plexusepithelzellen übernommen, die durch Tight junctions miteinander verknüpft sind. Die CSF-Seite der Epithelzellen ist mit Mikrovilli ausgestattet, die aufgrund der Oberflächenvergrößerung die CSF-Sekretion und Transportvorgänge erleichtern. Im Plexusepithel befinden sich – ähnlich wie im Endothel der Blut-Hirn-Schranke – zahlreiche Aufnahme- und Effluxtransporter für den Stofftransport.

Die Blut-Liquor-Schranke ist etwas durchlässiger als die Blut-Hirn-Schranke. Als Barriere für den Arzneistofftransport spielt sie eine eher untergeordnete Rolle, auch weil der flächenmäßige Anteil sehr viel geringer ist als der der Blut-Hirn-Schranke.

Der Liquor ist eine nahezu proteinfreie Flüssigkeit, er enthält etwa 0,3 % der Proteine im Vergleich zum Plasma. Steigt die Konzentration an Albumin, das nur in der Leber gebildet wird, im Liquor an, liegt eine Störung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion vor. Dies ist – in unterschiedlichem Ausmaß – bei bestimmten Krankheiten, z. B. bei multipler Sklerose, Meningitis, Enzephalitis oder Schädel-Hirn-Trauma der Fall. Die Albuminkonzentration im Liquor wird daher neben anderen Faktoren (z. B. dem IgG-Liquor-Serum-Quotienten) als diagnostischer Marker verwendet.

Ferner bietet die Quantifizierung von Arzneistoffkonzentrationen im Liquor (meist im Tierversuch) die einzige Möglichkeit, die ZNS-Gängigkeit von Arzneistoffen und deren Konzentrationen im Gehirn z. B. nach i. v. oder p. o. Gabe in vivo abschätzen zu können.

Zur Umgehung der Blut-Hirn-Schranke können Arzneistoffe außerdem mittels **intrathekaler Injektion** in den Liquor eingebracht werden. Beispiele sind Schmerzmittel und Zytostatika bei Krebspatienten, Glucocorticoide bei Patienten mit multipler Sklerose und Baclofen bei Patienten mit schweren spastischen Bewegungsstörungen.

Plazentaschranke

Die **Plazenta** hat neben der Bildung von Sexualhormonen die Aufgabe, die Versorgung des Fetus mit den verschiedensten Nährstoffen sicherzustellen. Andererseits soll sie zum Schutz des werdenden Kindes beitragen. So kann beispielsweise das für den Fetus gefährliche Bilirubin von diesem nur über die Plazenta eliminiert werden. Daneben soll der heranwachsende Organismus durch die Plazenta vor Xenobiotika und darunter potenziell toxischen Substanzen geschützt werden, allerdings gelingt dies nur sehr bedingt.

Strukturen, die den Blutkreislauf der Mutter von dem des Kindes trennen, werden unter dem Begriff Plazentaschranke zusammengefasst.

Die Barrierefunktion der Plazenta beruht auf deren speziellem Aufbau: Eine bindegewebige Plazentazotte wird von fetalen Gefäßen durchzogen und das Bindegewebe ist seinerseits von mononukleären Zytotrophoblasten umgeben. Die Grenze zum mütterlichen Blut bilden die sog. Synzytiotrophoblasten, die eine Reihe von SLC- und ABC-Transportern (► Kap. 1.1.4) exprimieren, und über die der erforderliche Stoffaustausch zwischen dem fetalen und mütterlichen Blut stattfindet.

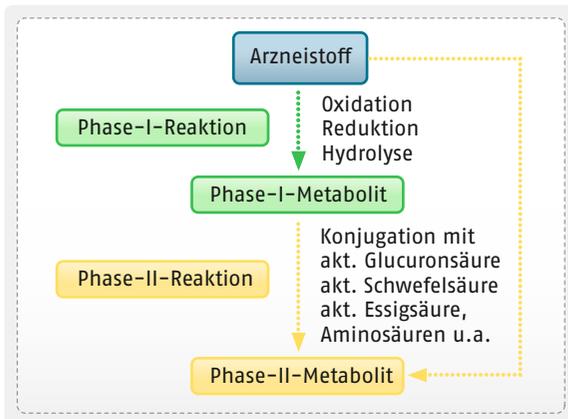
Die Plazentaschranke hat allerdings eine eingeschränkte Barrierefunktion: Manche Stoffe werden von ihr zurückgehalten (z. B. viele Bakterien und Viren), manche können sie aber auch nahezu ungehindert penetrieren, z. B. auch zahlreiche Arzneistoffe, Alkohol, Nicotin oder Rötelnviren. Daher darf die Anwendung von Arzneistoffen in der Schwangerschaft grundsätzlich nur nach sorgfältigster Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

1.5 Biotransformation (Metabolisierung)

Da lipophile Substanzen nach der glomerulären Filtration in den Nierentubuli weitgehend rückresorbiert werden, können sie nur langsam renal ausgeschieden werden. Daher müssen lipophile Arzneistoffe in hydrophilere, leichter ausscheidbare Stoffe umgewandelt werden. Diese Umwandlungsprozesse von Fremdstoffen im Organismus werden als Biotransformation oder Metabolisierung bezeichnet. Sie erfolgen vor allem in der Leber, aber auch in anderen Organen z. B. im Darm, in der Niere, der Lunge, der Milz, der Muskulatur, der Haut oder im Blut.

Die an der Biotransformation beteiligten Enzyme sind strukturgebunden hauptsächlich in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums (z. B. Monooxygenasen, Glucuronyltransferasen) und z. T. auch in den Mitochondrien lokalisiert. Daneben kommen sie strukturgebunden als lösliche Enzyme (z. B. Esterasen, Amidasen, Sulfotransferasen) vor. Sie sind häufig wenig substratspezifisch, d. h., dass sie Substrate unterschiedlicher chemischer Struktur umsetzen. Sie sind außerdem an Stoffwechselprozessen körpereigener Substanzen (z. B. von Steroidhormonen, Gallensäuren, Häm) beteiligt. Neben körpereigenen Enzymen leistet auch die Darmmikrobiota, insbesondere durch Reduktion und Hydrolyse, einen Beitrag zur Biotransformation.

In ◉ Abb. 1.13 sind die wichtigsten Vorgänge bei der Biotransformation, die Phase-I- und -II-Reaktionen, schematisch wiedergegeben.



• Abb. 1.13 Die wichtigsten Vorgänge bei der Biotransformation

• Abb. 1.14 zeigt den Anteil von Metabolisierungsreaktionen an den Haupteliminationswegen von Arzneistoffen.

Als **Phase-I-Reaktionen** werden die Biotransformationsreaktionen bezeichnet, bei denen das Arzneistoffmolekül oxidativ, reduktiv oder hydrolytisch verändert wird, während bei den **Phase-II-Reaktionen** eine Kopplung (Konjugation) des Arzneistoffmoleküls bzw. eines bereits durch eine Phase-I-Reaktion entstandenen Metaboliten mit einer körpereigenen Substanz erfolgt (• Abb. 1.13). In vielen Fällen wird erst durch eine Phase-I-Reaktion die Voraussetzung für eine Konjugationsreaktion geschaffen.

In der neueren Literatur werden aktive transmembranäre Transportprozesse, die der Elimination aus der Zelle dienen, als **Phase-III-Reaktionen** bezeichnet.

1.5.1 Phase-I-Reaktionen

Eine Übersicht über die wichtigsten Phase-I-Reaktionen gibt ▢ Tab. 1.3.

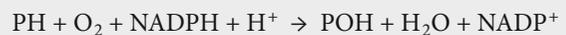
Oxidationsreaktionen

Von besonderer Bedeutung für die Biotransformation sind Oxidationsreaktionen, an denen **Oxidasen**, **Monoxygenasen** und **Dioxygenasen** beteiligt sind. Oxidasen oxidieren durch Entzug von Wasserstoff bzw. Elektronen. Durch Monoxygenasen wird ein Sauerstoffatom von einem Sauerstoffmolekül in den Fremdstoff eingebaut und das andere zu Wasser reduziert. Dioxygenasen führen dagegen beide Atome eines Sauerstoffmoleküls in das Xenobiotikum ein.

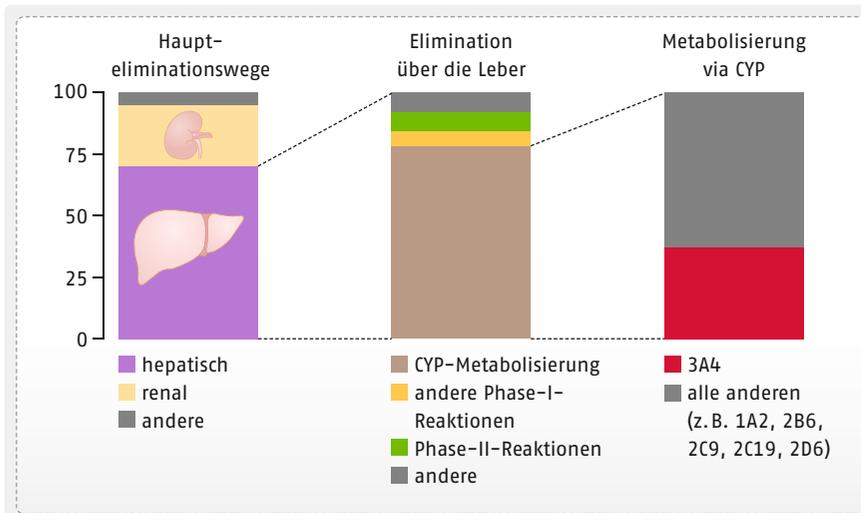
Cytochrom P450. Die weitaus größte Bedeutung für die oxidative Biotransformation von Pharmaka besitzen mikrosomale Monoxygenasen, die **Hämproteine** vom Typ Cytochrom P450 enthalten. Die Bezeichnung Cytochrom P450 beruht auf der starken Absorption von Licht der Wellenlänge 450 nm (nach Reduktion mit Natriumdithionit und Equilibrierung mit CO).

Bei der Umwandlung eines Substrats (PH) durch Monoxygenasen wird dieses zunächst an Cytochrom P450 mit dreiwertigem Eisen gebunden. Nun erfolgt über eine Elektronentransferkette, in der NADPH und ein Flavoprotein nachgewiesen sind, die Übertragung eines Elektrons auf das Eisen (unter Oxidation von NADPH), wodurch dieses im Cytochrom P450 zweiwertig wird. Nach Anlagerung von molekularem Sauerstoff und Aufnahme eines weiteren Elektrons über eine zweite Transferkette zerfällt der ternäre Komplex unter Regeneration von Cytochrom P450 mit dreiwertigem Eisen in das hydroxylierte Substrat (POH) und Wasser (• Abb. 1.15).

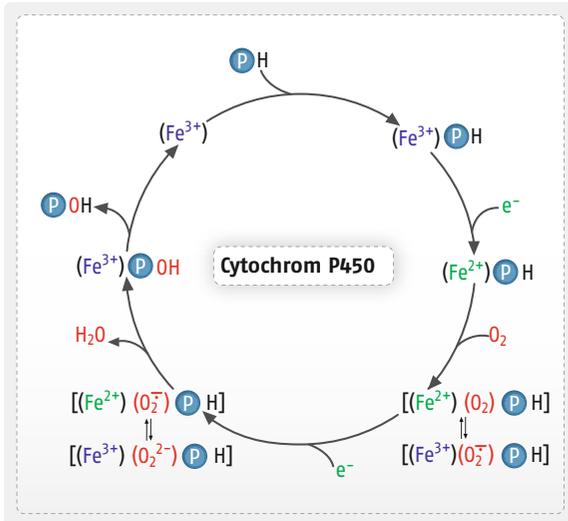
Zusammenfassend ergibt sich:



Es gibt eine Vielzahl solcher Cytochrom-P450-Enzyme (CYP), die sich hinsichtlich ihrer Substratspezifität, der am jeweiligen Expressionsort vorhandenen Menge



• Abb. 1.14 Anteil (%) der wichtigsten Eliminationswege an der Arzneistoffelimination. CYP Cytochrom P450. Nach Zanger



● **Abb. 1.15** Mechanismus der Oxidation eines Pharmakons (P) durch Cytochrom P450

sowie weiterer Charakteristika (z.B. Induzierbarkeit, genetische Polymorphismen) unterscheiden. Anhand ihrer Aminosäuresequenzen werden die verschiedenen CYP-Enzyme in Familien eingeteilt, die durch eine arabische Zahl charakterisiert sind (für die Metabolisierung von Fremdstoffen sind insbesondere die Familien 1–3 wichtig). Die Familien enthalten mehrere, mit einem Buchstaben gekennzeichnete Subfamilien, deren Einzelvertreter mit einer weiteren Zahl bezeichnet werden.

Das für die Metabolisierung quantitativ wichtigste CYP-Enzym ist CYP3A4, das an der Oxidation einer Vielzahl häufig eingesetzter Arzneistoffe beteiligt ist, gefolgt von CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19. Weitere CYP-Enzyme, wie z.B. CYP2B6, CYP2A6 und CYP2E1 spielen für den Arzneistoffmetabolismus eine untergeordnete Rolle. CYP2E1 ist aber in der Toxikologie wegen der Biotransformation vieler nichttherapeutischer Xenobiotika von großer Bedeutung. Dabei gibt es Arzneistoffe, die nur von einem bestimmten CYP-Enzym maßgeblich metabolisiert werden, bei einer Vielzahl von Arzneistoffen sind allerdings zwei oder auch mehrere CYP-Enzyme beteiligt.

Die größte Menge an CYP-Enzymen kommt in der Leber vor. Aber auch in vielen anderen Organen (z.B. Gastrointestinaltrakt, Lunge, Gehirn) konnten sie nachgewiesen werden, wobei insbesondere das Vorkommen im Dünndarm (Lokalisation im apikalen Bereich der Enterozyten) die Bioverfügbarkeit oral verabreichter Substanzen limitieren kann. Die Menge an einzelnen CYP-Enzymen und deren Aktivität ist interindividuell sehr unterschiedlich. Hierfür werden zwei Phänomene verantwortlich gemacht: Zum einen kann die Aktivität durch Erbfaktoren bestimmt sein, solche **genetischen Polymorphismen** wurden z.B. für CYP2D6 und CYP2C19 beschrieben. Zum anderen gibt es CYP-En-

zyme (z. B. CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4), deren Aktivität unabhängig von Erbfaktoren durch Modulation des Expressionsniveaus reguliert wird (►Kap. 1.5.3).

CYP-Enzyme katalysieren aliphatische und aromatische Hydroxylierungen, die Epoxidierung olefinischer und aromatischer Doppelbindungen, die oxidative Desalkylierung von N-, O- und S-Alkyl-Verbindungen, die oxidative Desaminierung und die Oxidation von Thioethern und Aminen zu Sulfoxiden bzw. Hydroxylaminen. CYP-Enzyme sind maßgeblich an der Metabolisierung folgender Arzneistoffe bzw. Arzneistoffgruppen beteiligt (●Abb. 5.3):

- CYP1A2:
 - Duloxetin, Theophyllin,
- CYP2C8:
 - Paclitaxel, Repaglinid,
- CYP2C9:
 - Sulfonylharnstoffe (Glimepirid, Glibenclamid),
 - AT₁-Antagonisten (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan),
 - Statine (Fluvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin),
 - sonstige: Celecoxib, Phenytoin,
- CYP2C19:
 - Protonenpumpen-Inhibitoren (Esomeprazol, Omeprazol),
 - Clopidogrel (Prodrug),
- CYP2D6:
 - Antidepressiva (Amitriptylin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin, Venlafaxin),
 - Antipsychotika (Fluphenazin, Risperidon),
 - Betablocker (Nebivolol, Metoprolol, Propranolol),
 - sonstige: Dextromethorphan, Tamoxifen und Codein (beides Prodrugs),
- CYP3A4:
 - Benzodiazepine (Alprazolam, Midazolam, Triazolam),
 - Calciumkanalblocker (Felodipin, Nisoldipin),
 - Immunsuppressiva (Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus),
 - PDE-5-Hemmer (Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil),
 - Statine (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin).

Die Kenntnis der genannten CYP-Substrate ist deshalb von Bedeutung, weil sich ihre Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Applikation mit entsprechenden CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren sehr stark verändern und daher klinisch relevante Interaktionen (►Kap. 5.2.2) resultieren können.

Flavinmonoxygenasen. Neben den Cytochrom-P450-haltigen Monoxygenasen gibt es auch Flavin-haltige Monoxygenasen (FMO), die nucleophile Heteroatome wie z. B. Stickstoff, Schwefel oder Phosphor, nicht aber Kohlenstoff, oxidieren.

■ Tab. 1.3 Phase-I-Reaktionen

Reaktionen	Substratbeispiele
Oxidationen	
$R-CH_2OH \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$	$R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ \longrightarrow $R-COOH$
Oxidation von Alkoholen und Aldehyden	Benzylalkohol, Pyridoxin
$R-CH_2-CH_3 \longrightarrow R-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-CH_3 + R-CH_2-COOH$	
Oxidation aliphatischer Ketten	Barbiturate
$R^1-NH-CH_2R^2 \longrightarrow R^1-NH_2 + R^2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$	
Oxidative N-Desalkylierung	Ephedrin, Lidocain, Methamphetamin
$R-CH_2-NH_2 \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ + NH_3	
Oxidative Desaminierung	Histamin, Mescaline, Noradrenalin
$R^1-CH_2-O-C_6H_4-R^2 \longrightarrow R^1-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ + $HO-C_6H_4-R^2$	
Oxidative O-Desalkylierung	Codein, Mescaline, Papaverin
$R-C_6H_4-NH_2 \longrightarrow R-C_6H_4-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{OH} \longrightarrow R-C_6H_4-N=O$	
Oxidation aromatischer Amine	Anilin-Derivate
$R^1-N(R^2)-R^3 \longrightarrow R^1-N^+(R^2)(R^3)-O^-$	
N-Oxidation	Imipramin
$R^1-S-R^2 \longrightarrow R^1-S(=O)-R^2 \longrightarrow R^1-S(=O)_2-R^2$	
S-Oxidation	Phenothiazine

Reaktionen	Substratbeispiele
$R^1-\overset{\text{R}^2}{\text{C}}=S \longrightarrow R^1-\overset{\text{R}^2}{\text{C}}=O$	
$R^1-\overset{\text{R}^3}{\text{P}}(R^2)=S \longrightarrow R^1-\overset{\text{R}^3}{\text{P}}(R^2)=O$	
Desulfurierung	Thiobarbiturate, Parathion
$R^1-CH=CH-R^2 \longrightarrow R^1-\overset{\text{O}}{\text{C}}-R^2$	
Epoxidierung	Carbamazepin
$C_6H_5-R \longrightarrow HO-C_6H_4-R$	
Hydroxylierung von Aromaten	Chlorpromazin, Phenobarbital, Propranolol
Reduktionen	
$R-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ \longrightarrow $R-CH_2OH$	
von Aldehyden	Chloralhydrat
$R^1-C_6H_4-N=N-C_6H_4-R^2 \longrightarrow R^1-C_6H_4-NH_2 + H_2N-C_6H_4-R^2$	
von Azoverbindungen	Salazosulfapyridin
$R-C_6H_4-NO_2 \longrightarrow R-C_6H_4-NH_2$	
von Nitrogruppen	Nitrazepam
Hydrolysen	
$R^1-\overset{\text{O}}{\text{C}}-OR^2 \longrightarrow R^1-COOH + HO-R^2$	
von Estern	Acetylsalicylsäure, Cocain, Pethidin, Procaïn

■ Tab. 1.3 Phase-I-Reaktionen (Fortsetzung)

Reaktionen	Substratbeispiele
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{N}-\text{R}^2 \\ \\ \text{H} \end{array} \longrightarrow \text{R}^1-\text{COOH} + \text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$	
von Säureamiden	Procainamid
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O}-\text{R}^2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{O}-\text{R}^3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{O}-\text{R}^2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}^1 \quad \text{OH} \end{array} + \text{HO}-\text{R}^3$	
von Acetalen (Glykosiden)	Anthraglykoside, herzwirksame Glykoside
$\begin{array}{c} \text{R}^1 \quad \text{R}^3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}^2 \quad \text{O} \quad \text{R}^4 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R}^2 \quad \text{R}^3 \\ \quad \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{C}-\text{R}^4 \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	
von Epoxiden	Carbamazepin-Metabolit
Sonstige	
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{R}^2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{R}^1-\text{C}-\text{C}-\text{R}^2 \end{array} + \text{CO}_2$	
Decarboxylierung	Histidin, Levodopa, α -Methyldopa

Primäre und sekundäre Amine werden beispielsweise in Hydroxylamine und tertiäre Amine in N-Oxide umgewandelt.

Von den 5 FMO-Familien ist FMO3 für den Arzneistoffmetabolismus von Bedeutung, welches in der (adulten) Leber stark exprimiert wird. Verglichen mit den CYP-Enzymen ist die Anzahl von Arzneistoffen, die von FMO metabolisiert werden, allerdings relativ gering. Die **Antipsychotika** Clozapin, Loxapin und Ziprasidon, die **H₂-Antihistaminika** Cimetidin und Ranitidin sowie Tamoxifen, Amphetamin und Diphenhydramin sind Beispiele für Arzneistoffe, die unter Beteiligung von FMO3 metabolisiert werden.

FMO-Enzyme sind nicht leicht induzierbar und hemmbar, mit klinisch relevanten Interaktionen ist daher nicht zu rechnen.

Mutationen im FMO3-Gen sind die Ursache für das sog. **Fischgeruch-Syndrom**, die **Trimethylaminurie**. Dabei handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselstörung, bei der das im Körper entstehende und nach altem Fisch riechende Trimethylamin nicht in das geruchlose Trimethylamin-N-Oxid umgewandelt werden kann und daher über Urin und Schweiß ausgeschieden wird.

Sonstige oxidierende Enzyme. Weitere wichtige oxidierende Enzyme sind die:

- **Alkohol-Dehydrogenase**, die Alkohole (z. B. Ethanol) zu Aldehyden dehydriert,
- **Aldehydoxidase**, die Aldehyde in Säuren überführt und die
- **Monoaminoxidase**, die vor allem biogene Amine (z. B. Catecholamine) oxidativ biotransformiert.

Reduktionen

Im Vergleich zu den Oxidationen spielen Reduktionen bei der Biotransformation nur eine untergeordnete Rolle. Carbonylverbindungen können durch die Alkohol-Dehydrogenase oder zytoplasmatische Aldo-Keto-Reduktase zu Alkoholen reduziert werden. Für die Spaltung von Azoverbindungen zu den primären Aminen über die Hydrazo-Zwischenstufe scheinen mehrere Enzyme, u. a. die NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase, in Betracht zu kommen. Noch nicht ganz geklärt sind auch die an der Reduktion von Nitroverbindungen zu den entsprechenden Aminen beteiligten Enzyme.

Toxikologisch bedeutsam ist die reduktive Dehalogenierung von aliphatischen chlor-, brom- oder iodhaltigen Substanzen, z. B. von Tetrachlorkohlenstoff (► Kap. 91.13.2).

Biohydrolysen

Wichtige biohydrolytische Reaktionen sind:

- die Spaltung von Estern und Amidn zu Säuren und Alkoholen bzw. Aminen durch **Esterasen** bzw. **Amidasen**,
- die Umwandlung von Epoxiden zu vicinalen Diolen durch **Epoxidhydratasen** (syn. Epoxidhydrasen),
- die Hydrolyse von Acetalen (Glykosiden) durch **Glykosidasen** sowie
- die Hydrolyse von Glucuroniden durch **Glucuronidasen**.

Ester und Amide werden von den gleichen Enzymen hydrolysiert, Ester allerdings wesentlich schneller als Amide. Diese Enzyme kommen sowohl intra- als auch extrazellulär, mikrosomal gebunden und in gelöster Form vor. Für den Fremdstoff-Metabolismus sind **Pseudocholinesterasen** und sog. **Aliesterasen**, die vorwiegend aliphatische Ester und Amide spalten sowie **Arylesterasen**, zu denen Ester und Amide mit aromatischen Resten eine hohe Affinität besitzen, wesentlich.

Auch **Darmbakterien** besitzen **hydrolytische Enzyme**. Sie bewirken insbesondere eine Spaltung von Phase-II-Metaboliten in den tieferen Darmabschnitten. Sofern der freigesetzte Wirkstoff dort resorbiert werden kann, tritt ein enterohepatischer Kreislauf auf (◉ Abb. 1.8).

Epoxidhydratasen, die in einem Multienzymkomplex zusammen mit Monooxygenasen vorkommen, be-

sitzen für den Abbau von Epoxiden Bedeutung. Es entstehen vicinale Dirole.

Neben der oben beschriebenen reduktiven Dehalogenierung ist eine hydrolytische Spaltung von C-Cl-Bindungen möglich, als Reaktionsprodukt entsteht der entsprechende Alkohol.

1.5.2 Phase-II-Reaktionen

Bei Phase-II-Reaktionen (Tab. 1.4) erfolgt eine Kopplung (**Konjugation**) des Arzneistoffmoleküls bzw. eines bereits durch eine Phase-I-Reaktion entstandenen Metaboliten mit einer körpereigenen Substanz. In vielen Fällen wird erst durch eine Phase-I-Reaktion die Voraussetzung für eine Konjugationsreaktion geschaffen.

Zu den wichtigsten Konjugationsreaktionen, die unter Beteiligung von meist spezifischen Transferasen ablaufen, gehören die Konjugationen mit aktivierter Glucuronsäure, aktiviertem Sulfat und Aminosäuren, insbesondere Glycin.

Die Bildung von Mercaptursäure-Derivaten mit Glutathion, Acetylierungen und Methylierungen sind weitere Phase-II-Reaktionen.

Die hydrophilen Konjugate werden rasch – auch mittels aktiver Prozesse – renal und/oder biliär ausgeschieden. Konjugationsreaktionen haben somit in der Regel den Charakter von Bioinaktivierungs- bzw. Entgiftungsreaktionen, da die Konjugationsprodukte meist biologisch inaktiv sind. Allerdings gibt es auch biologisch aktive Phase-II-Metaboliten wie beispielsweise die C-17-Glucuronide von Estrogenen und Androgenen oder das analgetisch wirksame Morphin-6-Glucuronid.

Von Alkoholen werden vor allem solche, die nicht rasch oxidiert werden können, d. h. sekundäre und tertiäre Alkohole, mit aktivierter Glucuronsäure konjugiert (Abb. 1.16). Phenole, Carbonsäuren und Amine können ebenfalls mit Glucuronsäure konjugiert werden. Während Etherglucuronide relativ stabile Verbindungen darstellen, sind die Esterglucuronide hydrolyseempfindlich. Neben der Rückspaltung zur Ausgangssubstanz kann bei den Esterglucuroniden auch eine Umlagerung des Acylrests von der OH-Gruppe an C-1 zu den OH-Gruppen an C-2, C-3 bzw. C-4 der Glucuronsäure auftreten (Acylmigration).

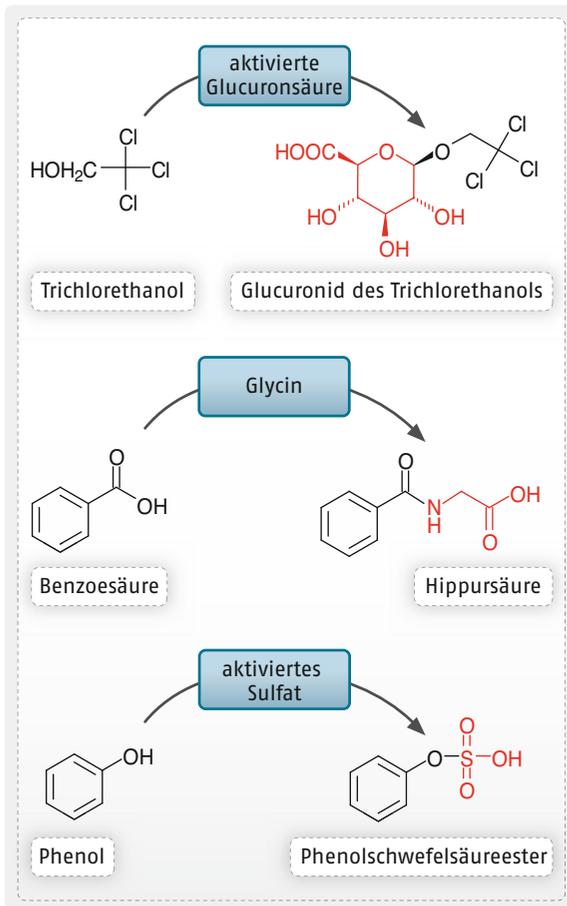
Konjugation mit Glucuronsäure

Glucuronsäure ist eine verhältnismäßig starke Säure, die zusätzlich alkoholische OH-Gruppen enthält und daher sehr hydrophil ist. Sie wird durch membrangebundene **Glucuronyltransferasen** (Uridin-5'-diphosphat-Glucuronosyltransferasen; UGT) vor allem der Leber, daneben der Niere und des Darms in Form von **aktivierter Glucuronsäure** (UDP-Glucuronsäure) übertragen. In Analogie zum System der CYP-abhängigen Monooxygenasen gibt es eine Reihe von Isoenzymen der

Tab. 1.4 Phase-II-Reaktionen

Konjugation	Substratbeispiele
$\text{H-OR} + \text{HOOC-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_3\text{-O-P-P-Uridin} \rightarrow \text{HOOC-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_3\text{-O-R}$	
mit aktivierter Glucuronsäure (UDP-Glucuronsäure)	Alkohole, Amine, Phenole, Sulfonamide
$\text{R-OH} + \text{R-NH}_2 + \text{3'-Phospho-adenosin-5'-P-O-SO}_3\text{H} \rightarrow \text{R-O-SO}_3\text{H}$ $\text{R-NH-SO}_3\text{H}$	
mit aktiviertem Sulfat	aromatische Amine, Phenole, Sulfonamide
$\text{R-COOH} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-COOH} \rightarrow \text{R-C(=O)-NH-CH}_2\text{-COOH}$	
mit Glycin	Benzoesäure ¹ , Isonicotinsäure ¹ (als Metabolit, von Isoniazid)
$\text{R-COOH} + \text{H}_2\text{N-CH(CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2\text{)-COOH} \rightarrow \text{R-C(=O)-NH-CH(CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2\text{)-COOH}$	
mit Glutamin	Indolylessigsäure ¹ , Phenylelessigsäure ¹
$\text{H}_2\text{N-R} + \text{H}_3\text{C-C(=O)-S-CoA} \rightarrow \text{H}_3\text{C-C(=O)-NH-R}$	
mit aktivierter Essigsäure	Isoniazid, Sulfonamide
$\text{R}^1\text{-NH-R}^2 + \text{H}_3\text{C-S}^+\text{(Adenosyl)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH} \rightarrow \text{R}^1\text{-N(CH}_3\text{)-R}^2$	
N-Methylierung (mit Adenosylmethionin)	Methadon, Nicotinamid, Noradrenalin
$\text{HO-C}_6\text{H}_3\text{(OH)-R} + \text{H}_3\text{C-S}^+\text{(Adenosyl)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH} \rightarrow \text{H}_3\text{C-O-C}_6\text{H}_3\text{(OH)-R}$	
O-Methylierung (mit Adenosylmethionin)	Catecholamine

¹ vor Konjugation Aktivierung der Säure mittels ATP und Coenzym A



• **Abb. 1.16** Konjugationsreaktionen, bei denen gut wasserlösliche Metaboliten entstehen, die rasch durch aktive Sekretion renal ausgeschieden werden

UDP-Glucuronosyltransferasen, die sich hinsichtlich ihrer Substratspezifität und ihres Expressionsortes unterscheiden. Die verschiedenen Enzyme werden in gleicher Weise wie die CYP-Enzyme klassifiziert. Die ausgeprägte interindividuelle Variabilität in der Aktivität der einzelnen Enzyme kann, ebenso wie bei den Cytochrom-P450-Enzymen, wiederum genetisch oder durch Induktion bedingt sein.

Es gibt zwei Familien der UGT mit insgesamt 19 Enzymen, die als UGT1 und UGT2 bezeichnet werden. Dabei ist von besonderem Interesse, dass alle 9 UGT1-Enzyme nicht durch verschiedene Gene, sondern durch Spleißvarianten desselben Gens kodiert werden. Durch ein gewebespezifisches Herausschneiden einzelner Exons (alternatives Splicing) werden so aus einem Gen 9 unterschiedliche Proteine erzeugt. Die UGT sind in der Lage, ein großes Spektrum strukturell sehr unterschiedlicher Arzneistoffe und endogener Substrate zu glucuronidieren. Sie leisten damit einen wesentlichen Beitrag zur Elimination. Die wichtigsten derzeit bekannten Enzyme sowie deren Substrate sind in **Tab. 1.5** zusammengefasst.

• **Tab. 1.5** Wichtige Glucuronosyltransferasen (syn. Glucuronosyltransferasen, UGT) und ausgewählte Substrate

UGT	Substrat
1A1	Bilirubin, Ethinylestradiol, SN 38 (Irinotecan-Metabolit), Etoposid, Thyroxin
1A3	Norbuprenorphin
1A4	Amitriptylin, Imipramin, Nicotin, Lamotrigin
1A6	Naproxen, Paracetamol
1A9	Propofol, Paracetamol
2B4	Codein, Fibrate
2B7	Codein, Ibuprofen, Ketoprofen, Lorazepam, Morphin, Naproxen
2B10	Nicotin
2B15	Oxazepam, Paracetamol
2B17	Testosteron

Konjugation mit Schwefelsäure

Vor allem Alkohole, Phenole sowie aliphatische und aromatische Amine bilden Konjugate mit aktiviertem Sulfat (3'-Phosphoadenosin-5'-Phosphosulfat, PAPS), das durch zytosolische **Sulfotransferasen** (SULT) unterschiedlicher Substratspezifität übertragen wird. Beschrieben sind heute vier Familien von SULT (SULT1, 2, 4 und 6), wobei die SULT1-Familie für den Abbau von Arzneistoffen bedeutsam ist. Es entstehen hydrophile Schwefelsäurehalbesten, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang, dass durch Sulfatierung neben weniger toxischen auch reaktive und damit gefährliche Metaboliten (Biotoxifizierung) entstehen können.

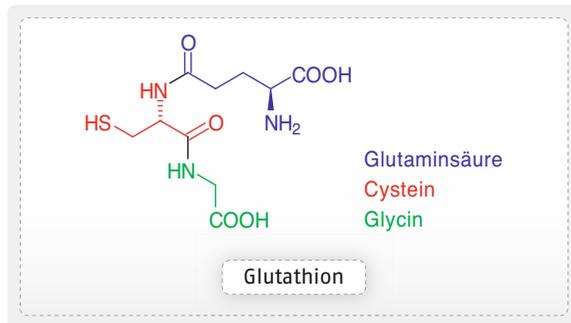
Beispiele für SULT-Substrate sind Paracetamol und Salbutamol, endogene Substrate sind z. B. 17 α -Ethinylestradiol und Schilddrüsenhormone.

Konjugation mit Glycin

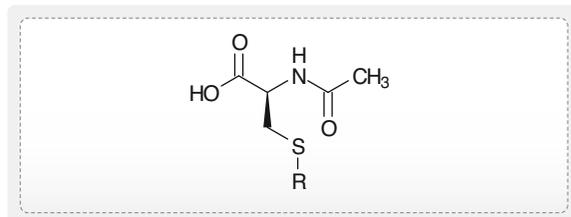
Nicht weiter oxidativ abbaubare Carbonsäuren können Konjugate mit Glycin bilden. Hierzu gehören am α -C-Atom substituierte sowie aromatische Carbonsäuren, z. B. Benzoessäure. Klassische Beispiele für solche Konjugate sind die aus Benzoessäure gebildete **Hippursäure** und die aus Salicylsäure entstehende **Salicylsäure**. Die Reaktion wird durch eine Transacylase katalysiert.

Bildung von Mercaptursäure-Derivaten

Die Konjugation mit **Glutathion** (Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glycin, **Abb. 1.17**) stellt einen wichtigen Eliminationsweg elektrophiler Verbindungen dar. Von den primär gebildeten Glutathion-Konjugaten



● Abb. 1.17 Strukturformel: Glutathion



● Abb. 1.18 Mercaptursäure-Derivat einer elektrophilen Verbindung R

(Bindung über SH-Gruppe von Cystein) werden Glutaminsäure und Glycin abgespalten und durch N-Acetylierung von Cystein entstehen als Endprodukte sog. **Mercaptursäuren** (N-Acetylcystein-Derivate, ● Abb. 1.18).

Acetylierung

Substanzen mit Aminogruppen, die nicht oxidativ abgebaut werden können, werden häufig mittels zytosolischer **N-Acetyltransferasen** acetyliert. Man kennt zwei Isoenzyme dieses Typs, die ubiquitär vorkommende NAT1 und die überwiegend im Gastrointestinaltrakt und in der Leber exprimierte NAT2. Zu den Substraten gehören die aromatischen Amine und Alkylamine, bei denen sich die Aminogruppe an einem tertiären Kohlenstoffatom befindet.

Die Acetylierung der Sulfonamide und von Isoniazid sind Beispiele für eine derartige Konjugation, die im Allgemeinen zu einer Abnahme der Hydrophilie führt. Dies kann Komplikationen, z. B. eine Kristallurie, wie sie als Nebenwirkung von Sulfonamiden beschrieben wurde, auslösen. Weitere Substrate sind z. B. Aminosalicylsäure, Coffein, Clonazepam und Metamizol.

Für beide NAT ist eine Vielzahl genetischer Varianten beschrieben, wobei nur die NAT2-Polymorphismen mit dem Acetylierer-Status assoziiert sind (schnelle und langsame Acetylierer, ► Kap. 3.1.2).

Methylierung

Methylierungen kommen im Rahmen von Biotransformationsreaktionen verhältnismäßig selten vor. Man findet in einigen Fällen eine N-Methylierung, Methylierungen ungesättigter heterocyclischer Verbindungen oder eine Methylierung phenolischer OH-Gruppen,

z. B. von Catecholaminen, katalysiert durch die **Catechol-O-Methyltransferase (COMT)**.

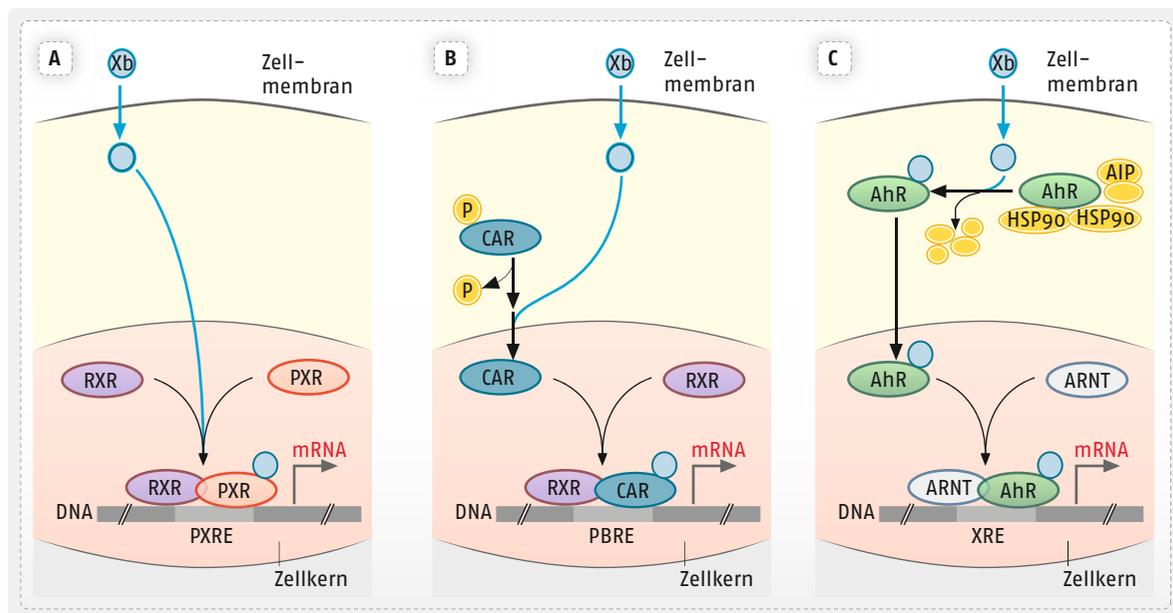
1.5.3 Induktion von Arzneistoff metabolisierenden Enzymen

Manche Arzneistoffe sowie andere Xenobiotika fungieren als **Enzyminduktoren**, d. h. sie sind in der Lage, durch eine vermehrte Bildung von Enzymen, die an der Biotransformation beteiligt sind, ihren eigenen Stoffwechsel und den von gleichzeitig applizierten Arzneistoffen zu beschleunigen. Neben metabolisierenden Enzymen können auch Transportproteine (z. B. P-gp) induziert werden.

Der zugrunde liegende Mechanismus ist für alle Induktoren ähnlich (● Abb. 1.19): Sie binden im Zytosol oder im Zellkern an **nukleäre Rezeptoren** (Kernrezeptoren), die als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren fungieren. Nach Bildung eines Heterodimers mit einem zweiten Protein bindet dieses an regulatorische Elemente der DNA, wodurch Gene stimuliert werden, die u. a. für Cytochrom-P450-Enzyme bzw. Transportproteine kodieren. Dementsprechend weisen die Kernrezeptorproteine eine Ligandenbindungsdomäne, Dime-

■ Tab. 1.6 Rezeptor-vermittelte Induktionsmechanismen metabolisierender Enzyme (Beispiele)

Rezeptor	Enzyme	Induzierende Substanzen
Arylhydrocarbonrezeptor (Ah-R)	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, UGT1A1, UGT1A2	polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe, Beta-Naphtoflavone
Konstitutiver Androstanrezeptor (CAR)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1	Phenobarbital, Phenytoin, Efavirenz
Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)	UGT2B4	Gallensäuren
Glucocorticoidrezeptor	CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5	Glucocorticoide
Peroxisom-Proliferator-aktivierender-Rezeptor α (PPAR α)	UGT1A9, UGT2B4	Fibrate
Pregnan-X-Rezeptor (PXR)	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3	Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Glucocorticoide, Ritonavir, Bosentan
Vitamin-D-Rezeptor	CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, SULT2A1	Calcitriol



• **Abb. 1.19** Stark vereinfachte schematische Darstellung der Enzyminduktion über nukleäre Rezeptoren (Xenosensor-Aktivierung): A PXR (Pregnan-X-Rezeptor) und RXR (9-*cis*-Retinsäurerezeptor) kommen hauptsächlich im Zellkern vor; nach Ligandenbindung dimerisiert PXR mit RXR zum Heterodimer, bindet an die DNA und startet damit die Transkription. B CAR (Konstitutiver Androstanrezeptor) befindet sich überwiegend in phosphorylierter Form im Zytosol. Die Ligandenbindung begünstigt die Dephosphorylierung und die Translokation in den Zellkern. Dort wird analog zum PXR das Heterodimer mit RXR gebildet und nach Bindung an die DNA die Transkription gestartet. C AhR (Arylhydrocarbonrezeptor) ist in inaktiviertem Zustand im Zytosol u. a. an 2 Hitzeschockproteine (HSP90) und AIP (AhR inhibiting protein) gebunden; nach Ligandenbindung wird AhR aus dem Komplex freigesetzt und transloziert in den Zellkern, wo er mit ARNT (AhR nuclear translocator) ein Heterodimer bildet und nach Bindung an die DNA die Transkription initiiert. PBRE phenobarbital response element, PXRE PXR response element, Xb Xenobiotikum, XRE xenobiotic response element. Nach Klotz

risierungsdomäne, DNA-Bindungsdomäne sowie eine Transaktivierungsdomäne auf.

Die Superfamilie der nukleären Rezeptoren umfasst 48 Proteine. Für die Pharmakokinetik von Arzneistoffen besonders wichtige nukleäre Rezeptoren sind der

- **Pregnan-X-Rezeptor (PXR)** und der
 - **konstitutive Androstanrezeptor (CAR)**,
- da diese von Arzneistoffen aktiviert werden können (▣ Tab. 1.6). PXR und CAR kommen vor allem in der Leber, im Gastrointestinaltrakt und in der Niere vor.

Eine vermehrte Expression von Arzneistoff-metabolisierenden Enzymen und Transportern kann ferner durch den **Farnesoid-X-Rezeptor (FXR)**, die **Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren α und γ** (PPAR α und γ), durch den vor allem im Gastrointestinaltrakt lokalisierten **Vitamin-D-Rezeptor (VDR)** sowie den **zytosolischen Ah-Rezeptor (Ah, aryl hydrocarbons)** und den **Glucocorticoidrezeptor** vermittelt werden (▣ Tab. 1.6).

Weitere nukleäre Rezeptoren, die die Expression von CYP-Enzymen, UGT und Transportern beeinflussen können, sind der **Nfr-2** (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2), der bei oxidativem Stress aktiviert wird, und der **HNF1 α** (hepatocyte nuclear factor 1 α).

Zu den klinisch relevanten CYP-Induktoren zählen u. a. einige **Antiepileptika** (Carbamazepin, Phenobarbi-

tal, Primidon, Phenytoin), **Rifampicin** und **Johanniskraut**. Induktionseffekte machen sich im Fall von CYP3A4 nach 1–2 Tagen bemerkbar – das ist die Zeit, die für die Enzymneusynthese benötigt wird, maximale Enzymmengen sind frühestens nach etwa 6 Tagen erreicht. Genauso dauert es nach Absetzen des Induktors noch mindestens 6 Tage bis die CYP3A4-Menge wieder auf ihr normales Ausgangsniveau abgefallen ist (CYP3A4 hat eine Halbwertszeit von ca. 30–70 Stunden).

Für die medikamentöse Therapie ergeben sich aus der Enzyminduktion folgende Konsequenzen:

- Bei einer längerdauernden Medikation mit Enzyminduktoren kommt es zu einer Erniedrigung der zu Beginn der Behandlung mit einer bestimmten Dosis erreichbaren Arzneistoffkonzentration im Plasma.
- Sind die Abbauprodukte weniger aktiv als die Ausgangssubstanz, wird die Wirkung vermindert, besitzen sie stärkere Effekte (Prodrugs), nimmt sie zu (s. u.).
- Manche CYP-Enzyme (wie z. B. CYP1A1 und CYP1A2) sind in der Lage, chemische Karzinogene zu bioaktivieren, sodass eine Induktion zu einem erhöhten Tumorrisiko führen kann. Induktoren dieser Enzyme werden in der Arzneimittelentwicklung daher besonders kritisch betrachtet.

- Die Plasmakonzentration körpereigener Substrate kann unter den Normalwert abfallen.
- Bei der gleichzeitigen Verordnung anderer Arzneistoffe besteht das Risiko von Interaktionen (► Kap. 5.2.2): Während der Gabe des Enzyminduktors können in Abhängigkeit vom Metabolisierungsweg auch die Blutkonzentrationen des Zweitpharmakons abnehmen und, sofern daraufhin die Dosierung zum Ausgleich erhöht wurde, nach Absetzen des Induktors evtl. über einen kritischen Wert ansteigen.

Ein Spezialfall ist die Bildung von toxischen Metaboliten durch Enzyminduktion, Beispiele hierfür sind Valproinsäure und Paracetamol.

1.5.4 Hemmung von Arzneistoffmetabolisierenden Enzymen

Zahlreiche Arzneistoffe können Transport- und Bio-transformationsprozesse hemmen, sie werden daher als **Enzyminhibitoren** bezeichnet. Die Enzyminhibition ist die Ursache von zahlreichen Arzneimittelinteraktionen (► Kap. 5.2.2).

Für die Hemmung der **CYP-Enzyme**, die für den Arzneistoffmetabolismus die wichtigste Rolle spielen, sind verschiedene Mechanismen beschrieben. Eine **kompetitive Enzymhemmung**, bei der der Arzneistoff oder sein Metabolit als Inhibitor das Substrat kompetitiv aus der Substratbindestelle verdrängt, wird als häufigster Mechanismus angenommen. Nachgewiesen wurde er z. B. für die Azol-Antimykotika Itraconazol und Ketoconazol (CYP3A4) sowie für Ciprofloxacin (CYP1A2).

Die kompetitive Hemmung ist reversibel und hält nur so lange an, wie der Inhibitor vorhanden ist. Die Dauer der Hemmung nach Absetzen des Inhibitors ist also in erster Linie von seiner Halbwertszeit abhängig.

Bei der sog. **mechanismusbasierten Hemmung**, die auch als zeitabhängige Hemmung (time dependent inhibition, TDI) bezeichnet wird, weil die Enzymaktivität mit der Zeit abnimmt, wird dagegen die Enzymaktivität irreversibel gestört und sie kann nur durch Neusynthese des Enzyms zurückerlangt werden. Die Neusynthese von CYP3A4 nimmt beispielsweise ca. 24–48 Stunden in Anspruch, d. h. man kann 1–2 Tage nach Absetzen des Inhibitors wieder mit einsetzender Enzymfunktion rechnen, die volle Enzymaktivität ist frühestens nach 6 Tagen erreicht.

Bei der mechanismusbasierten Hemmung lassen sich **in vitro** zwei Reaktionsmechanismen unterscheiden:

1. Der reaktive Metabolit (z. B. ein Nitroso-Metabolit, der aus einem tertiären Amin entstanden ist) bildet mit Eisen im Häm von Cytochrom P450 einen stabilen Komplex (metabolite intermediate complex, MIC). Man spricht auch von quasi-irreversibler Hemmung. Diese wurde beispielsweise für Makro-

lid-Antibiotika (z. B. Erythromycin, Clarithromycin) und Calciumkanalblocker (Diltiazem, Verapamil) nachgewiesen.

2. Die irreversible Hemmung beruht auf einer kovalenten Bindung (Suizidhemmung) des reaktiven Metaboliten an das CYP-Apoprotein. Beispiele dafür sind Kinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib) und Clopidogrel.

In vivo unterscheiden sich quasi-irreversible Hemmung und irreversible Hemmung praktisch nicht, die normale Enzymfunktion wird in beiden Fällen durch Neusynthese des Enzyms wiederhergestellt.

Ein Zusammenhang zwischen Hemmmechanismus und Qualität der Hemmung – stark, mäßig, schwach – scheint nicht zu bestehen. Sowohl die kompetitiven Inhibitoren Itraconazol und Ketoconazol als auch der irreversible Inhibitor Diltiazem gelten als starke CYP3A4-Inhibitoren. Es ist außerdem möglich, dass sich in vivo kompetitive und irreversible Mechanismen überlappen.

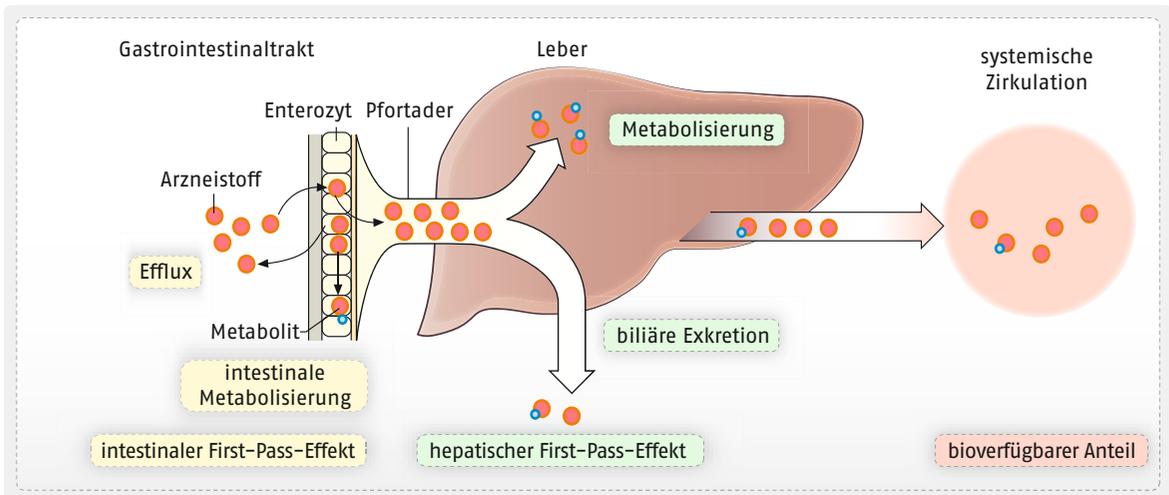
1.5.5 First-Pass-Effekt

Das gesamte venöse Blut des Magen-Darm-Kanals (mit Ausnahme der distalen zwei Drittel des Rektums) und damit auch alle darin enthaltenen Substanzen gelangen in die Pfortader und durch diese in die Leber. Bevor also ein durch die Magen- oder Dünndarmschleimhaut resorbiertes Pharmakon das Herz und von dort aus den Lungen- und Körperkreislauf und schließlich seinen Wirkort erreicht, muss es die Leber passieren. Für die Wirkung eines Arzneistoffs ist es somit von ausschlaggebender Bedeutung, ob und in welchem Umfang er bei der ersten Passage durch die Leber extrahiert und/oder metabolisiert wird (◉ Abb. 1.20).

Der **First-Pass-Effekt** ist definitionsgemäß durch den Anteil eines Stoffs charakterisiert, der bei dieser ersten Leberpassage metabolisiert und/oder ausgeschieden wird. Ein hoher First-Pass-Effekt vermindert somit den Anteil des Arzneistoffs, der die systemische Zirkulation erreicht (Bioverfügbarkeit, ► Kap. 1.7.1) erheblich.

Arzneistoffe mit ausgeprägtem hepatischen First-Pass-Effekt sind z. B. der Betablocker Propranolol und das Koronartherapeutikum Glyceroltrinitrat, das nicht nur wegen des schnelleren Wirkungseintritts, sondern auch wegen des ausgeprägten First-Pass-Effekts perlingual (Resorption über die Mundschleimhaut) gegeben wird.

Neben dem Abbau durch Leberenzyme kann eine ausgeprägte Metabolisierung auch bereits im Lumen oder in der Wand des Gastrointestinaltrakts erfolgen (► Kap. 1.6.1). Man spricht dann von einem **prähepatischen** oder **intestinalen First-Pass-Effekt**. Im Darm finden hauptsächlich Oxidationsreaktionen durch Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen (z. B. bei Verapamil oder Ciclosporin), aber auch Konjugationsreaktionen (z. B. Glucuronidierung bei Raloxifen) statt.



• Abb. 1.20 First-Pass-Effekt in schematischer Darstellung

Zur intestinalen Elimination können ferner **Efflux-transporter** (z. B. P-gp) in den Enterozyten beitragen, die den Arzneistoff aus den Zellen herauspumpen und somit an der Resorption hindern.

Einem ausgeprägten prähepatischen First-Pass-Effekt unterliegen z. B. bestimmte Statine (Simvastatin, Lovastatin) und PDE-5-Hemmer (z. B. Sildenafil, Vardenafil) sowie einige Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Felodipin).

Prähepatischer und hepatischer First-Pass-Effekt bestimmen das Ausmaß der **präsystemischen Elimination** eines Arzneistoffs. Arzneistoffe mit ausgeprägter präsystemischer Elimination und dadurch bedingter niedriger oraler Bioverfügbarkeit (► Kap. 1.7.1) haben ein relativ hohes **Interaktionsrisiko** (► Kap. 5.2.2): Eine Hemmung der CYP-Enzyme des Gastrointestinaltrakts und/oder der Leber reduziert den First-Pass-Effekt und erhöht dadurch den bioverfügbaren Anteil des Arzneistoffs. Eine Induktion dieser Enzyme kann zu einer starken Zunahme des First-Pass-Effekts und damit zu einer verminderten systemischen Verfügbarkeit und Wirkungsabschwächung (ggf. bis zum Wirkungsverlust) führen.

1.5.6 Bioaktivierung und Biotoxifizierung

Die Biotransformation von Arzneistoffen führt in der Regel zu einer Wirkungsabschwächung bzw. vollständigen Inaktivierung, bei Prodrugs kommt es dagegen zu einer **Bioaktivierung** (• Abb. 1.21).

Unter **Prodrugs** versteht man Substanzen, die selbst biologisch weitgehend inaktiv sind, die aber im Organismus – enzymatisch oder nichtenzymatisch – in eine aktive Form umgewandelt werden.

Die Entwicklung von Prodrugs kann beispielsweise bei unzureichender Resorption des Wirkstoffs (z. B. Cefuroxim → Cefuroximaxetil, Dabigatran → Dabigatran-estetil) oder auch bei schlechtem Geschmack (z. B. Ery-

thromycin → Erythromycinethylsuccinat), hohem First-Pass-Effekt, kurzer Wirkdauer oder ungenügender Verteilung in Zielorgane (z. B. Dopamin → Levodopa) sinnvoll sein. Meist wird bei der Entwicklung von Prodrugs so vorgegangen, dass eine im Wirkstoff vorhandene funktionelle Gruppe (z. B. eine OH- oder Amino-Gruppe) mit einer geeigneten Verbindung (z. B. einer Carbonsäure) umgesetzt wird, die dann im Organismus wieder abgespalten werden kann.

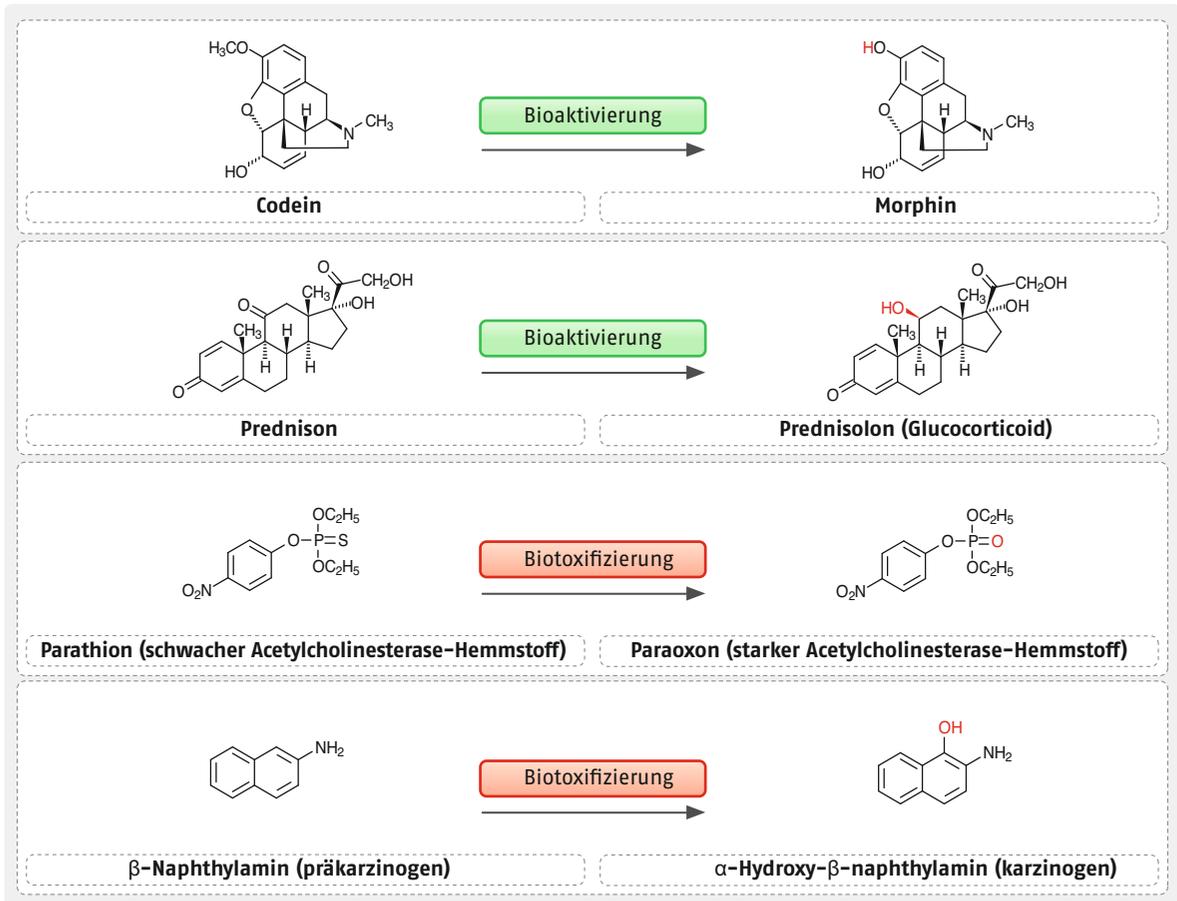
Werden im Rahmen der Biotransformation toxische Metaboliten gebildet, spricht man von **Biotoxifizierung** (• Abb. 1.21). Toxische Metaboliten von Arzneistoffen treten insbesondere dann auf, wenn infolge von (zu) hohen Dosen die Kapazität der Biotransformationsreaktionen (Glucuronidierung, Sulfatierung), die in der Regel zu untoxischen Abbauprodukten führen, nicht mehr ausreicht (vgl. Paracetamol-Intoxikation, ► Kap. 15.3.5).

1.5.7 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Biotransformation

Alterseinflüsse auf die Biotransformation machen sich insbesondere bei Neugeborenen und bei älteren Menschen bemerkbar.

Beim Neugeborenen – und in noch stärkerem Maße beim Frühgeborenen – ist die Ausstattung mit einigen Enzymen, die an der Biotransformation beteiligt sind, noch unzureichend. So werden beispielsweise die Glucuronyltransferasen erst um den Zeitpunkt der Geburt gebildet, das Neugeborene ist daher zu Glucuronidierungsreaktionen nur bedingt fähig. Bei Kindern im Alter von 1–8 Jahren ist dagegen die Biotransformationsrate im Vergleich zu Erwachsenen erhöht, woran vermutlich zumindest teilweise das bei Kindern größere Verhältnis von Leber- zu Körpergewicht beteiligt ist.

Bisher wurde angenommen, dass CYP-vermittelte Reaktionen im höheren Lebensalter durch eine Ab-



• **Abb. 1.21** Bioaktivierung und Biotoxifizierung

nahme der Enzymaktivität langsamer ablaufen. Neuere Untersuchungen konnten diese Befunde jedoch nicht bestätigen, sondern deuten eher darauf hin, dass die normale Enzymfunktion im Alter erhalten bleibt. Auch die Induzierbarkeit von Phase-I-Enzymen und Transportproteinen (z. B. von CYP3A4 und P-gp) ist bei älteren Patienten nicht eingeschränkt. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass der geringere Leberblutfluss älterer Menschen (bedingt durch das abnehmende Herzzeitvolumen) zu einer Abnahme der Clearance führt. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass insbesondere Substanzen mit hoher Clearance (high clearance drugs, ▶ Kap. 1.7.3) im Alter verlangsamt ausgeschieden werden.

Andererseits ist im Alter oft die Eiweißbindung wegen einer verringerten Plasmaalbuminkonzentration erniedrigt; dadurch steigt der freie Anteil des Arzneimittels, und die Biotransformationsgeschwindigkeit kann zunehmen.

Es gibt zunehmend Befunde dafür, dass sich **Frauen** und **Männer** hinsichtlich der Expression verstoffwechelnder Enzyme und Transportproteine unterscheiden. So konnte gezeigt werden, dass z. B. CYP3A4, das sehr viele Arzneistoffe metabolisiert, bei Frauen in etwa doppelt so großer Menge in der Leber vorhanden ist.

Die klinischen Konsequenzen sind bisher unklar, da es aber aus einer Reihe klinischer Studien Hinweise auf ein geschlechtsabhängiges Ansprechen auf eine Pharmakotherapie gibt, werden diese Fragestellungen zukünftig eine wichtige Rolle spielen.

1.6 Ausscheidung

Die Ausscheidung (Exkretion) eines Pharmakons bzw. seiner Metaboliten führt – wie die Biotransformation – zur Abnahme der Wirkstoffkonzentration im Körper. Sie hängt zum einen von den physikalisch-chemischen Eigenschaften (z. B. Molekularmasse, pK_a -Wert) der auszuscheidenden Substanz, zum anderen vom Vorhandensein spezifischer Transportproteine (s.o.) ab und erfolgt im Wesentlichen:

- intestinal (mit den Fäzes),
- hepatisch/biliär (ebenfalls mit den Fäzes) und/oder
- renal (mit dem Urin).

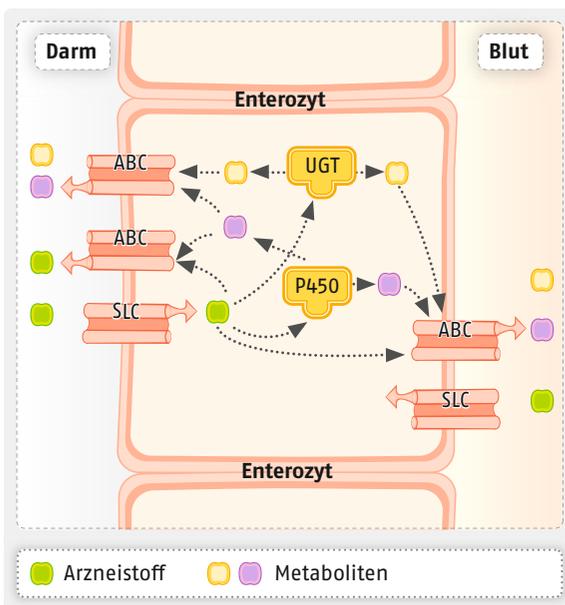
Der Ausscheidung von Pharmaka über die Lunge (pulmonal) oder durch die Haut kommt eine deutlich geringere Bedeutung zu. Die Ausscheidung in die Muttermilch ist vor allem von toxikologischem Interesse, da in die Muttermilch ausgeschiedene Arzneistoffe beim

Säugling Nebenwirkungen bzw. Vergiftungserscheinungen auslösen können.

1.6.1 Ausscheidung über den Gastrointestinaltrakt

Arzneistoffe können entweder passiv durch Diffusion oder durch Transportproteine vom **SLC-Typ** aus dem Darm oder Blut in die Enterozyten des Gastrointestinaltrakts aufgenommen werden (● Abb. 1.22). Dort können sie durch CYP3A4 und/oder Phase-II-Enzyme metabolisiert werden, sofern sie Substrate dieser metabolisierenden Enzyme sind. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass ein in die Enterozyten aufgenommenener Wirkstoff oder sein Metabolit durch **ABC-Transporter** (z. B. P-gp, MRP2 oder BCRP) in das Darmlumen transportiert und mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

Der Organismus verfügt also bereits im Intestinaltrakt durch die Kombination von Biotransformationsreaktionen und Transportvorgängen über ein komplexes Eliminationssystem, das dafür sorgt, dass bei einer Reihe von Arzneistoffen nur ein Teil einer applizierten Dosis in die Pfortader übertritt und damit systemisch verfügbar ist (s. First-Pass-Effekt, ● Abb. 1.20).



● **Abb. 1.22** Enterozytäre Aufnahme und Elimination von Arzneistoffen. Substanzen werden passiv oder durch Transportproteine vom SLC-Typ (z. B. OATP) in die Enterozyten aufgenommen. Sie werden dann unverändert in das Blut transportiert (z. B. via MRP2) oder durch CYP- und/oder Phase-II-Enzyme (z. B. UGT) verstoffwechselt oder durch ABC-Transporter (P-gp, BCRP, MRP) zurück in das Darmlumen gepumpt. Die gebildeten Metaboliten werden ebenfalls entweder in das Blut transportiert oder durch ABC-Transporter in das Darmlumen ausgeschieden. Zu den Abkürzungen der Transporter siehe ● Abb. 1.5 in ► Kap. 1.1.4

1.6.2 Hepatische/biliäre Ausscheidung

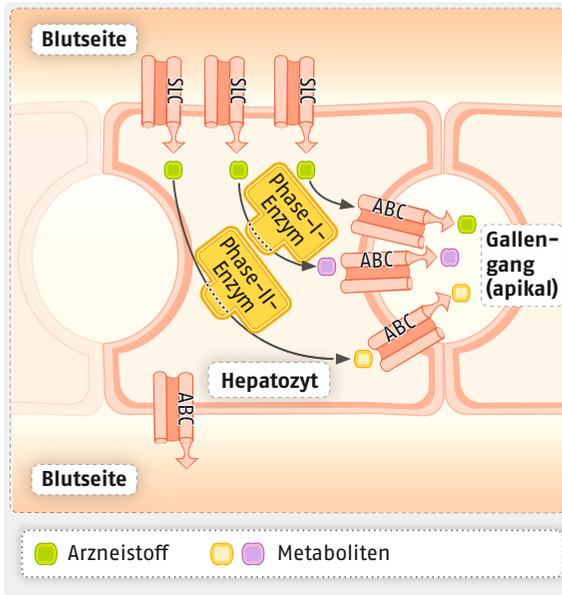
Nach intestinaler Resorption werden die Arzneistoffe über die Pfortader zur Leber transportiert und dort mehr oder weniger stark verstoffwechselt. Vor dem Metabolismus ist eine Extraktion aus dem Blutstrom durch einen Transfer in die Hepatozyten notwendig. Dieser hängt primär von den biophysikalischen Eigenschaften des Arzneistoffs ab. Außerdem spielen blutseitig (basolateral) vorkommende hepatische Aufnahmetransporter (● Abb. 1.23), die wiederum zur **SLC-Familie** gehören, eine wesentliche Rolle. Mittels einer Vielzahl dort exprimierter Transportproteine kann ein breites Substanzspektrum in die Leber aufgenommen werden. Zu diesen Transportern gehören u. a. organische Anionentransporter (OATP) und Kationentransporter (OCT).

Am besten untersucht ist die Aufnahme von Arzneistoffen durch den organischen Anionentransporter **OATP1B1**. Genetische Varianten oder gleichzeitig gegebene Hemmstoffe dieses Proteins (z. B. Clarithromycin, Gemfibrozil) können die hepatische Aufnahme von Substraten in die Hepatozyten deutlich reduzieren und damit deren Metabolisierung hemmen. Im Fall der **Statine** (z. B. Simvastatin), die alle OATP1B1-Substrate sind, ist es besonders ungünstig, da die Hepatozyten den Wirkort darstellen. Wird OATP1B1 gehemmt, erreichen Statine in höheren Konzentrationen die systemische Zirkulation und führen dort – bei verringerter Wirksamkeit – vermehrt zu Nebenwirkungen (z. B. Myopathie, Rhabdomyolyse).

Eine Mutation im **ABCC2-Gen** (MRP2) liegt beim sehr seltenen **Dubin-Johnson-Syndrom** vor. Bei diesem kommt es zu einer Anreicherung von konjugiertem Bilirubin, da das MRP2-Protein, das normalerweise die Ausscheidung in den Gallengang bewerkstelligt, nicht funktionsfähig ist. Um dieses trotzdem aus dem Hepatozyten zu eliminieren, wird ein blutseitig (basolateral) gelegenes Transportprotein (MRP3) hochreguliert, das die Bilirubinkonjugate ins Blut transportiert. Die Folge ist eine Hyperbilirubinämie mit konjugiertem Bilirubin.

In den Hepatozyten werden dann viele Arzneistoffe durch die oben beschriebenen Phase-I- und -II-Biotransformationssysteme metabolisiert. Die dabei gebildeten hydrophilen Metaboliten werden durch kanalikulär vorkommende Effluxtransporter, die der ABC-Familie angehören, in die Galle transportiert (● Abb. 1.23). Hierbei sind P-gp (ABCB1) und MRP2 (ABCC2) besonders wichtig. Eine eingeschränkte Funktion dieser Proteine durch gleichzeitig gegebene Arzneistoffe oder durch genetische Varianten führt dazu, dass die in der Leber gebildeten Metaboliten nicht in die Galle ausgeschieden werden können, somit in den Hepatozyten akkumulieren und dadurch zu einer Leberschädigung führen können.

Hepatisch, d. h. mit der Galle (biliär), werden vor allem solche Stoffe ausgeschieden, die eine Molekular-



• **Abb. 1.23** Hepatozytäre Aufnahme und biliäre Elimination von Arzneistoffen. Die Aufnahme aus dem Blut erfolgt durch SLC-Transporter (OATP, OCT), der Auswärtstransport von Arzneistoff und/oder Metaboliten in die Galle durch ABC-Transporter (P-gp, BSEP, BCRP, MATE1 und MRP2). Der Transport aus den Hepatozyten zurück ins Blut wird durch andere ABC-Transporter (MRP3, MRP4, MRP6) vermittelt. Zu den Abkürzungen der Transporter siehe •Abb. 1.5 in ▶Kap. 1.1.4

masse über 500 Da besitzen bzw. diese durch Metabolisierung erlangen. Stoffe mit einer Molekularmasse unter 300 Da erscheinen dagegen bevorzugt im Harn.

Auf die Möglichkeit der Rückresorption biliär sezernierter lipophiler Pharmaka bzw. deren hydrolysierten Konjugate wurde bereits hingewiesen (enterohepatischer Kreislauf, ▶Kap. 1.3.1).

1.6.3 Renale Ausscheidung

Die wichtigsten Ausscheidungsorgane sind die Nieren. Die Prozesse, die die Schnelligkeit und das Ausmaß der renalen Ausscheidung bestimmen, sind die:

- glomeruläre Filtration,
- tubuläre Sekretion und die
- tubuläre Rückresorption.

Glomeruläre Filtration. Für die glomeruläre Filtration sind die Löslichkeitseigenschaften der Pharmaka ohne Einfluss, lipidlösliche Substanzen werden ebenso gut filtriert wie wasserlösliche. Da aber Proteine das glomeruläre Filter nicht passieren können, werden an Plasmaproteine gebundene Wirkstoffe nicht filtriert. Bei Hypoproteinämie kann somit ebenso wie bei der Verdrängung aus der Proteinbindung durch ein Zweitpharmakon die Wirkungsdauer plasmaproteingebundener Pharmaka bei zunächst verstärkter Wirkung verkürzt sein.

Tubuläre Sekretion. Der tubulären Sekretion von Pharmaka liegt im Gegensatz zur glomerulären Filtration ein aktiver Prozess zugrunde. Um in das Lumen des Tubulus sezerniert zu werden, muss eine Substanz zunächst aus dem Blutstrom über einen basolateralen Transporter aufgenommen werden, um dann auf der apikalen Seite, wiederum durch ein Transportprotein, in den Urin sezerniert zu werden (•Abb. 1.5).

Organische Kationen werden durch SLC-Transporter der OCT-Familie aus dem Blut aufgenommen und über SLC-Transporter wie OCTN2 (carnitine/organic cation transporter) oder durch P-gp in den Urin ausgeschieden.

Organische Anionen gelangen mittels Anionentransportern wie OAT1 und OAT3 aus dem Blut in die Tubulusepithelien und von dort durch ABC-Transporter wie MRP2 und MRP4 in den Urin, wobei an dem letztgenannten Schritt auch SLC-Proteine mitwirken.

Durch diese im proximalen Tubulus lokalisierten Transportsysteme werden zahlreiche Substanzen entgegen dem Konzentrationsgefälle in den Urin abgegeben. Die einzelnen Substanzen können sich dabei gegenseitig in ihrem Transport kompetitiv hemmen.

Tubuläre Rückresorption. Die tubuläre Rückresorption kommt durch den Konzentrationsanstieg im Harn infolge der Rückresorption von Wasser in den Nierentubuli zustande. Für die meisten Arzneistoffe ist die Rückresorption ein passiver Diffusionsprozess, der von den Löslichkeitseigenschaften des Pharmakons, seinem pK_a -Wert und vom pH-Wert des Urins abhängt. Lipidlösliche Substanzen, die enteral gut resorbiert werden, durchdringen auch leicht das Tubulusepithel und werden stark rückresorbiert. Hydrophile, enteral kaum resorbierbare Stoffe diffundieren dagegen schlecht transtubulär.

Schwache Basen (pK_a 6–12) werden bei Erniedrigung, schwache Säuren (pK_a 3–7,5) bei Erhöhung des Urin-pH-Werts stärker ausgeschieden (Überführung in die wasserlösliche Salzform).

Bei Intoxikationen mit basischen Stoffen (z. B. Alkaloiden) kann daher durch Azidifizierung, bei Intoxikationen mit sauren Substanzen durch Alkalisierung des Urins die Eliminierung des Giftes beschleunigt werden. Bei starker tubulärer Rückresorption kann diese ferner durch eine Steigerung des Harnflusses vermindert werden (**forcierte Diurese**).

Arzneistoffe, die primär unverändert renal ausgeschieden werden, erreichen bei Niereninsuffizienz höhere Plasmaspiegel, da deren Elimination abnimmt (▣Tab. 1.7). In der Regel ist dann eine Dosisreduktion bzw. eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich (▶Kap. 1.10.3), bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sind primär unverändert renal ausgeschiedene Arzneistoffe meist kontraindiziert.

■ **Tab. 1.7** Primär unverändert renal eliminierte Pharmaka¹ (Beispiele)

Stoffgruppe	Arzneistoff
ACE-Hemmer	Enalapril, Lisinopril, Quinapril
Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine, Glykopeptide, Aminoglykoside
Antidiabetika	Metformin, Sitagliptin
Antiepileptika	Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin, Vigabatrin
Antikoagulanzen	Dabigatran
Antimykotika	Fluconazol
Betablocker	Atenolol, Sotalol
Digitalisglykoside	Digoxin, β -Acetyldigoxin, Metildigoxin
Psychopharmaka	Lithium
Virostatika	Aciclovir, Ganciclovir, Lamivudin, Tenofovir
Zytostatika	Methotrexat, Platinkomplexe

¹ Elimination der unveränderten Muttersubstanz oder aktiver Metaboliten > 60%

1.6.4 Pulmonale Ausscheidung

Die Exhalation von Gasen – insbesondere nach einer Narkose – und flüchtigen Substanzen erfolgt proportional zum Konzentrations- bzw. Druckgradienten zwischen Blut und Atemluft. Es handelt sich hierbei um einen reinen Diffusionsprozess. Gegenüber der pulmonalen Aufnahme von Stoffen ist nur die Richtung des Konzentrationsgradienten entgegengesetzt. Mit abnehmender Löslichkeit im Blut nimmt die pulmonale Ausscheidung zu (► Kap. 18.3).

Ein Diagnoseverfahren, das sich die pulmonale Ausscheidung zunutze macht, ist der **Atemalkoholtest**. Alkohol (Ethanol, ► Kap. 91.2.1) wird zu max. 5% unverändert pulmonal eliminiert. Da die Atemalkoholkonzentration mit der Blutalkoholkonzentration recht gut korreliert, ist es möglich, die Blutalkoholspiegel mit einem Atemalkoholtestgerät schnell und einigermaßen zuverlässig abzuschätzen, wie dies bei Verkehrskontrollen üblich ist.

1.7 Pharmakokinetische Parameter

Die nachfolgend beschriebenen pharmakokinetischen Parameter werden aus Konzentrations-Zeit-Verläufen von Arzneistoffen und ggf. deren Metaboliten in der Kreislauf Flüssigkeit (Blut, Plasma, Serum) und dem

Harn gewonnen. Beide Flüssigkeiten sind gut zugänglich, und die Konzentration im Blut, dem Transportorgan, spiegelt die kinetischen Vorgänge im Organismus wider. Zur Gewinnung der Konzentrations-Zeit-Kurven als Resultanten der verschiedenen pharmakokinetischen Teilprozesse sind wiederholte Bestimmungen der Arzneistoffkonzentration notwendig.

Die verschiedenen Parameter werden, vorrangig nach ihrer Bedeutung für die verschiedenen pharmakokinetischen Teilprozesse (Resorption, Verteilung, Elimination) geordnet, beschrieben.

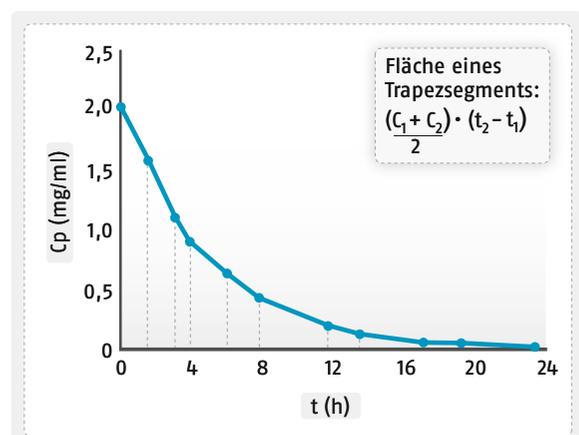
1.7.1 AUC, Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz

AUC. AUC (area under the curve, [$\mu\text{g}/\text{ml} \cdot \text{h}$]) bedeutet Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (syn. Plasmaspiegelkurve). Sie ist ein Maß für die insgesamt resorbierte Substanzmenge und kann relativ einfach nach der Trapezregel berechnet werden (◉ Abb. 1.24), indem aus jeweils zwei Messzeitpunkten und den beiden dazugehörigen Konzentrationen die Fläche des entsprechenden Trapezes bestimmt wird.

Die Summe aller Trapezflächen ergibt die Gesamttrapezfläche AUC_{trap} , die der Fläche unter der Kurve bis zum letzten Messpunkt, $AUC_{0-t(\text{last})}$, entspricht. Zur Bestimmung von $AUC_{0-\infty}$ kann der nicht durch Messpunkte belegte Flächenanteil $AUC_{t(\text{last})-\infty}$ durch Extrapolation errechnet werden.

Bioverfügbarkeit. Unter der Bioverfügbarkeit (F) eines Arzneimittels versteht man das Ausmaß, mit dem ein therapeutisch wirksamer Bestandteil (im Allgemeinen der unveränderte Arzneistoff, ggf. bei Prodrugs auch der wirksame Metabolit) aus der Arzneiform in die systemische Zirkulation (Blut) gelangt. Bei intravenöser Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit dementsprechend 100%.

Von Dost, dem Begründer der Pharmakokinetik, wurde gezeigt, dass die Fläche unter der Konzentration



◉ **Abb. 1.24** Ermittlungen der Fläche unter der Kurve mit der Trapezregel. Nach Derendorf

ons-Zeit-Kurve (AUC) der aufgenommenen Substanzmenge entspricht. Das bedeutet, dass bei gleicher Dosis und vollständiger Resorption in das Blut die Flächen unter den Kurven bei i. v. Injektion und z. B. oraler Applikation gleich sind (Prinzip der korrespondierenden Flächen).

Um die Bioverfügbarkeit einer Substanz nach beliebiger Applikation zu bestimmen, wird der Wirkstoff zunächst i. v. injiziert, um eine 100%ige Bioverfügbarkeit zu gewährleisten. In einem zweiten Versuch wird die gleiche Dosis beispielsweise oral appliziert. Danach werden die Flächen unter beiden Konzentrations-Zeit-Kurven (AUC) berechnet.

Das Ausmaß der Bioverfügbarkeit erhält man dann nach folgender Gleichung:

$$F = \frac{AUC_x}{AUC_{i.v.}} \cdot 100 [\%]$$

AUC_x Fläche unter der Kurve bei beliebiger Applikation

$AUC_{i.v.}$ Fläche unter der Kurve bei intravenöser Applikation

Der auf diese Weise ermittelte Wert wird als **absolute Bioverfügbarkeit** bezeichnet.

Steht keine Arzneiform zur intravenösen Applikation zur Verfügung, kann die **relative Bioverfügbarkeit** F_{rel} eines Präparats dadurch bestimmt werden, dass man die Fläche unter der Plasmaspiegel-Zeit-Kurve des zu untersuchenden Präparats auf die eines Standardpräparats bezieht:

$$F_{rel} = \frac{AUC_x}{AUC_{Standard}} \cdot 100 [\%]$$

Wichtige Faktoren, die die Bioverfügbarkeit bestimmen, sind neben den Eigenschaften der Arzneiform des betreffenden Präparats die Resorptionseigenschaften des freigesetzten Arzneistoffs sowie nach oraler Applikation das Ausmaß seiner präsystemischen Elimination (First-Pass-Effekt, ▶ Kap. 1.5.5).

Die Bioverfügbarkeit und damit auch die Wirksamkeit eines Arzneistoffs können bei gleicher Dosierung in Abhängigkeit von der galenischen Zubereitung z. T. erheblich schwanken. Als Beispiele für Arzneistoffe, bei denen relevante Unterschiede in der Bioverfügbarkeit bei verschiedenen Handelspräparaten nachgewiesen wurden, seien Acetylsalicylsäure, Allopurinol, Digoxin, Glibenclamid, Ibuprofen und Tetracyclin genannt.

In der Regel wird eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs, z. B. nach oraler Applikation, angestrebt, weil dadurch niedrigere Dosierungen genügen und auch die AUC-Werte normalerweise weniger inter- und intraindividuell schwanken. Eine Arzneistoffgruppe, bei der eine hohe Bioverfügbarkeit dagegen unerwünscht ist, stellen beispielsweise die **Statine** dar. Das Zielenzym der Statine, die HMG-CoA-Re-

duktase, befindet sich, wie bereits in ▶ Kap. 1.6.2 erwähnt, in den Hepatozyten, also vor der systemischen Zirkulation, sodass das Ausmaß der Bioverfügbarkeit keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit zulässt. Allerdings ist die wichtigste Nebenwirkung der Statine eine Störung der quergestreiften Muskulatur (Myopathie, Rhabdomyolyse), die sie über den Blutweg erreichen. Bei Statinen ist daher bei höherer Bioverfügbarkeit mit verminderter Wirksamkeit und vermehrten Nebenwirkungen zu rechnen.

Bioäquivalenz. Zwei Arzneimittel mit identischen Wirkstoffen gelten als bioäquivalent, d. h. wirkungsgleich, wenn sie sich bezüglich ihrer **Bioverfügbarkeit** (AUC) und der **Geschwindigkeit der Resorption** nicht bzw. nur wenig ($\leq 20\%$) unterscheiden. Relevante Parameter für die Geschwindigkeit der Resorption sind die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Zeit zwischen Applikation und Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}). Bei Gabe identischer Dosen ist t_{max} umso kleiner und C_{max} umso größer, je höher die Resorptionsgeschwindigkeit ist.

Untersuchungen zur Bioäquivalenz spielen bei der Zulassung von Generika (Nachahmerpräparaten) eine entscheidende Rolle, da ein Generikum nur dann zugelassen wird, wenn dieses die Bioäquivalenzkriterien erfüllt.

1.7.2 Verteilungsvolumen

Unter dem Verteilungsvolumen (V , [l]) versteht man eine **fiktive Größe**, die die Arzneistoffmenge (X) im Körper und die Plasmakonzentration (C) in Relation setzt:

$$V = \frac{X}{C} [l]$$

Multipliziert man die Plasmakonzentration mit dem Verteilungsvolumen, so erhält man – als reale Größe – die Substanzmenge im Organismus.

Ist das Verteilungsvolumen eines Arzneistoffs sehr groß, bedeutet es, dass sich ein großer Teil der Substanz nicht im Plasma, sondern in peripheren Geweben befindet, ist es dagegen sehr klein, hält sich der überwiegende Teil des Arzneistoffs im Plasma auf (z. B. bei hoher Plasmaproteinbindung).

Das Verteilungsvolumen kann identisch sein mit dem Plasmavolumen (ca. 3l), der extrazellulären Flüssigkeit (0,25l/kg KG) oder dem Gesamtkörperwasser (ca. 0,6l/kg KG). Es kann aber auch das Gesamtvolumen des Körpers weit übersteigen. Dies ist dann ein Hinweis darauf, dass die betreffende (meist lipophile) Substanz in bestimmten Geweben, z. B. durch Bindung an Gewebeproteine, angereichert wird. Als sog. **tiefe Kompartimente** werden Gewebe bezeichnet, aus denen

■ **Tab. 1.8** Verteilungsvolumina (Beispiele)

Verteilungsvolumen ¹	Arzneistoffe
< 0,5 l/kg KG	Aminoglykoside, Cephalosporine, NSAID, Penicilline
1–10 l/kg KG	Diazepam, Digoxin, Methadon, Morphin, Risperidon
10–100 l/kg KG	Azithromycin, Flunitrazepam, Itraconazol, SSRI, tricyclische Antidepressiva

¹ bezogen auf das Körpergewicht (KG)

der Arzneistoff über lange Zeit nur langsam wieder ins Plasma abgegeben wird, woraus gegebenenfalls eine Depotfunktion mit verlängerter Wirkung resultiert.

Das Ausmaß der Verteilung eines Arzneistoffs, und damit die Größe des Verteilungsvolumens ergibt sich aus dem Zusammenspiel von Hydrophilie bzw. Lipophilie einerseits und der Bindung an Plasma- oder Gewebepoteine andererseits. Vereinfacht zusammengefasst ist das Verteilungsvolumen umso kleiner je hydrophiler die Substanz und je größer die Plasma-proteinbindung ist und umso größer je lipophiler die Substanz und je größer die Bindung an Gewebepoteine ist. Beispiele für Verteilungsvolumina von Arzneistoffen sind in ■ Tab. 1.8 aufgeführt. In der Praxis ist das Verteilungsvolumen für die Berechnung der Anfangsdosis (z. B. bei einer Infusion, ► Kap. 1.8.3) wichtig.

1.7.3 Clearance

Die Clearance (CL, [ml/min bzw. l/h]) bezeichnet das virtuelle Blutvolumen (Plasmavolumen), das pro Zeiteinheit von der betreffenden Substanz befreit (geklärt) wird.

Die **Gesamtkörperclearance** (CL) wird bestimmt, indem man die Dosis (D) bzw. deren bioverfügbaren Anteil (s. o.) durch die Fläche unter der Kurve (AUC) dividiert:

$$CL = \frac{D}{AUC}$$

Sofern ein Stoff ausschließlich durch ein Organ eliminiert wird, ist die Gesamtkörperclearance gleich der Organclearance. In den meisten Fällen setzt sich jedoch die Gesamtkörperclearance aus mehreren Teilclearances zusammen, von denen die wichtigsten die hepatische (CL_H) und die renale (CL_R) Clearance sind.

$$CL = CL_R + CL_H + CL_x$$

Die **Organclearance** erhält man aus dem Produkt der Organdurchblutung Q und dem Extraktionsquotienten E:

$$CL_{Organ} = Q \cdot E$$

mit

$$E = \frac{C_{arteriell} - C_{venös}}{C_{arteriell}}$$

Für die **hepatische Clearance** ergibt sich:

$$CL_H = Q_H \cdot E_H$$

Q_H Leberdurchblutung

E_H Extraktionsquotient der Leber

Bezüglich der hepatischen Clearance lassen sich zwei Hauptgruppen von Arzneistoffen unterscheiden:

- high clearance drugs und
- low clearance drugs.

Bei der ersten Gruppe, den sog. **high clearance drugs**, hängt die Elimination vorwiegend von der Leberdurchblutung ab und ist somit perfusionslimitiert. Der Extraktionsquotient liegt hier über 0,8, d. h. nahezu der gesamte Wirkstoff wird bei einer Leberpassage aus dem Blut extrahiert.

Bei der zweiten Gruppe, den sog. **low clearance drugs**, mit einem Extraktionsquotienten < 0,2 ist vor allem die Enzymkapazität der Leber der geschwindigkeitsbestimmende Schritt (kapazitätslimitierte Clearance).

Beispiele für perfusionslimitiert eliminierte Substanzen sind Propranolol und Lidocain, Beispiele für kapazitätslimitiert eliminierte Arzneistoffe Diazepam und Phenprocoumon.

Die **renale Clearance** ist, der allgemeinen Clearance-Definition entsprechend, das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit durch die Niere von dem betreffenden Stoff völlig befreit wird. Man kann sie nach der folgenden Formel berechnen:

$$CL_R = \frac{Ae(\infty)}{AUC} = \frac{Ae(\infty) \cdot CL}{Dosis}$$

Ae(∞) Amount excreted; Menge des im Urin unverändert bis zum Zeitpunkt unendlich ausgeschiedenen Arzneistoffs

Die Clearance, insbesondere die Gesamtkörperclearance, ist deshalb für die praktische Therapie von hoher Relevanz, weil sie neben der Dosierung die entscheidende Determinante für die Höhe des mittleren (average) Plasmaspiegels im Steady-state (C_{ssav}) bei Dauermedikation ist (► Kap. 1.8.2). Eine Erniedrigung der CL führt unmittelbar zu einer Erhöhung von C_{ssav} und damit bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite (► Kap. 1.8.4) zu einer Erhöhung des Intoxikationsrisikos. Außerdem bestimmt die Clearance die

Halbwertszeit (s. u.): Bei einer Erhöhung der Clearance z. B. im Rahmen einer Enzyminduktion (► Kap. 1.5.3) sinkt die Halbwertszeit, während bei reduzierter Clearance, z. B. bei einer Enzyminhibition infolge einer Arzneimittelwechselwirkung, mit einer Verlängerung der Halbwertszeit zu rechnen ist.

1.7.4 Eliminationshalbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), auch als **terminale Eliminationshalbwertszeit**, **Plasmahalbwertszeit** oder vereinfacht als **Halbwertszeit** bezeichnet, ist die Zeit, in der die Plasmakonzentration auf die Hälfte des ursprünglichen Wertes abfällt. Man kann sie entweder aus Plasmaspiegel-Zeit-Kurven (in semilogarithmischer Darstellung) ablesen (◉ Abb. 1.25) oder nach der folgenden Gleichung berechnen:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{0,693}{k_{el}}$$

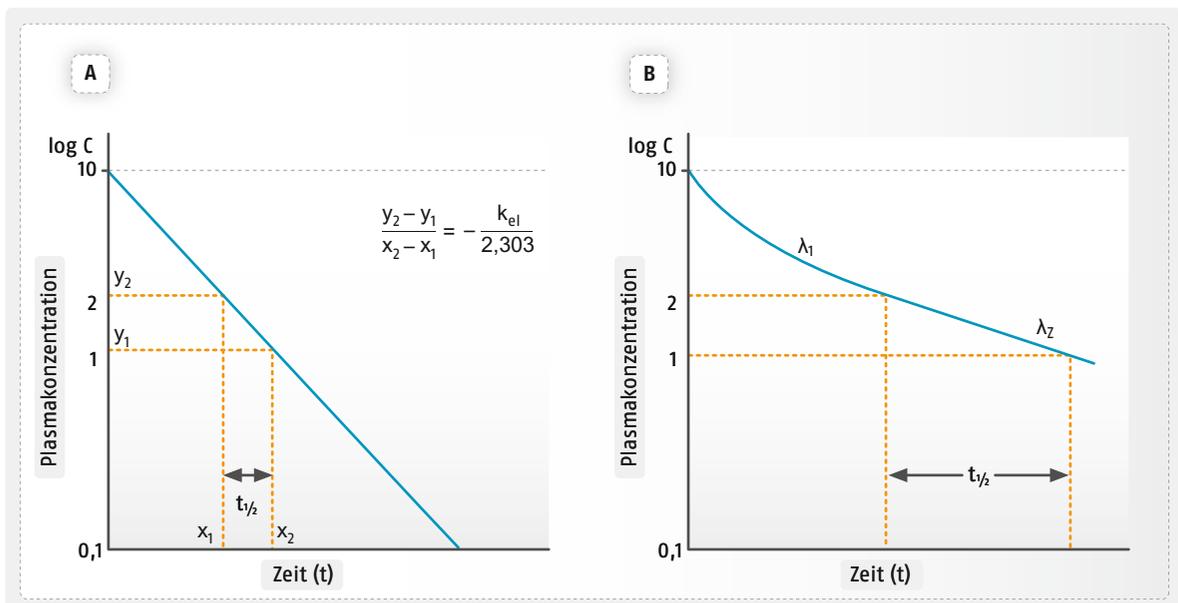
k_{el} Eliminationsgeschwindigkeitskonstante

Die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante k_{el} wird aus der Steigung der Geraden berechnet (◉ Abb. 1.25). Umgekehrt kann anhand obiger Gleichung, wenn die Halbwertszeit grafisch ermittelt wurde, auch die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante berechnet werden.

Die Angabe der Halbwertszeit eines Arzneistoffs ist nur dann möglich, wenn eine **Kinetik 1. Ordnung** vorliegt und damit der pro Zeiteinheit eliminierte Anteil der Substanz (z. B. 50 % nach 1 Halbwertszeit) konstant ist. Da bei der Anwendung von Arzneimitteln normalerweise verhältnismäßig niedrige Plasmakonzentrationen erreicht werden, erfolgt die Arzneistoffelimination in der Regel nach einer solchen Kinetik 1. Ordnung, und es liegt der Normalfall einer linearen Kinetik vor.

Mithilfe der Halbwertszeit lässt sich abschätzen, wann eine Substanz den Organismus wieder vollständig verlassen hat. Das ist in der Regel nach etwa 5 Halbwertszeiten (HWZ) der Fall. Zur Veranschaulichung: Wird unmittelbar nach i. v. Gabe eine Plasmakonzentration von 100 µg/ml gemessen (Verteilungsgleichgewicht vorausgesetzt), beträgt sie nach 1 HWZ 50 µg/ml, nach 2 HWZ 25 µg/ml, nach 3 HWZ 12,5 µg/ml, nach 4 HWZ 6,25 µg/ml und nach 5 HWZ nur noch etwa 3,13 µg/ml.

Umgekehrt kann bei einer Infusion oder bei Mehrfachapplikation eines Arzneistoffs anhand der Halbwertszeit vorhergesagt werden, wann ein Fließgleichgewicht (**Steady-state**, ► Kap. 1.8.3) erreicht wird. Auch dies ist nach etwa 5 Halbwertszeiten der Fall. Bei der wiederholten Applikation von Arzneistoffen, also bei jeder längeren Therapie liefert die Halbwertszeit die Grundlage für die Bestimmung von Dosis und Dosierungsintervall.



◉ **Abb. 1.25** A Grafische Ermittlung von $t_{1/2}$. Durch die Auswahl eines Konzentrationswerts auf der Geraden und des halben Konzentrationswerts auf dieser kann die für den Konzentrationsabfall nötige Zeit ($t_{1/2}$) auf der X-Achse abgelesen werden. Außerdem kann aus der Steigung der Geraden die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante k_{el} berechnet werden. B Zeigt der Abfall der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve einen biphasischen Verlauf, ist neben der Eliminationsphase λ_2 auch eine Verteilungsphase λ_1 zu erkennen. Die Halbwertszeit muss dann aus der Eliminationsphase abgelesen werden, da dann das Verteilungsgleichgewicht erreicht ist und die Abnahme der Kurve hauptsächlich durch die Elimination bestimmt wird.

Die Halbwertszeit eines Arzneistoffs wird durch sein Verteilungsvolumen und durch seine Clearance bestimmt. So führen ein niedriges Verteilungsvolumen und eine hohe Clearance zu einer kurzen Halbwertszeit einer Substanz, während ein Arzneistoff mit dem gleichen Verteilungsvolumen, aber mit geringerer Clearance eine längere Halbwertszeit besitzt. Den Zusammenhang zwischen Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit zeigt **Abb. 1.26**.

Die Halbwertszeit ist für einen Arzneistoff konstant (k_{el} , s. o.) und somit unabhängig von der Applikationsart. Wird die Halbwertszeit allerdings nach Applikation von **Depot- und Retardpräparaten** ermittelt, resultieren oft längere Halbwertszeiten als bei schnell freisetzenden Präparaten des gleichen Wirkstoffs. Der Grund dafür liegt in der verzögerten Resorption, die langsamer abläuft als die Elimination (weshalb die Resorption den Abfall der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bestimmt; **Flip-Flop-Kinetik**). Die anhand von Depot- und Retardpräparaten ermittelte Halbwertszeit gibt dann also **nicht** die Eliminationshalbwertszeit des Arzneistoffs an und sie ist auch nicht konstant, sondern abhängig von der Freisetzungskinetik der jeweiligen Arzneiformulierung. Wie die (Eliminations-)Halbwertszeit bei schnell freisetzenden Präparaten wird sie für die Ermittlung von Dosis und Dosierungsintervall von Depot- und Retardpräparaten herangezogen.

Nichtlineare Eliminationskinetik, Kinetik 0. Ordnung. Bei Applikation hoher Dosen kann es bei einigen Wirkstoffen vorkommen, dass deren Elimination aufgrund einer Sättigung der metabolisierenden Enzyme nicht mehr einer Kinetik 1. Ordnung entspricht (**► Kap. 1.10.1**).

Es liegt dann eine Kinetik 0. Ordnung vor, d. h., dass die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge

konstant ist und der pro Zeiteinheit ausgeschiedene Anteil der Substanz abhängig von der Substanzkonzentration. Die Halbwertszeit ist also nicht wie bei einer Kinetik 1. Ordnung konstant, sondern sie ist dosis- bzw. konzentrationsabhängig.

Das bekannteste Beispiel für eine solche nichtlineare Eliminationskinetik stellt die Ethanol-Elimination (**► Kap. 91.2.1**) dar, die mit konstanter Geschwindigkeit abläuft (Abnahme der Blutalkoholkonzentration ca. 0,1 ‰/h). Auch bei Phenytoin oder Salicylsäure beobachtet man bei Dosiserhöhung überproportional starke Anstiege der Steady-state-Konzentration infolge Substratsättigung der abbauenden Enzyme.

1.8 Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe

1.8.1 Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe nach Einmalgabe

Wird eine Substanz durch intravenöse Injektion direkt in die Blutbahn gebracht, fallen die Blutspiegelwerte durch Verteilungs- und Eliminationsprozesse, die gleichzeitig stattfinden, zunächst rasch ab. Ist das Verteilungsgleichgewicht (**► Kap. 1.4**) erreicht, liegen die Plasmakonzentrationen bei halblogarithmischer Darstellung (**► Abb. 1.25 B**) auf einer (weniger steil verlaufenden) Geraden, welche die Elimination charakterisiert.

Auch bei oraler Gabe laufen ebenso wie bei anderen Applikationsarten, bei denen eine Resorption erfolgt, Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsprozesse nebeneinander (parallel) ab (**► Abb. 1.28**). Der aufsteigende Ast der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve ist das Ergebnis von Resorption, Verteilung und Elimination. Der anfängliche Abfall der Kurve in halblogarithmi-

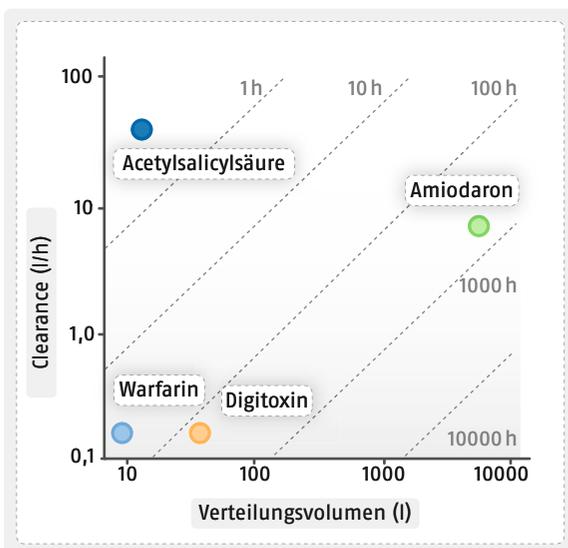


Abb. 1.26 Verteilungsvolumen und Clearance bestimmen die Halbwertszeit (gestrichelte Linien). Nach Rowland

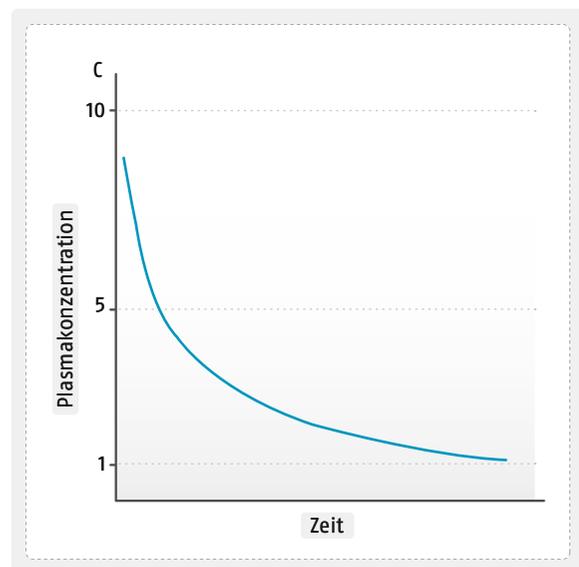
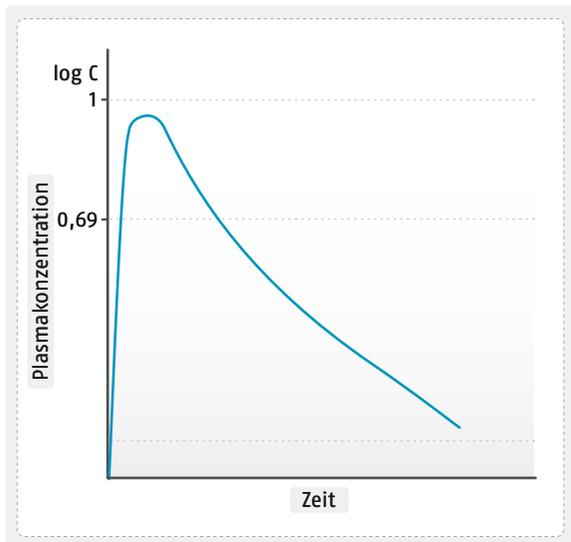


Abb. 1.27 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach i. v. Injektion (lineare Darstellung)

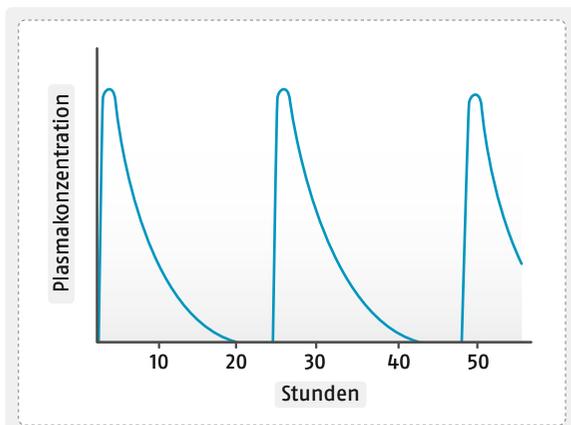


• **Abb. 1.28** Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach p. o. Gabe (halblogarithmische Darstellung)

schon Darstellung resultiert aus Verteilungs- und Eliminationsprozessen, die terminale Gerade wird im Wesentlichen durch die Elimination bestimmt.

1.8.2 Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufe bei Mehrfachapplikation

Meist ist für einen therapeutischen Erfolg die wiederholte Applikation eines Arzneimittels erforderlich. Bei einer solchen mehrfachen Arzneimittelgabe hängt es von der **Dosis**, dem **Dosierungsintervall** und der **Halbwertszeit** des Arzneistoffs ab, welche Plasmakonzentrationen erreicht werden. Ist die Halbwertszeit kurz im Verhältnis zum Dosierungsintervall, d. h. wird z. B. in Abständen von 5 Halbwertszeiten dosiert, wird die Substanz im Intervall praktisch vollständig eliminiert. Die mit einer nachfolgenden Dosis erreichte Plasmakonzentration ist dann nahezu gleich der durch die vorangegangene Dosis erreichten Konzentration (• Abb. 1.29).



• **Abb. 1.29** Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach mehrfacher oraler Gabe eines Pharmakons mit kurzer Halbwertszeit ($t_{1/2} = 3 \text{ h}$) und großem Dosierungsintervall ($\tau = 24 \text{ h}$)

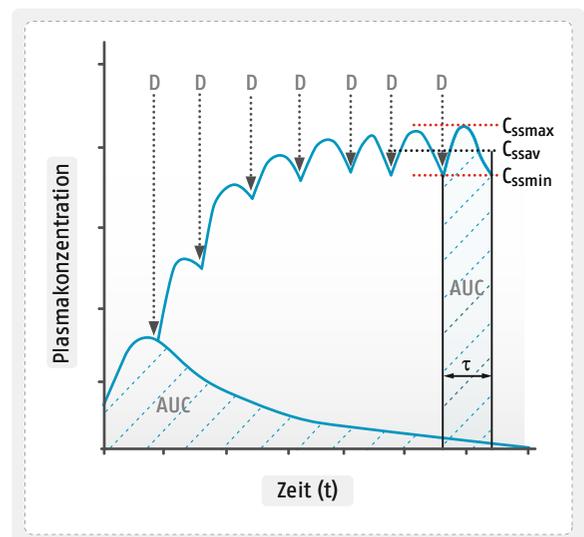
Ist das Dosierungsintervall aber deutlich kleiner als 5 Halbwertszeiten, ist am Ende jedes Dosierungsintervalls noch eine merkliche Substanzmenge im Körper vorhanden. Eine zweite Dosis führt dann zu einer höheren Plasmakonzentration als die vorangegangene Dosis. Bei nachfolgenden Dosen steigen die Plasmakonzentrationen weiter an, bis nach etwa 5 **Halbwertszeiten** ein **Pseudo-Steady-state** erreicht wird (• Abb. 1.30), bei dem die Plasmaspiegel dann zwischen nahezu konstanten Maximal- (C_{ssmax}) und Minimalwerten (C_{ssmin} ; Talspiegel) fluktuieren. Die Höhe der Plasmaspiegel ist von der Dosierung und dem Dosierungsintervall abhängig. Die **Fluktuation** (Unterschiede zwischen Maximal- und Minimalwerten) im Steady-state ist umso geringer je kleiner das Dosierungsintervall ist (bei einer Infusion ist der Plasmaspiegel im Steady-state beispielsweise konstant, s. u.).

Die durchschnittliche Konzentration C_{ssav} beträgt:

$$C_{ssav} = \frac{AUC}{\tau} = \frac{F \cdot D}{CL \cdot \tau}$$

AUC	area under the curve
τ	Dosierungsintervall
F	Bioverfügbarkeit
D	Dosis
CL	Clearance

Bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite kann es erforderlich sein, die Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen aufzuteilen, sodass die Maximalwerte den toxischen Konzentrationsbereich nicht über- und die



• **Abb. 1.30** Zunahme der Plasmakonzentration und Erreichen eines Pseudo-Steady-state nach mehrfacher oraler Gabe eines Pharmakons (Kumulation). Die AUC (area under the curve) im Dosierungsintervall τ entspricht der AUC nach Einmalgabe. C_{ssmax} maximale, C_{ssmin} minimale und C_{ssav} durchschnittliche Plasmaspiegel im Steady-state, D Dosierung. Nach Gugeler

Minimalwerte die minimal wirksame Plasmakonzentration nicht unterschreiten.

Die Zunahme der Wirkstoffkonzentration bei wiederholter Gabe wird als **Kumulation** bezeichnet. Das Ausmaß der Kumulation hängt vom sog. relativen Dosierungsintervall ε ab:

$$\varepsilon = \frac{\tau}{t_{1/2}}$$

τ Dosierungsintervall
 $t_{1/2}$ Halbwertszeit

Je kleiner ε ist, umso größer ist das Ausmaß der Kumulation bei Mehrfachapplikation, d. h. die Plasmaspiegel im Steady-state sind dann in der Regel um ein Vielfaches größer als nach Einmalgabe der gleichen Dosis.

1.8.3 Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf bei einer Infusion

Einen weitgehend konstanten Blutspiegel kann man durch eine Dauertropfinfusion erzielen, bei der eine konstante Arzneistoffmenge pro Zeiteinheit injiziert wird. Insbesondere bei schnell eliminierten Arzneistoffen (z. B. Nitroprussidnatrium) ist eine solche Applikationsform vorteilhaft. Eine Infusion hat den in **Abb. 1.31** angegebenen Kurvenverlauf zur Folge.

Mit Beginn der Infusion steigt zunächst der Blutspiegel stark an, um dann asymptotisch in die Steady-state-Konzentration überzugehen. Diese kann nach folgender Gleichung berechnet werden:

$$C_{ss} = \frac{\text{Infusionsgeschwindigkeit}}{CL}$$

Das Anfluten der Substanz im Plasma wird von Verteilungs- und Eliminationsprozessen überlagert. Im **Steady-state** ist ein Gleichgewicht zwischen der Arzneistoffmenge, die pro Zeiteinheit infundiert wird, und der Arzneistoffmenge, die pro Zeiteinheit aus dem Plasma eliminiert wird, erreicht. Die Zeit bis zum Erreichen der Steady-state-Konzentration beträgt wie bei diskontinuierlicher Applikation ca. 5 Halbwertszeiten. Wird für die Dauer einer Halbwertszeit infundiert, werden Plasmaspiegel erreicht, die der Hälfte der Steady-state-Konzentration entsprechen.

Bei Arzneistoffen mit langer Halbwertszeit kann der Zeitraum bis zum Erreichen wirksamer Steady-state-Konzentrationen abgekürzt werden, wenn zu Infusionsbeginn gleichzeitig eine sog. intravenöse Bolusinjektion als **Aufsättigungsdosis** (Loading dose, D_L) verabreicht wird. Für die Berechnung der Aufsättigungsdosis ist neben dem angestrebten Plasmaspiegel ausschließlich das Verteilungsvolumen ausschlaggebend ($D_L = C_{ss} \times V$). Unmittelbar nach Applikation der Initialdosis wird die Dauerinfusion gestartet. Für die **Erhaltungsdosis** (Maintenance dose, D_M) ist die Clea-

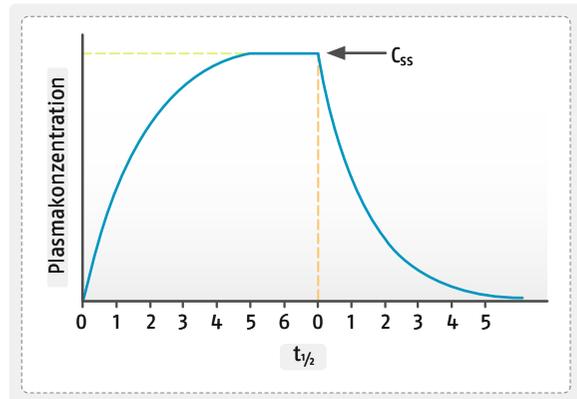


Abb. 1.31 Plasmakonzentrations-Zeit-Verlauf bei einer Infusion

rance von Bedeutung und zwar muss pro Zeiteinheit diejenige Dosis appliziert werden, die im gleichen Zeitraum durch Clearanceprozesse eliminiert wird:

$$D_M = CL \cdot C_{ss}$$

D_M Erhaltungsdosis
 CL Clearance
 C_{ss} Konzentration im Steady-state

1.8.4 Therapeutischer Konzentrationsbereich

Die Wirkung eines Arzneistoffs tritt erst dann ein, wenn eine bestimmte Konzentration im Blut und damit die für die Wirkungsschwelle erforderliche Konzentration am Wirkort erreicht ist (**Abb. 1.32**).

Man bezeichnet diesen Schwellenplasmaspiegel als die minimale therapeutische oder **minimale effektive Konzentration** (MEC). Die aus therapeutischer Sicht obere Grenze des Plasmaspiegels ist durch die maxi-

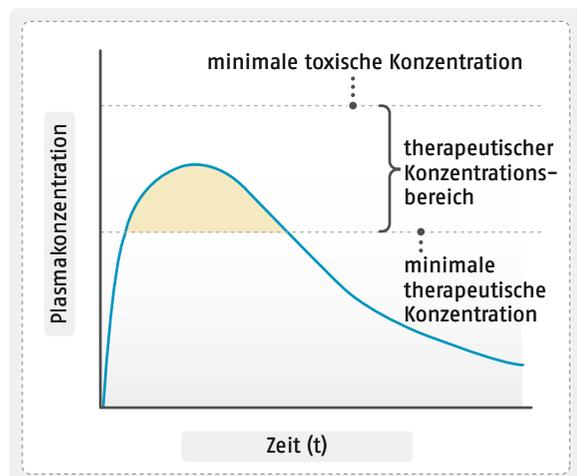
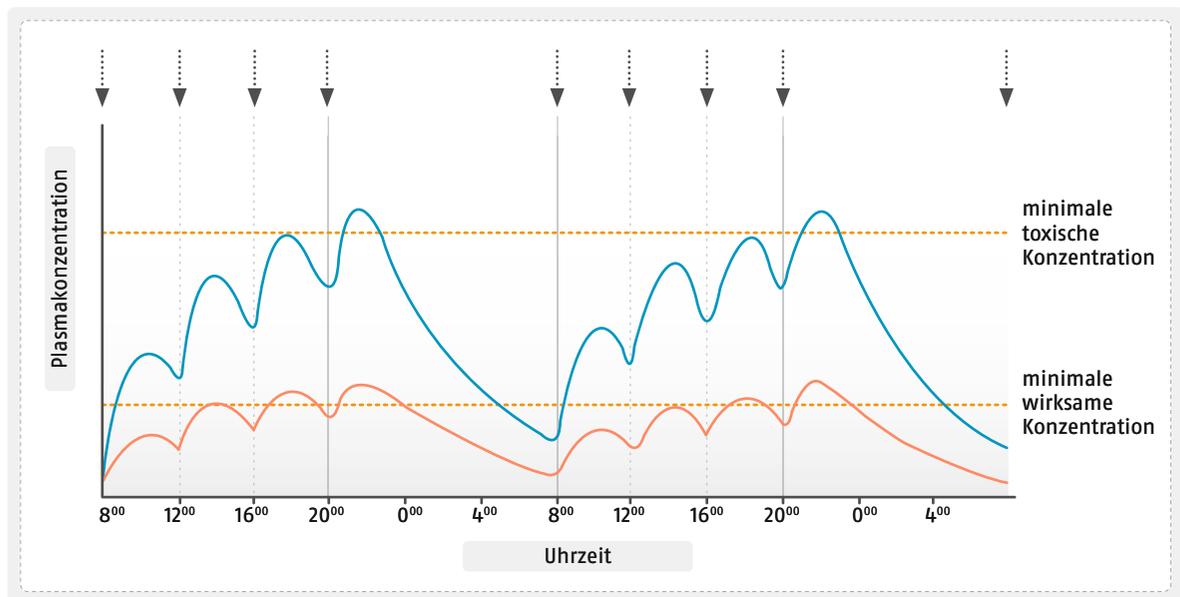


Abb. 1.32 Ermittlung des therapeutischen Konzentrationsbereichs durch Bestimmung der minimalen therapeutischen und der minimalen toxischen Wirkstoffkonzentration



• **Abb. 1.33** Plasmakonzentrationsverläufe nach 4-mal täglicher Gabe zweier verschiedener Dosen eines Pharmakons. Nach Rowland

male therapeutische Konzentration gegeben, die der minimalen toxischen Konzentration, d. h. der Konzentration, bei der erste toxische Symptome auftreten, entspricht. Der Bereich zwischen minimaler therapeutischer und minimaler toxischer Konzentration wird als **therapeutischer Konzentrationsbereich** (oft nicht ganz korrekt auch als **therapeutische Breite**, ► Kap. 2.4.1) bezeichnet.

Das Zeitintervall, in dem der Plasmaspiegel über einem vorgegebenen Wert, z. B. der minimalen therapeutischen Wirkstoffkonzentration, liegt, wird als **Platzeit** bezeichnet.

In • Abb. 1.33 sind Plasmakonzentrationsverläufe nach 4-mal täglicher Gabe zweier verschiedener Dosen eines Pharmakons mit gleichem Dosierungsintervall dargestellt: Während bei der hohen Dosierung die minimale toxische Konzentration am Abend überschritten wird, wird bei beiden Dosierungen die minimale therapeutische Konzentration am Morgen unterschritten. Das Beispiel macht die Schwierigkeiten einer optimalen Dosierung bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite über den gesamten Tagesverlauf deutlich.

1.8.5 Therapeutisches Drugmonitoring

Unter therapeutischem Drugmonitoring (TDM) versteht man die Bestimmung von Plasmaspiegeln mit dem Ziel, zu einem bestimmten Zeitpunkt Informationen über die individuelle Pharmakokinetik des betreffenden Patienten zu bekommen und dadurch, falls erforderlich, die Dosierung gezielt anpassen zu können.

Dabei ist der **therapeutische Referenzbereich** die Grundlage für die Bewertung von Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen. Dieser entspricht im Idealfall

dem therapeutischen Konzentrationsbereich des individuellen Patienten (s. o.).

Der **dosisbezogene Referenzbereich** gibt den Konzentrationsbereich an, der für einen Arzneistoff bei einer bestimmten Dosis im Blut zu erwarten ist. Abweichungen können beispielsweise durch mangelnde Patientencompliance, Interaktionen oder auch durch alters- oder krankheitsbedingt veränderte Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung begründet sein.

Ein therapeutisches Drugmonitoring wird in folgenden Fällen empfohlen bzw. durchgeführt:

- bei **Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite**, wenn eine enge Beziehung zwischen Wirkstoffkonzentration und Effekt, d. h. Wirkung oder unerwünschter Wirkung besteht. Beispiele für Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite sind z. B. Aminoglykosid-Antibiotika (z. B. Gentamicin), Vancomycin, Digoxin, Ciclosporin und Lithium,
- bei **großen inter- und intraindividuellen Plasmakonzentrationschwankungen**, z. B. durch genetische Polymorphismen metabolisierender Enzyme, Enzyminduktion, Enzymsättigung (nichtlineare Kinetik, ► Kap. 1.10.1) sowie aufgrund von pharmakokinetischen Interaktionen. Beispiele für Arzneistoffe mit großer pharmakokinetischer Variabilität finden sich vor allem in der Gruppe der Antidepressiva, Antipsychotika und Antiepileptika,
- wenn der Therapieerfolg aufgrund des Krankheitsverlaufs nur schwer zu beurteilen ist. Dies trifft beispielsweise für die Therapie der **Epilepsie** zu, da epileptische Anfälle in unregelmäßigen Abständen auftreten und von anfallsfreien Intervallen unter-

brochen sind, die keinen Rückschluss auf die Wirksamkeit der Therapie zulassen,

- zur Überwachung der **Adhärenz (Patientencompliance)**, wenn der erwünschte pharmakologische Effekt nicht leicht ermittelt werden kann oder auch zeitlich verzögert eintritt. Dies ist z. B. bei der Therapie mit **Psychopharmaka** der Fall, bei der schätzungsweise bis zu zwei Drittel der Patienten eine mangelnde Compliance aufweisen.

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Plasmakonzentration erfolgt meist unmittelbar vor Applikation der nächsten Dosis, d. h., dass die Talspiegel quantifiziert werden. Sollen Maximalspiegel erfasst werden, ist der Zeitpunkt der Blutentnahme u. a. von der Applikationsart abhängig. Bei intravenöser Gabe z. B. von Gentamicin erfolgt die Abnahme in der Regel 30 Minuten nach Infusionsende. Bei oraler Applikation richtet sich der optimale Entnahmezeitpunkt nach der Zeit (t_{max}), nach der der Arzneistoff maximale Plasmaspiegel (C_{max}) erreicht (► Kap. 1.7.1). Diese kann von Arzneistoff zu Arzneistoff stark variieren. Bilden die Arzneistoffe in relevantem Umfang wirksame Metaboliten, wie z. B. Amitriptylin oder Primidon, dann müssen auch diese quantitativ bestimmt werden.

In □ Tab. 1.9 sind therapeutische Plasmaspiegelbereiche ausgewählter Pharmaka zusammengestellt.

Bei der Bewertung der Plasmaspiegel sind neben Dosis und Zeitpunkt der letzten Applikation auch die Behandlungsdauer, Körpergewicht sowie Alter und Begleiterkrankungen des Patienten zu berücksichtigen.

In □ Tab. 1.10 sind darüber hinaus für einige Arzneistoffe die Faktoren zur Berechnung des dosisbezogenen Referenzbereichs aufgelistet. Die applizierte Dosis muss jeweils mit den angegebenen Quotienten C/D_{low} und C/D_{high} multipliziert werden, um den zu erwartenden Plasmaspiegelbereich zu erhalten.

Auch **Speichelproben** können prinzipiell für ein therapeutisches Drugmonitoring verwendet werden. Ein Vorteil ist, dass deren Gewinnung keinen invasiven Eingriff erfordert. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Speichelkonzentrationen des Arzneistoffs mit den Plasmakonzentrationen korrelieren. Dies ist in der Regel bei neutralen Arzneistoffen der Fall. Speichel enthält nahezu keine Eiweiße, sein Wirkstoffgehalt ist also bei neutralen Stoffen gleich der ungebundenen Substanz im Plasma. Abweichungen ergeben sich aber bei schwachen Säuren oder Basen, da der Speichel meist einen etwas niedrigeren pH-Wert als das Plasma aufweist. Nachteile stellen ferner die Variabilität von Speichelfluss und Speichel-pH-Wert sowie ggf. Störungen durch Speisereste dar, sodass die Messungen aus Speichel im Vergleich zu Plasma ungenauer sind. Speichelproben werden bislang nur für eine relativ kleine Anzahl von Arzneistoffen (z. B. für Carbamazepin, Methyphenidat) routinemäßig analysiert, therapeutische

□ **Tab. 1.9** Therapeutische Plasmaspiegelbereiche ausgewählter Pharmaka¹

Wirkstoff	Therapeutischer Bereich
Antibiotika	
Gentamicin	15–25 µg/ml (C_{ssmax}), < 1 µg/ml (C_{ssmin})
Tobramycin	15–25 µg/ml (C_{ssmax}), < 1 µg/ml (C_{ssmin})
Vancomycin	10–20 µg/ml
Antidepressiva	
Amitriptylin (+ Nortriptylin)	80–200 ng/ml
Citalopram	50–110 ng/ml
Maprotilin	75–130 ng/ml
Antiepileptika	
Carbamazepin	4–10 µg/ml
Phenytoin	10–20 µg/ml
Valproinsäure	50–100 µg/ml
Antipsychotika	
Clozapin	350–600 ng/ml
Haloperidol	1–10 ng/ml
Olanzapin	20–80 ng/ml
Quetiapin	100–500 ng/ml
Bronchospasmolytika	
Theophyllin	8–15 µg/ml
Kardiaka	
Digoxin	0,5–2,5 ng/ml
Digitoxin	10–25 ng/ml
Amiodaron	0,5–1,5 µg/ml
Immunsuppressiva	
Ciclosporin A	100–250 ng/ml
Sirolimus	4–20 ng/ml
Tacrolimus	5–15 ng/ml
Stimmungsstabilisierer	
Lithium	4–8 µg/ml

¹ nach <https://itp.med.uni-rostock.de> und Klein

▣ **Tab. 1.10** Dosisbezogener Referenzbereich ausgewählter Pharmaka. Nach AGNP-Konsensus-Leitlinien

Arzneistoff	CD_{low} (ng/ml/mg)	CD_{high} (ng/ml/mg)
Amitriptylin	0,93	1,75
Carbamazepin	9,4	11,93
Haloperidol	0,61	0,99
Lithium	17,63	69,44
Valproinsäure	71,23	154,32

und dosisbezogene Referenzbereiche sind in den meisten Fällen nicht etabliert.

Ein therapeutisches Drugmonitoring ist grundsätzlich nicht erforderlich, wenn die Pharmakodynamik eines Wirkstoffs gut bestimmt werden kann, wie z. B. die Senkung der Blutglucosekonzentration durch Insulin oder die Erhöhung des INR-Werts durch Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar®).

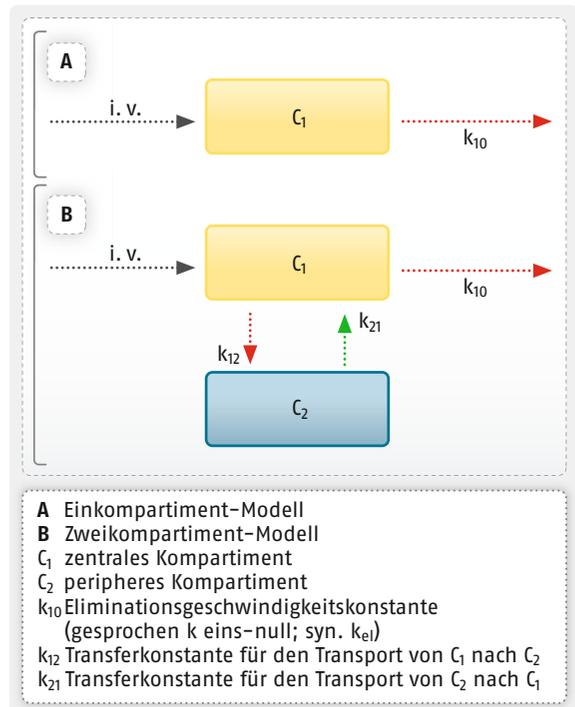
1.9 Pharmakokinetische Modelle

Unter einem pharmakokinetischen Modell versteht man eine mathematische Beziehung, die die Konzentrations-Zeit-Verläufe in dem zu untersuchenden System wiedergibt. Im strengen Sinn stellt daher jede mathematische Gleichung, die Wirkstoffkonzentrationen im Organismus beschreibt und stets eine Vereinfachung des komplexen Geschehens beinhaltet, ein kinetisches Modell dar. Üblicherweise versteht man jedoch unter pharmakokinetischen Modellen nur solche mathematischen Beziehungen, bei denen der Organismus in einzelne Verteilungsräume (**Kompartimente**) unterteilt wird. Innerhalb eines Verteilungsraums sind definitionsgemäß die jeweiligen proteinungebundenen Wirkstoffkonzentrationen identisch. Die ablaufenden Transportvorgänge können durch Blockdiagramme anschaulich dargestellt werden.

1.9.1 Ein- und Zweikompartiment-Modelle

Ein sog. **Einkompartiment-Modell** liegt vor, wenn sich ein Arzneistoff nach Applikation sofort gleichmäßig in dem ihm zugänglichen Verteilungsraum verteilt (● Abb. 1.34 A). Das Einkompartiment-Modell wird als offen bezeichnet, wenn Eliminationsvorgänge möglich sind.

Beim **Zwei- oder Mehrkompartiment-Modell** (● Abb. 1.34 B) erfolgt die Verteilung des Arzneistoffs in die für ihn zugänglichen Verteilungsräume mit unterschiedlicher Geschwindigkeit. Man unterscheidet dabei das **zentrale Kompartiment**, das sich kinetisch wie das



● **Abb. 1.34** Blockdiagramme zur Darstellung pharmakokinetischer Modelle nach i.v. Injektion

Transportorgan Blut verhält, und periphere Kompartimente. Geht der Substanz Austausch zwischen einem **peripheren Kompartiment** und dem zentralen Kompartiment sehr langsam vor sich, spricht man von einem **tiefen Kompartiment**.

Einkompartiment-Modell nach i.v. Injektion

Da durch intravenöse Injektion eine Substanz direkt in die Blutbahn eingebracht wird, ist die Pharmakokinetik nach einmaliger i.v. Gabe am einfachsten zu analysieren.

So lange die Konzentration der Substanz, die eliminiert wird, gering ist im Verhältnis zu der zur Sättigung des Eliminationsystems erforderlichen Konzentration, ist die pro Zeiteinheit eliminierte Menge proportional der Substanzkonzentration im Plasma und der von der Substanz pro Zeiteinheit eliminierte Anteil (nicht die Menge!) konstant (**Kinetik 1. Ordnung**). Da bei der Anwendung von Arzneimitteln normalerweise verhältnismäßig niedrige Konzentrationen erreicht werden, erfolgt die Arzneistoffelimination somit in der Regel nach einer Kinetik 1. Ordnung. Bei Vorliegen eines Einkompartiment-Modells erhält man in diesem Fall für die Abnahmegeschwindigkeit des Plasmaspiegels folgende Gleichung:

$$v_{el} = -\frac{dC}{dt} = k_{el} \cdot C$$

v_{el}	Eliminationsgeschwindigkeit
k_{el}	Eliminationsgeschwindigkeitskonstante
C	Plasmaspiegel zur Zeit t

Integration ergibt die Exponentialfunktion:

$$C = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

Bei logarithmischer Umformung erhält man eine Gerade der Gleichung:

$$\ln C = \ln C_0 - k_{el} \cdot t$$

Die Steigung der Geraden ist ein Maß für die Geschwindigkeit der Elimination: Je größer die Steigung, umso rascher erfolgt die Elimination (Abb. 1.25 A).

Einkompartiment-Modell nach p. o. Gabe (Bateman-Funktion)

Bei oraler Gabe laufen ebenso wie bei anderen Applikationsarten, bei denen eine Resorption erfolgt, Resorptions-, Verteilungs- und Eliminationsprozesse nebeneinander (parallel) ab.

Für die Geschwindigkeit der Konzentrationszunahme im Blut gilt unter der Annahme, dass keine Elimination erfolgt, die Gleichung:

$$v_i = -\frac{dC}{dt} = k_i (C_0 - C)$$

v_i Resorptionsgeschwindigkeit
 k_i Resorptionsgeschwindigkeitskonstante

Integration dieser Gleichung ergibt unter der Voraussetzung, dass zur Zeit $t = 0$ der Blutspiegel ebenfalls 0 ist:

$$C = C_0 (1 - e^{-k_i \cdot t})$$

In Wirklichkeit ist jedoch die anhand der Plasmaspiegelkurve bestimmbare Gesamtkinetik die Resultante aus sämtlichen kinetischen Prozessen.

Die sich hieraus ergebende Kurve wird durch die Gleichung:

$$c = \frac{C_0 \cdot k_i}{k_i - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_i \cdot t})$$

die sog. **Bateman-Funktion**, wiedergegeben.

Zweikompartiment-Modell nach i. v. Injektion

Die Verteilung eines Arzneistoffs in nur einem Kompartiment ist relativ selten. Meist verteilt sich der Wirkstoff auf zwei oder mehrere Kompartimente. Bei einer i. v. Injektion erkennt man eine Kinetik, die mit einem Zweikompartiment-Modell beschrieben werden kann, daran, dass – bei halblogarithmischer Darstellung – die Blutspiegelwerte zunächst rasch abfallen und erst nach einiger Zeit auf einer weniger steil verlaufenden Geraden liegen (Abb. 1.25 B).

Als Gleichung für die Plasmaspiegelkurve erhält man in diesem Fall:

$$C = C_1 \cdot e^{-\lambda_1 \cdot t} + C_2 \cdot e^{-\lambda_2 \cdot t}$$

C_1 und C_2 sind Ordinatenabschnitte (Abb. 1.25 B), $C_1 + C_2$ ergibt C_0 . λ_1 und λ_2 sind sog. Hybridkonstanten. Man versteht darunter Geschwindigkeitskonstanten, in die sowohl – daher die Bezeichnung Hybrid – Verteilungs- als auch Eliminationsvorgänge eingehen. λ_1 charakterisiert vorwiegend die Geschwindigkeit der Verteilung, λ_2 vorwiegend die Geschwindigkeit der Elimination.

1.9.2 Physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle (PBPK)

Die pharmakokinetischen Kompartimente entsprechen in den meisten Fällen keinen anatomisch definierten Verteilungsräumen im Organismus. Es handelt sich somit um operationale Größen. Aus diesem Grund wurden physiologisch realistischere kinetische Modelle, sog. **physiologisch basierte pharmakokinetische Modelle**, entwickelt, bei denen anatomische, physiologische und physikochemische Parameter in die Betrachtung mit einbezogen werden. Ein solches physiologisches pharmakokinetisches Modell besteht aus einer Reihe von hinter- oder nebeneinander geschalteten Kompartimenten (Organen, Körperregionen), die reine Verteilungsräume darstellen oder zusätzlich Eliminationsfunktionen erfüllen können (Abb. 1.35). Der Konzentrations-Zeit-Verlauf in den einzelnen Kompartimenten ist u. a. abhängig vom Blutfluss durch die Organe, vom Organvolumen, von der Plasmakonzentration des Arzneistoffs sowie von substanzspezifischen Verteilungskoeffizienten.

Bei den PBPK-Modellen handelt es sich um komplexe, computerbasierte mathematische Modelle (In-silico-Mo-

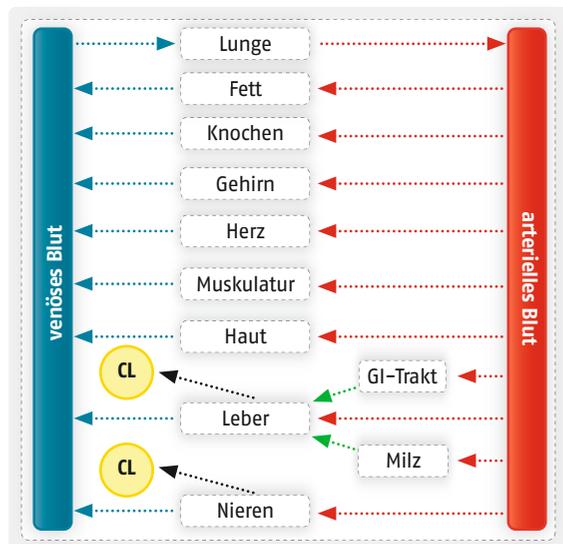


Abb. 1.35 Schematische Darstellung eines physiologisch basierten pharmakokinetischen Modells (PBPK). CL Clearance. Nach Zhuang

delle), deren Grundlage sehr viele einzelne physiologische Parameter (Organvolumen, Blutfluss, Verteilungskoeffizienten, etc.) bilden, anhand derer pharmakokinetische Kenngrößen simuliert werden können.

Für die Arzneistoffentwicklung sind PBPK-Modelle besonders wertvoll, da sie bei Kenntnis der entsprechenden physiologischen Grundlagen eine bessere Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen sowie auch von Erwachsenen auf Kinder ermöglichen. Darüber hinaus erlauben solche Modelle auch den Einfluss einer eingeschränkten Organfunktion genauer vorherzusagen. Selbst Arzneistoffinteraktionen können virtuell simuliert werden, vorausgesetzt, die entsprechenden Parameter wie Transportmechanismen und eliminierende Enzyme sind bekannt.

1.9.3 Populationskinetische Modelle (popPK)

In der klassischen Pharmakokinetik werden die Plasmakonzentrationen einzelner Probanden zur Berechnung pharmakokinetischer Parameter (z. B. Clearance, Halbwertszeit) herangezogen. Mittelwerte und Standardabweichungen dieser Parameter geben Hinweise darauf, mit welcher Variabilität in einer relativ homogenen Population (z. B. gesunde Probanden oder Gruppe von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung) zu rechnen ist. Dafür sind viele Blutentnahmen über einen längeren Zeitraum (mind. 4–5 Halbwertszeiten des Arzneistoffs) erforderlich.

Die klassischen pharmakokinetischen Berechnungen sind somit mit zwei Nachteilen verbunden: 1) Im Praxis- bzw. Klinikalltag ist es in der Regel zu aufwendig, für einen individuellen Patienten pharmakokinetische Parameter eines Arzneistoffs beispielsweise für ein therapeutisches Drugmonitoring (s. o.) zu bestimmen. 2) Es gibt Patientenpopulationen, z. B. Kinder, bei denen die Anzahl der Blutentnahmen aus ethischen und physiologischen Gründen limitiert ist.

Daher nutzt man dafür heute computerbasierte populationskinetische Modelle (z. B. **NONMEM**, **non-linear mixed effect modeling**), die auf Informationen aus routinemäßig bestimmten pharmakokinetischen Parametern aus sehr heterogenen Kollektiven (Populationen) basieren (empirische Methode). Dabei werden sämtliche verfügbaren pharmakokinetischen Informationen verwendet und es wird ein mathematisch-statistisches Modell gesucht, das zu diesen Daten passt und die Realität möglichst gut beschreibt. Unter Berücksichtigung physiologischer Parameter (z. B. Nierenfunktion, Alter, Geschlecht, Phänotyp) können dann pharmakokinetische Parameter mithilfe dieses Modells geschätzt werden. Wie bei der PBPK (s. o.) handelt es sich also auch bei der Populationskinetik um ein In-silico-Modell. Mit dieser Methode ist es möglich, auf Basis weniger Datenpunkte für einen Patienten phar-

makokinetische Parameter zu ermitteln, den weiteren Verlauf der Plasmakonzentrationen annähernd vorherzusagen sowie die Präzision der Vorhersage zu berechnen.

Wenn die klinische Situation häufige Blutentnahmen verbietet (z. B. in der pädiatrischen Onkologie) oder im Rahmen eines therapeutischen Drugmonitorings Anpassungen an individuelle Konzentrationsverläufe notwendig sind, ist die Methode von großem Wert.

1.10 Besonderheiten der Pharmakokinetik

1.10.1 Nichtlineare Kinetik

Bei den bisher beschriebenen kinetischen Vorgängen wurde davon ausgegangen, dass diese – weitgehend unabhängig von der applizierten Dosis – nach einer Kinetik 1. Ordnung ablaufen. Trifft dies zu, so liegt der Normalfall einer linearen Kinetik vor.

Vor allem nach Gabe hoher Dosen einiger Wirkstoffe kann es jedoch vorkommen, dass deren kinetisches Verhalten nicht mehr einer Kinetik 1. Ordnung (► Kap. 1.7.4) entspricht. Gründe für eine solche nicht-lineare Kinetik können in nahezu allen Teilprozessen – also bei der Resorption, Verteilung und Elimination – liegen, wobei die hierfür verantwortlichen Mechanismen bei den einzelnen Prozessen meist ähnlich sind (▣ Tab. 1.11).

Im Vordergrund stehen die Sättigung von metabolisierenden Enzymen sowie die begrenzte Bindungskapazität von Transportproteinen.

So nimmt bei hohen Dosen die Resorptionsquote nicht proportional zu, wenn ein Transportprotein, das an der Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt beteiligt ist, gesättigt ist. Zu einer überproportionalen Zunahme der Wirkstoffmenge im Organismus kommt es dagegen, wenn die Bioverfügbarkeit durch einen starken First-Pass-Effekt limitiert wird und die daran beteiligten Enzymsysteme nahe dem Sättigungsbereich arbeiten.

Bei limitierter Kapazität der Eiweißbindung bewirkt eine Dosiserhöhung die Zunahme des freien Anteils der Wirksubstanz im Plasma. Dadurch verteilt sich die Substanz stärker in die Gewebe, d. h. das Verteilungsvolumen steigt. Da die Elimination in der Regel auf den freien Wirkstoff beschränkt ist, nimmt die Halbwertszeit ab, und die Gesamtkonzentration steigt weniger an, als es bei linearer Kinetik zu erwarten wäre.

Bei einer Sättigung der metabolisierenden Enzyme steigen die Plasmaspiegel mit zunehmender Dosis stärker an als dies bei einer Kinetik 1. Ordnung der Fall wäre. Überproportional starke Anstiege der Steady-state-Konzentration infolge Substratsättigung der abbauenden Enzyme beobachtet man beispielsweise bei Phenytoin oder Salicylsäure.

▣ **Tab. 1.11** Ursachen nichtlinearer Kinetik

Prozess	Mechanismus	Beispiele
Resorption	Sättigung des Transporters	Ascorbinsäure, Beta-lactam-Antibiotika, Riboflavin
First-Pass-Effekt	Enzymsättigung	5-Fluorouracil, Hydralazin, Propranolol, Verapamil
Plasma-eiweißbindung	begrenzte Bindungskapazität von Plasma-proteinen	Ceftriaxon, Disopyramid, Prednisolon, Valproinsäure
Bindung an Erythrozyten	–	Ciclosporin
Metabolisierung	Enzymsättigung	Ethanol, Phenytoin, Salicylsäure
	Mangel an Ko-substrat	Paracetamol
	Produktthemmung	Dicoumarol
	Autoinduktion	Carbamazepin, Rifampicin
tubuläre Sekretion	Sättigung des Transporters	<i>p</i> -Aminohippursäure
tubuläre Rückresorption	Sättigung des Transporters	Riboflavin

Das bekannteste Beispiel für eine nichtlineare Kinetik mit Substratsättigung stellt, wie mehrfach erwähnt, die **Ethanol-Elimination** (► Kap. 91.2.1) dar, die mit konstanter Geschwindigkeit abläuft, da das abbauende Enzym, die Alkohol-Dehydrogenase, schon bei niedrigen Blutalkoholkonzentrationen im Sättigungsbereich arbeitet.

Als weitere mögliche Ursache von Nichtlinearität der Pharmakokinetik sei die Sättigung von Transportproteinen in der Niere genannt, die für die aktive Sekretion von Arzneistoffen in die Nierentubuli bzw. die aktive Rückresorption verantwortlich sind.

Da sich das Ausmaß der unproportionalen Konzentrationsänderungen von Arzneistoffen mit nichtlinearer Kinetik nicht genau abschätzen lässt, ist die korrekte Dosierung solcher Pharmaka schwieriger als die von Substanzen mit linearer Kinetik.

1.10.2 Kinetik chiraler Substanzen

Eine Vielzahl von klinisch relevanten Arzneistoffen wird in Form von Racematen, die aus gleichen Teilen von zwei Enantiomeren bestehen, eingesetzt. Die bei-

den Enantiomere sind mit Ausnahme der Drehung linear polarisierten Lichts identisch, unterscheiden sich aber in ihrer dreidimensionalen Anordnung. Die Interaktion mit einem ebenfalls chiralen körpereigenen Protein (z. B. einem Rezeptor) kann daher zu unterschiedlichen Effekten der beiden Enantiomere führen. In der Pharmakokinetik sind dementsprechend Unterschiede zwischen den Enantiomeren bei solchen kinetischen Prozessen zu erwarten, bei denen chirale körpereigene Makromoleküle beteiligt sind und mit den Enantiomeren Diastereomere mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften bilden.

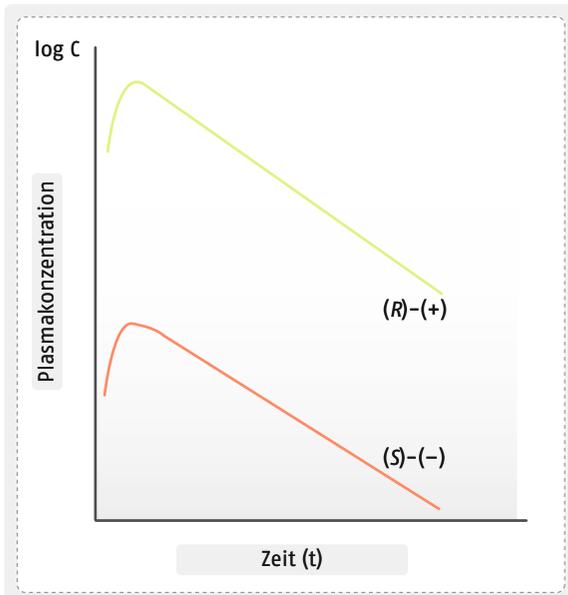
In der Resorption als einem häufig passiven Diffusionsvorgang unterscheiden sich Enantiomere nur selten. Da *L*-Dopa und *L*-Methotrexat aber aktiv transportiert werden, ist es verständlich, dass sie rascher und auch zu einem höheren Prozentsatz als die nicht aktiv aufgenommenen *D*-Formen resorbiert werden.

Etwas häufiger als bei der Resorption treten Unterschiede in der Plasmaproteinbindung von Enantiomeren auf. So bindet beispielsweise Plasmaalbumin bevorzugt (*R*)-Propranolol, saures α_1 -Glykoprotein dagegen (*S*)-Propranolol. Für *L*-Tryptophan wurde eine etwa 100-fach stärkere Albuminbindung als für den *D*-Antipoden nachgewiesen. Auch in ihrer Bindung an Gewebeproteine können sich Enantiomere unterscheiden.

Die stärksten Unterschiede in der Enantiomerenkinetik findet man jedoch bei der Biotransformation. Durch Bindung eines Racemats an die optisch aktiven metabolisierenden Enzyme entstehen diastereomere Enzym-Substrat-Komplexe mit der Folge, dass die beiden Enantiomere mit unterschiedlicher Geschwindigkeit und damit in verschiedenem Ausmaß biotransformiert werden können. Klinisch aufgefallen sind solche Effekte beispielsweise bei als Racemat appliziertem Verapamil, bei dem die intravenöse Gabe von 10 mg zum gleichen Effekt (Verlängerung der Überleitungszeit im Herzen) führt wie die orale Gabe von 80 mg. Die deutlich schwächere Wirkung von (racemischem) Verapamil nach oraler Gabe ist dadurch erklärbar, dass das wirksamere (*S*)-Enantiomer einem größeren hepatischen First-Pass-Effekt unterliegt und deshalb deutlich niedrigere Plasmakonzentrationen (◉ Abb. 1.36) als nach intravenöser Verabreichung erreicht.

Eine besondere Form der stereoselektiven Metabolisierung stellt die **chirale Inversion** dar. Darunter versteht man die metabolische Umwandlung eines Enantiomers in das andere. Dieser Sonderfall tritt u. a. bei einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (► Kap. 15.3.2) vom Typ der 2-Arylpropionsäuren auf. So wird z. B. (*R*)-Ibuprofen im Organismus weitgehend in das stärker wirksame (*S*)-Ibuprofen umgewandelt (◉ Abb. 1.37).

Außer den beschriebenen unterschiedlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigen-



• **Abb. 1.36** Plasmaspiegel von (R)-(+)- und (S)-(-)-Verapamil nach oraler Gabe des Racemats. Nach Eichelbaum

schaften der beiden Enantiomere eines Racemats können diese sich hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik gegenseitig beeinflussen. Solche **Enantiomer/Enantiomer-Interaktionen** wurden beispielsweise für das Antiarrhythmikum Propafenon gezeigt.

1.10.3 Veränderungen der Kinetik bei pathologischen Zuständen

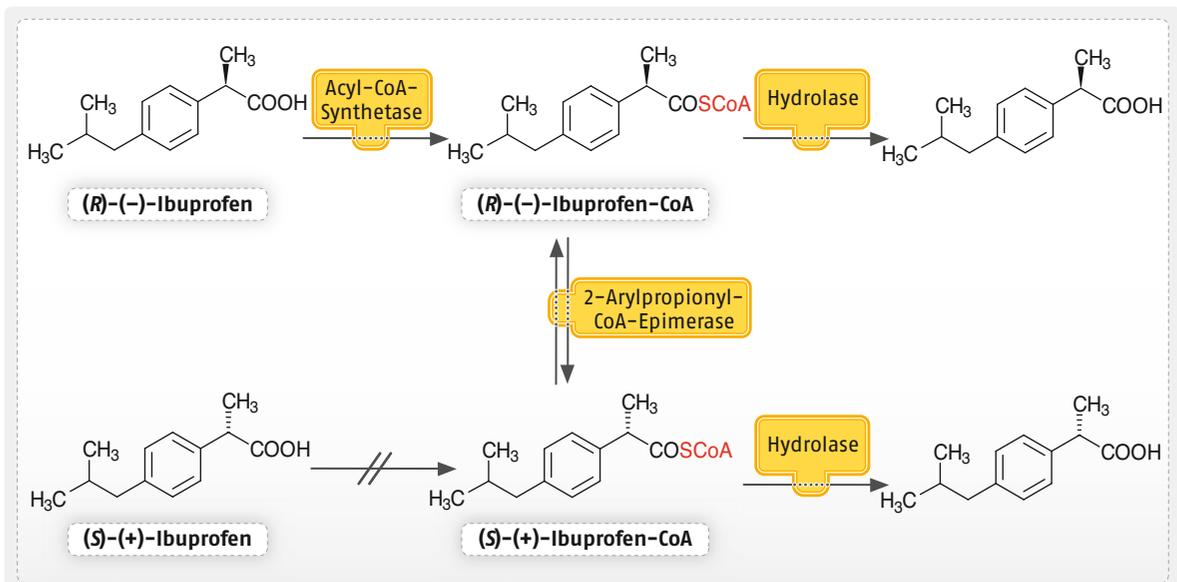
Das kinetische Verhalten der meisten Arzneistoffe wird zunächst an gesunden Probanden untersucht, da sich solch relativ homogene Kollektive gut zur Bestimmung Substanz- bzw. Formulierungsspezifischer Parameter eignen. Verglichen damit sind die Kenntnisse der Phar-

makokinetik von Patienten wesentlich geringer, obwohl Arzneimittel für die Behandlung von Kranken bestimmt sind. Bislang wurde vor allem der Einfluss einer Herzinsuffizienz sowie von Leber- und Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik untersucht.

Resorptionsstörungen. Die Resorption von Arzneistoffen wird von der gastrointestinalen Durchblutung beeinflusst. Diese ist bei einer Stauung im großen Kreislauf, wie sie bei einer Herzinsuffizienz auftreten kann, vermindert. Eine reduzierte Bioverfügbarkeit bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz wurde u. a. für Procainamid, Chinidin und Hydrochlorothiazid beschrieben.

Veränderungen in der Verteilung. Die Minderperfusion peripherer Organe infolge einer Herzinsuffizienz kann auch die Verteilung von Arzneistoffen beeinflussen. In einem solchen Fall ist beispielsweise das Verteilungsvolumen von Lidocain, Procainamid und Chinidin verringert. Eiweißverluste oder Störungen der Eiweißsynthese verändern die Eiweißbindung. So konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit nephrotischem Syndrom der plasmaproteingebundene Anteil von Phenytoin von 90 auf 80 % abnimmt. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist eine Verdrängung von Arzneistoffen aus der Proteinbindung durch retinierte (nicht ausgeschiedene) harnpflichtige Substanzen möglich. Außerdem wurden Plasmaeiweiß-Veränderungen mit geänderter Eiweißbindungskapazität und -affinität beobachtet. Zusätzlich kann die Gewebefindung verringert sein, woraus eine Abnahme des Verteilungsvolumens resultiert.

Bei Lebererkrankungen besteht die Möglichkeit ähnlicher Störungen wegen der Beeinträchtigung der Eiweißsynthese.



• **Abb. 1.37** Chirale Inversion von (R)-Ibuprofen

Beeinflussung der Metabolisierung. Da, wie beschrieben, die Elimination lipidlöslicher Pharmaka vorwiegend durch oxidativen Abbau und anschließende Konjugation erfolgt, können Lebererkrankungen die Eliminationsgeschwindigkeit metabolisch eliminerter Arzneistoffe herabsetzen. So erfolgt beispielsweise die Metabolisierung von Diazepam, Triamteren und Lidocain bei einer Leberzirrhose wesentlich verzögert.

Renale Ausscheidung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion. Sofern ein Arzneistoff vorwiegend oder ausschließlich renal ausgeschieden wird, beeinflusst die Nierenfunktion die Ausscheidungsgeschwindigkeit: Mit abnehmender Kreatinin-Clearance (► Kap. 54.2) sinkt auch die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen.

Dabei ist zu beachten, dass neben pathologischen Zuständen das Lebensalter für die Kreatinin-Clearance bedeutsam ist. Bei Säuglingen hat die Niere noch nicht ihre volle Funktionsleistung erreicht: Die glomeruläre Filtrationsrate, die annähernd der Kreatinin-Clearance entspricht, beträgt beim Neugeborenen nur ca. 10 ml/min (Normalwert beim Erwachsenen 120 ml/min). Das bedeutet, dass die renale Ausscheidung in den ersten Lebenswochen wesentlich langsamer erfolgt als bei gesunden Erwachsenen. Mit höherem Lebensalter nimmt die Kreatinin-Clearance wieder ab, bei über 70-Jährigen ist sie oft deutlich vermindert.

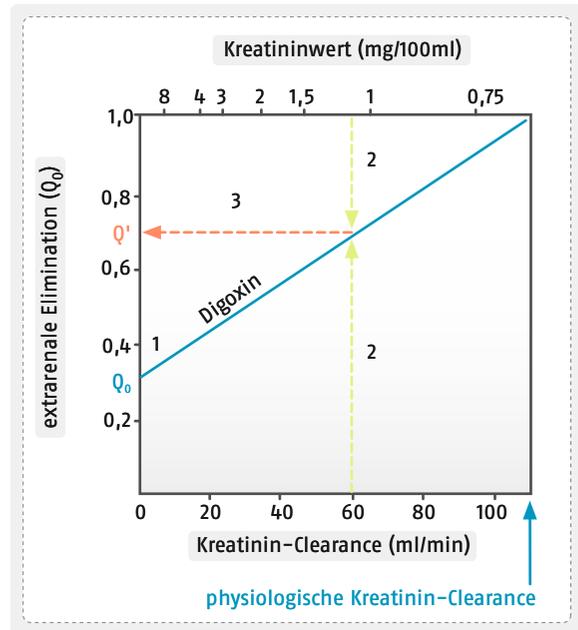
Ist infolge schwerer Niereninsuffizienz die Kreatinin-Clearance stark eingeschränkt, muss bei renal eliminierten Stoffen wegen der verlängerten Halbwertszeit entweder die Dosis reduziert und/oder das Dosierungsintervall verlängert werden.

Die Anpassung der Dosierung an die Nierenfunktion wird auch heute noch vielfach nach der jahrzehntealten **Proportionalitätsregel nach Dettli** vorgenommen. Mithilfe eines Diagramms wird dabei der Korrekturfaktor Q' ermittelt, mit dem die normale Dosis multipliziert oder durch den das Dosierungsintervall dividiert wird (◉ Abb. 1.38). Voraussetzung dabei ist, dass man den extrarenal eliminierten Substanzanteil Q_0 kennt, der aus entsprechenden Tabellen entnommen werden kann (▣ Tab. 1.12).

Bei Nephrosen, die durch einen hohen renalen Eiweißverlust gekennzeichnet sind, kann umgekehrt die Ausscheidungsgeschwindigkeit von renal ausgeschiedenen Arzneistoffen mit hoher Plasmaproteinbindung, erhöht sein. In diesem Fall sind zur Aufrechterhaltung eines wirksamen Plasmaspiegels die Einzeldosen zu erhöhen oder die Dosierungsintervalle zu verkürzen.

1.10.4 Pharmakokinetik im Alter

Aufgrund physiologischer Veränderungen im Alter kann die Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei alten Menschen im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen ver-



◉ **Abb. 1.38** Diagramm zur Ermittlung des Korrekturfaktors Q' , mit dem die der Nierenfunktion individuell angepasste Erhaltungsdosis (bzw. das Dosierungsintervall) von renal eliminierten Arzneistoffen berechnet werden kann. Um Q' zu erhalten, wird 1. der Q_0 -Wert – aus ▣ Tab. 1.12 entnommen – auf der linken Ordinate aufgesucht und von dort eine Gerade zur rechten oberen Ecke des Diagramms gezogen. Beim Kreatinin-Clearance-Wert des Patienten wird 2. auf der Abszisse die Senkrechte errichtet. Man erhält Q' , indem man 3. von dem Schnittpunkt der beiden Geraden das Lot auf die linke Ordinate fällt. Nach Dettli

ändert sein, vor allem die interindividuelle Variabilität nimmt zu.

Die Resorptionsgeschwindigkeit kann aufgrund einer verringerten Magenmotilität und einer verminderten Durchblutung des Gastrointestinaltrakts herabgesetzt sein.

Das Verteilungsvolumen lipophiler Arzneistoffe kann erhöht, das von hydrophilen Substanzen vermindert sein, da das Gesamtkörperwasser im Alter ab- und der (relative) Fettanteil zunimmt.

Der First-Pass-Effekt ist evtl. aufgrund von vermindertem Leberblutfluss und geringerer Lebermasse reduziert und die Bioverfügbarkeit dadurch erhöht. Aus gleichem Grund kann die systemische Metabolisierung verlangsamt sein, die Halbwertszeit kann infolgedessen zunehmen und schließlich zu höheren Plasmaspiegeln führen.

Die renale Ausscheidung ist bei etwa zwei Dritteln der Senioren um ca. 50% reduziert (s. o.). Ursächlich ist in erster Linie eine abnehmende Nierenfunktion, aber auch Bluthochdruck und koronare Herzkrankheit tragen zu diesem Effekt bei, der in der Regel eine Dosisanpassung erfordert.

■ **Tab. 1.12** Extrarenal eliminierte Fraktionen (Q_0 -Werte) verschiedener Arzneistoffe (Beispiele)

Arzneistoff	Q_0	Arzneistoff	Q_0
Acetyldigoxin	0,3	Digoxin	0,33
Acetylsalicylsäure	1,0	Doxycyclin	0,9
Aciclovir	0,25	Gentamicin	0,03
Amitriptylin	1,0	Lithium	0,02
Ampicillin	0,12	Metildigoxin	0,5
Bisoprolol	0,48	Metoprolol	1,0
Cefuroxim	0,1	Morphin	0,9
Cimetidin	0,25	Penicillin G	0,05
Clindamycin	0,8	Rifampicin	0,8
Digitoxin	0,9	Streptomycin	0,04

Da nur wenige Arzneimittelstudien Menschen über 65 Jahre einbeziehen, mangelt es oft an evidenzbasierten Daten zur Pharmakokinetik in den Fachinformationen der Arzneimittel. Daher ist insbesondere zu Beginn einer Pharmakotherapie stets Vorsicht geboten (start

low, go slow). Erschwerend kommt hinzu, dass alte Menschen aufgrund einer Multimorbidität in der Regel mehrere Medikamente gleichzeitig einnehmen, sodass auch mit pharmakokinetischen Interaktionen gerechnet werden muss.

2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik beschreibt die Wirkung und den Wirkungsmechanismus von Arzneistoffen am tierischen oder menschlichen Organismus sowie an Mikroorganismen und Parasiten. Spezifisch wirkende Substanzen wie z. B. Neurotransmitter, Mediatoren, Hormone und Zytokine interagieren mit definierten körpereigenen Zielmolekülen. Diese Interaktion kann mit den Methoden der Pharmakodynamik exakt beschrieben werden. Die meisten Arzneistoffwirkungen beruhen auf charakteristischen Wirkungsmechanismen, die für ein Verständnis der oftmals komplexen Medikamentenwirkungen in der Klinik essenziell sind. Die Grundzüge der Pharmakodynamik bilden daher die Grundlage für eine rationale Arzneimitteltherapie.

Die Pharmakodynamik umfasst:

- die Art der Wirkung (Wirkprofil, Wirkqualität),
- den Wirkungsmechanismus,
- den Ort der Wirkung,
- die Wirkstärke (Potenz; engl. potency) und
- die Wirksamkeit (Effektivität; engl. efficacy).

Spezifisch wirkende Substanzen interagieren mit Proteinen wie Rezeptoren, Transportern und Enzymen, aber auch mit DNA, RNA oder Lipiden. Sie wirken bereits in niedrigen Dosierungen bzw. Konzentrationen (meist im nano- oder mikromolaren Bereich) und ihr Effekt hängt von der chemischen Struktur und damit von der Form, Größe und stereochemischen Anordnung des Moleküls wie von der Lage funktioneller Gruppen im Molekül und der Elektronenverteilung ab.

Verbindungen mit Angriff an demselben Zielmolekül besitzen vielfach gemeinsame Strukturelemente, sog. pharmakophore Gruppen, in entsprechender räumlicher Anordnung (vgl. z. B. ACE-Hemmer, ▶ Kap. 28.2.1 und Betablocker, ▶ Kap. 24.2, ▶ Kap. 33).

Zur spezifischen Wirkung gehört auch, dass ein Pharmakon möglichst selektiv an den genannten Strukturen angreift. Da bei den meisten Arzneistoffen diese Forderungen nur unvollständig erfüllt sind oder wenn die gleichen Zielmoleküle an verschiedenen Zelltypen bzw. Geweben vorkommen, muss neben der erwünschten Hauptwirkung auch mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, Nebenwirkungen, ▶ Kap. 4) gerechnet werden.

Auf molekularpharmakologischer Ebene gehört zur Spezifität und Wirksamkeit, dass das Pharmakon mit ausreichender Affinität an sein Zielmolekül bindet und darüber hinaus die Fähigkeit besitzt, infolge dieser Bindung dessen Funktion zu steigern oder zu hemmen.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde für Arzneimittel, der Food and Drug Administration (FDA), sind Arzneistoffe mit Angriff an mehr als 600 unterschiedlichen Zielstrukturen zugelassen.

Unspezifisch wirkende Substanzen sind dadurch charakterisiert, dass sie

- nicht spezifisch mit endogenen Verbindungen reagieren und
- sich bei nicht zu tiefgreifender chemischer Abwandlung in ihrer Wirkung kaum verändern.

Allerdings gehören nur sehr wenige Verbindungen zu dieser Art von Pharmaka. Beispiele sind Osmolaxanzien bzw. Osmodiuretika (▶ Kap. 55.4.2) sowie einige Desinfektionsmittel (▶ Kap. 88).

Wirkungsmechanismen. Beispiele für charakteristische Wirkungsmechanismen von Pharmaka sind in □ Tab. 2.1 zusammengestellt.

Arzneistoffe wirken insbesondere durch:

- Interaktion mit membranständigen Rezeptoren (Rezeptorstimulation oder -blockade),
- Öffnen oder Blockieren von spannungsabhängigen oder ligandengesteuerten Ionenkanälen,
- Regulation der Gentranskription durch Bindung an intrazelluläre Rezeptoren,
- Beeinflussung von transmembranären oder intrazellulären Transportern,
- Hemmung oder Aktivierung von Enzymen sowie
- Störung von Biosynthesen in Mikroorganismen.

Auf weitere Wirkungsmechanismen, wie z. B. die von Antimetaboliten, Antikörpern oder mit der DNA bzw. RNA reagierenden Wirkstoffen wird in den entsprechenden Kapiteln eingegangen.

Im Folgenden werden **körpereigene Liganden** vorgestellt, die mit Arzneimittelzielstrukturen wechselwirken.

2.1 Endogene Liganden an Pharmakon-Zielstrukturen

2.1.1 Neurotransmitter – Amine

Neurotransmitter sind endogene chemische Substanzen im peripheren und zentralen Nervensystem, die eine Signalweitergabe über chemische Synapsen ermöglichen. Es handelt sich bei ihnen um extrazelluläre

▣ **Tab. 2.1** Wirkungsmechanismen von Pharmaka

Art des Mechanismus	Beispiele
Interaktion mit membranständigen Rezeptoren	
Rezeptorstimulation	Erregung von Adrenozeptoren durch Sympathomimetika (►Kap. 23), Erregung von Muscarinrezeptoren durch direkte Parasympathomimetika (►Kap. 25)
Rezeptorblockade	Hemmung von Adrenozeptoren durch α - oder β -Adrenoceptor-Antagonisten (►Kap. 24), Blockade von Histaminrezeptoren durch H_1 - und H_2 -Antihistaminika (►Kap. 2.1.7)
Beeinflussung von nukleären Rezeptoren	
Stimulation von nukleären Rezeptoren	Stimulation des Schilddrüsenhormonrezeptors durch Triiodthyronin (►Kap. 61.2), Stimulation von PPAR γ durch Glitazone (►Kap. 60.6.2)
Hemmung von nukleären Rezeptoren	Hemmung des Mineralocorticoidrezeptors durch Eplerenon (►Kap. 55.4.1)
Beeinflussung spannungsabhängiger Ionenkanäle	
Öffnung spannungsabhängiger Ionenkanäle	Öffnung von Kaliumkanälen durch Kaliumkanalöffner (z. B. Minoxidil ►Kap. 28.2.7)
Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle	Schließen von Natriumkanälen durch Lokalanästhetika (►Kap. 17), Blockade von Calciumkanälen durch Calciumkanalblocker (►Kap. 28.2.4)
Interaktion mit Transportern	
Hemmung von aktiven Transportprozessen	Hemmung der Wiederaufnahme von Monoaminen durch Antidepressiva (►Kap. 10.4, ►Kap. 10.5), Hemmung der vesikulären Speicherung von Monoaminen durch Reserpin (►Kap. 24.3.2)
Hemmung von Carriern	Hemmung des $Na^+/K^+/2Cl^-$ -Kotransporters durch Schleifendiuretika vom Furosemidtyp (►Kap. 55.3), Hemmung des Na^+/Cl^- -Kotransporters durch Thiazide (►Kap. 55.2)
Enzymbeeinflussung	
Enzymaktivierung	Aktivierung von Plasmin durch Alteplase (►Kap. 39.1), Stimulation der Guanylylcyclase durch NO (►Kap. 33.2.1)

Art des Mechanismus	Beispiele
Enzymbeeinflussung	
Enzymhemmung	Hemmung der Prostaglandinsynthese durch nichtsteroidale Antiphlogistika (►Kap. 15.3.2), Hemmung der Acetylcholinesterase durch indirekte Parasympathomimetika (►Kap. 25.2), Hemmung des Angiotensin-Konversionsenzym durch ACE-Hemmer (►Kap. 28.2.1)
Beeinflussung von Biosynthesen in Mikroorganismen	
Hemmung der Zellwandsynthese von Bakterien	bakterizide Wirkung von Betalactam-Antibiotika (►Kap. 82)
Störung der Proteinsynthese von Bakterien	bakteriostatische Wirkung von Tetracyclinen (►Kap. 82.3.1)
Störung der Folsäuresynthese	bakteriostatische Wirkung von Sulfonamiden (►Kap. 82.5.2)

Botenstoffe, sog. first messenger, die die Kommunikation zwischen Neuronen oder anderen Zelltypen sicherstellen und eine Vielzahl biologischer Antworten hervorrufen. Die genaue Zahl endogener Substanzen, die eine Rolle als Neurotransmitter spielen, ist unbekannt. Mehr als 100 verschiedene chemische Botenstoffe konnten bisher identifiziert werden.

Die Kriterien für die Identifizierung einer chemischen Substanz als Neurotransmitter sind die gleichen, die Otto Loewi bei der Entdeckung der chemischen Neurotransmission bereits 1921 prinzipiell zugrunde gelegt hat:

- Der Neurotransmitter muss in präsynaptischen Terminalen vorhanden sein und durch neuronale Aktivität in ausreichender Menge freigesetzt werden.
- Die zelluläre und biologische Wirkung ist durch exogene Zugabe des Botenstoffs ebenfalls auslösbar und kann durch spezifische pharmakologische Agonisten und Antagonisten initiiert bzw. blockiert werden.
- Über einen definierten zellbiologischen Mechanismus, z. B. Wiederaufnahme oder enzymatischer Abbau, muss die Wirkung des Transmitters beendet werden können.

Aufgrund ihrer chemischen Struktur können Neurotransmitter in folgende Gruppen eingeteilt werden:

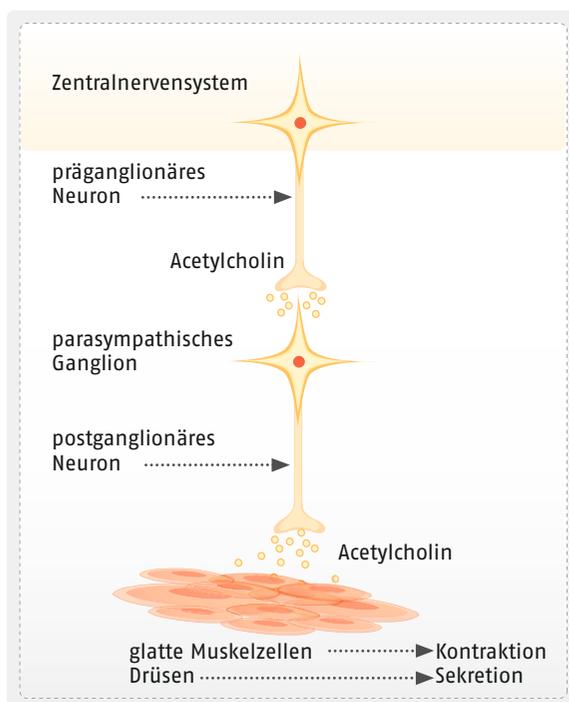
- Amine (z. B. Noradrenalin, Dopamin, Histamin, Serotonin),
- Aminosäuren (z. B. Glycin, γ -Aminobuttersäure, Glutamat),
- Peptide (z. B. Endorphine und Enkephaline, Substanz P, Somatostatin, Calcitonin Gene-Related Peptide) und
- gasförmige Transmitter (NO, CO, H₂S).

Histamin und Serotonin, die auch als Zellmediatoren wirken, werden weiter unten in diesem Kapitel näher besprochen.

Acetylcholin

Durch eine Erregung des Parasympathikus werden vor allem **trophotrope Reaktionen** hervorgerufen, die der Restitution des Organismus dienen. In **Tab. 2.2** sind die Effekte bei Aktivierung des Parasympathikus an den einzelnen Organen zusammengestellt.

Parasympathische Erregungsübertragung. Vom Zentralnervensystem ausgehende parasympathische Fasern ziehen zu den parasympathischen Ganglien. Dort wird der Nervenimpuls durch Acetylcholin als Neurotransmitter auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet, dessen Erregung in den parasympathischen Nervenendigungen zur Acetylcholinfreisetzung führt (**Abb. 2.1**). Nach Diffusion durch den synaptischen Spalt erregt Acetylcholin die parasympathischen Rezeptoren (Muscarinrezeptoren, m-Cholinozeptoren) des Erfolgsorgans und löst damit den jeweiligen Effekt aus.



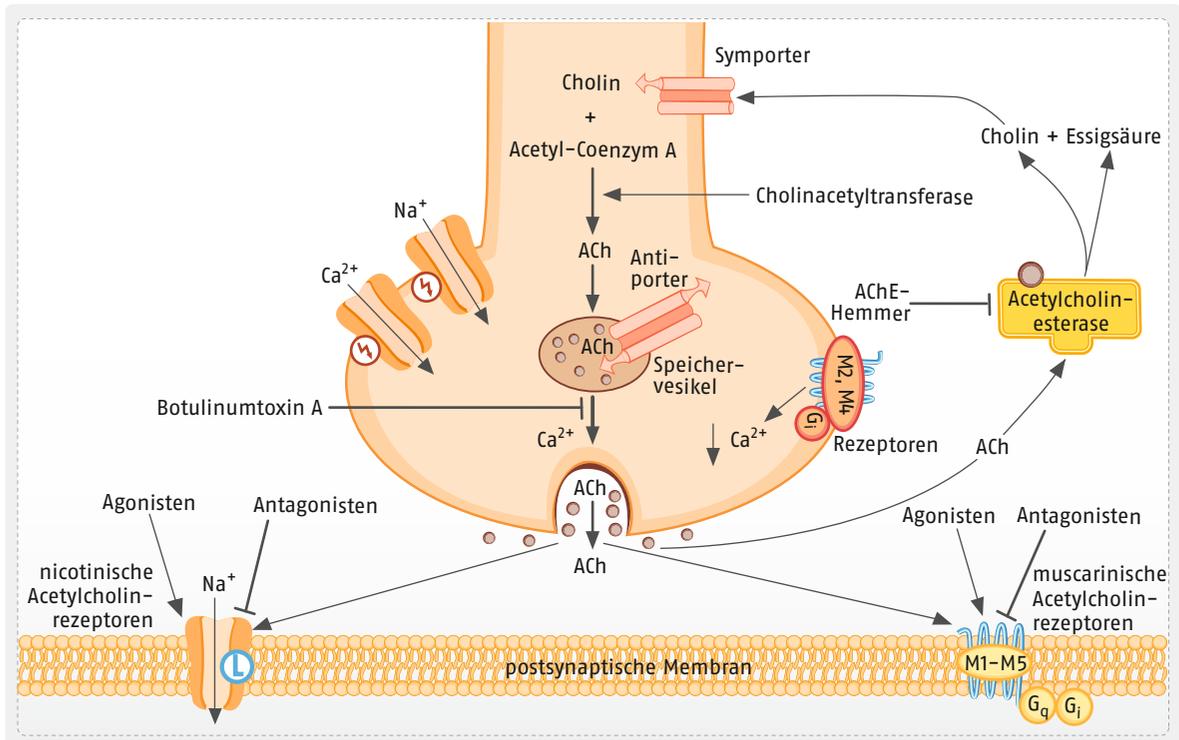
● **Abb. 2.1** Parasympathische Erregungsübertragung in schematischer Darstellung

■ **Tab. 2.2** Effekte bei Aktivierung des Parasympathikus an verschiedenen Organen

Organ oder Organsystem	Parasympathikuswirkungen
Auge	
M. sphincter pupillae	Miosis
Ziliarmuskel	Kontraktion, Nahakkommodation
Tränendrüse	Sekretion ↑
Herz	
Sinusknoten	Herzfrequenz ↓
Vorhofmuskulatur	Kontraktilität ↓
AV-Knoten	Überleitungsgeschwindigkeit ↓
Gefäße	
Genitale	Vasodilatation
Magen-Darm-Trakt	
Speicheldrüsen	starke seröse Sekretion
Verdauungsdrüsen	Sekretionssteigerung
Gallenwege	Kontraktion
Motilität bzw. Tonus	↑
Sphinkteren	Erschlaffung
Bronchialsystem	
Muskulatur	Kontraktion
Drüsen	Sekretionssteigerung
Niere und Harnwege	
Blasenwandmuskulatur	Kontraktion
Innerer Schließmuskel	Erschlaffung
Pankreas	
Acini	Sekretion ↑

Acetylcholinfreisetzung, -speicherung und -abbau.

Die Erregung von parasympathischen Nervenfasern setzt Acetylcholin frei. Nach der Freisetzung wird es rasch durch die (spezifische) **Acetylcholinesterase** (Acetylcholinhydrolase), die in der prä- und postsynaptischen Membran lokalisiert ist, zu unwirksamem Cholin und Essigsäure abgebaut. Cholin wird – durch aktiven Transport – wieder in das Axon aufgenommen, Essigsäure mit dem Blut abtransportiert. Aus Cholin und Acetyl-CoA wird dann durch das Enzym **Cholinacetyl-**



• **Abb. 2.2** Pharmakologische Intervention an der cholinergen Synapse. ACh Acetylcholin, AChE Acetylcholinesterase, G G-Protein

transferase wieder Acetylcholin gebildet und aus dem Axoplasma über einen Protonen-Acetylcholin-Antiporter in neurosekretorische Speicher-vesikel aufgenommen (• Abb. 2.2).

Neben der Membranebenen, spezifischen Acetylcholinesterase kommt im Blut und in der Leber eine unspezifische Cholinesterase (**Pseudocholinesterase**, Butyrylcholinesterase) vor, durch die neben Acetylcholin auch andere Cholinester, z. B. Suxamethoniumchlorid (► Kap. 19.2.2), hydrolysiert werden. Die Funktion der unspezifischen Cholinesterase besteht vor allem darin, eine Acetylcholinwirkung entfernt vom Freisetzungsort zu verhindern.

Acetylcholinrezeptoren. Acetylcholin wirkt als Neurotransmitter an Synapsen des Zentralnervensystems, an den parasympathischen Ganglien und am postganglionären Parasympathikus. Ferner bewirkt es die Erregungsübertragung an den sympathischen Ganglien und an den Endplatten der quergestreiften Muskulatur. Acetylcholin stimuliert hierbei Nicotin- oder Muscarinrezeptoren.

Bei den **Nicotinrezeptoren** (syn. n-Cholinozeptoren) handelt es sich um ligandengesteuerte Ionenkanäle, die, wie aus dem Namen hervorgeht, außer durch Acetylcholin auch durch Nicotin erregt werden können. Sie kommen in Neuronen von ZNS und Ganglien sowie an der neuromuskulären Endplatte vor und setzen sich aus 5 Untereinheiten zusammen. Sie gehören zur Familie der Cystein-loop-Rezeptoren, die auch den

5-HT₃-Rezeptor sowie die GABA_A- und Glycinrezeptoren umfasst. Die Zusammensetzung der n-Cholinozeptoren unterscheidet sich zelltypspezifisch, was sich in unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften widerspiegelt. Die Hauptform im adulten Muskel besteht aus (α1)₂β1δε-, in Ganglien aus (α3)₂(β2)₃-, im zentralen Nervensystem aus (α4)₂(β2)₃- und (α7)₅-Untereinheiten (• Abb. 2.38).

Die **Muscarinrezeptoren** (m-Cholinozeptoren) sind dagegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die neben Acetylcholin auch durch Muscarin aktiviert werden können. Von ihnen existieren 5 Subtypen: M₁-Rezeptoren kommen vorrangig in neuronalen Strukturen (ZNS, Ganglien) vor. Sie sind an Gedächtnis- und Lernvorgängen sowie an der ganglionären Übertragung beteiligt. M₂-Rezeptoren sind besonders am Herzen (Erniedrigung der Herzfrequenz), M₃-Rezeptoren an der glatten Muskulatur (Kontraktion) und den exokrinen Drüsen (Sekretion) funktionell bedeutsam. M₄-Rezeptoren wurden u. a. im Vorderhirn, Hippocampus und Striatum gefunden, doch ist ihre physiologische Funktion noch nicht eindeutig geklärt. Nachweislich sind sie am Schmerzgeschehen beteiligt. Die vor allem im Zentralnervensystem gefundenen M₅-Rezeptoren sind möglicherweise für die Vasodilatation zerebraler Arteriolen und die Dopaminfreisetzung im Striatum von Bedeutung.

Prä- und postsynaptische Muscarinrezeptoren. Wie bei anderen Synapsen sind bei der parasympathischen

Erregungsübertragung neben postsynaptischen auch präsynaptische Rezeptoren beteiligt, deren Erregung zu einer Hemmung der Acetylcholinfreisetzung führt. Alle Muscarinrezeptor-Subtypen wurden auch präsynaptisch nachgewiesen.

Acetylcholinwirkungen. Nach intravenöser Gabe von Acetylcholin treten folgende, sehr kurz dauernde Wirkungen auf (▣ Tab. 2.2):

- die Herzfrequenz nimmt ab,
- der periphere Gefäßwiderstand sinkt,
- die Speichel-, Magensaft-, Bronchial- und Schweißsekretion werden gesteigert,
- der Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals, der ableitenden Harnwege und der Bronchialmuskulatur nimmt zu,
- die Pupille wird verengt und
- das Auge auf den Nahpunkt akkommodiert.

Die Wirkung von Acetylcholin kommt dadurch zustande, dass dieses nach der Bindung an seine Rezeptoren die Membranpermeabilität für Natrium-, Kalium- und Calciumionen beeinflusst. An Ganglienzellen und an der motorischen Endplatte erhöht Acetylcholin vor allem die Na^+ -Permeabilität wesentlich stärker als die der Kaliumionen. Die Folge ist eine Depolarisation. An den Schrittmacherzellen des Herzens steigert es dagegen vorwiegend die K^+ -Permeabilität und führt damit zu einer Hyperpolarisation, als deren Konsequenz die Herzfrequenz abnimmt. Bei verschiedenen Drüsenzellen (z. B. Speicheldrüsen, Nebennierenmark) und in verschiedenen Geweben der glatten Muskulatur (z. B. Blase, Bronchialmuskulatur) fördert Acetylcholin besonders den Einstrom von Calciumionen, die ihrerseits die Sekretion aktivieren bzw. eine Kontraktion ermöglichen. Am intakten Gefäßendothel bewirkt Acetylcholin eine Freisetzung von NO und damit eine Gefäßerschließung. Durch Stimulation präsynaptischer Heterorezeptoren reduziert Acetylcholin außerdem die Noradrenalinfreisetzung.

Im ZNS sind cholinerge Neurone weit verbreitet. Cholinerge Neurone im Vorderhirn sind in den magnozellulären Vorderhirnkernen lokalisiert. Die Degeneration einer dieser Kernbereiche, des Nucleus basalis Meynert, der hauptsächlich in den Cortex projiziert, ist mit der Alzheimer-Erkrankung (► Kap. 22) assoziiert. Neurone des Nucleus septohippocampalis sind an der cholinergen Stimulation des Hippocampus beteiligt und tragen zur Gedächtnisbildung bei. Ferner gibt es zahlreiche lokale cholinerge Interneurone, vor allem im Striatum. Dies hat direkte Implikationen für die Therapie des Morbus Parkinson (► Kap. 21).

Am Parasymphathikus angreifende Wirkstoffe

Aufgrund des raschen Abbaus spielt Acetylcholin in der Arzneimitteltherapie kaum eine Rolle. In der Therapie

etabliert sind jedoch Muscarinrezeptor-Agonisten (m-Cholinozeptor-Agonisten, **direkte Parasympathomimetika**), die wie Acetylcholin die Muscarinrezeptoren erregen, aber langsamer als dieses inaktiviert werden. Beispielsweise sind Bethanechol bei Harnblasenatonie und Pilocarpin, lokal angewendet, als Glaukommittel indiziert (► Kap. 25).

Einen anderen Wirkungsmechanismus haben **indirekte Parasympathomimetika** wie die Carbaminsäure-Derivate Physostigmin, Neostigmin, Pyridostigminbromid und Distigminbromid, die die Acetylcholinesterase reversibel hemmen. Physostigmin als gehirngängiger Cholinesterasehemmer wird intravenös bei postoperativ auftretenden Störungen (z. B. bei zentralem anticholinergem Syndrom und verzögertem postoperativem Erwachen) sowie als Antidot bei Vergiftungen mit parasympatholytisch wirkenden Verbindungen angewendet. Anwendungsgebiete der anderen Substanzen, die aufgrund ihrer chemischen Struktur die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, sind Myasthenia gravis, Antagonisierung der muskelrelaxierenden Wirkung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien, Lambert-Eaton-Syndrom, neurogene Blasenentleerungsstörungen und postoperative Darmatonie (► Kap. 25).

Cholinerge Neurone im Gehirn beeinflussen den Wachheitsgrad, das Belohnungssystem, Lernen und Erinnern sowie die motorische Kontrolle. Da cholinerge Neurone im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung besonders stark geschädigt werden, besteht ein therapeutischer Ansatz darin, ihre Funktion gezielt zu unterstützen, wie im Fall dopaminergener Neurone im Rahmen der Therapie des Morbus Parkinson (► Kap. 21). Realisiert werden kann dies u. a. durch Hemmung des Abbaus von Acetylcholin. Therapeutisch verwendete Cholinesterasehemmer sind die Antidementiva Donepezil, Galantamin und Rivastigmin (► Kap. 22.2.1).

Muscarinrezeptor-Antagonisten (**Parasympatholytika**, Anticholinergika, m-Cholinozeptor-Antagonisten) blockieren durch kompetitiven Antagonismus die Acetylcholin-vermittelte Erregungsübertragung an Muscarinrezeptoren. Während die Wirkungen und Nebenwirkungen der Parasympatholytika grundsätzlich ähnlich sind, ergeben sich Unterschiede insbesondere bzgl. der Resorption und ZNS-Gängigkeit (► Kap. 26). Leitsubstanz der Parasympatholytika ist das tertiäre Amin Atropin, das zur Narkoseprämedikation und Kurzzeittherapie akuter bradykarder Rhythmusstörungen sowie als Antidot bei Vergiftungen mit Parasympathomimetika (z. B. Phosphorsäureester als Insektizide und chemische Nervenkampfstoffe) verwendet wird. Ferner wird es gegen Koliken im Magen-Darm-Bereich und der Gallen- und Harnwege angewendet und dient in Form von Augentropfen als Mydriatikum.

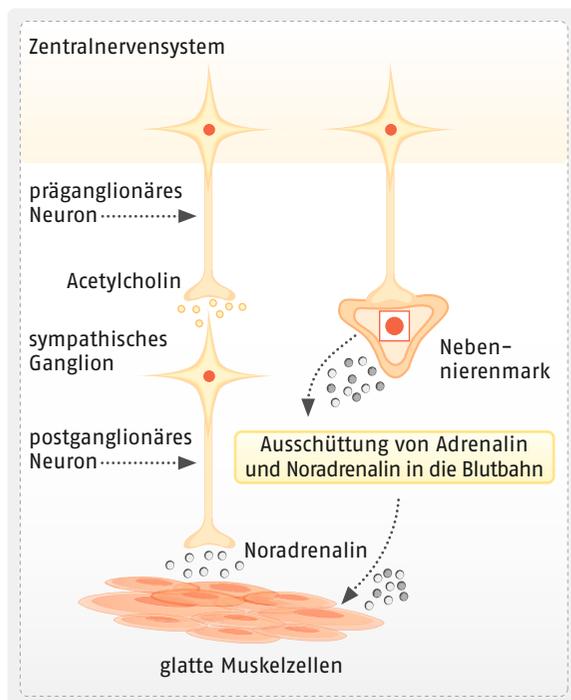
Weitere Parasympatholytika sind Scopolamin und Tropicamid, die als Augentropfen zur Pupillenerweite-

rung eingesetzt werden. Andere Parasympatholytika werden zur Therapie der Harninkontinenz angewendet (z. B. Oxybutynin, Darifenacin). Die quartäre Ammoniumverbindung Butylscopolaminiumbromid dient zur Behandlung von Spasmen der glatten Muskulatur vor allem des Gastrointestinaltrakts. Eine systematische Darstellung der Parasympatholytika findet sich in ▶ Kap. 26.

Eine Lebensmittelvergiftung mit den von *Clostridium botulinum* gebildeten Neurotoxinen, den Botulinumtoxinen, ist stets lebensbedrohlich (▶ Kap. 91.5.2). Allerdings werden die rekombinanten Toxine auch therapeutisch eingesetzt. **Clostridium botulinum (Onabotulinum) Toxin Typ A** hemmt die Ca^{2+} -abhängige Acetylcholinfreisetzung an der cholinergen Synapse (◉ Abb. 2.2) und führt dadurch zu einer irreversiblen Hemmung der neuromuskulären Übertragung. Lokal appliziert, kann es zur Blepharospasmus-(Lidkrampf-) Behandlung, zur Therapie der dystonen Kontraktionen der periorbitalen Muskulatur sowie bei anderen spastischen Zuständen der quergestreiften Muskulatur eingesetzt werden. *Clostridium-botulinum*-Toxin wird außerdem als sog. **Anti-Aging-Spritze** zur vorübergehenden Faltenglättung im Gesichtsbereich eingesetzt, wenn diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung für die Personen darstellen (▶ Kap. 19.2.4).

Adrenalin und Noradrenalin

Adrenalin und Noradrenalin sind zentrale Neurotransmitter des vegetativen **sympathischen Nervensystems**,



◉ **Abb. 2.3** Erregungsübertragung im sympathischen Nervensystem

über das ergotrope (d. h. die Leistung steigernde) Reaktionen ausgelöst werden. Der Sympathikus, der in das sympatho-nervale und das sympatho-adrenale System unterteilt werden kann, befähigt den Organismus zur Auseinandersetzung mit der Umwelt.

Von verschiedenen Kernen im Hirnstamm, insbesondere vom Locus coeruleus in der Brücke ausgehende sympathische Fasern ziehen zu den sympathischen Ganglien bzw. zum Nebennierenmark (◉ Abb. 2.3). In den Ganglien wird durch den Neurotransmitter **Acetylcholin** der Nervenimpuls auf das postganglionäre Neuron umgeschaltet, dessen Erregung in den sympathischen Varikositäten zur Depolarisation der Axoplasmamembran führt. Die dadurch hervorgerufene Öffnung von spannungsabhängigen N-Typ- Ca^{2+} -Kanälen und der damit verbundene Einstrom von Calcium bewirkt die Verschmelzung von Vesikeln mit der Axoplasmamembran und die Freisetzung des Neurotransmitters **Noradrenalin** in den synaptischen Spalt. In Stress- und Notfallsituationen werden – wiederum unter Vermittlung von Acetylcholin als Neurotransmitter – aus dem Nebennierenmark **Adrenalin** und untergeordnet auch Noradrenalin in die Blutbahn freigesetzt und gelangen auf dem Blutweg zu den Erfolgsorganen.

Synthese, Speicherung und Freisetzung der Catecholamine. Die Catecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin werden im Organismus auf folgende Weise synthetisiert (◉ Abb. 2.4): Tyrosin wird in das Axoplasma aufgenommen, dort mittels Tyrosin-Hydroxylase am aromatischen Kern zu Dihydroxyphenylalanin (Dopa) hydroxyliert und dieses anschließend durch die Dopa-Decarboxylase zu Dopamin decarboxyliert. Dopamin gelangt nunmehr durch aktiven Transport in Speichervesikel, wo es die Dopamin- β -Hydroxylase in der Seitenkette zu Noradrenalin hydroxyliert. Eine weitere Umwandlung zu Adrenalin ist – außer im Gehirn – in den sympathischen Nervenendigungen nicht möglich, da diesen die *N*-Methyltransferase fehlt, die Noradrenalin in Adrenalin überführt.

In den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks dagegen, in denen die *N*-Methyltransferase vorhanden ist, wird aus Noradrenalin durch Methylierung am Stickstoff Adrenalin gebildet.

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Synthesekette ist die Aktivität der Tyrosin-Hydroxylase. Wird vermehrt Noradrenalin freigesetzt, steigt auch die Aktivität dieses Enzyms, sinkt dagegen die Noradrenalinfreisetzung, nimmt die Enzymaktivität ab.

Die neuronale Speicherung von Noradrenalin in Vesikeln des Axoplasmas erfolgt mittels eines vesikulären Monoamintransporters (VMAT), der in zwei Isoformen, VMAT1 und VMAT2, vorkommt. VMAT1 wird vor allem im peripheren Nervensystem exprimiert sowie in neuroendokrinen Zellen des Nebennierenmarks.

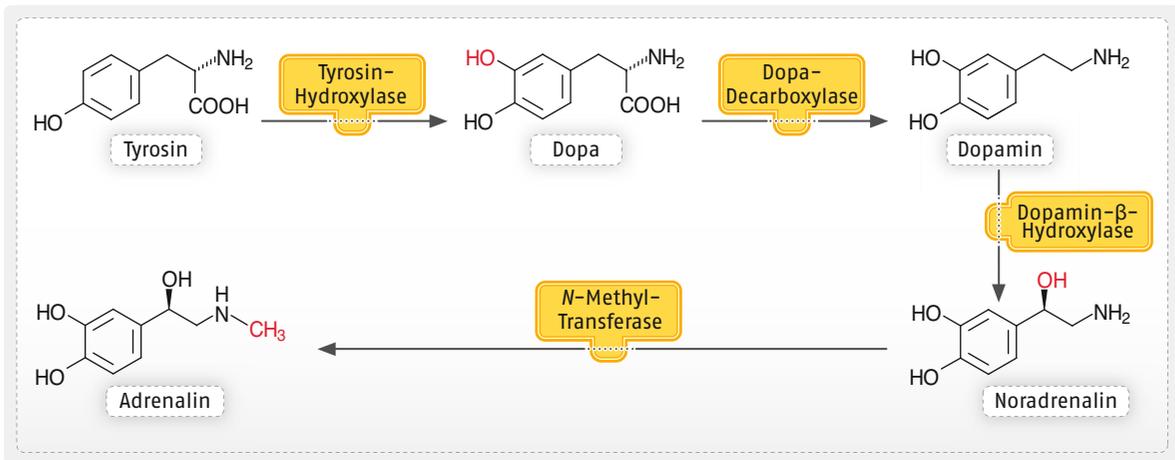


Abb. 2.4 Biosynthese von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin

VMAT2 wird von monoaminergen Zellen im zentralen Nervensystem sowie in Nervenzellen des Sympathikus exprimiert, hat eine deutlich höhere Affinität zu Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin als VMAT1 und wird reversibel durch Tetrabenazin gehemmt. Es kommt zu einer Entleerung der Speicher von Monoaminen im zentralen Nervensystem. **Tetrabenazin** wird bei hyperkinetischen Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington eingesetzt (►Kap. 21.4.1). An der Transmitterspeicherung ist ferner eine Mg^{2+} -abhängige Protonenpumpe (V-ATPase) beteiligt, die unter ATP-Verbrauch eine hohe intravesikuläre Protonenkonzentration aufrechterhält und dadurch im Speichergranulum zu einer Protonierung von Noradrenalin führt. **Reserpin** blockiert die Protonenpumpe und hebt das Speichervermögen der Granula für Catecholamine auf. Reserpin wurde zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt und hat erhebliche zentralnervöse Nebenwirkungen (►Kap. 24.3.2).

Kommt es zu einer Depolarisation der Axoplasmamembran, wird Noradrenalin – in der Regel mit einem Kotransmitter (z. B. ATP, Neuropeptid Y) – exozytisch in den synaptischen Spalt abgegeben. Ein Teil davon löst eine Erregung postsynaptischer Rezeptoren im Erfolgsorgan – und damit die eigentliche Wirkung – aus. Ein anderer Teil erregt präsynaptische sympathische Rezeptoren und beeinflusst damit im Sinne eines Feedback-Mechanismus die Neurotransmitterfreisetzung (s. u.).

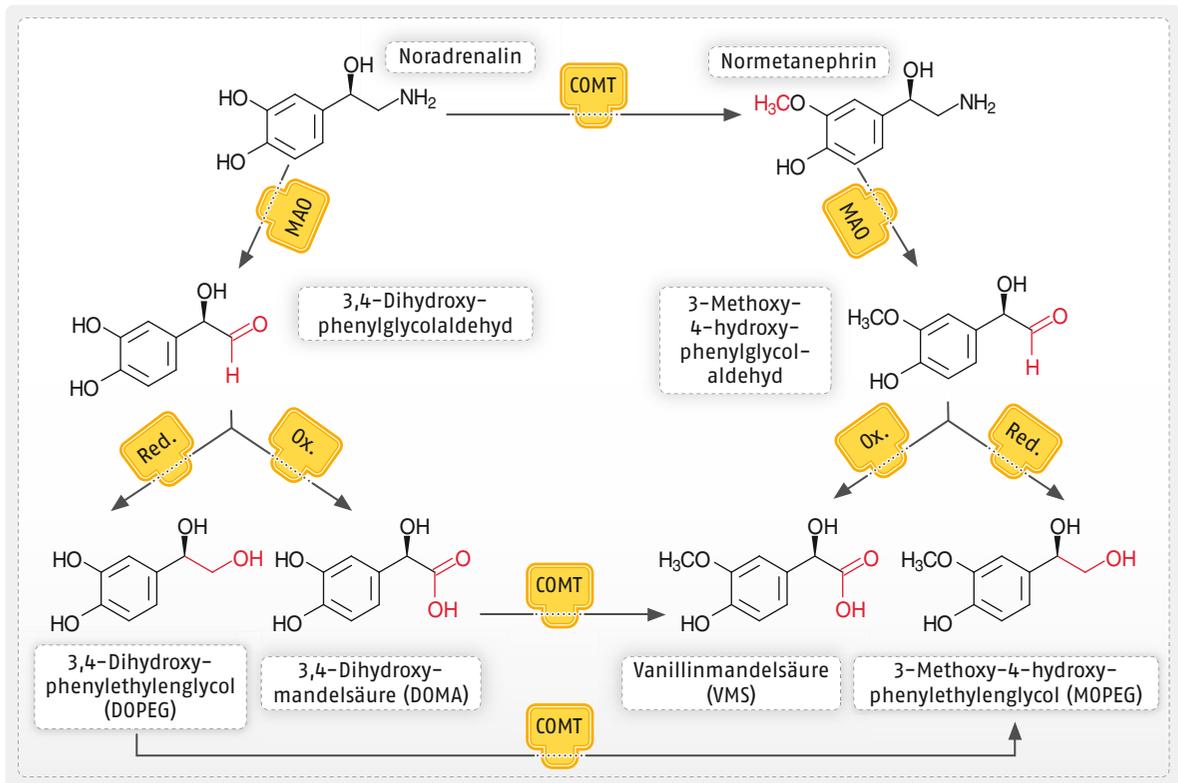
Wiederaufnahme und Abbau von Noradrenalin. Die sehr rasche Inaktivierung der freigesetzten Überträgersubstanz erfolgt vorwiegend (zu ca. 80 %) durch Wiederaufnahme in das Axoplasma durch den Noradrenalintransporter (NAT; s. auch unter Antidepressiva ►Kap. 10). NAT gehört zu einer Familie von Neurotransmittertransportern (NAT, DAT, SERT etc.) die verschiedene Amin-Neurotransmitter im Kotransport mit NaCl spezifisch in das Neuron befördern, wobei der

elektrochemische Na^+ -Gradient als Triebkraft genutzt wird. Etwa 20 % des Transmitters werden durch den extraneuralen Monoamintransporter (EMT) in nicht neurale Zellen aufgenommen. Der Transporter gehört zur großen Familie der organischen Kationentransporter (OCT). Die Wiederaufnahme des Transmitters in das Axoplasma ist nicht nur für die schnelle Beendigung der Wirkung von Bedeutung, sondern verhindert auch eine zu starke Entleerung der Speicher. Polymorphismen im Gen von NAT, die zu verminderter Expression oder Aktivität dieses Transporters führen, wurden mit ADHS (►Kap. 14.3), psychiatrischen Störungen und orthostatischer Dysregulation assoziiert. Der Noradrenalintransporter ist eine wichtige pharmakologische Zielstruktur für nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Amitriptylin, Imipramin) und für selektive Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (Venlafaxin, Duloxetin), die bei der Behandlung der Depression (►Kap. 10) und des neuropathischen Schmerzes (►Kap. 15.7) eingesetzt werden.

Der Abbau erfolgt durch Methylierung der m-ständigen phenolischen OH-Gruppe mittels Catechol-O-Methyltransferase (COMT) sowie durch oxidative Desaminierung über Monoaminoxidasen (MAO, ►Abb. 2.5). Monoaminoxidasehemmer kommen bei der Behandlung der Depression (Tranlylcypromin, Moclobemid, ►Kap. 10.7) und des Morbus Parkinson (z. B. Selegilin, ►Kap. 21.2.3) zum Einsatz.

Der Abbau durch COMT zu dem bereits pharmakologisch unwirksamen Normetanephrin findet extraneural im Synapsenbereich, ferner in der Leber statt. Normetanephrin wird dann – über den Aldehyd – in der Peripherie weiter zu Vanillinmandelsäure und im ZNS zu 3-Methoxy-4-hydroxy-phenylethylenglycol metabolisiert.

Die oxidative Desaminierung durch die MAO läuft dagegen in den Mitochondrien ab, und zwar vor allem in den Mitochondrien der Nervenendigungen, daneben in



• Abb. 2.5 Abbau von Noradrenalin

denen der Zellen im Synapsenbereich und der Leber. Da die Substanzen dabei aber zuerst die Mitochondrienmembran überwinden müssen, erfolgen diese Reaktionen langsamer als die O-Methylierung.

Nur sehr kleine Mengen des in den synaptischen Spalt abgegebenen Noradrenalins gelangen in die Blutbahn, wodurch die Wirkung lokal begrenzt bleibt. Die Metaboliten werden dagegen ins Blut abgegeben und vorwiegend renal ausgeschieden. Die Menge der im Urin ausgeschiedenen Catecholamine und ihrer Metaboliten lässt daher Aussagen über die Aktivität des sympathischen Systems sowie diagnostische Rückschlüsse auf bestimmte Erkrankungen zu, die mit einer erhöhten oder erniedrigten sympathischen Aktivität einhergehen.

Adrenozeptoren. An den sympathischen Synapsen kommen zwei Hauptgruppen von Adrenozeptoren, die α - und β -Rezeptoren, vor, die nochmals in α_1 - und α_2 - sowie β_1 -, β_2 - und β_3 -Rezeptoren unterteilt werden. Molekularbiologische Untersuchungen ergaben darüber hinaus, dass von den α_1 - und α_2 -Rezeptoren nochmals Subtypen existieren:

- α_1 -Rezeptoren mit den Subtypen α_{1A} , α_{1B} und α_{1D} ,
- α_2 -Rezeptoren mit den Subtypen α_{2A} , α_{2B} und α_{2C} und
- β -Rezeptoren mit den Subtypen β_1 , β_2 und β_3 .

Die meisten Zellen des menschlichen Körpers exprimieren mindestens einen der 9 Adrenozeptor-Subtypen

an ihrer Zelloberfläche. In Tab. 2.3 sind wichtige über Adrenozeptoren ausgelöste Sympathikuswirkungen zusammengestellt. Die unterschiedliche Signaltransduktion nach Stimulation dieser Rezeptoren und damit ihr Wirkungsmechanismus sind nachstehend beschrieben (Abb. 2.6).

Adrenozeptoren sind **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren**, deren Signaltransduktion je nach Rezeptortyp unterschiedlich ist (Abb. 2.6). Die Erregung von β -Rezeptoren bewirkt – vermittelt über ein stimulierendes G-Protein – eine Aktivierung der Adenylcyclase und damit die vermehrte Bildung von cAMP. Dieses aktiviert die cAMP-abhängige Proteinkinase, die am Herzen spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle phosphoryliert. Dadurch kommt es – β_1 -Rezeptor-vermittelt – zu einem verstärkten Einstrom von Ca^{2+} -Ionen in die Zelle. Außerdem nimmt die Ca^{2+} -Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum und damit der Füllungsgrad der Ca^{2+} -Speicher zu. Die cAMP-abhängige Proteinkinase phosphoryliert in Herzmuskelzellen Phospholamban und hebt damit dessen hemmende Wirkung auf die in die Membran des sarkoplasmatischen Retikulums integrierte Ca^{2+} -Pumpe SERCA (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase) auf.

In vielen Geweben der glatten Muskulatur wird dagegen über β_2 -Rezeptoren cAMP-Kinase vermittelt, durch Phosphorylierung des kleinen GTP-bindenden Proteins Rho das Zytoskelett reorganisiert, die Phos-

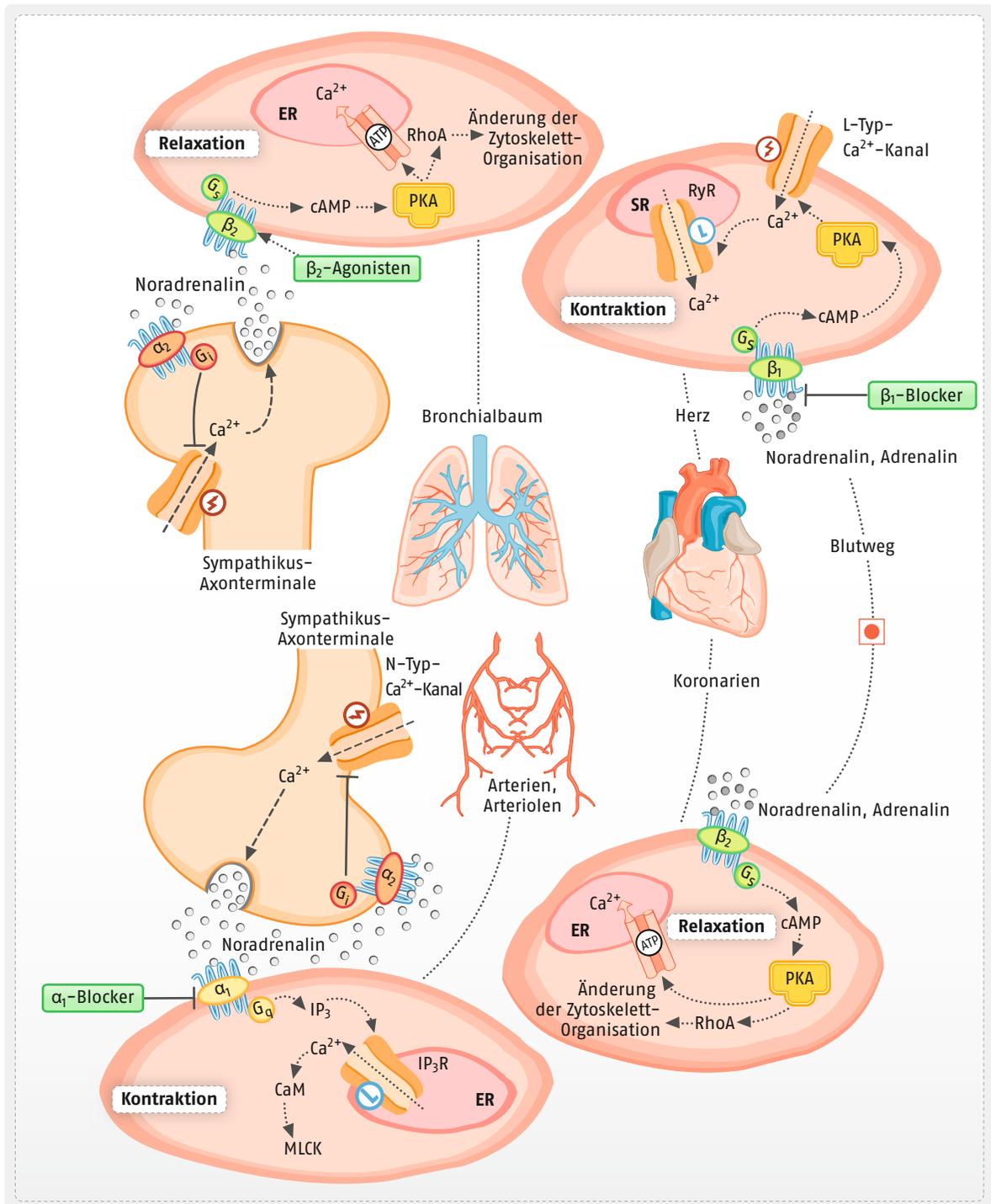
□ **Tab. 2.3** Effekte bei Aktivierung des Sympathikus an verschiedenen Organen

Organ, Organsystem	Sympathikus-wirkungen	Beteiligter Rezeptor	Organ, Organsystem	Sympathikus-wirkungen	Beteiligter Rezeptor
Auge			Magen-Darm-Trakt		
M. dilatator pupillae	Mydriasis	α_1	Motilität/Tonus	Abnahme	α_2, β_2
Herz			Sphinkteren	Kontraktion	α_1
Sinusknoten	Herzfrequenz \uparrow	β_1	Pankreas		
Kardiomyozyten	Kontraktilität \uparrow	β_1	Endokrin	Insulinsekretion \downarrow	α_2
	Kontraktilität \downarrow	β_3	Bronchialsystem		
AV-Knoten	Überleitungsgeschwindigkeit \uparrow	β_1	Muskulatur	Erschlaffung	β_2
Gefäße			Drüsen	Hemmung	α_1
Haut, Schleimhaut	Vasokonstriktion	α_1	Haut		
Skelettmuskel	Vasokonstriktion	α_1	Schweißdrüsen	Sekretion	cholinerg
	Vasodilatation	β_2, β_3	Niere und Harnwege		
Abdominalbereich	Vasokonstriktion	α_1	Reninsekretion	Steigerung	β_1
Herzkranzgefäße	Vasokonstriktion	α_1	Blasenwandmuskulatur	Erschlaffung	β_2, β_3
	Vasodilatation	β_2	Innerer Schließmuskel	Kontraktion	α_1
Gehirn	Vasokonstriktion	α_1	Genitalorgane		
Genitale	Ejakulation (Vas deferens)	α_1	Uterus	Kontraktion	α_1
Niere	Vasokonstriktion	α_1		Erschlaffung	β_2, β_3
Venen	Vasokonstriktion	α_1	Stoffwechsel		
Magen-Darm-Trakt			Leber	Glykogenolyse \uparrow	β_2
Speicheldrüsen	schwache muköse Sekretion	α_1, β_3		Gluconeogenese \uparrow	β_2
Verdauungsdrüsen	Amylaseaktivierung	β_1	Fettzellen	Lipolyse \uparrow	β_2, β_3
Gallenwege	Erschlaffung	β_2		Thermogenese \uparrow	β_3
			Skelettmuskel	Glykogenolyse \uparrow	β_2

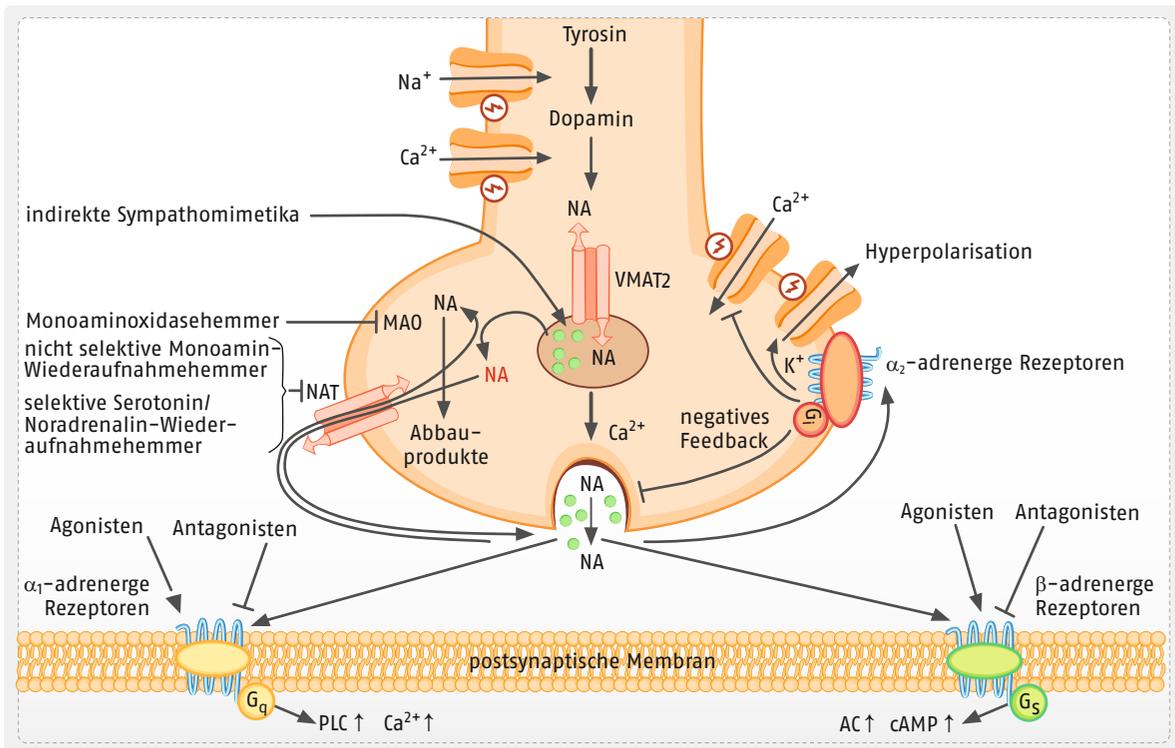
phorylierung der Myosin-Leichtketten gehemmt und die Konzentration der zytosolischen Ca^{2+} -Ionen herabgesetzt, was zu einer Relaxation führt. Über β_2 -Rezeptoren werden auch Stoffwechseleffekte hervorgerufen, die u. a. eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von Glucose, Lactat und Fettsäuren zur Folge haben. Eine Stimulation von β_3 -Rezeptoren bewirkt u. a. eine Lipolyse in Adipozyten, die über eine G_s -Protein-vermittelte Aktivierung der PKA und eine G_i -Protein-vermittelte Aktivierung der extrazellulär regulierten Kinase (ERK)

und nachfolgender Phosphorylierung der Hormonsensitiven Lipase hervorgerufen wird.

Die Stimulation von α_1 -Rezeptoren an Arterien und Arteriolen viszeraler Organe führt hingegen zur Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Und zwar werden in diesem Fall infolge einer G-Protein-vermittelten Aktivierung von Phospholipase C vermehrt Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) gebildet, die Ca^{2+} -Ionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freisetzen.



• **Abb. 2.6** Beispiele physiologischer Wirkungen, die über α- und β-Adrenozeptoren vermittelt werden. Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark und Noradrenalin aus Nervenendigungen sympathischer Neurone führen über Stimulation von β₂-Rezeptoren zur Relaxation der Bronchialmuskulatur und der Koronargefäße. Die Stimulation von β₁-Rezeptoren der Herzmuskulatur erhöht die Kontraktionskraft des Herzens. Die Arterien und Arteriolen viszeraler Organe werden durch Stimulation von α₁-Rezeptoren mit Noradrenalin und Adrenalin kontrahiert. Die Stimulation von α₂-Rezeptoren an den Axonterminalen der Sympathikusneurone hemmt N-Typ-Ca²⁺-Kanäle und die Noradrenalinfreisetzung. CaM Calmodulin, ER endoplasmatisches Retikulum, IP₃R Inositoltrisphosphatrezeptor, MLCK Myosin-Leichtkettenkinase, PKA Proteinkinase A, Rho A kleines G-Protein Rho A, RyR Ryanodinrezeptor, SR sarkoplasmatisches Retikulum



• **Abb. 2.7** Medikamentöse Beeinflussung der noradrenergen Synapse. AC Adenylylcyclase, cAMP cyclisches Adenosinmonophosphat, MAO Monaminoxidase, NA Noradrenalin, NAT Noradrenalin-Transporter, VMAT vesikulärer Monoamintransporter, PLC Phospholipase C

Präsynaptische Adrenozeptoren. An den Synapsen existieren neben postsynaptischen auch präsynaptische Rezeptoren, deren Erregung die Neurotransmitterfreisetzung beeinflusst. Die Aktivierung dieser autoinhibitorischen α_2 -Rezeptoren bewirkt – über ein inhibitorisches G-Protein vermittelt – eine Hemmung der Adenylylcyclase sowie von Ca^{2+} -Kanälen und eine Aktivierung von K^+ -Kanälen an Axonterminalen der Sympathikusneurone. Dadurch wird die Noradrenalinfreisetzung an sympathischen Nerven gehemmt. Dieser Mechanismus dient der Feinregulierung bei der Übertragung sympathischer Impulse und der Verhinderung einer Überstimulation.

Am Sympathikus angreifende Wirkstoffe

Dem morphologischen Aufbau und der sympathischen Erregungsübertragung entsprechend ist eine medikamentöse Beeinflussung des sympathischen Nervensystems an verschiedenen Stellen möglich (• Abb. 2.7).

Adrenozeptor-Agonisten (direkte Sympathomimetika) erregen wie Noradrenalin und Adrenalin adrenerge Rezeptoren (Adrenozeptoren). Je nachdem, an welchen Rezeptoren die Substanzen angreifen, unterscheidet man zwischen:

- α -Adrenozeptor-Agonisten (α -Agonisten, α -Sympathomimetika) und
- β -Adrenozeptor-Agonisten (β -Agonisten, β -Sympathomimetika).

Indirekte Sympathomimetika setzen Noradrenalin aus den Speichern frei und/oder hemmen kompetitiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt ins Axoplasma.

Adrenozeptor-Antagonisten (Adrenozeptorblocker, Sympatholytika) blockieren adrenerge Rezeptoren:

- α -Adrenozeptor-Antagonisten (α -Adrenozeptorblocker, α -Rezeptorenblocker, Alphablocker, α -Sympatholytika), die α -Adrenozeptoren,
- β -Adrenozeptor-Antagonisten (β -Adrenozeptorblocker, β -Rezeptorenblocker, Betablocker, β -Sympatholytika), die β -Adrenozeptoren.

Unter dem Begriff **Antisymphathotonika** werden unterschiedliche, den Sympathikus hemmende Stoffe bzw. Stoffgruppen mit verschiedenen Angriffsorten zusammengefasst. Antisymphathotonika verringern die Sympathikusaktivität durch:

- Erregung zentraler und – untergeordnet – peripherer α_2 -Rezeptoren (Clonidin, Methyl dopa) oder
- Blockade des aktiven Transports aus dem Axoplasma in die vesikulären Speicher (Reserpin).

Die pharmakologischen Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin sind ähnlich, aber nicht identisch. Die Unterschiede ergeben sich daraus, dass die Wirkstärke der beiden Substanzen an den Adrenozeptor-Subtypen verschieden ist (▣ Tab. 2.4).

■ **Tab. 2.4** Relative Wirkstärken von Adrenalin (A) und Noradrenalin (NA) an verschiedenen Adrenozeptoren

Rezeptorsubtyp	Wirkstärke
α_1	A \approx NA
α_2	A \geq NA
β_1	NA \geq A
β_2	A > NA
β_3	NA > A

Adrenozeptor-Agonisten

Als natürlich im Organismus vorkommendes **direktes Sympathomimetikum** und Adrenozeptor-Agonist wirkt **Noradrenalin** (Norepinephrin; Arterenol[®]) bevorzugt auf α_1 -, α_2 - und β_1 -Rezeptoren und hat nur eine geringe Affinität zu β_2 - und β_3 -Rezeptoren. Die Applikation bewirkt eine allgemeine Vasokonstriktion – mit Ausnahme der Koronararterien – und erhöht den systolischen und diastolischen Blutdruck. Während am isolierten Organ die Herzfrequenz und das Herzminutenvolumen durch Noradrenalin ebenfalls zunehmen, tritt in vivo Bradykardie auf. Dieser zunächst überraschende Befund ist dadurch zu erklären, dass die Blutdruckerhöhung reflektorisch über Pressorezeptoren zu einer parasympathischen Gegenregulation über den Nervus vagus am Herzen führt. Schaltet man durch Gabe eines Parasympatholytikums, z.B. Atropin, diese Gegenregulation aus, werden auch in vivo die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen durch Noradrenalin gesteigert. Da Noradrenalin nur eine schwache agonistische Wirkung an den β_2 -Rezeptoren der glatten Muskulatur besitzt, ist seine erschlaffende Wirkung auf die Darm- und Bronchialmuskulatur nur wenig ausgeprägt. Auch die Erhöhung des Blutzuckerspiegels ist gering.

Adrenalin (Epinephrin, z. B. Suprarenin[®]) stimuliert alle α - und β -Rezeptor-Typen. Nach Applikation von Adrenalin überwiegen in Abhängigkeit von der verwendeten Dosis α - oder β -adrenerge Effekte.

In niedriger Adrenalin-Dosis (<2 μ g pro Minute beim Erwachsenen) stehen über β_1 - und β_2 -Rezeptoren vermittelte Wirkungen im Vordergrund, da β -Rezeptoren auf geringere Adrenalin-Dosen ansprechen als α -Rezeptoren. Am Herzen werden durch Stimulation von β_1 -Rezeptoren Herzkraft und Herzfrequenz gesteigert (positiv inotrope und chronotrope Wirkung), wodurch das Herzzeitvolumen und der systolische Blutdruck ansteigen. Größere Adrenalin-Dosen fördern außerdem die heterotope Reizbildung. Als Folge davon können Extrasystolen und sogar Kammerflimmern auftreten. Bei der Anwendung von Adrenalin ist ferner zu berücksichtigen, dass es den myokardialen Sauerstoffverbrauch erhöht und daher trotz der Erweiterung

der Koronararterien einen Angina-pectoris-Anfall hervorrufen kann. Aufgrund der β_2 -agonistischen Wirkung (insbesondere an den Gefäßen der Skelettmuskulatur) kommt es zur Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands und des diastolischen Blutdrucks. Der mittlere arterielle Blutdruck bleibt dabei meist unverändert. An den Bronchien wird β_2 -vermittelt eine Bronchodilatation hervorgerufen. Adrenalin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Die nach Adrenalin-gaben beobachteten zentralen Wirkungen (z. B. Angstzustände) sind somit rein reflektorisch.

Mit ansteigender Adrenalin-Dosierung treten zunehmend α -adrenerge Wirkungen auf. Hohe Dosen (>10 μ g pro Minute beim Erwachsenen) führen zur ausgeprägten peripheren Vasokonstriktion und kardialen Stimulation, was mit Zunahme des peripheren Widerstands, Blutdrucksteigerung, Tachykardie und Arrhythmie verbunden ist.

In den Stoffwechsel greift Adrenalin durch Erregung von β -Adrenozeptoren und damit, wie oben beschrieben, durch Aktivierung der Adenylcyclase ein. Das unter der Einwirkung dieses Enzyms aus ATP gebildete cAMP aktiviert seinerseits die Proteinkinase A, welche die Bildung einer aktiven Leber- und Muskelphosphorylase aus inaktiven Vorstufen auslöst. Durch die Phosphorylasen wird der Abbau von Glykogen zu Glucose-1-phosphat und Isomerisierung zu Glucose-6-phosphat in der Leber und der Skelettmuskulatur katalysiert. In der Leber entsteht durch Dephosphorylierung Glucose, die an das Blut abgegeben wird: Der Blutzuckerspiegel steigt. Im Skelettmuskel, dem die Glucose-6-phosphatase fehlt, wird Glucose-6-phosphat glykolytisch abgebaut. Als Endprodukt der Glykolyse erscheint vermehrt Milchsäure im Blut.

Die lipolytische Wirkung von Adrenalin beruht ebenfalls auf der Aktivierung der Adenylcyclase und damit der Bildung von cAMP. Dieses aktiviert eine Lipase des Fettgewebes, wodurch der Gehalt des Blutes an freien Fettsäuren zunimmt.

Indikationen. Noradrenalin ist aufgrund seiner vaso-konstriktorischen Wirkung beim neurogenen und septischen Schock (► Kap. 29.1) sowie als Zusatz zu Lokalanästhetika (► Kap. 17.1) indiziert. Bei der erstgenannten Indikation ist eine Dauertropfinfusion am geeignetsten, da nach einer Injektion die Blutdruckerhöhung nur wenige Minuten anhält. Oral appliziert ist Noradrenalin wegen eines hohen First-Pass-Effekts nahezu unwirksam.

Adrenalin wird bei anaphylaktischem und septischem Schock sowie lokal zur Gefäßverengung verwendet. Bei Herz-Kreislauf-Stillstand erfolgt die Injektion von Adrenalin intravenös (allenfalls in Ausnahmefällen intrakardial!) stets nach den primären Maßnahmen der assistierten Beatmung und der Herzmassage sowie

ohne deren Unterbrechung. Intratracheal wird es als Zusatztherapeutikum bei akuter Atemnot (z. B. infolge einer Laryngotracheitis) und bei allergischen Reaktionen angewendet.

Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Als Nebenwirkungen können insbesondere kardiovaskuläre (z. B. pektanginöse Beschwerden, Myokardschädigung, Tachykardie, Arrhythmie, Blutdruckanstieg), metabolische (Hyperglykämie, metabolische Azidose), renale (Oligurie, Anurie) und lokale (ischämische Nekrosen im Anwendungsgebiet) Störungen auftreten. Obwohl Noradrenalin und Adrenalin die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden, können reflektorisch ZNS-Störungen (Unruhe, Angst, psychotische Zustände) ausgelöst werden.

Noradrenalin und Adrenalin sind kontraindiziert bei Hypertonie, paroxysmaler Tachykardie, hochfrequenter Arrhythmie, Koronar- und Herzmuskelerkrankungen, Cor pulmonale, sklerotischen Gefäßveränderungen, Engwinkelglaukom, Hyperthyreose, Phäochromozytom, Prostataadenom mit Restharnbildung und schweren Nierenfunktionsstörungen. In Notfallsituationen kann jedoch die Applikation auch bei Vorliegen von Kontraindikationen gerechtfertigt sein.

Synthetische direkte Sympathomimetika

Direkte Sympathomimetika (► Kap. 23.2) erregen wie Noradrenalin und Adrenalin Adrenozeptoren. Je nach Rezeptorselektivität unterscheidet man zwischen α - und/oder β -Adrenozeptor-Agonisten. Die lokal **angewendeten α_1/α_2 -Adrenozeptor-Agonisten** Oxymetazolin, Tramazolin und Xylometazolin werden insbesondere aufgrund ihrer vasokonstriktorischen Wirkung eingesetzt, z. B. zur Schleimhautabschwellung bei Schnupfen, allergischer oder vasomotorischer Rhinitis. Der α_1 -Agonist Midodrin wird systemisch zur Behandlung neurogener hypotoner Blutdruckstörungen eingesetzt, wenn alle verfügbaren sonstigen Maßnahmen ausgeschöpft sind. Der α_1 -Agonist **Phenylephrin** ist in niedriger Dosierung in einigen Paracetamol-Kombinationspräparaten enthalten, die zur systemischen Anwendung bei Erkältungen und grippalen Infekten vermarktet werden.

β_2 -Sympathomimetika (z. B. Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin, Formoterol, Salmeterol, Bambuterol) dienen vor allem der Therapie des Asthma bronchiale (► Kap. 42.3.1) und der COPD (► Kap. 43.2.1).

Indirekte Sympathomimetika

Diese Substanzen setzen Noradrenalin aus den Speichergranula der sympathischen Nervenendigungen frei und/oder hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in das Axoplasma. Durch die gesteigerte Noradrenalin-Konzentration an den Rezeptoren wird der Sympathikustonus erhöht. Bei wiederholten Gaben nimmt die Wirkung ab, da Nor-

adrenalin nicht ausreichend nachgebildet werden kann und somit immer weniger Überträgersubstanz freigesetzt wird (Tachyphylaxie). Zu den indirekten Sympathomimetika zählen u. a. die **Amphetamine** (► Kap. 14.1.2) als Psychostimulans und **Cocain** als ältestes Lokalanästhetikum (► Kap. 17.1.2), das jedoch als Suchtdroge von größerer Bedeutung ist.

Sympatholytika

Es handelt sich um Antagonisten an adrenergen Rezeptoren. Je nach Rezeptorselektivität unterscheidet man zwischen α_1 - und β -Adrenozeptor-Antagonisten.

α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten (Doxazosin, Terazosin) werden aufgrund ihrer peripheren vasodilatierenden Eigenschaften seit Langem zur Therapie der Hypertonie eingesetzt. **Urapidil**, das intravenös zur Therapie von hypertensiven Notfällen verabreicht wird, weist neben der peripheren α_1 -antagonistischen Wirkung eine zentrale Wirkkomponente auf, die auf eine Stimulation von 5-HT_{1A}-Rezeptoren zurückgeführt wird. Neben der Hypertonie sind Blasenentleerungsstörungen im Rahmen eines benignen Prostata-syndroms (BPS) ein weiteres Indikationsgebiet von α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten. Zu diesem Zweck wird **Tamsulosin** oder **Silodosin** verwendet, die eine besonders hohe Affinität zu den in der Prostata bevorzugt vorkommenden α_{1A} -Rezeptoren besitzen und daher nur untergeordnet blutdrucksenkend wirken.

β -Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker, β -Adrenozeptorblocker, β -Rezeptorenblocker) hemmen kompetitiv β -Adrenozeptoren. Prinzipiell wird zwischen nichtselektiven (**Propranolol**, Penbutolol), β_1 -selektiven (z. B. **Metoprolol**, **Bisoprolol**) und β -Adrenozeptor-Antagonisten mit vasodilatierender Komponente (z. B. **Carvedilol**, **Nebivolol**) unterschieden (► Kap. 24.2). Therapeutisch erwünscht ist bei den meisten Indikationen vor allem die β_1 -Blockade. Durch Blockade von β_1 -Rezeptoren wird die positiv inotrope und chronotrope Wirkung der Catecholamine am Herzen aufgehoben. Wichtige Indikationen von Betablockern sind essenzielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, akuter Herzinfarkt, Reinfarktprophylaxe, tachykarde Herzrhythmusstörungen (z. B. supraventrikuläre Extrasystolie und Tachykardie), funktionelle Herz-Kreislauf-Beschwerden sowie mittelgradige bis schwere chronische Herzinsuffizienz. Einige ZNS-gängige Betablocker (v. a. Propranolol und Metoprolol) kommen bei der Migräneprophylaxe zur Anwendung. Gut wasserlösliche Betablocker (z. B. Timolol, Metipranolol, Levobunolol) werden als Augentropfen bei Glaukom und anderen Augenkrankheiten eingesetzt.

Antisymphathotonika

Antisymphathotonika (► Kap. 24.3) verringern die Sympathikusaktivität durch Erregung von α_2 -Rezeptoren

oder Blockade des aktiven Transports aus dem Axoplasma in die synaptischen Vesikel. Die Imidazol-Derivate **Clonidin** und **Moxonidin** gelangen aufgrund ihrer Lipophilie rasch ins ZNS und stimulieren postsynaptische α_{2A} -Adrenozeptoren. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Sympathikusaktivität und einer Steigerung des Vagustonus mit einer erwünschten Blutdrucksenkung. Moxonidin wirkt darüber hinaus als Agonist an sog. Imidazolinrezeptoren (Typ I1) in der Medulla oblongata, einer wichtigen Schaltstelle für sympathische Impulse. Die Bindung an diese Rezeptoren bewirkt ebenfalls eine Hemmung der peripheren Sympathikusaktivität. **α -Methyldopa** wird durch aktiven Transport in das Zentralnervensystem aufgenommen und dort in α -Methylnoradrenalin umgewandelt, das eine hohe Affinität zu α_2 -Adrenozeptoren besitzt. Methyldopa dient vor allem als Antihypertonikum in der Schwangerschaft. **Reserpin** blockiert die Protonenpumpe der Monoamin-Speichervesikel in den sympathischen Nervenendigungen und führt zu einer Transmitterverarmung der Granula. Die Substanz wurde zur Behandlung der essenziellen Hypertonie eingesetzt und hat erhebliche zentralnervöse Nebenwirkungen.

Dopamin

Der Neurotransmitter Dopamin nimmt in der Pharmakologie eine wichtige Stellung ein, da er in der Pathophysiologie einer Reihe von Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Schizophrenie sowie bei endokrinen Erkrankungen mit Hyperprolactinämie als Symptom eine zentrale Rolle spielt. Im Gehirn können vier dopaminerge Systeme identifiziert werden:

- Das **nigrostriatale System** enthält etwa 75 % des Dopamins im Gehirn und besteht aus dopaminergen Neuronen, die von der Substantia nigra ins Striatum ziehen und die extrapyramidale Motorik steuern.
- Das **mesolimbische System** umfasst dopaminerge Neurone, die von der Area tegmentalis ventralis des Mittelhirns in das limbische System, insbesondere den Nucleus accumbens und die Amygdala, projizieren.
- Das **mesokortikale System** projiziert von der Area tegmentalis ventralis in den frontalen Cortex.
- Das **tuberoinfundibuläre System** besteht aus Neuronen, die aus dem ventralen Hypothalamus in die Eminentia mediana und die Hypophyse ziehen, um dort die Hormonfreisetzung zu regulieren.

Die Synthese von Dopamin aus der Aminosäure Tyrosin ist in  Abb. 2.4 dargestellt. In dopaminergen Neuronen fehlt das Enzym Dopamin- β -Hydroxylase, sodass der Transmitter Dopamin in den Speichervesikeln akkumuliert. Dopamin ist die unmittelbare Vorstufe der anderen Catecholamine Noradrenalin und Adrenalin. Die Freisetzung und Speicherung des Dopamins sind bei Adrenalin und Noradrenalin (s. o.) näher beschrieben.

Dopaminrezeptoren. Dopamin übt seine Wirkung über 5 Dopaminrezeptoren, D_1 bis D_5 , aus, die allesamt G-Protein-gekoppelte Rezeptoren sind. Die ursprüngliche D_1 -Familie besteht aus D_1 - und D_5 -Rezeptoren, während D_2 -, D_3 - und D_4 -Rezeptoren die D_2 -Familie bilden. Darüber hinaus sind Spleißvarianten, die zu kurzen und langen D_2 -Isoformen führen, und genetische Polymorphismen des D_4 -Rezeptors beschrieben.

Die D_1 - und D_5 -Rezeptoren koppeln an das stimulatorische G-Protein G_s und aktivieren die Adenylylcyclase und damit die vermehrte Bildung von cAMP, das als second messenger z. B. über die cAMP-abhängige Proteininkinase zahlreiche Zellfunktionen steuert. D_2 -, D_3 - und D_4 -Rezeptoren sind $G_{i/o}$ -gekoppelt, aktivieren in Neuronen Kaliumkanäle und hemmen neuronale spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle sowie Adenylylcyclasen. Abhängig vom Zellkontext können die Mitglieder der D_2 -Familie auch Phospholipase C aktivieren und einen intrazellulären Ca^{2+} -Transienten auslösen ( Tab. 2.5).

Im Gehirn sind die Dopaminrezeptoren in unterschiedlichen Regionen exprimiert, wobei die Expression oft überlappend ist. D_1 -Rezeptoren sind vornehmlich in Neuronen exprimiert, die dopaminerg innerviert sind, d. h. in Striatum, limbischem System, Thalamus und Hypothalamus. D_2 -Rezeptoren haben ein ähnliches Verteilungsmuster und sind in dopaminergen Neuronen auch präsynaptisch anzutreffen, wo sie auf den Axonterminalen als inhibitorische Autorezeptoren fungieren. D_3 -, D_4 - und D_5 -Rezeptoren finden sich im Striatum und im limbischen System, wobei D_4 -Rezeptoren weniger hoch exprimiert sind und auch im Cortex vorkommen.

Dopaminrezeptoren kommen auch in der **Körperperipherie** vor. Der D_1 -Rezeptor ist für die dopaminabhängige Vasodilatation vor allem in der Niere verantwortlich und steigert die Nierenperfusion. In höherer Dosierung wird die myokardiale Kontraktilität gesteigert.

Dopaminwirkungen. In der **Körperperipherie** dilatiert Dopamin (Generika) in Dosierungen von 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ die Mesenterial- und Nierengefäße durch Stimulation von D_1 -Rezeptoren, woraus eine vermehrte Nierendurchblutung und gesteigerte Diurese resultieren. Bei Dosierungen von 2–10 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ kommt es zusätzlich zu einer Erregung von β -Rezeptoren mit Zunahme des Herzminutenvolumens. Bei Dosierungen von mehr als 10 $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$ tritt durch Stimulation von α -Adrenozeptoren zusätzlich eine periphere Vasokonstriktion auf, die in Kombination mit dem erhöhten Herzminutenvolumen zu einem Anstieg des Blutdrucks führt.

Bei längerer Anwendung nimmt die Wirkung wegen Desensibilisierung ab. Während Dopamin früher häufig bei Schockpatienten in der Intensivmedizin angewendet wurde, hat es bei dieser Indikation wegen der Auslösung von Herzrhythmusstörungen sowie von im-

■ **Tab. 2.5** Dopaminrezeptor-Subtypen und -Wirkungen

Rezeptor (Transduktion)	Subtyp	Vorkommen	Effekte bei Stimulation
D ₁ G _s -gekoppelt, Adenylylcyclase ↑: cAMP ↑	D ₁	ZNS, Peripherie	Gefäßdilatation, Nierenperfusion ↑, postsynaptische Stimulation
	D ₅	ZNS	
D ₂ G _{i/o} -gekoppelt, K ⁺ -Kanäle ↑: Hyperpolarisation, Ca ²⁺ -Kanäle ↓: intrazelluläres Ca ²⁺ ↓, Adenylylcyclase ↓: cAMP ↓, PLC ↑ (Kontext-abh.): IP ₃ /DAG/Ca ²⁺ ↑	D ₂	ZNS	prä- und postsynaptische Inhibition, Regulation der Hormonsekretion
	D ₃	ZNS	
	D ₄	ZNS	

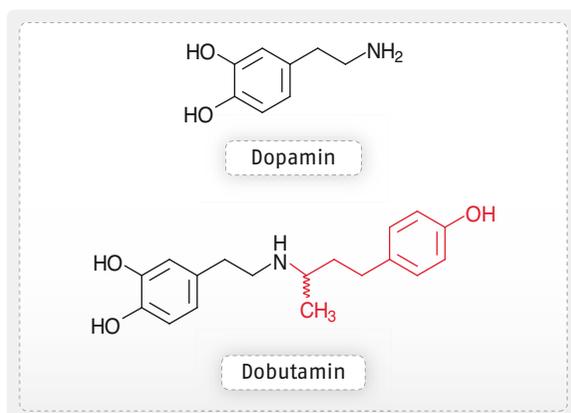
munsuppressiven Wirkungen zunehmend an Bedeutung in der Schocktherapie verloren.

Das strukturverwandte **Dobutamin** (Generika, ● Abb. 2.8) vermittelt seine Wirkungen nicht über Dopaminrezeptoren. Die positive Inotropie erklärt sich durch die agonistische Wirkung an kardialen β_1 -Rezeptoren, wodurch es zu positiver Chronotropie und Kontraktilitätssteigerung mit Anstieg des Herzminutenvolumens kommt. Dobutamin besitzt ferner eine agonistische Wirkung an β_2 - und – in geringerem Maß – α_1 -Rezeptoren in der Peripherie. Der systemische Gefäßwiderstand, bei höheren Dosen auch der pulmonale Gefäßwiderstand, nehmen ab. Bei kardiogenem Schock (► Kap. 29.1.3) ist das Mittel der 1. Wahl Dobutamin. Bei kontinuierlicher Gabe kommt es nach etwa 2 Tagen wie bei Dopamin durch Desensibilisierung zu einer Wirkungsabschwächung.

Im ZNS lassen sich die vielfältigen Effekte im Großen und Ganzen den verschiedenen dopaminergen Systemen zuordnen.

- Das nigrostriatale System ist für die motorische Kontrolle verantwortlich.
- Die mesolimbischen und mesokortikalen Systeme beeinflussen Verhalten und Empfinden.
- Das tuberohypophysäre System ist an der endokrinen Kontrolle beteiligt.

Dopamin spielt eine zentrale Rolle in der **Steuerung der extrapyramidalen Motorik**, was für die Pathophysiolo-



● **Abb. 2.8** Strukturformeln: Dopamin und Dobutamin

gie des Morbus Parkinson bedeutsam ist (► Kap. 21). Durch den Niedergang dopaminergener Neurone in der Substantia nigra bleibt die Dopaminwirkung im Striatum aus, sodass die klassischen motorischen Symptome resultieren. Dies erklärt auch die häufigste Nebenwirkung zahlreicher Antipsychotika, die neben dem D₂-Rezeptor-Antagonismus im mesolimbischen System auch D₂-Rezeptoren im nigrostriatalen System blockieren.

Im ZNS aktiviert Dopamin das Belohnungssystem und kann beim Menschen euphorische Gefühle hervorrufen. Daher spielt Dopamin beim **Suchtverhalten** eine wichtige Rolle. Die Dopaminwirkungen in den mesolimbischen und mesokortikalen Systemen beeinflussen direkt Denken, Emotionen und Verhalten. Gesteigerte Aktivität in diesen Systemen ist charakteristisch für die Schizophrenie und äußert sich in Affekt- und Denkstörungen sowie Halluzinationen. Somit lässt sich zumindest teilweise die therapeutische Wirkung von Antipsychotika durch Antagonismus an Dopaminrezeptoren der D₂-Familie erklären.

Im tuberohypophysären System steuert Dopamin, das aus dem Thalamus freigesetzt wird, die **Hormonsekretion** der Hypophyse, vor allem des Prolactins, da es als „Prolactin-Inhibiting-Hormon“ wirkt. Diese Regulation ist klinisch relevant, da die Therapie mit vielen Antipsychotika durch Hemmung von D₂-Rezeptoren zu einer Hyperprolactinämie mit nachfolgender Galaktorrhö auch beim Mann führen kann. Da Prolactin auch die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH aus der Hypophyse hemmt, geht eine Hyperprolactinämie bei der Frau mit Ovulationsstörungen, Amenorrhö und Infertilität einher.

D₂-Rezeptoren werden auch in der Chemorezeptor-Triggerzone in der Medulla oblongata exprimiert und sind an der **Initiierung des Brechreizes** beteiligt. Deshalb haben nahezu alle Dopaminrezeptor-Agonisten und Dopamin selbst eine emetische Wirkung, während Dopaminrezeptor-Antagonisten antiemetisch wirken.

An Dopaminrezeptoren angreifende Wirkstoffe

Eine zentrale Komponente der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson sind **dopaminerge Agonisten**. Es wird zwischen Ergot-Derivaten wie z. B. Bromocriptin, Caber-

golin, Lisurid und Non-Ergot-Derivaten wie Pramipexol, Ropinirol, Piribedil unterschieden (►Kap.21.2.4). Ferner kommen Dopamin-Agonisten im Rahmen der Therapie der Hyperprolactinämie und des Restless-Legs-Syndroms zum Einsatz.

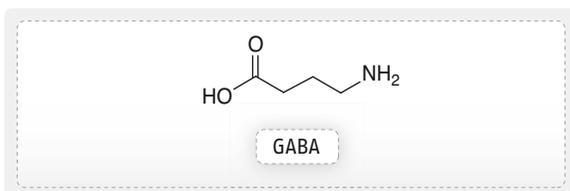
Dopaminerge Antagonisten werden als klassische Antipsychotika (z. B. Fluphenazin, Haloperidol, Perphenazin) eingesetzt. Allerdings blockieren die Antipsychotika (►Kap.9) nicht ausschließlich Dopaminrezeptoren, vor allem D₂- und D₃-Rezeptoren, sondern je nach Präparat viele weitere Neurotransmitterrezeptoren wie Serotonin-, H₁-Histamin-, muscarine und α_1 -adrenerge Rezeptoren. Allerdings besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der antipsychotischen Wirkung und der Potenz an D₂-Rezeptoren. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass bei Schizophrenie eine Überaktivität im mesolimbischen und mesokortikalen System vorherrscht. Allerdings werden auch wichtige Nebenwirkungen wie die extrapyramidal-motorischen Symptome (EPS) über D₂-Rezeptoren vermittelt. Bei den hochpotenten klassischen Antipsychotika ist daher das Risiko für EPS und Hyperprolactinämie besonders hoch.

Eine weitere Indikation für den Einsatz dopaminerger Antagonisten ist Übelkeit und Erbrechen. Durch den Antagonismus am D₂-Rezeptor haben klassische Antipsychotika wie z. B. Haloperidol und Droperidol, aber auch Prokinetika wie Metoclopramid und Domperidon eine antiemetische Wirkung. Wie zu erwarten, kann auch bei dieser Indikation EPS auftreten (►Kap.52).

2.1.2 Neurotransmitter – Aminosäuren

Gamma-Aminobuttersäure

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn. Im Hirnstamm und im Rückenmark kommt Glycin ebenfalls eine wichtige inhibitorische Rolle zu. GABA kommt vor allem im Gehirn und dort in höchster Konzentration im nigrostriatalen System vor. Es wird aus der Aminosäure Glutamat durch das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) gebildet, das einen Marker GABAerger Neurone im Gehirn darstellt. Etwa 20 % aller ZNS-Neurone sind GABAerg, die meisten von ihnen inhibitorische Interneurone. GABA fungiert in etwa 30 % aller Synapsen des ZNS als Neurotransmitter und nahezu alle Neurone reagieren auf seinen inhibitorischen Effekt.



◉ **Abb. 2.9** Strukturformel: γ -Aminobuttersäure (gamma-aminobutyric acid, GABA)

GABA-Rezeptoren. GABA übt seine Wirkung an zwei unterschiedlichen Rezeptortypen aus:

- GABA_A-Rezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle der Cys-loop-Familie (◉Abb.2.38),
- GABA_B-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Klasse C (►Kap.2.2.1).

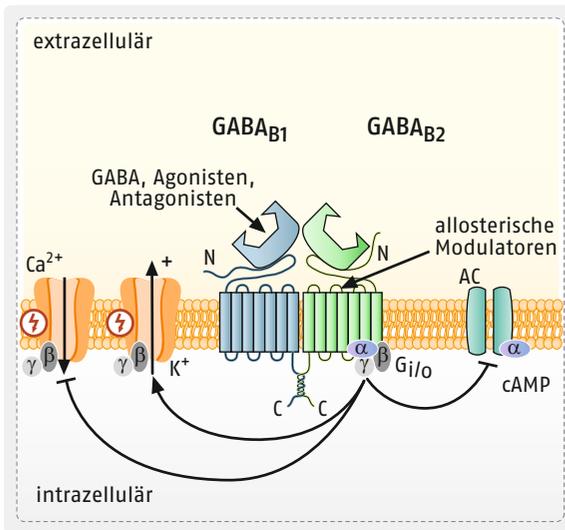
GABA_A-Rezeptoren sind Proteinkomplexe, die sich aus 5 Untereinheiten zusammensetzen, die die Plasmamembran jeweils 4-mal durchspannen. Insgesamt wurden 19 verschiedene Untereinheiten identifiziert (6 α , 3 β , 3 γ , 1 δ , 1 ϵ , 1 π , 1 θ und 3 ρ), aus denen sich eine große Zahl möglicher Kombinationen theoretisch ableiten lässt, die im nativen Gewebe aber nicht alle nachweisbar sind. Ein Pentamer setzt sich in der Regel aus zwei α -, zwei β - und einer γ -Untereinheit zusammen und die häufigste Kombination besteht aus $\alpha_1\beta_2\gamma_2$. Die verschiedenen Untereinheiten sind kreisförmig mit der Sequenz α - β - α - β - γ (von außerhalb der Zelle betrachtet) um eine zentrale Kanalpore angeordnet. Die GABA-Bindestelle liegt jeweils zwischen der α - und β -Untereinheit, während die Benzodiazepin-Bindungstasche von den α - und γ -Untereinheiten gebildet wird, sodass **Benzodiazepine** als allosterische Modulatoren des GABA_A-Rezeptor-Komplexes wirken. Die verschiedenen α -Untereinheiten bestimmen differenziell das Wirkprofil von Benzodiazepinen (►Kap.12.2.1). Daraus ergibt sich die Möglichkeit, neuartige Substanzen mit selektiven Benzodiazepinwirkungen und weniger unerwünschten Wirkungen zu entwickeln.

GABA_A-Rezeptoren sind primär postsynaptisch lokalisiert und zwar sowohl direkt in der postsynaptischen Membran als auch außerhalb der Synapse. Sie vermitteln schnelle (Lokalisation innerhalb der Synapse) und tonische (Lokalisation außerhalb der Synapse) postsynaptische Inhibition. Extrasynaptische GABA_A-Rezeptoren enthalten $\alpha_{4/6}$ - und δ -Untereinheiten und reagieren sensitiv auf Allgemeinanästhetika (►Kap.18) und Alkohol.

Der GABA_A-Rezeptor funktioniert als Chloridkanal. Da das Cl⁻-Gleichgewichtspotenzial in Neuronen negativer als das Ruhemembranpotenzial ist, führt eine Liganden-induzierte Erhöhung der Cl⁻-Leitfähigkeit zu einem Einstrom von Cl⁻-Ionen und zur Hyperpolarisation des Neurons, wodurch seine Erregbarkeit herabgesetzt wird.

GABA_B-Rezeptoren gehören zu den metabotropen Neurotransmitterrezeptoren und sind prä-, postsynaptisch lokalisiert, koppeln G_{i/o}-Proteine, aktivieren Kaliumkanäle und hemmen neuronale spannungsabhängige Ca²⁺-Kanäle sowie Adenyllylcyclasen. Sie sind also klassische inhibitorische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren mit gleichem Wirkungsmechanismus wie M₂-muscarine und D₂-Dopaminrezeptoren.

Ein funktioneller GABA_B-Rezeptor ist ein Dimer aus zwei Untereinheiten, GABA_{B1} und GABA_{B2}. Vier Iso-



• Abb. 2.10 Aktivierungsmechanismus und Signalübertragung des GABA_B-Rezeptors

formen der GABA_{B1}-Untereinheit wurden molekular kloniert. Die beiden am häufigsten vorkommenden Formen sind GABA_{B1a} und GABA_{B1b}. Sie unterscheiden sich in ihrer Extrazellulärdomäne und entstehen durch Nutzung alternativer Transkriptions-Initiationsstellen. Die durch den intrazellulären C-Terminus vermittelte GABA_{B1}/GABA_{B2}-Interaktion maskiert ein GABA_{B1}-Retentionsmotif für den Verbleib im endoplasmatischen Retikulum und erlaubt damit die Expression des dimeren Rezeptorkomplexes in der Plasmamembran. Auch die Aktivierung und Signalgebung der GABA_B-Rezeptoren setzt ein enges Zusammenspiel der Untereinheiten voraus. Die Ligandenbindung erfolgt im extrazellulären N-Terminus der GABA_{B1}-Untereinheit mittels einer Venusfliegenfallen-Domäne, die man auch z. B. in metabotropen Glutamaterezeptoren oder im Ca²⁺-sensitiven Rezeptor wiederfindet, und bewirkt durch eine Konformationsänderung die Aktivierung des GABA_{B2}-Partnerproteins, das nachfolgend G-Proteine aktiviert und das Signal in die Zelle weiterleitet (• Abb. 2.10). Die Signalgebung kann durch allosterische Modulatoren beeinflusst werden, die wie im Fall des GABA_A-Rezeptors mit einer anderen Bindestelle als GABA im Rezeptorkomplex interagieren. Die Komplexität der GABA_B-Rezeptoren wird durch interagierende intrazelluläre Transport- und Effektorproteine weiter gesteigert, die die Signalkinetik und die Potenz von Agonisten modulieren.

An GABA-Rezeptoren angreifende Wirkstoffe. GABA_A-Rezeptoren sind wichtige Zielstrukturen für eine Reihe zentral wirkender Substanzen. **Benzodiazepine** (► Kap. 12.2.1) wie z. B. Diazepam, Oxazepam oder Midazolam sind wirksame Sedativa/Hypnotika, Anxiolytika, Antikonvulsiva und zentrale Muskelrelaxanzien,

die bei vielen Indikationen eingesetzt werden. Ihr Wirkungsmechanismus ist der von positiven allosterischen Modulatoren (PAM), die die Bindung und Wirkung des endogenen Neurotransmitters GABA am Rezeptor verstärken. Weitere allosterische Modulatoren sind Allgemeinanästhetika wie **Propofol** und **Barbiturate** (z. B. Thiopental, ► Kap. 18.2.1) sowie Alkohol. Barbiturate haben ihre frühere Bedeutung als Schlaf- und Beruhigungsmittel verloren und dürfen bei Schlafstörungen und zur Sedierung nicht mehr eingesetzt werden. Sie haben eine geringe therapeutische Breite und die Nebenwirkungen sind vielfältig: rasche Toleranzentwicklung, hohes Abhängigkeitspotenzial, zentrale Atemlähmung. Auch Neurosteroiden können die GABA_A-Rezeptorfunktion positiv beeinflussen. δ-Untereinheiten enthaltende Rezeptorkomplexe scheinen besonders sensitiv gegenüber Steroiden zu sein. Als synthetisches Neurosteroid wurde **Alphaxalon** als Anästhetikum entwickelt und wird in der Veterinärmedizin als solches eingesetzt.

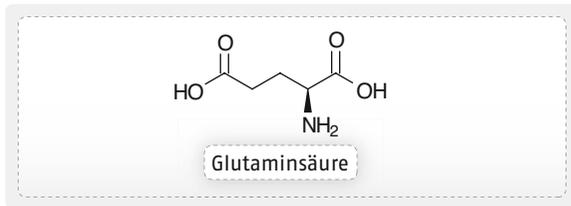
Darüber hinaus gibt es noch einige experimentelle Substanzen wie Muscimol (GABA_A-Rezeptor-Agonist), Gaboxadol (Partialagonist) und Bicucullin (spezifischer GABA_A-Rezeptor-Antagonist). Picrotoxin blockiert den Cl⁻-Kanal des GABA_A-Rezeptors.

Am GABA_B-Rezeptor ist **Baclofen** ein Agonist und wird ausschließlich als zentrales Muskelrelaxans eingesetzt. Einige experimentelle Substanzen (z. B. 2-Hydroxybaclofen) verhalten sich als GABA_B-Rezeptor-Antagonisten.

4-Hydroxybuttersäure (auch 4-Hydroxybutansäure, ► Kap. 18.2.5) kommt natürlicherweise als Seitenprodukt der GABA-Synthese im Gehirn vor. Es wird zur Narkolepsitherapie und zur Erzeugung eines Schlafzustands während und nach Operationen eingesetzt. Seit einigen Jahren wird 4-Hydroxybuttersäure (γ-Hydroxybuttersäure, GHB) auch illegal (missbräuchlich) als sog. **K.-o.-Tropfen** und **Liquid Ecstasy** (chemisch und pharmakologisch hat sie allerdings nichts mit Ecstasy gemeinsam) verwendet. Die orale Lösung unterliegt deshalb dem Betäubungsmittelgesetz, das parenteral applizierte Handelspräparat ist dagegen nur verschreibungspflichtig.

Glutaminsäure

L-Glutaminsäure ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im ZNS und beeinflusst Sinneswahrnehmungen und Motorik ebenso wie Lernvorgänge und Gedächtnis (• Abb. 2.11). Als zentraler Baustein des Proteinstoffwechsels, kann Glutamat aus verschiedenen Stoffwechselwegen bereitgestellt werden. In glutamatergen Nervenendigungen wird der Aminosäure-Transmitter mithilfe des vesikulären Glutamattransporters (VGluT) mit der Triebkraft des Protonengradienten über die Vesikelmembran in synaptische Vesikel aufgenommen und durch Ca²⁺-abhängige Exozytose auf



● **Abb. 2.11** Strukturformel: Glutaminsäure

einen elektrischen Stimulus hin in den synaptischen Spalt freigesetzt. Zur Beendigung seiner Wirkung wird der Transmitter durch einen $\text{Na}^+/\text{H}^+/\text{K}^+$ -abhängigen Transporter in die Nervenendigung und in benachbarte Astrozyten aufgenommen.

Glutamatrezeptoren. Glutamat aktiviert sowohl ionotrope als auch metabotrope Rezeptoren.

- Auf pharmakologischer Grundlage können drei Subtypen **ionotroper Glutamatrezeptoren** unterschieden werden: NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptoren. Die Nomenklatur beruht auf den prototypischen Agonisten *N*-Methyl-*D*-Aspartat, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionic acid und Kainsäure (Kainat).
- **Metabotrope Glutamatrezeptoren** umfassen 8 Rezeptorproteine, die aufgrund ihrer Primärsequenz, pharmakologischer Eigenschaften und ihrer Signaltransduktion drei Gruppen zugeordnet werden.

Insgesamt sind 16 verschiedene Untereinheiten **ionotroper Glutamatrezeptoren** identifiziert. **NMDA-Rezeptoren** umfassen 7 Subtypen: GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B. Die AMPA-Rezeptor-Familie besteht aus 4 (GluA1–4), die Kainat-Familie aus 5 Untereinheiten (GluK1–5). Die Glutamatrezeptoren unterscheiden sich von der Familie der pentameren **Cys-loop-Proteine**, zu denen nicotinsche Acetylcholin-, 5-HT₃- sowie GABA_A- und Glycinrezeptoren gehören, durch ihre Membrantopologie und die Zusammensetzung funktioneller Kanalkomplexe. Die Peptidkette jeder Untereinheit ionotroper Glutamatrezeptoren durchzieht die Plasmamembran 3-mal – und nicht 4-mal wie im Fall der Cys-loop-Proteine – und hat eine Porenschleife (pore loop) zwischen den Transmembranregionen 1 und 2. Im Kanalkomplex bilden die Glutamatrezeptor-Untereinheiten ein Tetramer (und nicht ein Pentamer) in homo- oder heteromerer Zusammensetzung, die die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften bestimmt.

AMPA-Rezeptoren und in einigen Hirngebieten **Kainatrezeptoren** sind für die rasche exzitatorische synaptische Übertragung verantwortlich. NMDA-Rezeptoren steuern eine langsame Komponente zum postsynaptischen Potenzial bei. AMPA-Rezeptoren sind sowohl auf Neuronen als auch auf Astrozyten exprimiert. NMDA- und AMPA-Rezeptoren sind in der Hirnrinde, den Basalganglien und in sensorischen Systemen oft zu-

sammen im selben Neuron exprimiert, während Kainatrezeptoren ein engeres Expressionsprofil haben. NMDA-Rezeptoren weisen eine Reihe von Besonderheiten auf:

- Am Ruhemembranpotenzial sind sie durch einen spannungsabhängigen Block durch intrazelluläres Mg^{2+} charakterisiert. Durch Depolarisation wird diese Blockade aufgehoben. Der NMDA-Rezeptor ist daher der Prototyp eines Koinzidenz-Detektors, der zwei Stimuli (Glutamat und Depolarisation) für seine volle Aktivierung benötigt.
 - Sie sind hochpermeabel für Ca^{2+} -Ionen und vermitteln nach Aktivierung einen deutlichen Ca^{2+} -Einstrom.
 - NMDA-Rezeptoren besitzen eine Strychnin-insensitive allosterische Bindungsstelle für Glycin, das die Wirkung von NMDA und Glutamat potenziert. *D*-Serin, das aus Astrozyten freigesetzt wird, vermag den NMDA-Rezeptor über die Glycin-Bindungsstelle zu aktivieren.
 - Endogene Polyamine wie Spermin und Spermidin kontaktieren eine weitere, von der des Glycins verschiedene allosterische Bindungsstelle, um den Kanal zu aktivieren.
 - Der Rezeptor besitzt Bindungsstellen für Substanzen wie das Kurznarkotikum Ketamin (►Kap. 18.2.4) oder das Rauschmittel Phencyclidin, die selektive Blocker des NMDA-Kanals sind. Ähnliche Eigenschaften haben auch Amantadin und Bupropion, die bei der Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt werden (►Kap. 21.2.6, ►Kap. 21.2.7).
- Die 8 **metabotropen Glutamatrezeptoren** gehören zur Klasse C der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und funktionieren als Homo- oder Heterodimere, da eine Disulfidbrücke jeweils zwei Extrazellulärdomänen miteinander verknüpft. Ähnlich wie im Fall der metabotropen GABA-Rezeptoren erfolgt die Ligandenbindung im extrazellulären N-Terminus mittels einer Venusfliegenfallen-Domäne. Die drei Gruppen setzen sich folgendermaßen zusammen:
- Gruppe 1 besteht aus mGlu_1 und mGlu_5 , die an G_q -Proteine koppeln und über PLC-Aktivierung einen intrazellulären Ca^{2+} -Transienten auslösen.
 - Gruppe 2 setzt sich aus mGlu_2 und mGlu_3 zusammen, die an $\text{G}_{i/o}$ -Proteine koppeln und Kaliumkanäle aktivieren sowie neuronale spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle und Adenylcyclasen hemmen. Sie sind also klassische inhibitorische G-Protein-gekoppelte Rezeptoren.
 - mGlu_4 , mGlu_6 , mGlu_7 und mGlu_8 bilden Gruppe 3 und koppeln ebenfalls an $\text{G}_{i/o}$ -Proteine. mGlu_6 wurde bisher lediglich in der Retina gefunden.
- Die metabotropen Glutamatrezeptoren sind im Gehirn weit verbreitet. Gruppe-1-Rezeptoren sind im Wesentlichen postsynaptisch lokalisiert und haben eine exzita-

torische Wirkung, in dem sie die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration erhöhen. Die metabotropen Rezeptoren der Gruppen 2 und 3 sind präsynaptisch lokalisiert und reduzieren als inhibitorische Rezeptoren die neuronale Erregbarkeit. Als Autorezeptoren auf glutamatergen Nervenendigungen inhibieren sie die Transmitterfreisetzung.

An Glutamaterezeptoren angreifende Wirkstoffe. Wie bereits erwähnt, weist der NMDA-Rezeptor Bindungsstellen für das Kurznarkotikum **Ketamin** auf, das gut analgetisch wirkt und zur Narkoseeinleitung, bei kurzdauernden und hier vor allem bei sehr schmerzhaften Eingriffen (z. B. bei Verbrennungen) sowie in der Notfall- und Katastrophenmedizin bei Massenverletzungen indiziert ist (► Kap. 18.2.4).

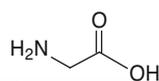
Memantin ist ein unkompetitiver Antagonist an NMDA-Rezeptoren, der zur Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen ist (► Kap. 22.2.2).

Als nichtkompetitiver AMPA-Rezeptor-Antagonist wurde **Perampanel** zugelassen, das als Antiepileptikum zum Einsatz kommt (► Kap. 20.2.4).

Die Entwicklung selektiver Antagonisten an metabotropen Glutamaterezeptoren hat sich als schwierig erwiesen und bisher noch nicht zur Zulassung von Medikamenten geführt. Auch die Entwicklung von Agonisten und positiven allosterischen Modulatoren von Glutamaterezeptoren befindet sich trotz vielversprechender Indikationen zurzeit noch im experimentellen Stadium. Zahlreiche experimentelle Antagonisten, Agonisten sowie positive und negative allosterische Modulatoren stehen zur Verfügung.

Glycin

Die Aminosäure Glycin (◉ Abb. 2.12) ist ein wichtiger inhibitorischer Neurotransmitter im Hirnstamm und im Rückenmark, wo er vor allem die Motoneurone des Vorderhorns hemmt. **Strychnin** hemmt als kompetitiver Antagonist die Glycinwirkung an seinem Rezeptor. Es kommt zu einer verstärkten Exzitation von Rückenmarksneuronen mit Muskelzittern, schweren Krämpfen und Atemnot bei Vergiftung (► Kap. 91.7.1). Am NMDA-Rezeptor wirkt Glycin neben dem eigentlichen Agonisten Glutaminsäure durch Andocken an eine spezielle Glycin-Bindestelle stimulierend.



Glycin

◉ Abb. 2.12 Strukturformel: Glycin

Der Glycinrezeptor ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal, der dem GABA_A -Rezeptor ähnelt und als Cl^- -Kanal zur Familie der pentameren Cys-loop-Proteine gehört. Metabotrope Glycinrezeptoren gibt es nicht. Fünf α - und eine β -Untereinheit sind bekannt und die Rezeptorkomplexe setzen sich aus fünf homomeren α -Untereinheiten oder aus α/β -Heteromeren zusammen. Die Bindestelle für Glycin und Strychnin befindet sich auf der α -Untereinheit. Glycinrezeptoren sind an der Regulation des Atemrhythmus, an der motorischen Kontrolle und der Regulation des Muskeltonus sowie an der Verarbeitung von Schmerzsignalen beteiligt. Spezifisch wirkende Pharmaka am Glycinrezeptor gibt es bisher nicht.

Tetanustoxin ist wie die Botulinumtoxine ein clostridiales Neurotoxin, das als Zink-Endopeptidase bestimmte Exozytoseproteine (sog. SNARE-Proteine, ◉ Abb. 91.11) spaltet und damit die Neurotransmission unterbindet. Tetanustoxin hemmt im Rückenmark die Glycinfreisetzung aus inhibitorischen Interneuronen. Dies führt zu einer Übererregbarkeit der Motoneurone und dem klinischen Bild des Wundstarrkrampfs.

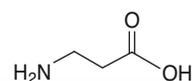
Glycin wird mithilfe zweier Transporter, GlyT1 und GlyT2, aus dem synaptischen Spalt entfernt. Während GlyT2 auf Glycin-Neuronen lokalisiert ist, befindet sich GlyT1 vornehmlich auf Astrozyten.

β -Alanin, Asparaginsäure, Cystein, Taurin

Weitere Aminosäuren, die als Neurotransmitter fungieren, sind **β -Alanin, Asparaginsäure, Cystein und Taurin**.

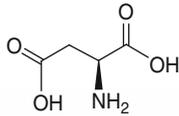
β -Alanin. β -Alanin (◉ Abb. 2.13) kommt natürlicherweise im ZNS vor und erfüllt die klassischen Kriterien eines Neurotransmitters. Die Aminosäure wird nach elektrischer Stimulation in einem Ca^{2+} -abhängigen Prozess synaptisch freigesetzt und inhibiert die neuronale Erregbarkeit. Die pharmakologischen Effekte und das Verteilungsmuster des β -Alanins in Gehirn und Rückenmark entsprechen den Eigenschaften des Glycins. Die Effekte werden aber nicht primär über Glycinrezeptoren vermittelt und es werden weitere Angriffspunkte an GABA- und NMDA-Rezeptoren diskutiert.

In den letzten Jahren hat β -Alanin vor allem als Nahrungsergänzungsmittel zur Stimulation des Muskelaufbaus und zur Verhinderung des Muskelabbaus im Alter Verbreitung gefunden. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen dieser Supplementation sind noch nicht abschließend beurteilbar.



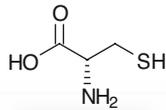
β -Alanin

◉ Abb. 2.13 Strukturformel: β -Alanin



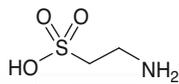
Asparaginsäure

• Abb. 2.14 Strukturformel: Asparaginsäure



Cystein

• Abb. 2.15 Strukturformel: Cystein



Taurin

• Abb. 2.16 Strukturformel: Taurin

Asparaginsäure. In bestimmten Regionen des Gehirns scheint Asparaginsäure (•Abb. 2.14) eine ähnliche Rolle als exzitatorischer Neurotransmitter zu spielen wie Glutamat. Obwohl Aspartat agonistische Wirkungen am NMDA-Rezeptor hat, reicht für die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren an hippocampalen Synapsen Glutamat allein aus. Insgesamt ist die Rolle von Aspartat als Neurotransmitter noch weitgehend unverständlich.

Cystein. Eine Rolle als exzitatorischer Neurotransmitter wurde auch für Cystein (•Abb. 2.15), Homocystein und Homocysteinsäure postuliert. Homocystein wurde zudem u. a. mit Arteriosklerose, Depressionen und anderen Erkrankungen (z. B. Makuladegeneration) in Verbindung gebracht. Die Wirkung einer Senkung des Homocystein-Plasmaspiegels durch Gabe eines Vitamin-B-Komplexes (► Kap. 90.2.5) wird derzeit klinisch untersucht.

Taurin. Taurin (2-Aminoethansulfonsäure) entsteht im Stoffwechsel als Abbauprodukt der Aminosäure Cystein und ist im Gastrointestinaltrakt an der Bildung von Gallensäurenkonjugaten beteiligt (•Abb. 2.16). Ferner wird eine Rolle als Neurotransmitter sowie als trophischer und neuroprotektiver Faktor im ZNS diskutiert. Taurin kann zur Hyperpolarisation und reduzierter Erregbarkeit von Neuronen beitragen. Dieser Effekt wird durch eine agonistische Wirkung an Glycin- und extrasynaptischen GABA_A-Rezeptoren vermittelt. Die Hauptwirkung von Taurin im Gehirn ist daher inhibitorisch und dämpfend.

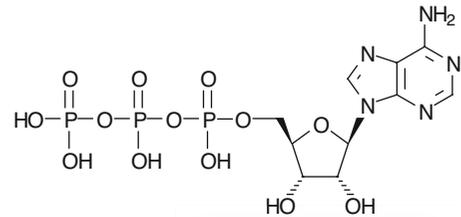
In Kombination mit Coffein ist Taurin in hoher Konzentration in Energydrinks vorhanden. Da Taurin im Gehirn eher dämpfend wirkt, könnte es für die beruhigende Wirkung nach dem Abklingen der erregenden Coffein-Effekte verantwortlich sein.

2.1.3 Neurotransmitter – Purine

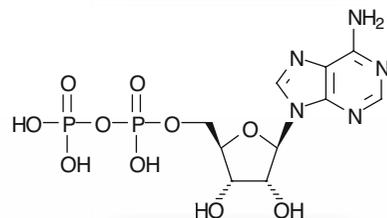
Purin-Nucleoside und -Nucleotide (•Abb. 2.17) spielen eine entscheidende Rolle in der DNA- und RNA-Synthese und im Energiestoffwechsel der Zelle. ATP ist nicht nur zentraler Energieträger, sondern im zentralen und peripheren Nervensystem auch Neurotransmitter. In der Körperperipherie sind purinerge Signalmechanismen an vielen Regulationsprozessen, wie der Kontrolle des koronaren Blutflusses und der Myokardfunktion sowie der Thrombozytenaggregation und der Immunantwort, beteiligt.

Purinerge Rezeptoren. Die biologischen Wirkungen der Purine werden durch drei Klassen von Rezeptoren vermittelt (► Tab. 2.6):

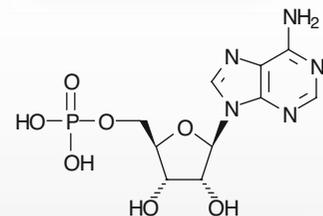
- Adenosinrezeptoren (auch P1-Rezeptoren genannt) sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,



Adenosintriophosphat



Adenosindiphosphat



Adenosinmonophosphat

• Abb. 2.17 Strukturformeln: Adenosintriophosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosinmonophosphat (AMP)

- metabotrope P2Y-Rezeptoren sind ebenfalls G-Protein-gekoppelt,
- ionotrope P2X-Rezeptoren sind trimere (auch heterotrimere) liganden-(ATP)-gesteuerte Kationenkanäle; nach ATP-Bindung kommt es zum Einstrom

von Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle mit nachfolgender Depolarisation und Aktivierung Ca^{2+} -abhängiger Signalwege.

■ Tab. 2.6 Purinerge Rezeptoren

Rezeptor-Subtyp	Signalweg	Liganden	Expression	Funktion
Adenosinrezeptoren (P1)				
A ₁	G _{i/o}	Ag: Adenosin, Ant: Coffein, Theophyllin (Methylxanthine)	Nervensystem, Herz, Gefäße, Thrombozyten	Sedation, Schmerzempfindung
A _{2A}	G _s		ZNS, Lunge, Immunzellen	Entzündung, extrapyramidale Motorik
A _{2B}	G _s			
A ₃	G _{i/o} , G _q		ZNS, Herz, Immunzellen	Entzündung, Immunabwehr
Metabotrope P2Y-Rezeptoren				
P2Y1	G _q	Ag: ADP > ATP, Ant: Suramin	Nervensystem, Herz, Gefäße, Thrombozyten	Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation
P2Y2	G _q	Ag: UTP > ATP, Ant: Suramin	ZNS, Epithelien, Endothelien	Cl ⁻ - und Schleimsekretion, Vasodilatation
P2Y4	G _q	Ag: UTP > ATP (Partial-agonist), Ant: ATP	ZNS, Epithelien, Endothelien	Cl ⁻ - und Schleimsekretion, Vasodilatation
P2Y6	G _q	Ag: UDP >> UTP > ADP, Ant: Suramin	Niere, Epithelzellen, Immunzellen	Natriurese
P2Y11	G _s , G _q	Ag: ATP, Ant: Suramin	ZNS, Milz, Darm	Immunabwehr
P2Y12	G _{i/o}	Ag: ADP, Ant: Cangrelor, Ticagrelor	Nervensystem, Herz, Gefäße, Thrombozyten	Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation
P2Y13	G _{i/o}	Ag: ADP >> ATP, Ant: 2MeSAMP	Nervensystem, Herz, Gefäße, Thrombozyten	Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation
P2Y14	G _{i/o}	Ag: UDP, Ant: 2-Thio-UDP	Immunzellen, Knochenmark, Plazenta	Immunabwehr
Ionotrope P2X-Rezeptoren				
P2X ₁	liganden-gesteuerte Kationenkanäle	Ag: ATP, Ant: Suramin	ZNS, peripheres Nervensystem, glatte Muskulatur	Neurotransmission, Schmerzperzeption
P2X ₂				
P2X ₃				
P2X ₄				
P2X ₅				
P2X ₆				
P2X ₇				

Ag Agonisten, Ant Antagonisten

Adenosin. Extrazelluläres Adenosin stammt zum einen direkt aus intrazellulären Quellen, zum anderen durch Hydrolyse aus freigesetztem ATP oder ADP durch Nucleotidasen. Extrazelluläres Adenosin kann durch equilibrierende Nucleosidtransporter, z. B. ENT1, in die Zelle aufgenommen werden. Die Inaktivierung von Adenosin zu Inosin erfolgt durch das Enzym Adenosin-Desaminase.

Im **Herz** inhibiert Adenosin die Schrittmacheraktivität des Herzens und die AV-Überleitung. In der **Lunge** hat Adenosin über den A_{2A} -Rezeptor einen protektiven und antiinflammatorischen Effekt. Vermittelt durch den A_1 -Rezeptor bewirkt Adenosin beim Asthma bronchiale eine vermehrte Mukusproduktion, Bronchokonstriktion, Leukozytenaktivierung und Mastzell-Degranulation, zu der auch der A_{2B} -Rezeptor beiträgt. Im **ZNS** haben der A_1 - und der A_{2A} -Rezeptor einen hemmenden Effekt auf Neurone.

ADP. In **Thrombozyten** wird ADP und ATP in hohen Konzentrationen in Vesikeln gespeichert. Freigesetztes ADP bewirkt die Aggregation der Blutplättchen durch Aktivierung der $P2Y_1$ - und $P2Y_{12}$ -Rezeptoren.

ATP. Die wichtigsten Rezeptoren für ATP gehören zur $P2X$ -Familie. Die Bindung von zwei oder drei ATP-Molekülen aktiviert die $P2X$ -Kationenkanäle. ATP wird in allen Zellen in millimolaren Konzentrationen gespeichert und kann bei Schädigung freigesetzt werden: durch vesikuläre Freisetzung, durch ATP-Transporter oder durch Pannexin- oder Connexin-Kanäle in der Plasmamembran.

Im **peripheren Nervensystem** ist ATP sowohl ein primärer eigener Neurotransmitter, wird aber auch als Kotransmitter z. B. zusammen mit Noradrenalin freigesetzt. Zu einigen physiologischen Effekte, die adrenergen Neuronen zugeschrieben werden (►Kap. 2.1.1), trägt ATP als Kotransmitter bei. Sowohl $P2X$ - als auch $P2Y$ -Rezeptoren werden mit der Schmerzwahrnehmung und der Entwicklung neuropathischer Schmerzen in Verbindung gebracht.

Auf Zellen des **Immunsystems** sind vor allem $P2X$ -Rezeptoren weit verbreitet und beeinflussen Chemotaxis, Freisetzung von Entzündungsmediatoren und T-Zell-Funktion. Möglicherweise ist der $P2X_7$ -Rezeptor eine neue therapeutische Zielstruktur in der Behandlung chronischer Entzündungsprozesse.

An purinergen Rezeptoren angreifende Wirkstoffe. Zur Terminierung supraventrikulärer Tachykardien wird **Adenosin als Agonist** aller 4 Adenosinrezeptoren als Bolus injiziert (►Kap. 35.2.5). Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden wird diese therapeutische Maßnahme als äußerst sicher eingeschätzt.

Der selektive A_{2A} -Rezeptor-Agonist **Regadenoson** ist als Diagnostikum zum pharmakologischen Stresstest bei Untersuchungen der Myokardperfusion bei Erwachsenen zugelassen. Die Substanz ist ein koronarer Vasodilatator und simuliert so die Auswirkungen körperlicher Anstrengung.

Dipyridamol blockiert die Adenosin-Aufnahme in die Zelle, erhöht damit seine extrazelluläre Konzentration und kommt als vasodilatierendes Medikament zum Einsatz (►Kap. 37.3).

Das Methylxanthin **Theophyllin** wird als Bronchospasmolytikum beim Asthma bronchiale eingesetzt (►Kap. 42.3.1). In hohen Konzentrationen hemmt es Phosphodiesterasen, welche cyclische Nucleotide spalten, und führt so zu erhöhten intrazellulären Konzentrationen von cAMP und cGMP. Darüber hinaus wirkt Theophyllin als **Antagonist an Adenosinrezeptoren**, deren Stimulation zu Bronchokonstriktion und Histaminfreisetzung führt. Wegen ausgeprägten kardialen Nebenwirkungen (Herzrhythmusstörungen) findet Theophyllin in den neuesten Leitlinien zur Asthmathe-
rapie keine Berücksichtigung mehr.

Die stimulierende Wirkung von Coffein und Theophyllin im **ZNS** wird durch Antagonisierung zentral dämpfender A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren vermittelt.

Da freigesetztes ADP die Thrombozytenaggregation fördert und dieser Effekt vor allem durch den $P2Y_{12}$ -Rezeptor vermittelt wird, wurden **Antagonisten am $P2Y_{12}$ -Rezeptor** als Thrombozytenaggregationshemmer entwickelt (►Kap. 37.2). **Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin** und **Ticagrelor** sind Beispiele für klinisch eingesetzte ADP-Hemmstoffe.

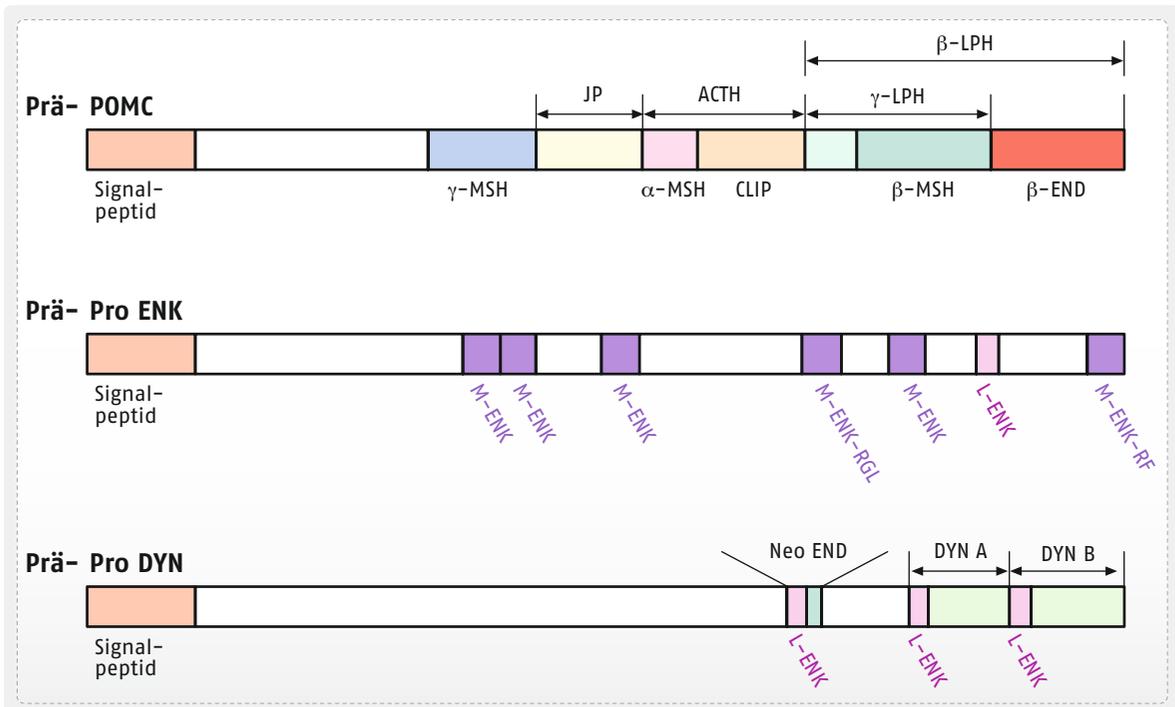
2.1.4 Neurotransmitter – Peptide

Neuropeptide funktionieren im **ZNS** eher als Modulatoren, denn als rasche Neurotransmitter. Eine Vielzahl verschiedener Neuropeptide wurde im **ZNS** nachgewiesen und mit vielfältigen Funktionen wie der Analgesie, Lernen und Gedächtnis, Regulation der Hirndurchblutung sowie Sozialverhalten in Verbindung gebracht. Einige wenige Neuropeptide werden an dieser Stelle besprochen.

Endorphine und Enkephaline

Endorphine und Enkephaline sind endogene Opioidpeptide und körpereigene Agonisten an Rezeptoren des schmerzhemmenden Systems, den Opioidrezeptoren. Zu diesen Poly- und Oligopeptiden gehören:

- β -Endorphin mit 31 Aminosäuren,
 - Dynorphine mit 17 bzw. 13 Aminosäuren sowie
 - die Pentapeptide Methionin- und Leucin-Enkephalin (Met- und Leu-Enkephalin), die den 5 N-terminalen Aminosäuren der Endorphine (Met-Enkephalin) bzw. der Dynorphine (Leu-Enkephalin) entsprechen.
- Endogene Opioidpeptide entstehen im Gehirn, der Hypophyse sowie dem Nebennierenmark durch pro-



• **Abb. 2.18** Vorläuferproteine endogener Opiode. ACTH adrenocorticotropes Hormon, CLIP corticotropin-like intermediate peptide, DYN A Dynorphin A, DYN B Dynorphin B, β -END β -Endorphin, ENK Enkephalin, JP joining peptide, L-ENK Leu-Enkephalin, γ -LPH γ -Lipotropin, M-ENK Met-Enkephalin, M-ENK-RGL Met-Enkephalin-Arg-Gly-Leu, M-ENK-RF Met-Enkephalin-Arg-Phe, MSH α -, β -, γ -Melanozyten-stimulierende Hormone, Neo-END Neo-Endorphin

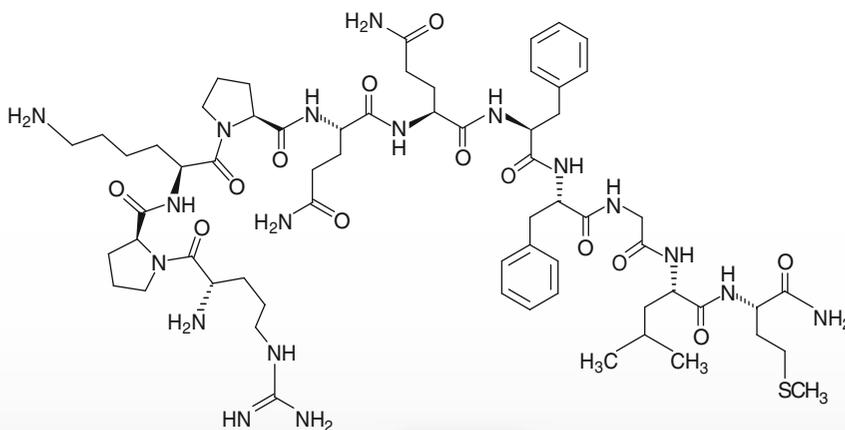
teolytische Prozessierung von drei Vorläuferproteinen, dem Proopiomelanocortin (POMC), dem Proenkephalin und dem Prodynorphin (• Abb. 2.18).

Endogene Opioidpeptide und **Opiode** greifen an denselben Rezeptoren, den Opioidrezeptoren, an (► Kap. 15.4). Diese Substanzen besitzen daher gleiche pharmakodynamische Eigenschaften. Sie unterscheiden sich lediglich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten. Die Enkephaline werden beispielsweise als Peptide im Plasma sehr rasch

durch Proteasen hydrolysiert und sind deshalb nur bei intraventrikulärer Injektion analgetisch wirksam.

Substanz P

Substanz P ist ein Peptid und gehört zur Familie der Tachykinine, die Funktionen als Neurotransmitter und Gewebshormone haben (• Abb. 2.19). Zu den Tachykininen werden u. a. Substanz P, Neurokinin A, Neurokinin B, Neuropeptid K und Neuropeptid Y gezählt. Die



Substanz P

• **Abb. 2.19** Strukturformel: Substanz P

Namensgebung beruht auf der Fähigkeit dieser Peptide, eine schnelle Kontraktion der glatten Muskulatur zu bewirken, während Bradykinin eine langsame Kontraktion veranlasst. Da Substanz P und Neurokinin A auf dem gleichen Gen kodiert sind, werden sie oft zusammen exprimiert.

Substanz P ist ein wichtiger Transmitter im enterischen Nervensystem und initiiert durch Freisetzung von Acetylcholin die Kontraktion der glatten Muskulatur. In afferenten Neuronen, vor allem in dünnen A δ - und C-Fasern ist Substanz P neben Glutamat ein zentraler Neurotransmitter, der im Hinterhorn des Rückenmarks den Schmerzimpuls an das zweite Neuron der Schmerzbahn weitergibt.

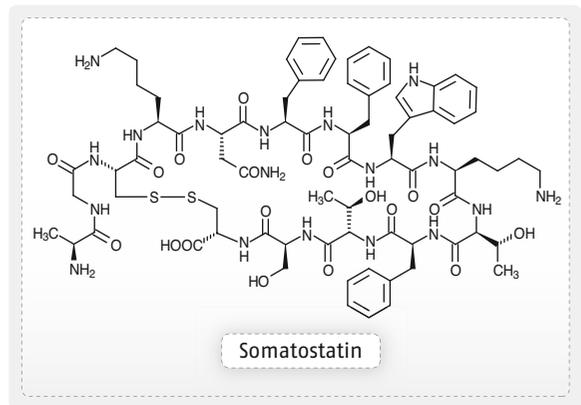
Tachykininrezeptoren. Substanz P und die anderen Peptide der Familie interagieren mit drei G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, NK₁, NK₂ und NK₃, die allesamt an G_q-Proteine koppeln und über den Effektor PLC intrazelluläre Ca²⁺-Transiente auslösen. NK₁-Rezeptoren nehmen im zweiten Neuron der Schmerzbahn im Hinterhorn des Rückenmarks den Schmerzimpuls aus den afferenten Nozizeptoren auf. NK₁-Rezeptoren findet man ferner in der Chemorezeptor-Triggerzone der Area postrema und auf sensorischen Vagusfasern im Gastrointestinaltrakt. Ihre Aktivierung stimuliert den Brechreiz. Die Stimulation von NK₁-Rezeptoren auf dem Endothel führt zur NO-Bildung, Vasodilatation und Erhöhung der Gefäßpermeabilität.

Die Stimulation von NK₂-Rezeptoren auf der glatten Darmmuskulatur führt direkt zur Kontraktion, während NK₃-Rezeptoren auf den cholinergen Neuronen des enterischen Nervensystems lokalisiert sind und über eine Freisetzung von Acetylcholin indirekt eine Kontraktion auslösen.

An Tachykininrezeptoren angreifende Wirkstoffe. Therapeutisch werden NK₁-Rezeptor-Antagonisten wie **Aprepitant**, **Fosaprepitant** und **Netupitant** aufgrund ihrer starken antiemetischen Wirkung bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie eingesetzt. NK₁-Rezeptor-Antagonisten unterdrücken wirksam das verzögerte Zytostatika-induzierte Erbrechen, während 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten beim frühen Zytostatika-induzierten Erbrechen effektiver sind.

Somatostatin

Somatostatin ist ein Neurotransmitter und Neuropeptid, das in der Regio intermedia des Hypothalamus gebildet wird und zu den Release-Inhibiting-Hormonen (Hemmhormone) gezählt wird, die die Ausschüttung von Hypophysenhormonen blockieren (● Abb. 2.20). So unterdrückt Somatostatin im Hypophysenvorderlappen



● Abb. 2.20 Strukturformel: Somatostatin

die Ausschüttung von Wachstumshormon (growth hormone, GH) und Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH). Somatostatin wird in den δ -Zellen der Bauchspeicheldrüse und in anderen Zellen des Magen-Darm-Trakts gebildet und hemmt im Pankreas die Sekretion von Insulin, Glucagon und weiteren gastrointestinalen Hormonen. Zudem wird die Magensäuresekretion und die Sekretion des exokrinen Pankreas unterdrückt.

Somatostatinrezeptoren. Somatostatin übt seine Wirkung über 5 Somatostatinrezeptoren aus (SST₁₋₅-Rezeptoren), bei denen es sich um inhibitorische G_{i/o}-gekoppelte Rezeptoren handelt. Endogene Liganden dieser Rezeptoren sind Somatostatin-14 und -28. Möglicherweise ist Cortistatin-14 ebenfalls ein endogener Ligand der Somatostatinrezeptoren.

An Somatostatinrezeptoren angreifende Wirkstoffe. Somatostatin hemmt nicht nur die Freisetzung von Wachstumshormon, sondern auch die Sekretion von Peptidhormonen des Gastrointestinaltrakts, z. B. die von Gastrin, Insulin und Glucagon (► Kap. 60.1.2). Bei der Therapie von Ulkusblutungen und Blutungen infolge einer erosiven Gastritis hat es sich dementsprechend als wirksam erwiesen. Außerdem wird Somatostatin zur Prophylaxe von postoperativen Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen am Pankreas sowie zur Sekretionshemmung bei Pankreas- und oberen Darmfisteln eingesetzt.

Synthetische Somatostatin-Analoga mit höherer Aktivität und einer wesentlich längeren Halbwertszeit als Somatostatin, z. B. **Lanreotid** und **Octreotid**, dienen außer zur Akromegalie-Therapie der Behandlung von endokrin aktiven gastrointestinalen Tumoren (Karzinoiden, VIPomen, Glucagonomen). Da Octreotid, das vor allem durch Bindung an den SST₂-Rezeptor wirkt, auch die exokrine Pankreassekretion hemmt, wird es ferner prä- und perioperativ zur Pankreatitisprophylaxe bei Pankreasoperationen eingesetzt.

2.1.5 Endocannabinoide

Die am häufigsten vorkommenden **Cannabinoide** sind **Cannabidiol**, Δ^9 -**Tetrahydrocannabinol (THC)** und das spontane THC-Abbauprodukt **Cannabinol**. THC hat Effekte auf das ZNS, die sich als Entspannung und Wohlgefühl, Konzentrationssteigerung, Sinnesschärfung und intensivierte Wahrnehmung von Umweltreizen äußern. Paranoide Wahnvorstellungen sind abgesehen von hohen THC-Dosierungen selten. Allerdings weisen epidemiologische Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen hohem Cannabiskonsum von Jugendlichen und psychiatrischen Erkrankungen im späteren Lebensalter hin.

Die motorische Koordination ist beeinträchtigt, die Körpertemperatur sinkt (Hypothermie) und das Hungergefühl steigt. Ferner ist eine antiemetische und analgetische Wirkung zu beobachten. Periphere Cannabiswirkungen sind Tachykardie und Relaxation der glatten Muskulatur der Gefäße (Vasodilatation mit Flush-Symptomatik) und des Bronchialbaums. Ein kleiner Anteil des THC wird beim Rauchen von Cannabis zu 11-Hydroxy-THC umgewandelt, das wirksamer als die Muttersubstanz ist und u. a. die Vorliebe zum Joint-Rauchen erklären kann.

Die Entdeckung spezifischer Cannabinoidrezeptoren (s. u.) erleichterte die Suche nach endogenen Liganden. Zwei **Endocannabinoide** sind etabliert (● Abb. 2.21):

- *N*-Arachidonoyl ethanolamid (Anandamid) und
- 2-Arachidonoylglycerin (2-AG).

Diskutiert werden darüber hinaus noch einige weniger gut charakterisierte Endocannabinoid-Kandidaten (z. B. *N*-Arachidonoyl-Dopamin). Es handelt sich bei den Endocannabinoiden um Signalmoleküle und Arachidon-

säure-Derivate, die wie Eicosanoide auf einen Stimulus hin bei Bedarf synthetisiert und nicht wie die klassischen Transmitter gespeichert und freigesetzt werden.

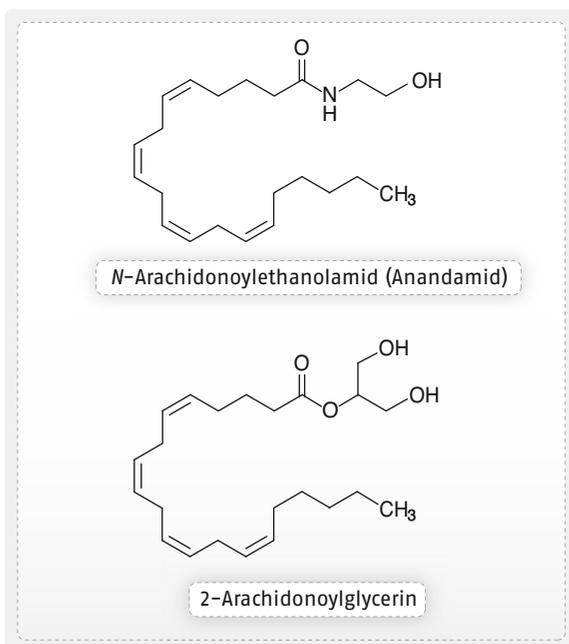
Anandamid wird aus dem Phospholipid *N*-Acylphosphaditylethanolamin (NAPE) durch eine spezifische Ca^{2+} -stimulierbare Phospholipase D im postsynaptischen Neuron gebildet. 2-AG wird aus den Glycerophospholipid-Vorläufern unter Vermittlung einer Phospholipase C und von Diacylglycerol-Lipasen, die Ca^{2+} -abhängig sind, freigesetzt. In beiden Fällen scheint eine Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration der initiale Stimulus zu sein. Als lipophile Substanzen überwinden Endocannabinoide die Zellmembran.

Wenn Endocannabinoide auf einen Ca^{2+} -Stimulus hin im postsynaptischen Neuron gebildet und entlassen werden, können sie über Cannabinoidrezeptoren auf inhibitorischen GABAergen Interneuronen die Freisetzung des inhibitorischen Transmitters unterdrücken. Es handelt sich also um einen retrograden Informationsfluss von einem depolarisierten postsynaptischen Neuron hin zu einem präsynaptischen inhibitorischen Neuron. Diese Form der synaptischen Plastizität wird Depolarisations-induzierte Suppression der Inhibition (DISI) genannt und kommt z. B. im Hippocampus und in den Schmerzbahnen vor.

Anandamid wird intrazellulär durch die mikrosomale Fettsäureamidhydrolase (fatty acid amide hydrolase, FAAH) zu Arachidonsäure und Ethanolamin hydrolysiert. Das gleiche Enzym baut auch 2-AG zu Arachidonsäure und Glycerin ab. Alternativ kann 2-AG durch eine Monoacylglycerin-Lipase (MGL) hydrolysiert werden.

Cannabinoidrezeptoren. Cannabinoide üben ihre Wirkung nach Bindung an zwei Cannabinoidrezeptoren, CB_1 - und CB_2 -Rezeptoren, aus. Cannabinoidrezeptoren werden sowohl im zentralen Nervensystem als auch in der Peripherie exprimiert.

Da CB -Rezeptoren in vielen Hirnregionen exprimiert werden, sind die vermittelten Wirkungen vielfältig. Sowohl Gedächtnis, Emotionen und Motorik als auch die Nozizeption können durch Cannabinoide beeinflusst werden. Der CB_1 -Rezeptor wird überwiegend im Hippocampus (Effekt von Cannabinoiden auf die Gedächtnisfunktion), Cerebellum (Beeinträchtigung der motorischen Koordination), Hypothalamus (Appetitsteigerung und Hypothermie), im mesolimbischen Dopaminsystem (Belohnungsempfinden) und in einigen Bereichen des Cortex gefunden. Beide CB -Rezeptoren sind **metabotrope Rezeptoren** und hemmen bei Stimulation – G-Protein-($\text{G}_{i/o}$ -)gekoppelt – neuronale spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle und Adenylylcyclasen und aktivieren durch die freigesetzten $\beta\gamma$ -Untereinheiten einwärts gerichtete K^+ -Kanäle, was zu einer Hyperpolarisation der entsprechenden Zellen



● Abb. 2.21 Strukturformel: Endocannabinoide

führt. Da CB₁-Rezeptoren vor allem präsynaptisch lokalisiert sind, bewirken sie – ähnlich wie Opioidrezeptoren – eine Hemmung der Transmitterfreisetzung. Allerdings können Cannabinoide über CB₁-Rezeptoren durch Hemmung inhibitorischer Neurone (Disinhibition), z. B. GABAerger Interneurone im Hippocampus und der Amygdala, ähnlich wie Opiode an ihren Rezeptoren auch verschiedene neuronale Netze aktivieren. In der Peripherie wurde der CB₁-Rezeptor auf Endothelzellen, Adipozyten und peripheren Nerven gefunden.

Der CB₂-Rezeptor ist hauptsächlich auf immunkompetenten Zellen des hämatopoetischen Systems (Lymphozyten, Monozyten und Gewebsmastzellen), in den Tonsillen, dem Thymus und der Milz nachweisbar. CB₂-Rezeptoren finden sich im ZNS auch in der Mikroglia, deren Aktivierung zu chronischen Schmerzen beitragen kann.

Neben G-Protein-gekoppelten Rezeptoren binden einige Endocannabinoide auch an **ionotrope Cannabinoidrezeptoren**, z. B. an intrazelluläre Domänen einiger Ionenkanäle der TRP-(transient-receptor-potential)-Familie (TRPV1–4, TRPA1, TRPM8), aktivieren diese Ionenkanäle und üben ihre Wirkung unabhängig von CB₁- und CB₂-Rezeptoren aus. Weiterhin wurden modulatorische Effekte auf weitere spannungs- (z. B. L-Typ Ca²⁺-Kanäle) und ligandengesteuerte Ionenkanäle (wie z. B. 5-HT₃-Serotonin-, GABA-, Glycinrezeptoren) beschrieben.

An Cannabinoidrezeptoren angreifende Wirkstoffe. **Dronabinol**, ein Stereoisomer von Δ⁹-Tetrahydrocannabinol (THC), wird als Cannabinoidrezeptor-Agonist additiv in der Schmerztherapie von einigen Schmerztherapeuten eingesetzt. Es bindet unselektiv an die Cannabinoidrezeptoren und beeinflusst dadurch die Freisetzung von Neurotransmittern. Bisher ist in Deutschland noch kein Dronabinol-Fertigarzneimittel im Handel, doch steht es als verschreibungsfähige Rezeptursubstanz (auf Betäubungsmittelrezept!) zur Verfügung.

Ein aus dem Dickextrakt von *Cannabis sativa* hergestelltes Spray zur bukkalen Anwendung steht Multiple-Sklerose-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik zur Symptomverbesserung zur Verfügung. Die Hauptbestandteile dieses Fertigpräparats sind THC und Cannabidiol.

Nabilon ist ein vollsynthetisches THC-Derivat und ist zur Therapie von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei erwachsenen Patienten zugelassen, die nicht adäquat auf andere antiemetische Präparate ansprechen. Auch dieser Wirkstoff fällt unter das Betäubungsmittelgesetz.

Rimonabant ist ein selektiver CB₁-Rezeptor-Antagonist, der in Europa für die Behandlung der Adipositas zugelassen war. Aufgrund schwerwiegender psychi-

atrischer Nebenwirkungen wie Depression wurde die Substanz vom Markt genommen.

2.1.6 Stickstoffmonoxid (NO), Kohlenstoffmonoxid (CO), Schwefelwasserstoff (H₂S)

Neben Aminen, Aminosäuren und Peptiden sind auch gasförmige Substanzen wichtige Botenstoffe im Organismus.

Stickstoffmonoxid (NO). Als lokal gebildeter Mediator reguliert NO zahlreiche Körperfunktionen. NO wird durch drei NO-Synthasen (NOS) hergestellt:

- Eine **induzierte Form** (iNOS oder NOS2) wird in Makrophagen, Neutrophilen, Gefäßmuskel- und Endothelzellen durch Entzündungsstimuli, z. B. durch Zytokinfreisetzung, exprimiert. NOS2 kann große Mengen von NO produzieren.
- Daneben gibt es **zwei konstitutiv exprimierte Isoformen**, die unter physiologischen Bedingungen in Neuronen (nNOS oder NOS1) und im Endothel (eNOS oder NOS3) zu finden sind. Ihre Aufgabe ist die physiologische Feinregulation durch niedrige NO-Produktion.

Die Aktivität der konstitutiven Isoformen wird durch Ca²⁺/Calmodulin reguliert. Aus dem Substrat Arginin, das in Endothelzellen als Aminosäure unter physiologischen Bedingungen in hoher Konzentration vorkommt, werden durch die NOS Citrullin und NO gebildet, wobei der Stickstoff im NO aus der terminalen Guanidino-Gruppe des Arginins stammt. Die Kontrolle der konstitutiven NOS-Aktivität erfolgt zum einen durch unterschiedliche Stimuli von Endothelzellen wie Rezeptoragonisten, z. B. Acetylcholin, Bradykinin, ATP, aber auch mechanische Stimuli wie blutflussbedingte Scherkräfte, die rezeptorvermittelt die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration erhöhen. Zum anderen wird in Endothelzellen u. a. durch mechanische Stimulation eine Serin/Threonin-Proteinkinase (Proteinkinase B, Akt) aktiviert, die NOS phosphoryliert und die Sensitivität gegenüber Ca²⁺/Calmodulin deutlich erhöht. Auch Phosphorylierung durch die cAMP-abhängige Proteinkinase und verschiedene Tyrosinkinasen wurde mit gesteigerter NOS-Aktivität in Verbindung gebracht. Proteinkinase C inhibiert die endotheliale NOS.

Die NOS2 (iNOS) wird durch Entzündungsmediatoren wie LPS und inflammatorische Zytokine sowie durch Interferon-γ induziert und ist Ca²⁺-unabhängig. Die Induktion von NOS2 kann durch Glucocorticoide und durch einige Zytokine wie TGF-β unterdrückt werden.

Gebildetes NO reagiert mit molekularem Sauerstoff und Wasser, wodurch Verbindungen mit Nitrit (NO₂⁻) und Nitrat (NO₃⁻) entstehen. Niedrige NO-Konzentrationen sind relativ stabil und können daher als fraktioniertes exhaliertes Stickstoffmonoxid (FeNO) als Entzün-

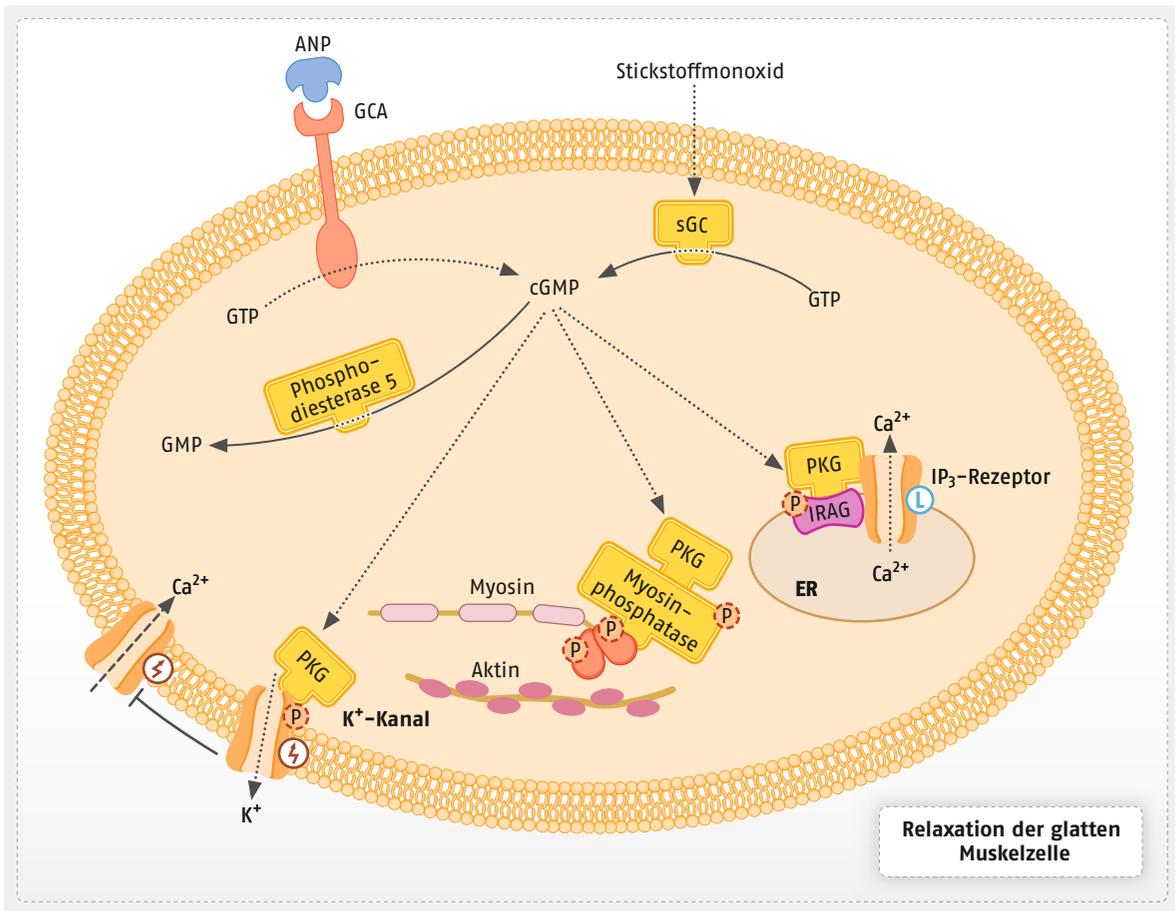
dungsmarker zur Therapieplanung bei Lungenerkrankungen, z.B. Asthma, gemessen werden. Strukturelle Veränderungen in den NOS in pathologischen Situationen können zur Entkopplung des Enzyms mit der Übertragung von Elektronen auf molekularen Sauerstoff führen, sodass Superoxid-Anionen (O_2^-) anstelle des NO gebildet werden. Superoxid-Anionen und NO bilden das toxische Peroxynitrit-Anion ($ONOO^-$), das zusammen mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) als nitrosativer Stress erhebliche Zellschäden verursachen kann.

Wie zuvor erläutert, reagiert NO mit Metallen (z. B. Eisen in Häm enthaltenden Proteinen wie Hämoglobin), Thiolen und verschiedenen Sauerstoffspezies und kann Proteine, Lipide und DNA modifizieren. Die zytotoxischen NO-Effekte beruhen auf den chemischen Eigenschaften von NO als freiem Radikal und sind von zentraler Bedeutung für die **unspezifische Pathogenabwehr** durch Zellen des angeborenen Immunsystems, z. B. für die Abwehr von Viren, Bakterien, Pilzen, Para-

siten und auch von Tumorzellen. Zu den molekularen NO-Mechanismen gehört die Nitrosylierung von Nucleinsäuren und Proteinen und die Reaktion mit Häm-Enzymen, z. B. der Cytochrom c-Oxidase. Im letztgenannten Fall konkurriert NO mit Sauerstoff und beeinflusst damit die Zellatmung.

NO kann im Sinne eines autokrinen Mechanismus als lokaler Mediator auf die NO produzierende Zelle zurückwirken oder in benachbarte Zellen gelangen, z. B. von der Endothelzelle in die darunter liegende Gefäßmuskulzelle. Zu den relevantesten zellulären Effekten von NO als Botenstoff gehört die Aktivierung der **löslichen Guanylylcyclase (sGC)**, die den second messenger cGMP synthetisiert. Es handelt sich um ein heterodimeres Protein, das eine Hämgruppe enthält, mit der NO reagiert. Viele physiologische NO-Effekte in den Blutgefäßen und im Gehirn sind durch cGMP vermittelt. cGMP hat im Wesentlichen drei zelluläre Effektoren:

- cGMP-abhängige Proteinkinase G,



• **Abb. 2.22** Die membranständige Guanylylcyclase (GCA) als Rezeptor für das atriale natriuretische Peptid (ANP) und lösliche (sGC) Guanylylcyclase als Rezeptor für NO regulieren die zytosolische cGMP-Konzentration. Die Aktivierung von Proteinkinase G (PKG) durch cGMP führt über drei Hauptwege zur Relaxation glatter Muskeln, z. B. von Gefäßen: Phosphorylierung von IRAG (IP₃-Rezeptor assoziiertes PKG-Substrat) hemmt die Ca²⁺-Freisetzung aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER), Aktivierung der Myosinphosphatase durch PKG bewirkt eine Dephosphorylierung der Myosinköpfe und Stimulation Ca²⁺-aktivierter K⁺-Kanäle, hyperpolarisiert dadurch die Zelle und senkt die Öffnungswahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle.

- cGMP-gesteuerte Ionenkanäle, die in Photorezeptorzellen der Retina, in einzelnen olfaktorischen Neuronen und im Epithel der renalen Sammelrohre vorkommen,
- cGMP-gesteuerte Phosphodiesterasen (z. B. PDE-2 und PDE-3).

Auch **Membranrezeptoren mit Guanylylcyclase-Aktivität**, z. B. die Rezeptoren für natriuretische Peptide (ANP, BNP und CNP), einer Familie von Peptidhormonen mit harntreibender, natriuretischer und blutdrucksenkender Wirkung, können aus GTP cGMP bilden. Man unterscheidet drei Rezeptortypen: GC-A (Typ A/R1), GC-B (Typ B/R1) und GC-C (Typ C/R2). ANP und BNP stimulieren GC-A, BNP ist der primäre Ligand für GC-B. Die intestinalen Hormone Guanylin und Uroguanylin haben GC-C als Rezeptor und modulieren die Sekretion von Wasser und Elektrolyten in der Niere. BNP und sein biologisch inaktives Signalpeptid NT-proBNP werden aus den Herzmuskelzellen in das Blut sezerniert. Die größte Bedeutung besitzen die Marker zur Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz.

Die cGMP-Wirkung wird in der **glatten Muskulatur** durch die cGMP-spezifische PDE-5 beendet, die cGMP zu GMP abbaut. Die Mechanismen, die zur NO/cGMP-vermittelten Relaxation der glatten Muskulatur führen, sind in [Abb. 2.22](#) dargestellt und beruhen auf einer:

- PKG-vermittelten Reduktion der Ca^{2+} -Freisetzung aus dem endoplasmatischen/sarkoplasmatischen Retikulum,
- der Aktivierung der Myosinphosphatase durch PKG-Phosphorylierung und
- der PKG-vermittelten Stimulation Ca^{2+} -abhängiger K^+ -Kanäle mit nachfolgender Hyperpolarisation der glatten Muskelzelle, verringerter Offenwahrscheinlichkeit spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle und vermindertem Einstrom von kontraktilem Ca^{2+} .

Spezifische kardiovaskuläre Effekte von NO werden in [Kap. 33.2.1](#) beschrieben.

In Widerstandsgefäßen kommt es zur kontinuierlichen, basalen Aktivierung des NO/cGMP-Signalwegs, was zum Absenken des peripheren Widerstands und des Blutdrucks führt. Die Störung der Endothelfunktion, z. B. im Rahmen der Atherosklerose oder bei Diabetes mellitus, beeinträchtigt die NO-Bildung, den cGMP-Anstieg in der glatten Gefäßmuskulatur und damit die Fluss- oder Agonist-induzierte Vasodilatation, sodass ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand und möglicherweise eine arterielle Hypertonie entsteht.

Hinsichtlich **neuronaler Effekte** ist NO in zahlreichen Geweben ein non-adrenerger, non-cholinerges (NANC) Neurotransmitter, z. B. in den oberen Atemwegen, dem Gastrointestinaltrakt und dem Corpus cavernosum des Penis. Ferner wird eine Rolle von NO für

die neuronale Entwicklung und die synaptische Plastizität im ZNS postuliert.

NO-Pharmaka. Das Gas NO selbst ist zusammen mit anderen geeigneten Wirkstoffen im Rahmen der künstlichen Beatmung zur Behandlung von Neugeborenen mit hypoxischer respiratorischer Insuffizienz indiziert, die mit Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie einhergeht. Inhalierendes NO dilatiert die Blutgefäße in den ventilierten Alveolen und reduziert das Shunting, d. h. den Fluss von pulmonal arteriellem Blut durch nicht-ventilierte Alveolen, in denen keine Oxygenierung des Blutes stattfinden kann. Auch wird es bei der Behandlung einer pulmonalen Hypertonie bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt, um selektiv den pulmonal-arteriellen Druck zu senken.

Als Koronartherapeutika werden **Nitrate als NO-Donatoren** wie (z. B. Glyceroltrinitrat, Isosorbitdinitrat, Isosorbitmononitrat, Pentaerythyltetranitrat) eingesetzt, um durch venöses Pooling eine Vorlastsenkung des Herzens zu erreichen. Gleichzeitig wird durch Dilatation der großen Arterienstämme der Aortendruck erniedrigt, der periphere Widerstand und die systolische Wandspannung nehmen ab (Afterload-Reduktion = Nachlastsenkung). Außerdem dilatieren Nitrate die epikardialen Koronararterien und heben Koronarspasmen auf.

Den NO/cGMP-Signalweg stimuliert auch **Riociguat**, ein Aktivator der löslichen Guanylylcyclase, der zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie eingesetzt wird. Riociguat verfügt über einen dualen Wirkungsmechanismus. Durch Stabilisierung der NO-sGC-Bindung erhöht es die Empfindlichkeit von sGC gegen endogenes NO. Außerdem stimuliert es sGC auch direkt und unabhängig von NO. Riociguat führt so zu einer erhöhten cGMP-Produktion und damit zur Vasodilatation pulmonaler Gefäße. An weiteren direkten Aktivatoren der Guanylylcyclase wird intensiv gearbeitet.

Auch das Therapieprinzip der cGMP-vermittelten Vasodilatation durch **PDE-5-Hemmer** hat Eingang in die Behandlung der pulmonalen Hypertonie gefunden. Für das ursprünglich zur Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassene **Sildenafil** und **Tadalafil** besteht auch eine Zulassung bei pulmonaler arterieller Hypertonie.

Schwefelwasserstoff. H_2S wird aus Cystein gebildet. Das beteiligte Enzym, Cystathion- γ -Lyase, ist im Gehirn (Hippocampus und Cerebellum) hoch exprimiert und darüber hinaus in der Peripherie in Leber, Niere und Blutgefäßen. Das Enzym wird durch Entzündungsmediatoren wie LPS und TNF- α reguliert.

Im kardiovaskulären System hat H_2S eine ähnliche Funktion wie NO und führt zur Vasodilatation durch Aktivierung des K_{ATP} -Kanals in der glatten Muskulatur.

Im Nervensystem beeinflusst H_2S die Schmerzwahrnehmung, indem spannungsabhängige T-Typ- Ca^{2+} -

Kanäle moduliert werden. In der Körperperipherie sind möglicherweise TRP-Kanäle (TRPA1, TRPV1, TRPC6), die durch H_2S aktiviert werden, an der Entwicklung einer Hyperalgesie beteiligt.

Eine Reihe zytotoxischer (hohe H_2S -Konzentrationen) und auch zytoprotektiver Effekte (niedrige H_2S -Konzentration) wurden in verschiedenen Zelltypen und Geweben beschrieben. In vielerlei Hinsicht sind die H_2S -Effekte denen des NO ähnlich. Eine klinisch verwertbare Pharmakologie ist noch nicht entwickelt.

Kohlenstoffmonoxid. CO wird zusammen mit Biliverdin durch die Häm-Oxygenase synthetisiert. Es gibt Hinweise darauf, dass es sich bei CO um ein Signalmolekül im kardiovaskulären System und im Nervensystem handelt. Der vaskuläre Tonus von Gehirngefäßen soll von CO zusammen mit NO reguliert werden. Die physiologische und pathophysiologische Rolle von CO bedarf weiterer gründlicher Aufklärung, bevor spezifische pharmakologische Zielstrukturen identifiziert werden können.

2.1.7 Mediatoren

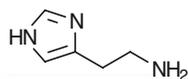
Mediatoren (Autakoide) sind aus bestimmten Zellen bzw. Zellverbänden freigesetzte Substanzen (Geweshormone), die vorwiegend auf benachbarte Zellen einwirken, d. h. insbesondere parakrine Effekte hervorrufen. Zu ihnen werden gerechnet:

- Histamin,
- Serotonin,
- die Stoffe der Arachidonsäurekaskade (Prostaglandine, Thromboxan A_2 , Prostacyclin, Leukotriene, Epoxyeicosatriensäuren),
- der Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) und
- die Kinine.

Histamin und Serotonin wirken, außer als Mediatoren, auch als Neurotransmitter. Zytokine, Chemokine und Interferone (s. u.) zählen nicht zu den Mediatoren, obwohl sie ebenfalls parakrin wirken.

Histamin

Vorkommen, Freisetzung und Abbau. Histamin ist ein biogenes Amin, das die Funktion eines lokalen Mediators und eines Neurotransmitters hat (Abb. 2.23). Es kommt als Decarboxylierungsprodukt der Aminosäure Histidin im menschlichen Organismus in allen Geweben vor. Die höchsten Konzentrationen findet man in



Histamin

Abb. 2.23 Strukturformel: Histamin

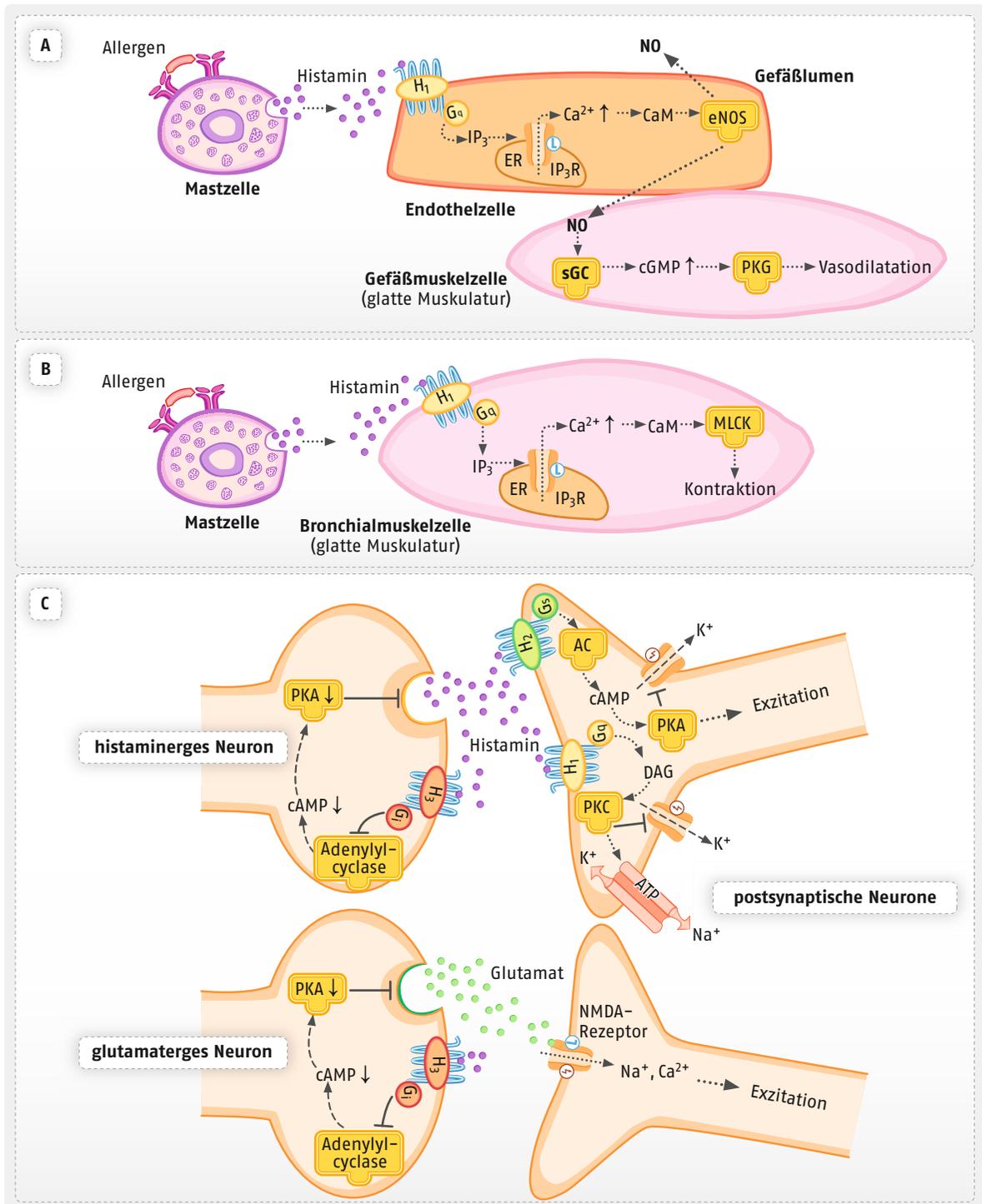
den Lungen, der Haut und im Magen-Darm-Kanal. In den Mastzellen und basophilen Granulozyten wird Histamin in protonierter Form, an Anionen – z. B. an Heparin oder Proteoglykane – gebunden gespeichert. Seine Freisetzung aus dieser Speicherform erfolgt bei Zerstörung von Zellen (z. B. bei Verletzungen), IgE-vermittelt bei Überempfindlichkeitsreaktionen sowie IgE-unabhängig durch verschiedene chemische Substanzen, sog. Histaminliberatoren (s. u.). Freies Histamin wird dann sehr rasch durch oxidative Desaminierung mittels Histaminase, ferner durch Methylierung der NH-Gruppe und Oxidation der gebildeten Metaboliten mittels Monoaminoxidase abgebaut.

Histaminliberatoren. Einige Arzneistoffe sind in der Lage, Histamin freizusetzen. Hierzu gehören Morphin, iodhaltige Röntgenkontrastmittel und Plasmaersatzmittel (z. B. Hydroxyethylstärke). Ein weiterer Histaminliberator ist **Mastoparan**, ein Bestandteil des Wespengifts (Kap. 91.8.2), das G-Proteine aktiviert und dadurch ebenfalls zu einer IgE-unabhängigen Histaminfreisetzung führt.

Histaminrezeptoren und -wirkungen. Histamin greift an 4 verschiedenen, G-Protein-gekoppelten Rezeptoren an, die als H_1 -, H_2 -, H_3 - und H_4 -Rezeptoren bezeichnet werden (Abb. 2.24).

Die **Stimulation von H_1 -Rezeptoren** bewirkt durch Aktivierung der Phospholipase C einen Blutdruckabfall infolge der Vasodilatation von Arteriolen. Zudem erhöht Histamin über denselben Transduktionsweg die „Kapillarpermeabilität“ und damit den Übertritt von Plasmaeigenschaften, Plasmawasser und zellulären Blutbestandteilen in das Gewebe durch Kontraktion von Endothelzellen der Venolen. Die Vasodilatation und die erhöhte Kapillarpermeabilität tragen zur Entwicklung eines anaphylaktischen Schocks bei. Weiterhin erleichtert Histamin die Leukozytenmigration durch Bildung von Adhäsionsproteinen an der Oberfläche der Endothelzellen, wodurch Pathogene in infiziertem Gewebe angegriffen und entzündliche Reaktionen begünstigt werden. Durch Stimulation afferenter Neurone löst Histamin ferner Juckreiz aus. Außerdem kontrahiert es die glatte Muskulatur von Bronchien und Darm. Im ZNS sind H_1 -Rezeptoren an gesteigerter Aufmerksamkeit und am Erhalt des Wachzustands sowie an der Regulation der Nahrungsaufnahme (Appetithemmung) beteiligt.

Die **Erregung von H_2 -Rezeptoren** führt durch Aktivierung der Adenylcyclase zur Erhöhung der Herzfrequenz und zur Zunahme der Kontraktilität des Herzens sowie zur Steigerung der Drüsensekretion, insbesondere in der Magenschleimhaut. H_2 -Rezeptoren regulieren ferner die Zellproliferation und -differenzierung. Im Immunsystem verschiebt Histamin, vorwiegend durch eine Stimulation von H_2 -Rezeptoren, die TH1/



• **Abb. 2.24** Beispiele für die Wirkungen von Histamin. A Aus Mastzellen freigesetztes Histamin relaxiert Gefäße über die Bildung von NO. Die histaminerge Stimulation des Endothels bewirkt über eine Änderung der Kapillarpermeabilität ferner eine Exsudatbildung. B In der Bronchialmuskulatur führt im Gegensatz zur Gefäßmuskulatur die Stimulation von H_1 -Rezeptoren zur Kontraktion. C Im ZNS kommen H_1 -, H_2 -, H_3 -Rezeptoren vor. Die Signalwege nach der Aktivierung von H_1 -Rezeptoren bewirken eine Stimulation der Na^+/K^+ -ATPase und die Hemmung eines K^+ -Kanals. Beide Effekte üben exzitatorische Wirkungen auf das betreffende Neuron aus, ähnlich wie die Aktivierung von H_2 -Rezeptoren, die durch Stimulation der Adenylylcyclase (AC) zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP führt. H_3 -Rezeptoren hemmen als auto- und hetero-inhibitorische Rezeptoren die Freisetzung von Histamin und anderen Neurotransmittern. CaM Calmodulin, DAG Diacylglycerol, IP_3 IP_3 -Rezeptor, MLCK Myosin-Leichtkettenkinase, PKA Proteinkinase A, PKC Proteinkinase C, PKG Proteinkinase G, sGC lösliche Guanylylcyclase

TH2-Balance zugunsten einer TH2-Antwort. Zudem wird durch H₂-Rezeptoren die Suppressoraktivität regulatorischer T-Zellen angeregt, wodurch die immunologische Toleranz aufrechterhalten wird.

Bei den **H₃-Rezeptoren** handelt es sich um präsynaptische Histaminrezeptoren verschiedener ZNS-Neurone, deren Erregung die Histamin-, Noradrenalin-, Serotonin-, und Acetylcholinfreisetzung hemmt. H₃-Rezeptoren sind ferner an zahlreichen nervalen Funktionen wie Kognition, Schlaf-Wach-Status und Regulation der Energiehomöostase beteiligt.

Der **H₄-Rezeptor** wird vornehmlich in T-Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen exprimiert, woraus sich seine pro-inflammatorische Rolle ableiten lässt. Auch gibt es Hinweise darauf, dass er eine Rolle bei der Differenzierung myeloischer Stammzellen spielt. Dementsprechend könnten H₄-Rezeptor-Antagonisten als eine neue Klasse von Arzneistoffen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Colitis ulcerosa, des Asthma bronchiale und des chronischen Juckreizes von Bedeutung sein. Über eine Kopplung an G_i-Proteine vermittelt der H₄-Rezeptor eine Hemmung der Adenylcyclase sowie über G_{βγ}-Untereinheiten eine Stimulation der Phospholipase C.

Pathophysiologische Bedeutung von Histamin. Gelangt Histamin in die Haut, z. B. bei Insektenstichen oder Kontakt mit Brennnesselhaaren, entsteht infolge Vasodilatation eine schmerzhaft Rötung und wegen gesteigerter Kapillarpermeabilität eine juckende Quaddel.

Besondere Bedeutung kommt Histamin bei **allergischen Reaktionen** vom Soforttyp zu. Durch die Histaminfreisetzung kann eine allergische Urtikaria (Nesselsucht) oder ein Quincke-Ödem (►Kap. 75.2), in schweren Fällen ein anaphylaktischer Schock auftreten. Auch beim Endotoxinschock, bei Entzündungen und Verbrennungen findet man eine Degranulierung der Mastzellen und eine erhöhte Histaminkonzentration im Blut. Personen mit einer genetischen Disposition zur Bildung von IgE-Antikörpern (Atopiker) gegen häufige und daher normalerweise tolerierte Antigene können – zeitgleich oder nacheinander – an einem atopischen Ekzem, einer saisonalen (Heuschnupfen) oder andauernden (perennialen) allergischen Rhinitis (►Kap. 45) oder einem Asthma bronchiale erkranken.

Größere Mengen von exogen zugeführtem Histamin, wie sie beispielsweise in verdorbenem Fisch vorkommen, führen zu Atemnot, Blutdruckabfall, Rötung der Haut, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Durchfall.

An Histaminrezeptoren angreifende Wirkstoffe. Eine therapeutische Bedeutung besitzt **Histamin** nicht. Es dient jedoch als Positivkontrolle bei Allergietests an der Haut.

Während die sog. 1. Generation der **H₁-Antihistaminika** (z. B. Diphenhydramin, Dimenhydrinat, Clemastin) nicht nur periphere, sondern auch zentrale H₁-Rezeptoren blockiert, wirken die Antihistaminika der 2. Generation (z. B. Cetiricin, Desloratadin, Fexofenadin) aufgrund geringerer Lipophilie nahezu selektiv an peripheren H₁-Rezeptoren. H₁-Antihistaminika heben kompetitiv die Wirkungen von Histamin an H₁-Rezeptoren auf und wirken juckreizlindernd, anti-ödematös und antierythematös. Wirkstoffe der 1. Generation, deutlich weniger dagegen die der 2. Generation, wirken infolge der Blockade zentraler H₁-Rezeptoren sedierend. Reaktionsvermögen, Psychomotorik und Kognition sind beeinträchtigt. Einige Substanzen mit stärker sedierender Wirkung, z. B. Promethazin, Diphenhydramin, Doxylamin oder Hydroxyzin sind bei Schlafstörungen indiziert (►Kap. 13.3.3). Diphenhydramin und insbesondere Dimenhydrinat eignen sich zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (►Kap. 52.2.1), letzteres auch bei Kinetosen.

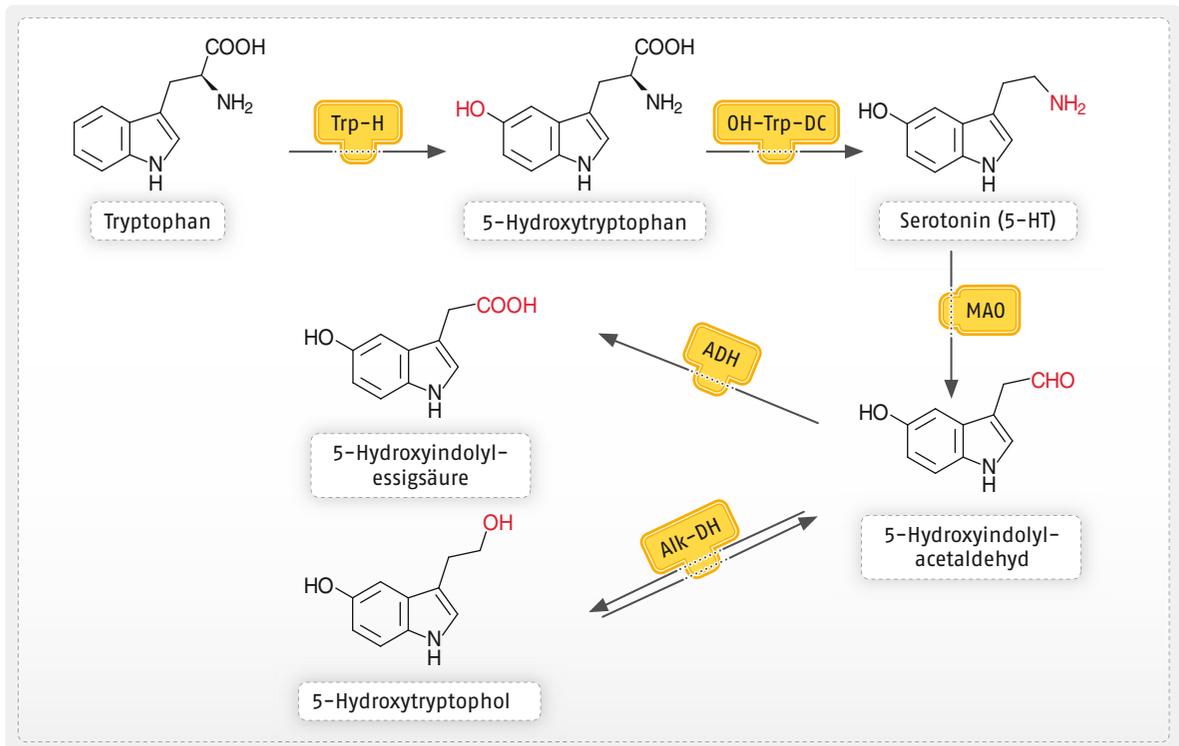
H₂-Antihistaminika (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin) blockieren kompetitiv die H₂-Rezeptoren von Histamin an den Belegzellen der Magenschleimhaut. Sie hemmen sowohl die basale als auch die Histamin-stimulierte Säuresekretion. Darüber hinaus unterdrücken sie nichtkompetitiv die Vagus- und Gastrin-induzierte Säurefreisetzung. H₂-Antihistaminika sind zur Ulkustherapie und -rezidivprophylaxe indiziert (►Kap. 49.2.2).

Der **H₃-Antagonist** (►Kap. 14.4.4) Pitolisant ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Narkolepsie und Schlafapnoe indiziert. Der Wirkstoff erhöht die Aktivität von Histamin-Neuronen, die im ZNS für die Erhaltung des Wachzustands verantwortlich sind.

Serotonin

Biosynthese, Abbau und Vorkommen. Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) kommt in zahlreichen pflanzlichen und tierischen Geweben vor. Es entsteht im Organismus aus der essenziellen Aminosäure Tryptophan durch Hydroxylierung zu 5-Hydroxytryptophan und anschließende Decarboxylierung (◉Abb. 2.25). Der letzte Biosyntheseschritt erfolgt unter dem Einfluss der Dopa-Decarboxylase, d. h. des Enzyms, das auch für die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin verantwortlich ist. Am Beginn des Hauptabbauwegs steht die Umwandlung von 5-HT zu 5-Hydroxyindolylacetaldehyd durch Monoaminoxidase A. Dieser Aldehyd wird durch Aldehydoxidase vorwiegend zu 5-Hydroxyindolylelessigsäure oxidiert und in dieser Form renal eliminiert.

Im Organismus von Säugetieren liegt 5-HT sowohl neuronal als auch extraneuronal vor. Das neuronal gespeicherte Serotonin, das in weiten Teilen des Gehirns, vor allem in den Raphe-Kernen sowie im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommt, wirkt dort als Neurotransmitter.



• **Abb. 2.25** Biosynthese und Biotransformation von Serotonin. ADH Aldehyd-Dehydrogenase, Alk-DH Alkohol-Dehydrogenase, MAO Monoaminoxidase, OH-Trp-DC 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase, Trp-H Tryptophan-Hydroxylase

Extraneuronal wird Serotonin in großen Mengen in den enterochromaffinen Zellen des Dünndarms synthetisiert und gespeichert. Eine Dehnung der Darmwand infolge eines Druckanstiegs im Lumen setzt daraus 5-HT frei. Daneben geben die enterochromaffinen Zellen Serotonin an Thrombozyten ab, wenn diese die Darmgefäße passieren. Bei der primären Hämostase bewirkt aus Blutplättchen freigesetztes Serotonin eine lokale Vasokonstriktion.

Physiologische Serotoninwirkungen und Serotoninrezeptoren. Serotonin ruft eine Vielzahl unterschiedlicher Wirkungen hervor. Es erhöht die Kontraktibilität der Darmmuskulatur, löst durch die Erregung von Nozizeptoren Schmerz aus und greift in wichtige Funktionen des Zentralnervensystems ein. Die in Tierversuchen beobachteten bronchokonstriktischen und uteruskontrahierenden Wirkungen von Serotonin sind beim Menschen nur sehr schwach ausgeprägt.

Am kardiovaskulären System wirkt Serotonin sowohl vasokonstriktisch als auch vasodilatierend. Während in Lunge und Nieren die gefäßkontrahierende Wirkung im Vordergrund steht, dominiert in der Skelettmuskulatur die blutgefäßerweiternde Wirkung. Neben seinen direkten Gefäßeffekten vermag Serotonin durch Angriff am autonomen Nervensystem, den Blutdruck zu senken.

Ursache für die Vielfalt der Effekte ist die große Zahl unterschiedlicher Serotoninrezeptoren (■ Tab. 2.7). Für

keinen anderen Neurotransmitter konnten bislang so viele unterschiedliche Rezeptoren nachgewiesen werden wie für Serotonin. Diese können in 5-HT₁- bis 5-HT₇-Rezeptoren unterteilt werden, von denen nochmals Subtypen existieren.

Mit Ausnahme der 5-HT₃-Rezeptoren, bei denen es sich um ligandengesteuerte Ionenkanäle handelt, gehören alle anderen Serotoninrezeptoren zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Die **Stimulation von 5-HT₁-Rezeptoren**, die als inhibitorische Rezeptoren im Zentralnervensystem weit verbreitet sind, hemmt die Adenylylcyclase und damit die cAMP-Bildung, kann aber auch zellkontextabhängig zu einer Aktivierung der Phospholipase C und damit über die Bildung von Inositoltrisphosphat und Diacylglycerol zur Freisetzung von Ca²⁺-Ionen aus intrazellulären Speichern führen.

Neuronale 5-HT_{1A}-Rezeptoren, die prä- und postsynaptisch an Somata, Dendriten, Axonen und Nervenendigungen vorkommen, sind inhibitorische Autorezeptoren bzw. erhöhen nach Aktivierung möglicherweise durch Disinhibition die Dopaminfreisetzung im präfrontalen Cortex, Striatum und Hippocampus, worauf zumindest teilweise die Verbesserung der Negativsymptome von Schizophrenen durch Aripiprazol beruht.

Durch **Erregung von 5-HT_{1B}-Rezeptoren** werden Meningealgefäße und Koronarien kontrahiert. Auch die Erregung der an den Meningealgefäßen vorkommenden 5-HT_{1D}-Rezeptoren führt zur Vasokonstriktion. Ferner

hemmt die Erregung dieser Rezeptoren die Freisetzung entzündungsfördernder Peptide. 5-HT_{1D}-Rezeptoren sind als präsynaptische inhibitorische Rezeptoren in Neuronen exprimiert, die den Tonus der Meningealarterien steuern. Durch Aktivierung von K⁺-Kanälen, Inhibition neuronaler spannungsabhängiger Ca²⁺-Kanäle und der Adenylcyclase wird die Ausschüttung des Peptidtransmitters CGRP (calcitonin gene related peptide) gehemmt. CGRP bindet auf der glatten Gefäßmuskulatur an seinen G_s-gekoppelten CGRP-Rezeptor, bestehend aus dem Komplex des calcitonin receptor-like receptor (CRLR) und dem Rezeptoraktivitäts-modifizierenden Protein RAMP1, und dilatiert als eine der potentesten gefäßweiternden Substanzen die Meningealarterien. Indem die Ausschüttung von CGRP durch Aktivierung des präsynaptischen 5-HT_{1D}-Rezeptors verringert wird, trägt er indirekt zur Gefäßkontraktion bei.

In ihrer Mehrzahl werden die vasokonstriktorischen Effekte jedoch über den peripher lokalisierten 5-HT_{2A}-Rezeptor vermittelt. Auch Thrombozyten exprimieren diese Rezeptoren, deren Stimulation die Thrombozytenaggregation fördert. Im ZNS ist der 5-HT_{2A}-Rezeptor an der korrekten Perzeption von Umweltreizen beteiligt. Bei Überaktivität, z. B. bei Schizophrenie, oder Stimulation durch den 5-HT_{2A}-Rezeptor-Agonisten Lysergsäurediethylamid (LSD) kommt es zu Halluzinationen und Wahnvorstellungen.

Die **Erregung neuronaler 5-HT₃-Rezeptoren** bewirkt eine Ausschüttung verschiedener Neurotransmitter (z. B. Noradrenalin oder Substanz P). 5-HT₃-Rezeptoren sind auf diese Weise an der Auslösung einer Reihe von reflektorischen Vorgängen beteiligt. Sie kommen u. a. in der Area postrema der Medulla oblongata (Breachzentrum) sowie an afferenten Vagusfasern und damit in Nachbarschaft der enterochromaffinen Zellen (ECL-Zellen) des Darms vor. Durch Stimulation dieser Rezeptoren ruft Serotonin, wenn es im Rahmen einer Chemotherapie mit Zytostatika oder infolge einer Bestrahlung durch Untergang von ECL-Zellen in großen Mengen freigesetzt wird, starke Übelkeit und z. T. sehr schweres Erbrechen hervor. Auch die freien Nervenendigungen der Schmerzfasern tragen 5-HT₃-Rezeptoren. Serotonin löst daher durch Nozizeptorstimulation auch Schmerzen aus.

5-HT₄-Rezeptoren kommen im ZNS und Gastrointestinaltrakt vor. Ihre Stimulation erhöht direkt sowie über eine verstärkte Acetylcholinfreisetzung die Darmmotilität.

Pathophysiologische Aspekte. Eine pathophysiologische Bedeutung besitzt Serotonin insbesondere bei der Migräne (►Kap. 16). Daneben wird seine Beteiligung bei bestimmten Arrhythmieformen, beim plötzlichen Herz- und Kindstod, bei Angst und Depressionen sowie bei der Regulation des Appetits diskutiert.

Beim **Karzinoid** handelt es sich um eine vorwiegend im Gastrointestinaltrakt auftretende, relativ seltene (semi-)maligne Entartung enterochromaffiner Zellen, die u. a. zu einer vermehrten Serotoninfreisetzung und einem charakteristischen Krankheitsbild (Karzinoid-syndrom oder Serotoninsyndrom) führt. Insbesondere kommt es zu Diarrhöen mit kolikartigen Leibscherzen, Bronchospasmus, Oligurie, Ödemen und Endokardfibrose mit Klappenverdickung sowie einer anfallsweise auftretenden Rötung (Flush) von Gesicht, Hals und Oberkörper.

Therapeutischer Einsatz von Serotoninagonisten und -antagonisten. Der **Agonismus** an 5-HT_{1A}-Rezeptoren wird als Teilwirkung der Blutdrucksenkung durch **Urapidil** (►Kap. 28.2.6) sowie der anxiolytischen Wirkung von **Buspiron** (►Kap. 12.2.2) angesehen. 5-HT_{1B}/5-HT_{1D}-Agonisten (**Triptane**, z. B. Sumatriptan, Naratriptan) eignen sich besonders zur Therapie des akuten Migräneanfalls (►Kap. 16.2.1). Bei der Migräneprophylaxe durch Dihydroergotamin sind Serotonin-agonistische und -antagonistische Effekte an 5-HT₂-Rezeptorsubtypen von Bedeutung. Bei Appetitmangel kann der 5-HT₂-Antagonist **Cyproheptadin** eingesetzt werden. Im Rahmen der Behandlung der Depression wird die agonistische Wirkung von 5-HT selbst ausgenutzt, indem die Konzentration im Gehirn durch selektive 5-HT-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wie Sertralin und Citalopram gehemmt wird. Ein weiterer therapeutischer Ansatz besteht in der Hemmung des Serotoninabbaus durch reversible selektive Blockade der Monoaminoxidase A (MAO-A) durch **Moclobemid**. Durch eine Überdosierung oder die Kombination von MAO-A-Hemmern mit anderen Medikamenten, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, z. B. Tramadol (►Kap. 15.4.4), kann ein **Serotoninsyndrom** (s. o.) ausgelöst werden. Der 5-HT₄-Agonist **Prucaloprid** (►Kap. 51.1.5) ist zur Behandlung der chronischen Verstopfung bei Frauen indiziert, die mit Laxanzien keine ausreichende Wirkung erzielen.

Eine massive Freisetzung von gespeichertem Serotonin mit unvermeidlicher Tachyphylaxie und Erschöpfung wird durch 3,4-Methylendioxy-*N*-methylamphetamin (MDMA, Ecstasy) erreicht, das als Partydroge zur Stimmungsverbesserung weltweit verbreitet ist. Der Wirkungsmechanismus ist analog dem der indirekten Sympathomimetika (►Kap. 23). MDMA hat ein gewisses psychisches Abhängigkeitspotenzial.

Der gemischte 5-HT_{1A}-Rezeptor-Agonist/5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonist **Flibanserin** aktiviert neuronale Schaltkreise, die das sexuelle Interesse von Frauen positiv verstärken sollen. Die Substanz ist in den USA zur Behandlung der hypoactive sexual desire disorder (HSDD) der Frau zugelassen, nicht aber in Deutschland. Als häufige Nebenwirkungen der „Pink Viagra“

■ **Tab. 2.7** Serotoninrezeptor-Subtypen und -Wirkungen

Rezeptor (Transduktion)	Subtyp	Vorkommen	Effekte bei Stimulation
5-HT ₁ (G _{i/o} -gekoppelt; cAMP ↓)	5-HT _{1A}	ZNS	Angstreaktionen, Blutdrucksenkung, Regulation von Schlaf und Nahrungsaufnahme; Autorezeptor
	5-HT _{1B}	ZNS	Hemmung der GABA-, Glutamat- und CGRP-Freisetzung (Heterorezeptor), indirekte Vasokonstriktion (z. B. von Meningealarterien)
	5-HT _{1D}	Meningealgefäße	Konstriktion (s. o.)
		ZNS	motorische Aktivität, Verhaltenssteuerung, Verhaltensstörung; Autorezeptor
	5-HT _{1E}	dendritische Zellen, Monozyten	Chemotaxis
		ZNS	motorische Aktivität, Verhaltenssteuerung, Verhaltensstörung
5-HT _{1F}	ZNS	motorische Aktivität, Verhaltenssteuerung	
	Lymphozyten	Immunmodulation	
5-HT ₂ (G _q -gekoppelt; IP ₃ /DAG ↑)	5-HT _{2A}	ZNS	neuronale Erregung, kognitive Funktionen, Verarbeitung von Sinneseindrücken
		glatte Muskulatur	Endothelinfreisetzung, Kontraktion großer Gefäße
		Thrombozyten	Aggregation
	5-HT _{2B}	Gefäße	Vasodilatation infolge NO-Freisetzung
	5-HT _{2C}	ZNS	Regulation von Nahrungsaufnahme, Schlaf-, Angst- und Stressverhalten
5-HT ₃ (ligandengesteuerter Ionenkanal)	–	ZNS	Verhaltenssteuerung, Angst
		afferente Vagusneurone, Darmnervensystem	Übelkeit, Erbrechen, Stimulation neuronaler Aktivität
		Area postrema	Übelkeit, Erbrechen
		Schmerzfasern	Schmerz
5-HT ₄ (G _s -gekoppelt; cAMP ↑)	–	Kolon (Muskulatur, Neurone)	Motilitätszunahme, Acetylcholinfreisetzung
		Herz	Tachykardie
		ZNS	Dopaminfreisetzung
5-HT ₅ (G _{i/o} -gekoppelt; cAMP ↓)	5-HT _{5A}	ZNS	zirkadiane Rhythmik, Verhaltens- und Stimmungssteuerung, kognitive Funktionen
	5-HT _{5b}	ZNS	beim Menschen ein Pseudogen
5-HT ₆ (G _s -gekoppelt; cAMP ↑)	–	ZNS	motorische Kontrolle, Stimmung, kognitive Funktionen, Erinnerungsvermögen
5-HT ₇ (G _s -gekoppelt; cAMP ↑)	C-terminale Spleißvarianten: 5-HT _{7A} , 5-HT _{7B} , 5-HT _{7D}	Gefäßmuskulatur	Relaxation der glatten Muskulatur
		Gastrointestinaltrakt	Relaxation der glatten Muskulatur
		ZNS	Thermoregulation, zirkadiane Rhythmik, Stimmung

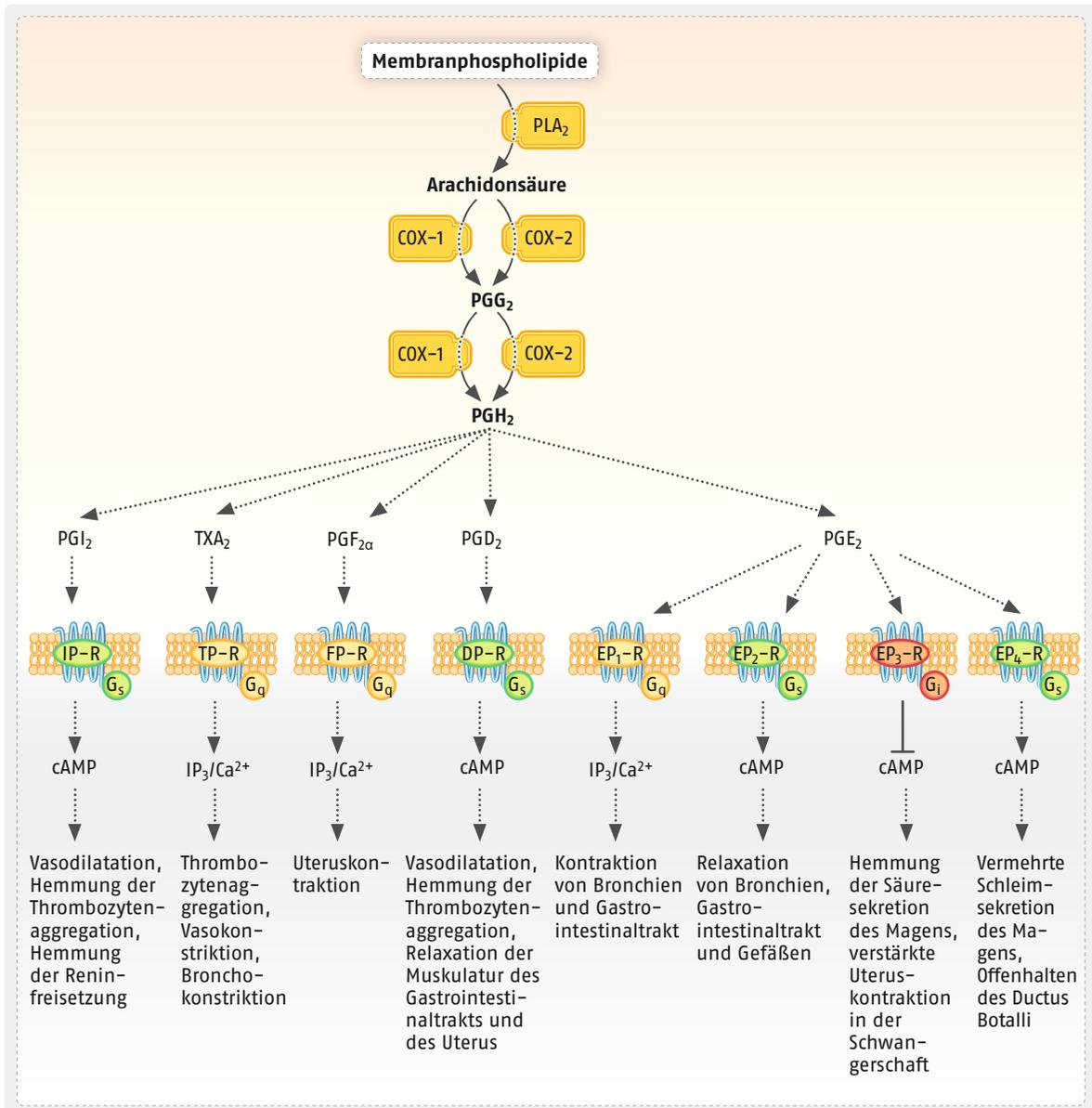
genannten Pille werden Schwindel, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erschöpfung verzeichnet.

5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-antagonistische Wirkungen sind sehr wahrscheinlich an der antipsychotischen Wirkung atypischer Antipsychotika wie Clozapin (► Kap. 9.5) beteiligt. 5-HT₃-Antagonisten (Setrone, ► Kap. 52.2.4) erlangten große Bedeutung beim Zytostatika- und Strahlen-induzierten Erbrechen.

Eicosanoide

Eine weitere wichtige Gruppe von Mediatoren bilden die Eicosanoide. Sie sind an zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen, insbeson-

dere an entzündlichen Reaktionen, beteiligt. Anders als Histamin und Serotonin werden Eicosanoide nicht vesikulär gespeichert. Sie entstehen vielmehr erst bei Bedarf aus ihrer Vorstufe, der **Arachidonsäure** (all-*cis*-5,8,11,14-Eicosatetraensäure). Diese kommt nur in geringer Menge frei vor, der größte Teil ist in die Phospholipide der Zellmembranen eingebaut. Auf Reize der verschiedensten Art, insbesondere nach zellschädigenden Noxen, wird Arachidonsäure durch Aktivierung von Phospholipase A₂ freigesetzt und anschließend oxidativ biotransformiert, wobei folgende Produkte entstehen:



• **Abb. 2.26** Bildungswege, Rezeptoren und physiologische Effekte von Prostaglandinen. Membranphospholipide werden über Phospholipase A₂ zu Arachidonsäure umgesetzt, die Substrat für die Cyclooxygenasen 1 und 2 ist. Diese generieren die Prostaglandinvorstufen PGG₂ und PGH₂, aus denen sich enzymatisch (mittels Synthesen) die physiologisch wirksamen Prostaglandine bilden. PLA₂ Phospholipase A₂, IP-R, TP-R, FP-R, DP-R, EP-R Prostanoidrezeptoren

- Prostaglandine (PGD, PGE, PGF), Prostacyclin (PGI) und Thromboxan A₂ (TXA₂) auf dem **Cyclooxygenase-Weg** und
- Leukotriene (LTB, LTC und LTD) auf dem **Lipoxygenase-Weg** (s. u.).

Substanzen des Cyclooxygenase-Wegs

Katalysiert durch die Cyclooxygenase (COX; mit den beiden Isoformen COX-1 und COX-2, ▶ Kap. 15.3.2) entsteht aus Arachidonsäure zunächst Prostaglandinendoperoxid PGG₂, das in PGH₂ überführt wird. Aus PGH₂ können dann Prostaglandine (PG) in zahlreichen Geweben, Thromboxan A₂ (TXA₂) in Thrombozyten und Prostacyclin (PGI₂) im Gefäßendothel gebildet werden (◉ Abb. 2.26). Durch Prostaglandintransporter werden die synthetisierten Prostaglandine aus den Zellen freigesetzt.

Prostanoidrezeptoren. Die genannten Substanzen des Cyclooxygenase-Wegs, die **Prostanoide**, greifen an spezifischen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren an. Eine Stimulation der Rezeptoren von PGD₂ und PGI₂ aktiviert die Adenylylcyclase, während nach Erregung der EP-Rezeptoren – in Abhängigkeit vom jeweiligen Subtyp – die cAMP-Bildung sowohl zu- als auch abnehmen kann. Eine Aktivierung der Rezeptoren von TXA₂ und PGF_{2α} führt über die Bildung von Inositoltrisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol zu einem Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration. Das komplexe Bild der Prostaglandineffekte – die verschiedenen Substanzen wirken teilweise synergistisch, teilweise antagonistisch (◉ Abb. 2.26) – beruht auf dem Vorkommen mehrerer Prostaglandinrezeptortypen im selben Organ, der gleichzeitigen Bildung verschiedener Prostanoide und oft auch einer nur begrenzten Rezeptorselektivität.

Prostaglandine

Der Name Prostaglandine (PG) beruht darauf, dass diese Substanzen zunächst im Sekret der Prostata gefunden wurden. Sie kommen aber nicht nur dort, sondern in allen Organen vor. Physiologisch bzw. pathophysiologisch bedeutsam sind PGD₂, PGE₂ und PGF_{2α}. Die Freisetzung der Prostaglandine wird neuronal, durch verschiedene Mediatorstoffe (z. B. Histamin) oder durch gastrointestinale Hormone (z. B. Gastrin) ausgelöst. Auch Noradrenalin setzt Prostaglandine frei, die ihrerseits die Noradrenalinliberation aus adrenergen Neuronen hemmen.

Wirkungen. Die vielfältigen physiologischen und pathophysiologischen Wirkungen der Prostaglandine beim Menschen sind in ◉ Abb. 2.26 zusammengefasst. Neben der in ▶ Kap. 15 beschriebenen Beteiligung der Prostaglandine an Schmerz und Entzündung sind die Effekte von PGE₂ auf die Säure- und Schleimsekretion

im Magen, die antiaggregatorische und vasodilatierende Wirkung von PGI₂ und PGE₂, die Nierendurchblutung fördernde und tubuläre Na⁺-Resorption hemmende Wirkung von PGE₂ sowie die uteruskontrahierende Wirkung von PGE₂ und PGF_{2α} von therapeutischer Relevanz.

Metabolisierung. Die Inaktivierung von Prostaglandinen erfolgt sehr rasch durch verschiedene intrazelluläre Enzyme, insbesondere durch die 15-Hydroxyprostaglandin-Dehydrogenase und die Δ13-Reduktase. Die höchste PG-Dehydrogenase-Aktivität findet man in der Lunge, der Milz und den Nieren, die höchste Reduktaseaktivität im Fettgewebe. Bereits nach einer einzigen Lungenpassage sind Prostaglandine nicht mehr im Blut nachweisbar. Die Plasmahalbwertszeit übersteigt meist 1 Minute nicht. Die bereits nicht mehr aktiven Primärmetaboliten werden wie andere Fettsäuren durch β-Oxidation weiter abgebaut.

Therapeutische Anwendung. Wegen ihrer Wirkung auf die Uterus- und Gefäßmuskulatur werden natürliche und synthetische Vertreter der Gruppen PGE und PGF als Arzneistoffe eingesetzt (◻ Tab. 2.8).

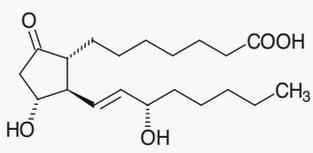
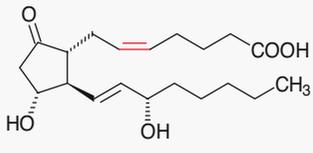
Alprostadil ist aufgrund seiner vasodilatierenden Wirkung bei erektiler Dysfunktion und bei schweren Formen der arteriellen Verschlusskrankheit indiziert (▶ Kap. 31.1.1). Die Anwendung erfolgt lokal durch Injektion in den Schwellkörper bzw. systemisch durch intravenöse Infusion. Eine weitere Indikation ist die vorübergehende Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli zur Steigerung der pulmonalen Durchblutung bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern bis eine korrigierende Operation durchgeführt werden kann.

Dinoproston, Sulproston und Misoprostol dienen aufgrund ihrer uteruskontrahierenden Wirkung zur Auslösung eines Aborts in der Frühschwangerschaft. Während der Geburt beschleunigen sie die Öffnung des Muttermunds. Im Anschluss an die Geburt dienen sie der Behandlung atonischer Uterusblutungen. Die Applikation erfolgt intravenös oder vaginal/intrazervikal.

Misoprostol wird eingesetzt zur Geburtseinleitung bei Frauen ab der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche, bei denen eine möglichst rasche Entbindung angestrebt werden muss. Allerdings kann Misoprostol eine exzessive uterine Tachysystolie auslösen, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspricht. Es muss in diesem Fall die Behandlung mit Misoprostol unverzüglich beendet und eine Tokolyse begonnen werden.

Darüber hinaus wird **Misoprostol** zur Ulkusprophylaxe bei Therapien mit NSAID (▶ Kap. 15.3.2) infolge seiner Wirkungen auf die Säure- und Schleimsekretion im Magen in fixer Kombination mit Diclofenac eingesetzt.

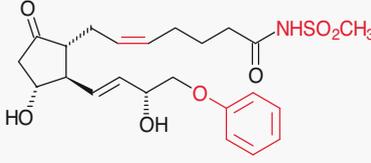
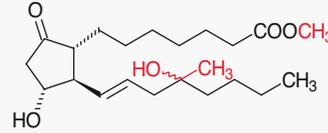
■ Tab. 2.8 Prostaglandine und Prostaglandin-Derivate (außer Ophthalmika)

Strukturformel	Handelspräparat
Indikation	Dosierung
INN	HWZ
	a) z. B. CAVERJECT®, b) MUSE®, c) Minprog®, d) prostavasin®
a, b) erektiler Dysfunktion c) Offenhaltung des Ductus arteriosus Botalli d) periphere arterielle Verschlusskrankheit	a) 10–40 µg in den Schwellkörper, b) initial 3–6 µg/kg KG/h, c) 250–1000 µg intraurethral, d) 20–40 (–80) µg als Infusion/Tag
Alprostadil	0,1–0,2 h
	z. B. PROGRESS®
Geburtseinleitung	3–10 mg
Dinoprost	0,02–0,05 h

Latanoprost (Xalatan®), **Travoprost** (Travatan®) und **Bimatoprost** (Lumigan®) senken bei lokaler Anwendung am Auge den Augeninnendruck und dienen daher zur Glaukombehandlung (► Kap. 80.1.3).

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen können Übelkeit, Diarrhö, Flush, Kopfschmerzen und heftige Schmerzen im Unterbauch auftreten. Diese sind bei systemischer Gabe stärker ausgeprägt als bei lokaler Anwendung. Am Applikationsort können Prostaglandine zudem Schmerzen auslösen. Eine Impotenzbehandlung mit Alprostadil kann zu Priapismus führen. In der Geburtshilfe kann Misoprostol eine exzessive uterine Tachysystolie auslösen, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspricht. Es muss in diesem Fall die Behandlung mit Misoprostol unverzüglich beendet und eine Tokolyse begonnen werden.

Interaktionen. Die abortive Wirkung der Prostaglandine wird durch den selektiven Progesteronrezeptor-Modulator Mifepriston erhöht.

Strukturformel	Handelspräparat
Indikation	Dosierung
INN	HWZ
	Nalador®
Aborteinleitung, atonische Nachblutungen nach Geburt und Abort	bis zu 1 mg
Sulproston	2 h
	a) in Arthrotec® forte, b) MISODEL®
a) Ulkusprophylaxe bei Gabe von Diclofenac b) Geburtseinleitung; Aborteinleitung, atonische Nachblutungen nach Geburt und Abort	a) 0,2–0,6 mg/Tag, b) 200 µg
Misoprostol	0,5 h

Prostacyclin und Derivate

Das (körpereigene) Prostacyclin (PGI₂) wirkt stark vasodilatierend und thrombozytenaggregationshemmend und wird im Gefäßendothel durch Prostacyclin-Synthase gebildet. Die Wirkungen kommen durch Stimulation von IP-Rezeptoren und Aktivierung der Adenylcyclase (◉ Abb. 2.26) zustande. Prostacyclin wird rasch – Halbwertszeit 3 Minuten – biotransformiert.

Epoprostenol ist ein synthetisiertes Prostacyclin (z. B. VELETRI®), das wegen seiner kurzen Halbwertszeit kontinuierlich i. v. bei der Behandlung der pulmonalen Hypertonie eingesetzt wird. Ein stabileres synthetisches Prostacyclin-Analogon ist **Iloprost** (z. B. Ilomedin®, Ventavis®). Es ist – parenteral appliziert – zur Behandlung der Thrombangiitis obliterans indiziert. Eine inhalative Applikation erfolgt bei primärer pulmonaler Hypertonie (► Kap. 28.4.1). Ein weiteres Präparat, das bei pulmonaler Hypertonie als Infusionslösung eingesetzt wird, ist **Treprostinil** (Remodulin®). Die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Prostaglandin-E-Derivaten.

Thromboxan A₂

Das mittels Thromboxansynthase in Blutplättchen gebildete Thromboxan A₂ (TXA₂) fördert durch Stimulation des TP-Rezeptors die Thrombozytenaggregation und damit die Bildung von Plättchentromben. Außerdem besitzt es eine vasokonstriktorische Wirkung. Es ist damit der Gegenspieler von Prostacyclin. Es wird vor allem bei der Adhäsion von Thrombozyten an geschädigtes Gefäßendothel freigesetzt.

Thrombozytenaggregationshemmer sind in ► Kap. 37 beschrieben.

Cyclooxygenasehemmer

Die oben genannten verschiedenen Umwandlungsreaktionen der Arachidonsäure machen es verständlich, dass deren medikamentöse Beeinflussung einen hohen therapeutischen Stellenwert besitzt. Wie in ► Kap. 15.3 beschrieben, beruht die Wirkung der nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAID) großenteils auf einem Eingriff in die Arachidonsäurekaskade durch Hemmung der Cyclooxygenasen. Es wird hierdurch ferner deutlich, dass die Blockade des Cyclooxygenase-Wegs zu einer verstärkten Bildung anderer Arachidonsäure-Derivate (s. u.) und damit zu unerwünschten Wirkungen führen kann (z. B. Auslösung von sog. An- algetika-Asthma durch NSAID).

Substanzen des Lipoxygenase-Wegs

Außer durch Cyclooxygenasen kann Arachidonsäure durch Lipoxygenasen (LOX) zu Hydroperoxiden oxidiert werden. Bei den Lipoxygenasen handelt es sich um zytosolische Enzyme von Leukozyten, Thrombozyten, Mastzellen und der Lunge. Die in den verschiedenen Geweben exprimierten Isoformen unterscheiden sich in ihren Angriffspunkten an der Arachidonsäure, wobei durch Einführen einer Hydroperoxygruppe verschiedene Hydroperoxy-Eicosatetraensäuren (HPETE) entstehen, die anschließend mittels Peroxidase zu Hydroxy-Eicosatetraensäuren (HETE) und zu **Leukotrienen** (LT) umgewandelt werden (◉ Abb. 2.27).

Der Name Leukotriene rührt daher, dass diese Stoffe mit drei konjugierten Doppelbindungen erstmals aus Leukozyten isoliert wurden. Wie bei den Prostaglandinen dominieren beim Menschen jedoch Oxidationsprodukte der Arachidonsäure, die eine zusätzliche (vierte) Doppelbindung aufweisen, was durch den Index 4 in der Kurzbezeichnung ausgedrückt wird.

Besondere Bedeutung besitzt die in Leukozyten vorkommende 5-Lipoxygenase, die bei Zellaktivierung an ein Membranprotein, das 5-Lipoxygenase-aktivierende Protein (FLAP), bindet, wodurch die Leukotriensynthese über 5-HPETE als Zwischenstufe ausgelöst wird.

5-HPETE bildet nämlich nicht nur 5-HETE, sondern auch ein 5,6-Epoxid (LTA₄), das enzymatisch zu LTB₄ (vorzugsweise in Leukozyten) hydrolysiert bzw. mittels

Glutathion-S-Transferase zu LTC₄ (in eosinophilen und basophilen Granulozyten) umgewandelt wird. Aus LTC₄, das zur Gruppe der Cystein-konjugierten **Peptido-Leukotriene** (Cysteinyl-Leukotriene) gehört, entsteht durch Abspaltung von Glutaminsäure LTD₄ und aus diesem durch Abspaltung von Glycin LTE₄.

Die Cysteinyl-Leukotriene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) bilden gemeinsam die sog. **slow-reacting substance of anaphylaxis** (SRS-A, s. u.).

In analoger Weise entstehen in Thrombozyten mittels 12-Lipoxygenase 12-HPETE und in Granulozyten durch 15-Lipoxygenase 15-HPETE, die beide in die korrespondierenden HETEs umgewandelt werden. 15-HETE wird anschließend zu sog. **Lipoxinen** weiter biotransformiert.

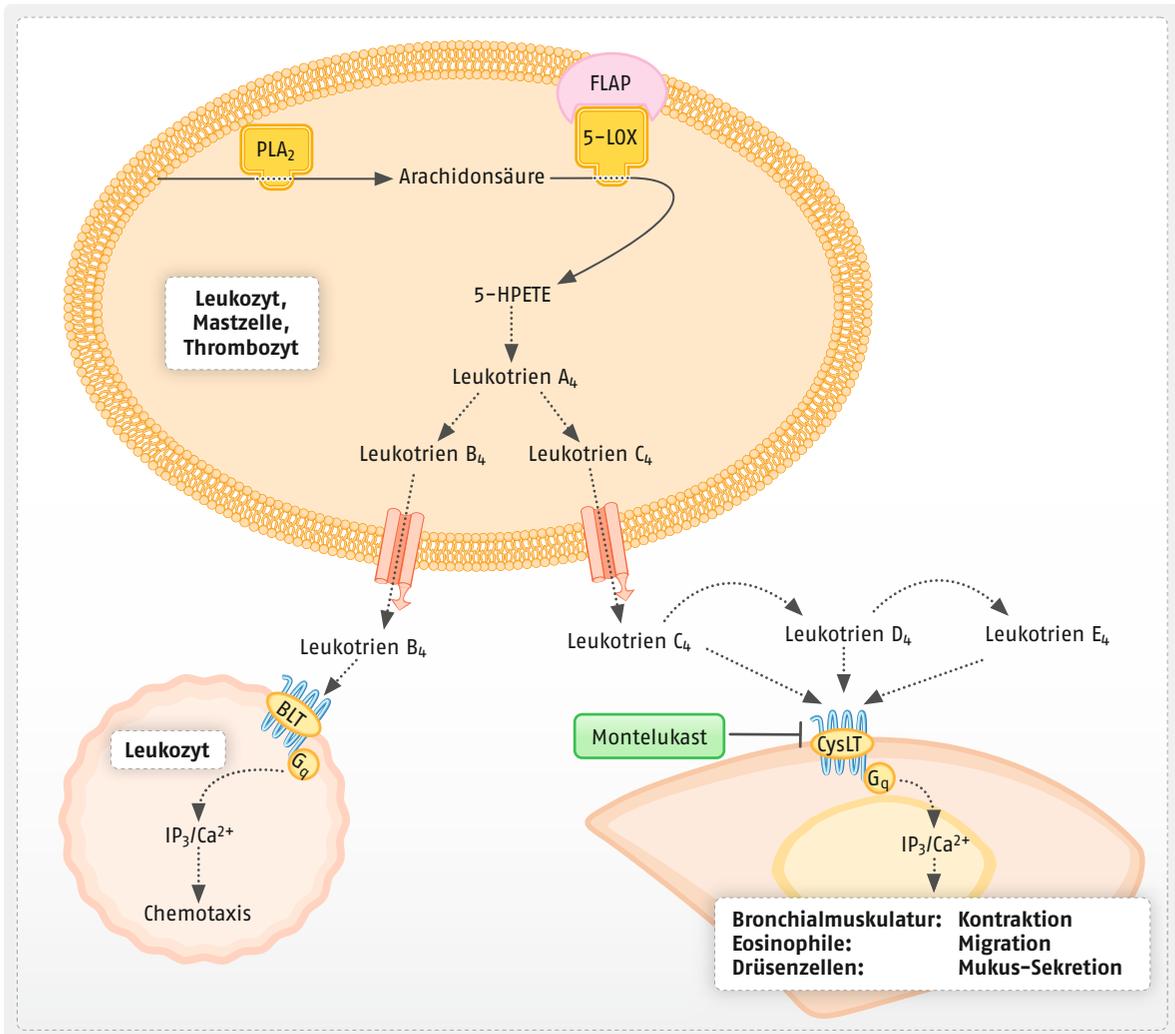
Leukotrienrezeptoren. Wie bei den Prostaglandinen sind auch bei den Leukotrienen mehrere Rezeptoren bekannt. Es handelt sich bei ihnen um G-Protein-gekoppelte Rezeptoren: BLT1- und BLT2-Rezeptoren haben LTB₄ als Liganden, CysLT1 und CysLT2 sind Rezeptoren für die Cysteinyl-Leukotriene. Man geht von der Existenz weiterer, bisher weniger charakterisierter Rezeptoren für die potenten Mediatoren aus.

Die **BLT-Rezeptoren** sind in Leukozyten, Endothelzellen und auch im Magen-Darm-Trakt exprimiert und aktivieren durch Kopplung an G_q- und G_{i/o}-Proteine Phospholipasen C (im Fall der G_{i/o}-Proteine Gβγ-vermittelt) und erhöhen die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration. Als Folge kommt es zu einer ausgeprägten Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Ferner nehmen die Synthese von Adhäsionsproteinen und reaktiven Sauerstoffspezies sowie die Freisetzung lysosomaler Enzyme zu.

Die **CysLT-Rezeptoren** finden sich in Leukozyten, Mastzellen, in der Lunge, im Gastrointestinaltrakt und in der Gefäßmuskulatur. Sie aktivieren G_q-Proteine und PLC als Effektorenzym. In der Folge kommt es durch Cysteinyl-Leukotriene im Bronchialsystem zur Bronchokonstriktion und zur vermehrten Schleimsekretion. Auch die Verengung der Koronarien wird auf diesem Weg ausgelöst.

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung.

5-HETE, 12-HETE und insbesondere LTB₄ wirken chemotaktisch auf Leukozyten, Fibroblasten und Keratinozyten. Sie sind daher für die Wundheilung wichtig. Pathophysiologisch ist darüber hinaus die entzündliche Wirkung durch Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und Freisetzung lysosomaler Enzyme bedeutsam. Diese depolymerisieren Bindegewebssubstanzen (z. B. Kollagen, Hyaluronsäure) denaturieren Enzyme, schädigen Zellmembranen und erhöhen die Gefäßpermeabilität. Eine Beteiligung von LTB₄ an der Entstehung entzündlicher Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa,



• **Abb. 2.27** Leukozyten, Mastzellen, Thrombozyten und Tumorzellen sind in der Lage, Leukotriene zu bilden. Aus Phospholipiden der Zellmembran wird mittels Phospholipase A₂ (PLA₂) Arachidonsäure gebildet, die durch 5-Lipoxygenase (5-LOX) weiter zu 5-Hydroperoxy-Eicosatetraensäure (5-HPETE) umgesetzt wird. Die Aktivität der 5-LOX wird durch FLAP (5-Lipoxygenase-aktivierendes Protein) reguliert. 5-HPETE wird in Leukotrien A₄ umgewandelt, aus dem wiederum Leukotrien B₄ und C₄ entstehen. Mittels eines spezifischen Transporters gelangen die Leukotriene aus der Zelle heraus. Leukotrien B₄ bewirkt über die Aktivierung des BLT-Rezeptors eine Chemotaxis von Entzündungszellen, während Leukotrien C₄ zu Leukotrien D₄ und E₄ umgewandelt werden kann. Die drei letzteren Leukotriene enthalten Cystein (= Cysteinyl-Leukotriene) und binden an den CysLT₁-Rezeptor, wodurch die Kontraktion der Bronchialmuskulatur, die Mukusproduktion in Drüsenzellen und die Migration von Eosinophilen stimuliert werden. BLT-Rezeptor Leukotrien-B₄-Rezeptor

Morbus Crohn), der rheumatoiden Arthritis und der Psoriasis wird angenommen.

LTC₄, LTD₄ und LTE₄ sind an der Auslösung von Asthma beteiligt. Sie wirken außerordentlich stark bronchokonstriktorisch (etwa 1000-mal stärker als Histamin!), allerdings tritt die Wirkung langsamer ein als bei anderen Mediatoren. (Darauf beruht die Bezeichnung slow-reacting substance of anaphylaxis.) Ferner sind vasokonstriktorische Effekte von Leukotrienen beschrieben worden.

Leukotrienrezeptor-Antagonisten und Lipoxygenasehemmer

In der Asthmatherapie eingesetzte Leukotrienrezeptor-Antagonisten wie **Montelukast** (Singulair®) werden in ▶Kap. 42.3.2 beschrieben.

Für das bei der Behandlung der Colitis ulcerosa bewährte **Mesalazin** (▶Kap. 50.2) konnte eine Lipoxygenasehemmung nachgewiesen werden, auf der zumindest ein Teil seiner Wirkung und der seiner Vorstufen **Olsalazin** und **Sulfasalazin** beruhen könnte. Auch die Erfolge mit Sulfasalazin bei der Basistherapie der rheumatoiden Arthritis sind mit diesem Angriffspunkt vereinbar. In der Asthmatherapie haben 5-Lipoxygenase-

hemmer (z. B. das in Deutschland nicht zugelassene Zileuton) allerdings bislang enttäuscht.

Substanzen des Cytochrom-P450-Wegs

Epoxyeicosatriensäuren (EETs) sind kurzlebige Mediatoren, die in verschiedenen Zellen durch spezifische Cytochrom P450-Enzyme, den Cytochrom P450-Epoxygenasen, aus der Arachidonsäure gebildet werden. EETs werden rasch durch ein weit verbreitetes Enzym, die lösliche Epoxidhydrolase (sEH), zu inaktiven Metaboliten abgebaut.

In der systemischen Zirkulation ist eine Rolle der EETs für die endothelabhängige Vasodilatation beschrieben, während sie im Lungenkreislauf durch ihre Expression in Gefäßmuskelnzellen vasokonstriktorisch wirken können. Weitere Bedeutung könnten EETs für die Pathogenese des Herzinfarkts, des Schlaganfalls, chronischer Entzündungsprozesse und neuropathischer Schmerzen haben.

Aufgrund der großen Zahl verschiedener Epoxygenasen und Substrate neben der Arachidonsäure ist das pharmakologische Potenzial der Substanzen des Cytochrom-P450-Wegs zurzeit schwer einzuschätzen.

Kinine (Bradykinin, Kallidin)

Zu den Kininen, biologisch aktiven Peptiden, gehören das Nonapeptid **Bradykinin** sowie das Dekapeptid **Kallidin**. Kinine werden im Blutplasma aus einem α_2 -Globulin, dem **Kininogen**, durch Serin-Proteasen, den sog. **Kallikreinen**, abgespalten. Die inaktiven Vorstufen der Kallikreine, die **Präkallikreine** (Kallikreinogene), kommen in verschiedenen Organen und Geweben, z. B. im Pankreas und Blutplasma, vor. Die Aktivierung von Plasma-Präkallikrein bewirkt der Hageman-Faktor (Faktor XII des Blutgerinnungssystems, ▶ Kap. 36.3.1). Bei der enzymatischen Spaltung von Kininogen durch Plasmakallikrein entsteht Bradykinin, durch das entsprechende Pankreasenzym dagegen Kallidin. Der Abbau der biologisch wirksamen Kinine erfolgt in den Geweben und im Blut innerhalb von Minuten durch spezifische Peptidasen (**Kininasen**). Kininase I spaltet eine, Kininase II (identisch mit dem Angiotensin-Konversionsenzym, ACE) zwei Aminosäuren vom C-terminalen Ende des Peptids ab. Insgesamt betrachtet hat das Kallikrein-Kinin-System Ähnlichkeit mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

Wirkungen. Die Kinine sind außerordentlich wirksame Verbindungen. Sie erhöhen das Herzzeitvolumen, bewirken eine periphere Vasodilatation und senken dadurch den Blutdruck. Ferner steigern sie die Kapillarpermeabilität und können so zu Ödemen führen, haben eine starke bronchokonstriktorische Wirkung und sind in der Lage, die glatte Muskulatur des Darms sowohl zu kontrahieren als auch zu relaxieren.

Ihre Wirkung kommt durch Stimulation von Bradykininrezeptoren zustande, von denen zwei Subtypen – B_1 und B_2 – bekannt sind. Für die oben genannten Effekte ist der B_2 -Rezeptor verantwortlich. Beide Rezeptoren gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Inositoltrisphosphat und Diacylglycerol sind second messenger. Eine Aktivierung der Phospholipase A_2 und damit die vermehrte Bildung von Prostaglandin E_2 bzw. Prostacyclin trägt zur Vasodilatation sowie zur Kontraktion der Darmmuskulatur bei.

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung.

Der B_2 -Rezeptor und damit wahrscheinlich auch Bradykinin sind für die funktionsgerechte Entwicklung der Niere verantwortlich, während der B_1 -Rezeptor eine essenzielle physiologische Rolle bei der Auslösung einer inflammatorischen Antwort auf chemische und thermische nozizeptorische Reize spielt. Kinine können so als Mediatoren für die Erregung von Schmerzrezeptoren und damit als Schmerzauslöser wirken sowie bei lokalen Entzündungsvorgängen an den charakteristischen Symptomen (Mehrdurchblutung, Ödembildung und Schmerz) mitwirken. Ferner nimmt man an, dass der Schock bei schwerer Pankreatitis durch Kallikreinfreisetzung aus dem zerstörten Pankreasgewebe mitverursacht wird. Relevant ist unter pharmakotherapeutischen Gesichtspunkten die Auslösung von Reizhusten unter einer Behandlung mit ACE-Hemmern durch Bradykinin (▶ Kap. 28.2.1).

Aprotinin. Das Polypeptid ist ein aus 58 Aminosäuren bestehender Inhibitor von Kallikrein und anderer Proteasen (z. B. Trypsin, Chymotrypsin, Plasmin). Es wird in der Chirurgie als Bestandteil von Gewebeklebern eingesetzt. Dabei verhindert es aufgrund seiner antifibrinolytischen Eigenschaften einen zu raschen Abbau von Fibringerinnseln durch Plasmin (▶ Kap. 39.2.1).

Plättchen-aktivierender Faktor (PAF)

Der Name Plättchen-aktivierender Faktor geht auf den erstmaligen Nachweis dieser Substanz in Thrombozyten zurück.

Zur Bildung von PAF bedarf es der Aktivierung der Phospholipase A_2 , z. B. durch Thrombin bzw. Fibrinogen und Calciumionen. PAF ist nicht nur an der Thrombozytenaggregation beteiligt, sondern führt auch zu Bronchokonstriktion, Blutdruckabfall und erhöhter Gefäßpermeabilität sowie zu Thrombo- und Leukopenie. Seine Wirkung kommt nach Bindung an einen membranständigen Rezeptor, der an G_q - sowie an $G_{i/o}$ -Proteine koppelt, durch Aktivierung der Phospholipase C zustande. Im Plasma bzw. in nichtaktivierten Zellen wird PAF durch PAF-Acetylhydrolase deacetyliert und nach erneuter Acylierung mit Arachidonsäure als PAF-Präkursor gespeichert. Zur PAF-Bildung sind

neben Thrombozyten aktivierte Entzündungszellen befähigt.

Physiologische und pathophysiologische Bedeutung. Physiologisch bedeutsam ist die Beteiligung von PAF an der **Hämostase**. Pathophysiologisch wird eine Beteiligung bei der Entstehung einer Thrombose angenommen. Ferner trägt PAF durch seine bronchokonstriktorischen und chemotaktischen Wirkungen zum Bronchialasthma bei. Auch eine Beteiligung an entzündlichen und allergischen Hauterkrankungen ist wahrscheinlich. Bei Patienten mit Anaphylaxie ist PAF erhöht und korreliert mit der Schwere der Reaktion. PAF-Acetylhydrolase ist dagegen, insbesondere bei tödlich verlaufender Erdnuss-Allergie, vermindert.

2.1.8 Hormone

Neben dem vegetativen Nervensystem verfügt der tierische und menschliche Organismus über eine weitere Regulationsmöglichkeit, die hormonelle Steuerung. Während im Nervensystem die Informationsübertragung lokal begrenzt chemisch und elektrisch erfolgt (► Kap. 8), werden die **Hormone** von spezialisierten (inkretorischen) Drüsenzellen gebildet, auf einen Stimulus hin freigesetzt, um in oftmals weit entfernten Organen und Geweben spezifische Wirkungen hervorzurufen.

Hormone und im endokrinen System angreifende Pharmaka werden in ► Kap. 59. behandelt.

2.1.9 Immunmediatoren (Zytokine)

Immunmodulatoren sind Stoffe, welche die Aktivität des Immunsystems beeinflussen.

Zytokine sind körpereigene regulatorisch wirkende Proteine oder Glykoproteine. Ihre Wirkung wird über membranständige Rezeptoren (Zytokinrezeptoren; s. u.) parakrin und autokrin, teilweise auch endokrin vermittelt.

Im Wesentlichen lassen sich 5 Gruppen immunmodulierender Zytokine unterscheiden:

- Interleukine (IL),
- Interferone (IFN),
- Tumornekrosefaktoren (TNF),
- koloniestimulierende Faktoren und die
- Chemokine.

Zytokine werden ausführlich in ► Kap. 68.1 dargestellt.

2.2 Rezeptor-vermittelte Pharmakonwirkungen

2.2.1 Rezeptoren

Unter **pharmakologischen Rezeptoren** versteht man intrazelluläre oder membranständige Proteine bzw. aus mehreren Proteinen zusammengesetzte Komplexe, die nach Bindung eines (endogenen oder exogenen) Ligan-

den an eine spezifische Bindungsstelle entweder direkt (z. B. durch Öffnung eines Ionenkanals oder Stimulation einer Rezeptor-Tyrosinkinase) oder auch über eine Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion (Rezeptor-Effektor-Kopplung) einen Effekt (E) hervorzurufen vermögen.

Entsprechend dieser Definition lautet die Grundgleichung einer Ligand-(L-)Rezeptor-(R-)Interaktion:



Einem (pharmakologischen) Rezeptor kommt somit eine duale Funktion zu:

- die Signalerkennung durch Wechselwirkung mit dem Liganden und Bildung des Ligand-Rezeptor-Komplexes und
- die direkte oder indirekte Auslösung eines Effekts.

Die Zahl pharmakologischer Rezeptoren ist, wie die anderer körpereigener, funktionaler Moleküle, begrenzt, die Ligandenbindung daher sättigbar. Letztere ist ferner stereoselektiv und im Gegensatz zu enzymatischen Reaktionen ohne chemische Veränderung des Liganden reversibel.

Rezeptoren besitzen für den Pharmakologen wie die Enzyme für den Biochemiker besondere Bedeutung. Auch gibt es zahlreiche Parallelen zwischen Rezeptoren und Enzymen. In der Enzymologie unterscheidet man zwischen dem gesamten Enzymmolekül und seinem aktiven Zentrum, d. h. jenem Molekülteil, der an der Reaktion mit dem Substrat beteiligt ist. Analog dazu kann zwischen dem Rezeptormolekül als Ganzem und seinen Bindungsstellen differenziert werden.

Aufgrund dieser ähnlichen Eigenschaften werden von einigen pharmakologischen Autoren auch Enzyme zu den Rezeptoren gerechnet. Hier wird an der klassischen Rezeptordefinition und damit der Trennung von Rezeptoren und Enzymen festgehalten.

Rezeptorisolierung, -strukturaufklärung, -transfektion und -expression. Wegen der meist sehr geringen Rezeptordichte im Gewebe schien die Isolierung reiner Rezeptormoleküle lange Zeit utopisch. Durch gentechnologische Verfahren sowie mit aufwendigen Isolierungsmethoden (u. a. Solubilisierung der Rezeptorproteine mit nichtionischen Detergenzien, Affinitätschromatographie, Ionenaustauschchromatographie) konnten nunmehr jedoch zahlreiche Rezeptorgene kloniert, Rezeptoren isoliert und ihre Aminosäuresequenz aufgeklärt werden. Außerdem konnte durch Einbringen von Rezeptorgen in Zellen, die ursprünglich nicht über diese Art von Rezeptoren verfügten (z. B. Fibroblasten), eine entsprechende Rezeptorexpression erreicht werden. Schließlich führte die Sequenzierung ganzer Genome dazu, dass aufgrund von Homologien viele neue Rezeptoren identifiziert werden konnten,

deren biologische Funktion allerdings teilweise noch nicht aufgeklärt ist und für die noch keine physiologischen oder pharmakologischen Liganden bekannt sind (sog. **Orphanrezeptoren**).

Wichtige methodische Fortschritte der letzten Jahre bestanden in der Optimierung und Weiterentwicklung von Verfahren zur **Aufklärung der Proteinstruktur** pharmakologischer Rezeptoren. Mit Kristallstrukturanalyse, hochauflösender NMR-Spektroskopie und der Kryoelektronenmikroskopie konnte die Tertiärstruktur vieler Rezeptorproteine aufgeklärt werden. Jede der erwähnten Techniken hat intrinsische Vor- und Nachteile. Während mit der **Röntgenkristallographie** Proteinstrukturen mit besonders hoher Auflösung (etwa 2 Å) auf atomarer Ebene aufgeklärt werden können, sind die Strukturen jedoch statisch und zeigen keine Konformationsänderungen, z. B. nach Ligandenbindung, wenn nicht separate Kristallstrukturen, z. B. Agonist-versus-Antagonist-gebundene Rezeptoren, miteinander verglichen werden.

Die Strukturaufklärung mit **NMR-Spektroskopie** in Lösung ist auf kleinere Proteine (bis etwa 30 kDa) beschränkt, erlaubt aber Aussagen über dynamische Änderungen im Protein. Mit Festkörper-NMR-Spektroskopie lassen sich Proteine untersuchen, die weder eine hohe Ordnung wie in einem Kristall aufweisen noch löslich sind. So können Proteine in einer physiologischen Lipidumgebung bei Raumtemperatur studiert werden. Mit diesem Ansatz gelang es, eine Reihe von Membranproteinen u. a. auch Ionenkanäle zu untersuchen.

Eine Revolution in der Strukturaufklärung von Membranproteinen wurde durch methodische Fortschritte bei der Entwicklung neuer Detektoren und optimierter Datenanalyse in der **Kryoelektronenmikroskopie** erreicht. In wenigen Jahren konnte die hochaufgelöste dreidimensionale Struktur von einer Vielzahl von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und Ionenkanälen gelöst werden. Die Strukturinformationen haben die Möglichkeiten eines computerbasierten in silico-Screening nach neuen Liganden deutlich erweitert.

Rezeptorsubtypen. In der Enzymologie werden Enzyme, die dieselben Substrate umsetzen, sich aber in ihren K_m - und V_{max} -Werten unterscheiden, als Isoenzyme bezeichnet. In analoger Weise können auch bei den Rezeptoren verschiedene Typen und Subtypen unterschieden werden: Für praktisch jeden Neurotransmitter, aber auch für Hormone, Vitamine, Wachstumsfaktoren u. a. wurden in ihrer Struktur zwar ähnliche, aber sowohl mit klassischen pharmakologischen als auch mit molekularbiologischen Methoden eindeutig unterscheidbare Rezeptoren, d. h. Rezeptoren mit unterschiedlicher Aminosäuresequenz, nachgewiesen. Beispielsweise interagiert Noradrenalin mit α - und β -Adrenorezeptoren, die nochmals in verschiedene Subtypen unterteilt werden können. Acetylcholin

tritt mit Nicotin- und Muscarinrezeptoren, von denen ebenfalls wieder Subtypen existieren, in Wechselwirkung. Besonders zahlreiche Subtypen wurden bei den Serotoninrezeptoren (▣ Tab. 2.7) gefunden. Von den intrazellulären Estrogen- und Progesteronrezeptoren existieren jeweils (mindestens) zwei Subtypen (α und β).

Die Natur arbeitet somit gleichsam mit Hauptschlüsseln, den physiologischen Liganden, an Einzelschlüsseln, den Rezeptorsubtypen.

Rezeptorreserve. Zur Signalweiterleitung benötigt der aktive Rezeptor einen Effektor mit hoher Affinität zur aktiven und geringer Affinität zur inaktiven Rezeptorkonformation. Stehen weniger Effektoren als Rezeptoren zur Verfügung, kann vielfach die maximale Wirkung durch Kopplung nur eines Teils von aktiven Rezeptoren an deren Effektoren erzielt werden. Experimentell äußert sich die Rezeptorreserve in einer Linksverschiebung (in Richtung geringerer Ligandenkonzentrationen) der Konzentrations-Wirkungs- gegenüber der Liganden-Bindungskurve. Die Rezeptoren, die nicht an der Kopplung beteiligt sind, werden als Rezeptorreserve bezeichnet. Durch Variation der Rezeptorreserve kann die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber einem Pharmakon erhöht oder erniedrigt werden.

Desensibilisierung, Rezeptor-Down- und -Up-Regulation. Die Intensität des durch eine bestimmte Ligandenkonzentration ausgelösten Signals ist nicht konstant, sondern sie kann – bei verschiedenen Rezeptoren unterschiedlich stark ausgeprägt – bei anhaltender Rezeptorstimulation abnehmen: In diesem Fall kommt es zur Desensibilisierung, d. h. zur Abnahme der Empfindlichkeit des Systems.

Der **Desensibilisierung** liegen mehrere Mechanismen zugrunde. So bewirkt beispielsweise die Aktivierung membranständiger G-Protein-gekoppelter Rezeptoren nach Rezeptorstimulation außer dem eigentlichen Effekt auch eine **Rezeptor-Phosphorylierung**. Dadurch steigt die Affinität dieser Rezeptoren zu intrazellulären Proteinen (**Arrestinen**). Die Arrestin-Bindung blockiert die weitere Signalübermittlung durch G-Protein-vermittelte Rezeptoren und leitet die Internalisierung der gebundenen Rezeptoren durch Endozytose ein. Zudem kann die Signalweitergabe auf neue arrestinabhängige Signalwege, z. B. die MAP-Kinasekaskade (● Abb. 2.41), umgeleitet werden. Liganden an G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die vornehmlich arrestinabhängige Signalwege aktivieren, werden als **funktional selektive** (biased) **Agonisten** bezeichnet. Arrestine binden auch an andere Klassen von Membranrezeptoren und zahlreiche andere Signalproteine.

Außerdem ändert sich die Zahl der Rezeptoren in Abhängigkeit vom Funktionszustand des Organismus bzw. des betreffenden Organs. In Gegenwart anhaltend

hoher Konzentrationen stimulierender Liganden findet man eine Erniedrigung der Zahl aktiver Rezeptoren durch Internalisierung und verstärkten Abbau (**Rezeptor-Down-Regulation**). Prinzipiell ist es jedoch für einige Rezeptoren, vor allem für Peptidhormonrezeptoren, möglich, auch nach erfolgter Internalisierung für eine gewisse Zeit ein G-Protein-Signal in der Zelle weiterzuleiten. Ein relevantes Beispiel einer Rezeptor-Down-Regulation ist die Abnahme der β -Adrenozep-torzahl bei Herzinsuffizienz aufgrund einer Erhöhung der Catecholaminkonzentration im Blut (Hypercatecholaminämie). Zur Desensibilisierung tragen ferner eine verringerte Expression der Rezeptorgene und ein beschleunigter Abbau von Rezeptor-mRNA bei.

Ein Schutz der Rezeptoren gegen Aktivierung und damit eine Senkung des Rezeptorverbrauchs, z. B. durch Gabe von Rezeptorenblockern (kompetitiven Antagonisten), Denervierung oder einen Mangel an Neurotransmittern, vergrößert dagegen die Rezeptorzahl (**Rezeptor-Up-Regulation**). Wirkstoffe, die indirekt auf ein bestimmtes System einwirken, können ebenfalls dessen Rezeptordichte verändern (**heterologe Up- bzw. Down-Regulation**). Als Beispiele seien die Zunahme der Oxytocinrezeptoren unter Estrogen-Gabe und deren Abnahme unter Progesteroneinwirkung sowie die Zunahme der Zahl von β -Rezeptoren, beispielsweise im Herzmuskel, bei Gabe von Schilddrüsenhormonen genannt. Diesen Befunden entspricht dann eine veränderte Gewebeempfindlichkeit gegen Oxytocin bzw. Adrenalin/Noradrenalin.

Rezeptorsysteme erweisen sich somit hinsichtlich ihrer Anpassungsfähigkeit an verschiedene Bedingungen als ebenso flexibel wie die Enzymsysteme (vgl. Enzyminduktion oder Enzymhemmung bei Biotransformationsreaktionen).

Krankheitsbedingte Veränderungen der Rezeptorfunktion. Abweichungen von der normalen Rezeptorfunktion kommen bei pathologischen Zuständen vor. Ein typisches Beispiel einer Rezeptor-Autoimmunkrankheit ist die **Myasthenia gravis**, bei der Autoantikörper gegen die cholinergen Rezeptoren (n-Cholinozeptoren, ▶Kap. 2.1.1) der motorischen Endplatte gebildet werden. Durch die Bindung der Antikörper an die Rezeptoren sind diese zu einer Wechselwirkung mit dem Neurotransmitter nicht mehr befähigt. Die Folge ist eine Muskelschwäche.

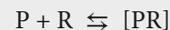
Auch dem **Morbus Basedow** (▶Kap. 61.3.3) liegt eine Rezeptor-Autoimmunkrankheit zugrunde, und zwar werden hierbei Antikörper gegen Thyrotropinrezeptoren gebildet, die – anders als die oben beschriebenen Antikörper – stimulierende Eigenschaften besitzen und somit nach Bindung an die Rezeptoren die Schilddrüse zu verstärkter Hormonproduktion anregen.

Ferner kann in diesem Zusammenhang die gestörte Bildung von LDL-Rezeptoren als Ursache der **familiär bedingten Hypercholesterolämie** (▶Kap. 30) und der Adiu-retinrezeptor-Defekt beim **renalen Diabetes insipidus** (▶Kap. 55.6.2) genannt werden.

Der zu der Familie der epidermalen Wachstumsfaktorrezeptoren gehörende **HER2/neu**-Rezeptor spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Behandlung des **Mammakarzinoms**. Bei etwa 20% aller Mammakarzinome ist er stark überexprimiert und in seiner Wirkung verstärkt, was sich in rascherem Tumorwachstum und einer ungünstigeren Prognose äußert (▶Kap. 73.5.2).

2.2.2 Agonisten, Antagonisten

In gleicher Weise wie physiologische Liganden können auch Pharmaka als exogene Liganden mit Rezeptoren interagieren. Die Voraussetzung für eine solche Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ist die Bildung eines Pharmakon-(P)-Rezeptor-(R)-Komplexes:



Ob und in welchem Ausmaß dieser Komplex gebildet wird, hängt von der **Affinität** des Pharmakons zum Rezeptor ab: Je höher die Affinität, desto größer ist die Tendenz des Pharmakons zur Bildung eines Komplexes mit dem Rezeptor. Ein Parameter für die Affinität ist die **Affinitätskonstante** K_D , die auch als **Dissoziationskonstante** bezeichnet wird. Nach dem Massenwirkungsgesetz ist:

$$K_D = \frac{[P] \cdot [R]}{[PR]} = \frac{k_2}{k_1}$$

wobei [P] die freie Pharmakonkonzentration, [R] die freie Rezeptorkonzentration, [PR] die Pharmakon-Rezeptor-Komplex-Konzentration, k_1 die Assoziationsgeschwindigkeitskonstante und k_2 die Dissoziationsgeschwindigkeitskonstante bedeuten.

Wesentlich ist ferner die Unterscheidung zwischen:

- Substanzen, die sowohl an den Rezeptor binden als auch ihn stimulieren, den **Agonisten**,



und

- Stoffen, die einen Rezeptor-vermittelten Effekt abschwächen oder ganz verhindern, den **Antagonisten**.

Pharmakon-Rezeptor-Bindung. Für die Bindung eines Wirkstoffs an einen Rezeptor kommen alle Bindungsarten (z. B. Ionenbindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe Bindungen durch van-der-Waals-Kräfte) in Betracht. Fast immer sind verschiedene Bindungsarten gleichzeitig an der Interaktion beteiligt. Für

die primäre Phase des Zusammentretens von Pharmakon und Rezeptor sind bei ionisierbaren Verbindungen (Basen, Säuren) Ionenbindungen von entscheidender Bedeutung, da deren Bindungskräfte – verglichen mit anderen Bindungsarten – die größte Reichweite besitzen. Für die sich daran anschließende (reversible) Fixierung sind dagegen vorwiegend Dipol-Dipol-, Wasserstoffbrücken- und hydrophobe Bindungen verantwortlich.

Zwei-Zustände-Modell. Bei der bisherigen Beschreibung der Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung wurde nichts darüber ausgesagt, welche physikochemischen Veränderungen dabei auftreten. Vorstellungen hierzu, die insbesondere für **G-Protein-gekoppelte Rezeptoren** (►Kap. 2.2.4) als gültig angesehen werden, wurden im stark vereinfachenden Zwei-Zustände-Modell zusammengefasst (●Abb. 2.28). Danach liegt ein Rezeptor in mindestens zwei Zuständen (Konformationen), im inaktiven Ruhezustand (R) und aktiven Zustand (R*) vor. Mit großer Wahrscheinlichkeit gibt es ein Kontinuum von Rezeptorkonformationen mit mehreren aktiven Zuständen. Die Konformationen stehen im dynamischen Gleichgewicht, d.h. zu einem gegebenen Zeitpunkt wird es immer eine bestimmte Fraktion aktiver (R*) und inaktiver (R) Rezeptoren zugleich in der Zelle geben. In Abwesenheit eines (endogenen oder exogenen) Liganden ist das Gleichgewicht meist weitgehend zur inaktiven Seite verschoben. Die Rezeptoren, die sich auch ohne Ligand im aktiven Zustand befinden, werden als **konstitutiv aktive Rezeptoren** bezeichnet. Diese kommen physiologisch vor, können aber auch durch Mutationen entstehen.

Diesem Modell entsprechend sind:

- **Agonisten** Substanzen, die bevorzugt an den Rezeptor im aktiven Zustand binden und das Gleichgewicht weitgehend zu dieser Seite verschieben,
- (**kompetitive**, s. u.) **Antagonisten** Verbindungen, die durch vorrangige Interaktion mit dem inaktiven Rezeptor dessen Aktivierung verhindern und damit das in der ruhenden Zelle vorherrschende Gleichgewicht stabilisieren, und
- **inverse Agonisten** Wirkstoffe, die an konstitutiv aktive Rezeptoren binden, das Gleichgewicht in Richtung inaktiver Zustand verschieben und den Anteil konstitutiv aktiver Rezeptoren noch stärker als im Ruhezustand erniedrigen. In der Regel wirken inverse Agonisten wie Antagonisten.

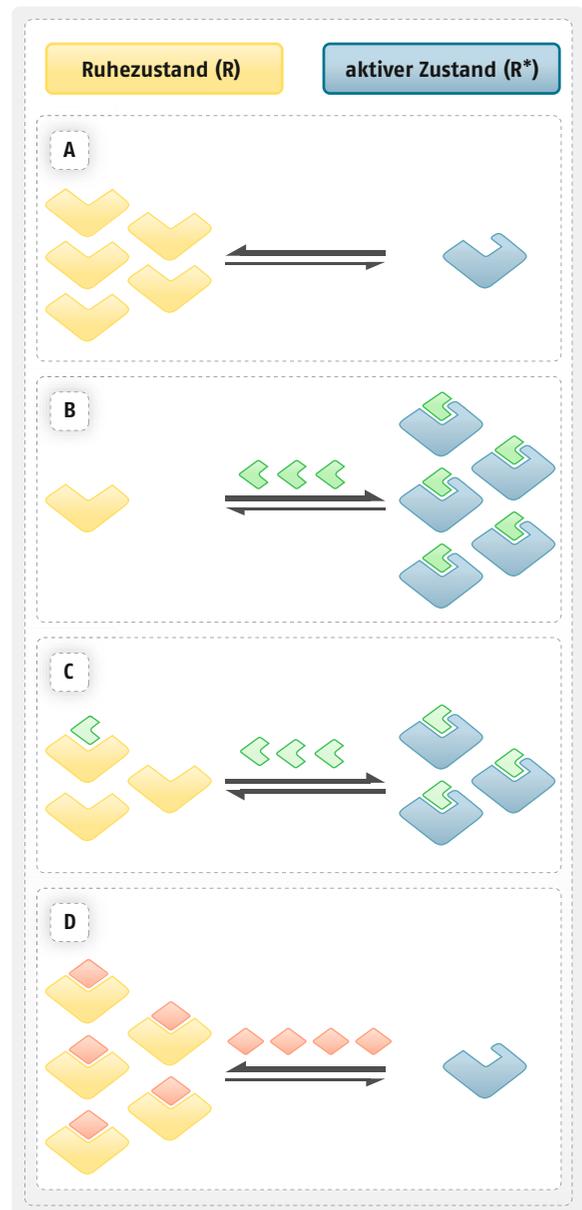
Harmalin, ein psychoaktives Indolalkaloid, bindet beispielsweise als inverser Agonist an GABA_A-Rezeptoren und stabilisiert dadurch die inaktive Konformation dieses Rezeptors. Die Folge ist ein angustauslösender Effekt.

Volle und partielle Agonisten

Die Fähigkeit eines Pharmakons, nach der Bildung des Komplexes mit einem Rezeptor eine Wirkung auszulösen,

wird **intrinsische Aktivität** (intrinsic activity, i. a.) genannt. Diese ist ein Maß für die maximale Wirkung, die mit einer Substanz in dem jeweiligen biologischen System erreichbar ist.

Ein **Agonist** ist ein Pharmakon, das sowohl Affinität als auch intrinsische Aktivität besitzt. Meist wird dabei die intrinsische Aktivität als **relative intrinsische Aktivität α** angegeben. Diese ist dem Quotienten aus dem von dem Agonisten ausgelösten Effekt E_A und dem in



● **Abb. 2.28** Zwei-Zustände-Modell. A Kein Ligand vorhanden, Rezeptoren annähernd vollständig im Ruhezustand; B bei Anwesenheit eines vollen Agonisten Gleichgewicht weitgehend zum aktiven Zustand verschoben; C bei Anwesenheit eines partiellen Agonisten/Antagonisten Gleichgewicht weniger stark zum aktiven Zustand verschoben; D bei Anwesenheit eines (vollen) Antagonisten Verschiebung des Gleichgewichts zum Ruhezustand

dem biologischen System maximal möglichen Effekt E_m proportional:

$$\alpha = \frac{E_A}{E_m}$$

Die maximale relative intrinsische Aktivität ergibt sich aus:

$$\frac{E_A}{E_m} = 1$$

Agonisten mit einer i. a. von 1 werden **volle Agonisten**, Wirkstoffe mit einer i. a. größer 0 kleiner 1 **partielle Agonisten** genannt. Letztere nehmen eine Mittelstellung zwischen vollen Agonisten und Antagonisten ein, da sie wie volle Agonisten, jedoch weniger stark als diese, das Gleichgewicht von inaktivem zu aktivem Rezeptor nach rechts verlagern (Abb. 2.28 C). Dieses Verhalten ist der Grund dafür, dass partielle Agonisten dualistisch wirken, d. h. sowohl agonistische als auch antagonistische Eigen-

schaften besitzen: Bei Anwesenheit von Konzentrationen eines vollen Agonisten, die einen größeren Effekt hervorrufen, als es der i. a. des partiellen Agonisten entspricht, schwächt dieser die Wirkung des vollen Agonisten ab (partielle antagonistische Wirkung). Bei niedrigen Konzentrationen oder Abwesenheit eines vollen Agonisten wirkt ein partieller Agonist dagegen agonistisch.

Antagonisten

Antagonisten lassen sich in folgende Typen unterteilen:

- **kompetitive** (Abb. 2.29 B),
- **nichtkompetitive** (Abb. 2.29 C),
- **funktionelle** (Abb. 2.32) und
- **chemische** (Abb. 2.33).

Kompetitive Antagonisten. Diese sind in gleicher Weise wie Agonisten in der Lage, sich an Rezeptoren anzulagern, zu denen sie Affinität besitzen. Im Gegensatz zu Agonisten sind sie aber nicht befähigt, einen Effekt auszulösen. Sie weisen keine intrinsische Aktivität auf:

2

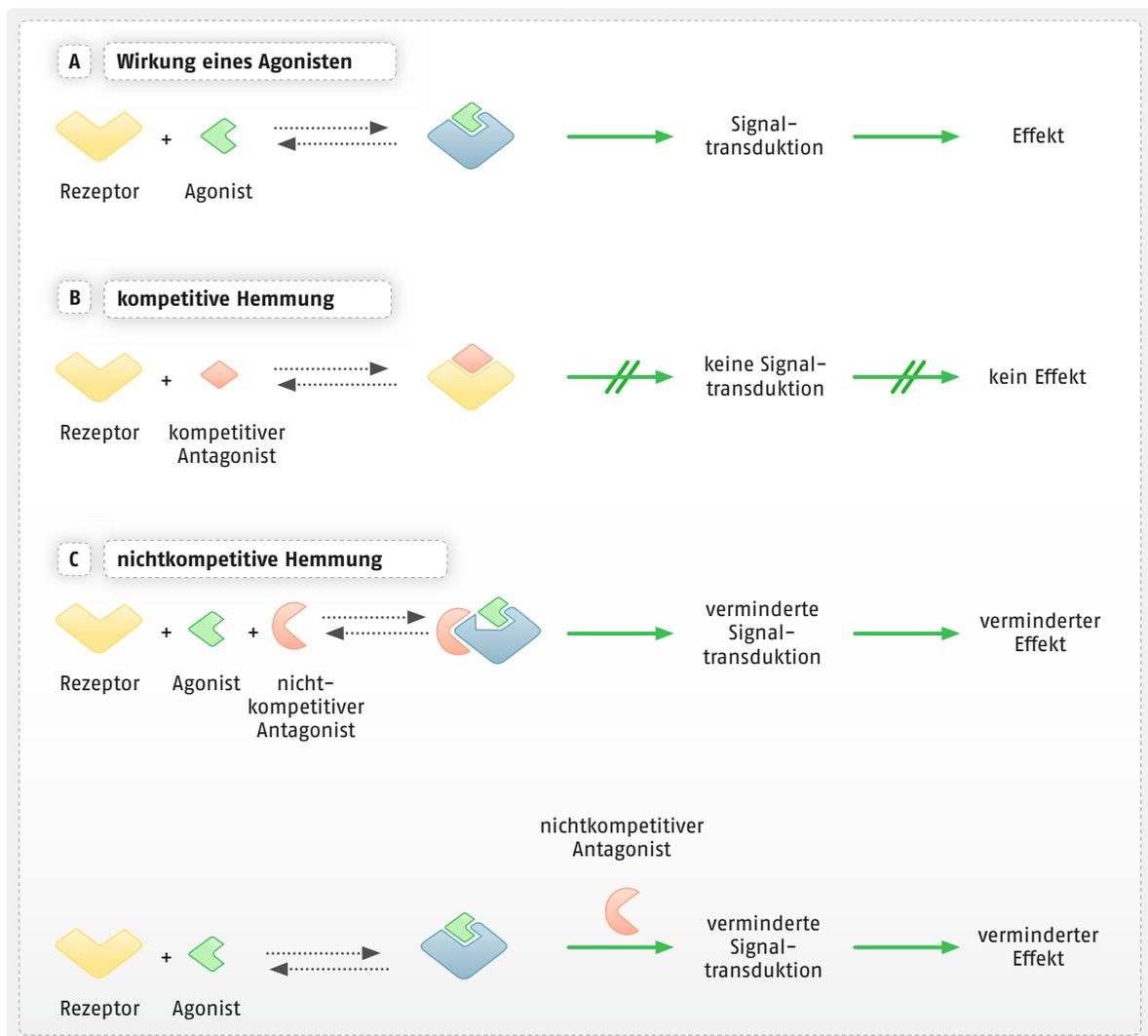
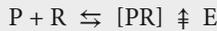


Abb. 2.29 Schematische Darstellung von Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkungen



Da Agonist und kompetitiver Antagonist um denselben Rezeptor konkurrieren, kann – dem Massenwirkungsgesetz entsprechend – jeweils durch die Erhöhung der Konzentration des einen Stoffs der andere vom Rezeptor verdrängt werden.

In **Abb. 2.30** sind Konzentrations-Wirkungs-Kurven eines Agonisten aufgetragen, bei 0 ohne Zusatz eines kompetitiven Antagonisten, bei 1 und 2 mit Zusatz einer bestimmten Menge eines kompetitiven Antagonisten. Ehe der Agonist bei 1 und 2 einen Effekt auslösen kann, muss er den Antagonisten vom Rezeptor verdrängen. Der Agonist muss in höheren Konzentrationen als bei 0 gegeben werden, bis es zum ersten wahrnehmbaren Effekt kommt. Ebenso sind für die Erreichung des Maximaleffekts höhere Konzentrationen des Agonisten erforderlich.

Ein wesentliches Merkmal für den kompetitiven Antagonisten ist die **Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve des Agonisten nach rechts**. Der Grad der Parallelverschiebung der agonistischen Kurve auf der Abszisse ist ein Maß für die Affinität des Antagonisten zum Rezeptor: In entsprechend gleicher Konzentration verursachen stark wirksame Antagonisten,

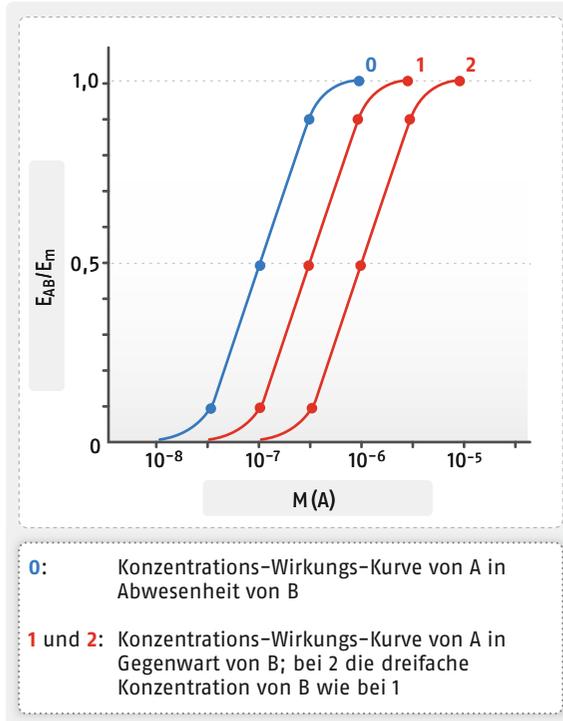


Abb. 2.30 Einfluss steigender Konzentrationen eines kompetitiven Antagonisten B auf die Konzentrations-Wirkungs-Kurve eines Agonisten A. Auf der Ordinate der durch A + B hervorgerufene Effekt E_{AB} im Verhältnis zum maximal erreichbaren Effekt E_m , auf der Abszisse die molare Konzentration von A

also solche mit hoher Affinität, eine erhebliche, schwach wirksame Stoffe nur eine geringe Parallelverschiebung.

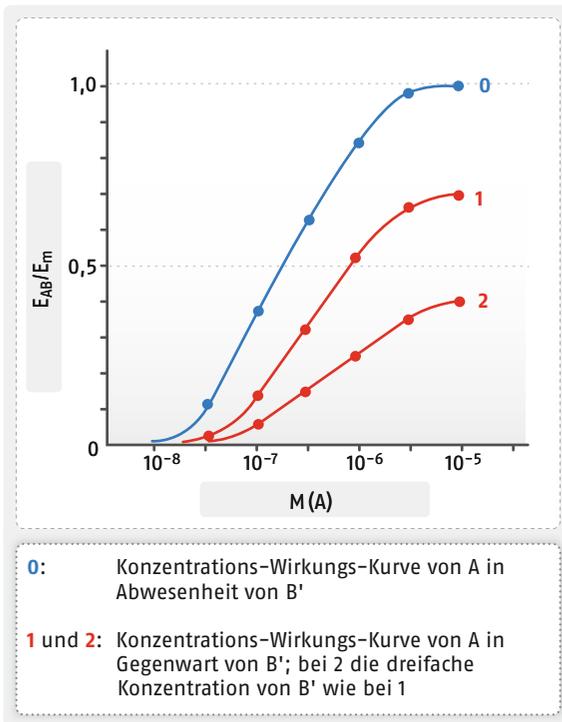
Typische Beispiele für kompetitive Antagonisten sind α - und β -Adrenozeptor-Antagonisten (**Kap. 24**), AT_1 -Antagonisten (**Kap. 28.2.2**) und Antiandrogene (**Kap. 64.3**).

Nichtkompetitive Antagonisten. Wie aus **Abb. 2.29** ersichtlich, vermögen nichtkompetitive Antagonisten die Wirkung eines Agonisten auf verschiedene Weise abzuschwächen. Beispielsweise kann das Pharmakon nicht an dem Rezeptorareal, mit dem der Agonist interagiert, sondern an einer anderen Stelle des Rezeptorproteins, **allosterisch**, angreifen (**Abb. 2.29 C oben**). Seine Hemmwirkung kommt dadurch zustande, dass es die Bedingungen für die Bindung des Agonisten an dessen Bindungsstelle negativ verändert. Weitere Möglichkeiten einer nichtkompetitiven Hemmung bestehen darin, dass die nach der Bildung des Agonist-Rezeptor-Komplexes ablaufenden Vorgänge beeinflusst werden (**Abb. 2.29 C unten**). In allen Fällen wird die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Agonisten durch den nichtkompetitiven Antagonisten folgendermaßen verändert (**Abb. 2.31**): Die jeweiligen, durch den Agonisten induzierten Effekte werden in Abhängigkeit von der Konzentration des Antagonisten abgeschwächt, d. h. die Steigung der Kurve und der Maximaleffekt nehmen ab. Bei hohen Konzentrationen eines nichtkompetitiven Antagonisten ist schließlich der Effekt des Agonisten ganz blockiert. Obwohl eine Rezeptorbesetzung durch den Agonisten in vollem Umfang erfolgen kann, ist der Einfluss des nichtkompetitiven Antagonisten – im Gegensatz zu den kompetitiven Antagonisten – auch durch höchste Konzentrationen des Agonisten nicht aufzuheben. Das Massenwirkungsgesetz gilt hier also nicht!

Typische nichtkompetitive Antagonisten sind Ketamin (**Kap. 18.2.4**) am NMDA-Rezeptor und Palonosetron (**Kap. 52.2.4**) am 5-HT₃-Rezeptor.

Eine Unterform des nichtkompetitiven ist der **unkompetitive Antagonismus**. Unkompetitive Antagonisten unterscheiden sich von nichtkompetitiven Antagonisten darin, dass sie eine Rezeptoraktivierung durch einen Agonisten erfordern, bevor sie durch allosterische Bindung hemmend wirken können. Die Hemmwirkung des unkompetitiven Antagonisten hängt dabei wesentlich von der Konzentration des betreffenden Agonisten ab: je höher der agonistische Effekt, umso größer ist auch die antagonistische Wirkung. Beispiele für unkompetitive Antagonisten am NMDA-Rezeptor sind Amantadin (**Kap. 21.2.6**, **Kap. 84.2.2**) und Memantin (**Kap. 22.2.2**).

Funktionelle Antagonisten. Von einem funktionellen Antagonisten spricht man dann, wenn dieser als Ago-



○ **Abb. 2.31** Einfluss steigender Konzentrationen eines nichtkompetitiven Antagonisten B' auf die Konzentrations-Wirkungs-Kurve eines Agonisten A. Auf der Ordinate der durch A + B' hervorgerufene Effekt E_{AB} , im Verhältnis zum maximal erreichbaren Effekt E_m , auf der Abszisse die molare Konzentration von A

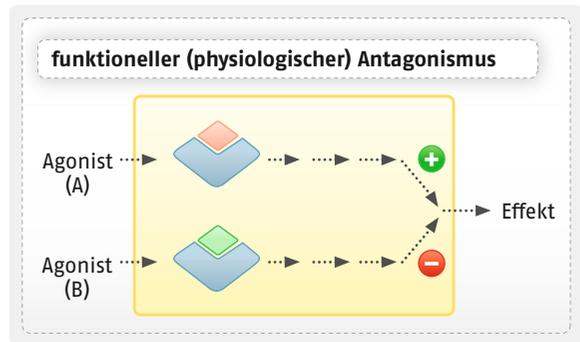
nist durch einen entgegengesetzten Effekt die Wirkung eines zweiten Agonisten, der an anderen Rezeptoren angreift, abschwächt.

Ein Beispiel hierfür ist der Antagonismus zwischen cholinergen oder histaminergen Substanzen und β -adrenergen Stoffen an der Bronchialmuskulatur (○ Abb. 2.32).

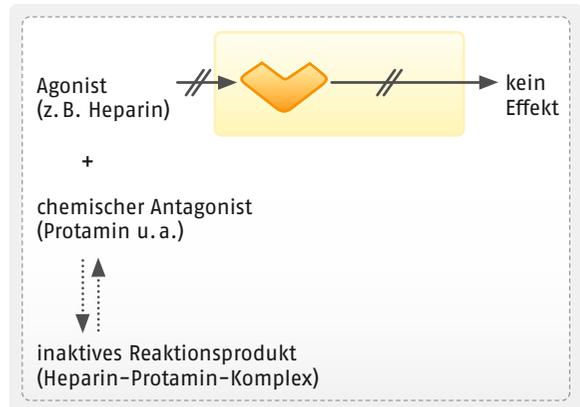
Chemische Antagonisten. Unter chemischen Antagonisten versteht man Substanzen, die chemisch mit einem Wirkstoff reagieren und diesen dabei – unabhängig von Rezeptoren – inaktivieren (○ Abb. 2.33). Diese Art von Antagonismus ist vor allem bei der Behandlung von Überdosierungen und Vergiftungen bedeutungsvoll (Beispiele: Aufhebung der Heparinwirkung durch Protaminsulfat, ▶ Kap. 38.2.1; Verhinderung der Vergiftung mit Bariumchlorid durch Gabe von Natriumsulfat; entgiftende Wirkung verschiedener Chelatbildner bei Schwermetallvergiftungen, ▶ Kap. 91.9.1). Das wesentliche Ergebnis eines chemischen Antagonismus ist die Erniedrigung der Wirkstoffkonzentration in der Biophase.

2.2.3 Intrazelluläre Rezeptoren

Zu den intrazellulären Rezeptoren, bei denen es sich um **Transkriptionsfaktoren** handelt, gehören die Rezeptoren der:



○ **Abb. 2.32** Funktioneller (physiologischer) Antagonismus



○ **Abb. 2.33** Chemischer Antagonismus

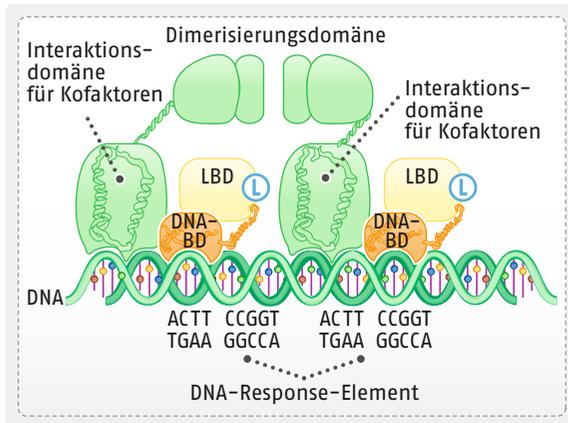
- Steroidhormone (Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Androgene, Estrogene, Gestagene, Vitamin-D-Hormon),
- Retinoide und
- Schilddrüsenhormone.

Außerdem werden zu dieser Rezeptorgruppe auch die Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) gerechnet, die Zielmoleküle von Fibraten (▶ Kap. 30.2.5) und Glitazonen (▶ Kap. 60.6.2) sind. Die Familie dieser strukturell verwandten Rezeptoren umfasst beim Menschen etwa 50 Mitglieder.

Intrazelluläre Rezeptoren kommen im Zytoplasma (z. B. Glucocorticoidrezeptoren) oder im Zellkern (z. B. Schilddrüsenhormonrezeptoren) vor. Im Zytoplasma sind sie mit Hitzeschockproteinen assoziiert, die für die korrekte Faltung der Rezeptorproteine verantwortlich sind. Strukturell betrachtet können bei diesen insbesondere drei Domänen unterschieden werden (○ Abb. 2.34):

- die DNA-Bindungsdomäne, die für die Bindung an spezifische Nucleotidsequenzen in Promotorregionen der DNA verantwortlich ist,
- der Aminoterminus, der die Genexpression reguliert (sog. transaktivierende Domäne), und
- der Carboxyterminus, der die Ligandenbindungsstelle darstellt.

Zusätzlich zu diesen drei wichtigsten Domänen weisen die intrazellulären Rezeptorproteine noch zwei weitere



• **Abb. 2.34** Dimer eines intrazellulären Rezeptors mit Amino-terminus (grün), DNA-Bindungsdomäne (orange) und Carboxylterminus (gelb). Bestimmte Aminosäuresequenzen in der DNA- und Ligandenbindungsdomäne sind für die nukleäre Translokation verantwortlich. DNA-BD DNA-Bindungsdomäne, L Ligand, LBD Ligandenbindungsdomäne

bedeutsame Regionen auf: eine für die Translokation des Proteins in den Zellkern verantwortliche Domäne sowie eine Dimerisierungsdomäne, mittels derer zwei Rezeptorproteine zu einem Holoprotein (s. u.) assoziiere-

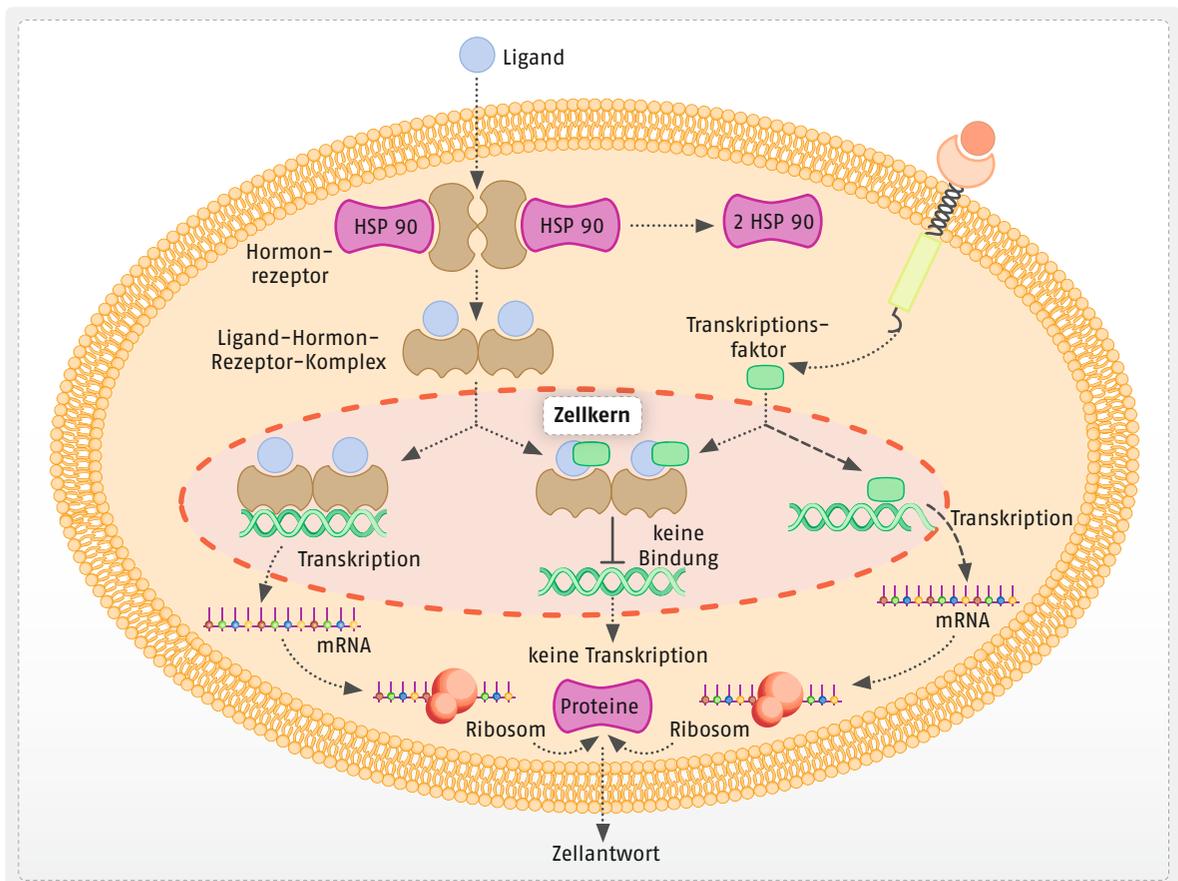
ren und dadurch die Fähigkeit erlangen, an DNA-Erkennungssequenzen zu binden.

Die einzelnen Rezeptorproteine unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Funktion und der Konservierung der Aminosäuresequenz. Die höchste Übereinstimmung (Strukturhomologie) findet man in der DNA-bindenden, die geringste in der transaktivierenden Domäne.

Die erheblichen Unterschiede bei den transaktivierenden Domänen ermöglichten die Gewinnung selektiver Antikörper gegen die verschiedenen intrazellulären Rezeptoren, weshalb dieses Segment, bevor man seine eigentliche Funktion erkannte, als immunogene Domäne bezeichnet wurde.

Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften permeieren Steroide und Retinoide durch einfache Diffusion, Schilddrüsenhormone durch erleichterte Diffusion die Zellmembran.

Signaltransduktion. Mittels intrazellulärer Rezeptoren vermittelte Effekte kommen dadurch zustande (•Abb.2.35), dass sich zunächst ein Ligand-Rezeptor-Komplex durch Andocken des Liganden an die ligandenbindende Domäne des Rezeptors bildet. Danach dissoziieren die Hitzeschockproteine ab, und – häufig



• **Abb. 2.35** Signaltransduktion bei intrazellulären Rezeptoren. Näheres s. Text. HSP Hitzeschockprotein

nach Dimerisierung von zwei gleichen oder zwei verschiedenen Rezeptoren (Bildung von Homo- oder Heterodimeren) – bindet nun die DNA-bindende Domäne des Rezeptors über sog. Zinkfinger an die Promotorregion der DNA. Vier Cysteine im Rezeptorprotein bilden nämlich durch Komplexierung von Zinkionen eine fingerförmige Struktur aus, die für die Bindung an spezifische DNA-Sequenzen, z. B. Estrogen- (ERE) oder Glucocorticoid-Response-Elemente (GRE), und damit für die Aktivierung der Genexpression verantwortlich sind. Verbindet sich dagegen der Hormon-Rezeptor-Komplex mit einem anderen Transkriptionsfaktor, so wird dieser inaktiviert. Als Folge davon unterbleibt die entsprechende Transkription, d. h. der Wirkstoff hemmt in diesem Fall die Genexpression.

Die beschriebene Genregulation durch intrazelluläre Rezeptoren lässt sich am Beispiel der Glucocorticoide verdeutlichen. Deren antientzündliche Wirkung kommt zumindest teilweise durch verminderte Expression proinflammatorischer Genprodukte, z. B. Interleukin-2 und Cyclooxygenase-2, zustande.

2.2.4 Membranständige Rezeptoren

Die membranständigen Rezeptoren können unterteilt werden in:

- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren,
- Ionenkanäle (spannungs-, ligandengesteuerte) und
- Rezeptorproteinkinasen (Enzym-assoziierte Rezeptoren).

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) sind im menschlichen Genom mit etwa 800 Genen nicht nur die größte Gruppe innerhalb der Familie der Membranrezeptoren, sondern auch die Gruppe mit der höchsten Vielfalt (Diversität). Sie vermitteln dem Zellinneren Informationen über verschiedene extrazelluläre Stimuli. Aufgrund ihrer Primärsequenzhomologie können sie verschiedenen Subfamilien zugeordnet werden, unter denen die Rhodopsin-Familie, zu der z. B. die α - und β -Adrenozeptoren gezählt werden, mit Abstand die größte ist (etwa 85 % aller Rezeptorgene). Man geht davon aus, dass etwa 35 % aller zugelassenen Pharmaka ihre Wirkung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren entfalten, womit sie die größte pharmakologisch relevante Rezeptorfamilie darstellen. Zieht man Seh-, Geruchs- und Geschmacksrezeptoren ab, dann sind für etwa 100 der verbleibenden 360 Rezeptoren die physiologischen endogenen Liganden unbekannt. Diese Orphanrezeptoren stellen potenzielle neue pharmakologische Zielstrukturen dar.

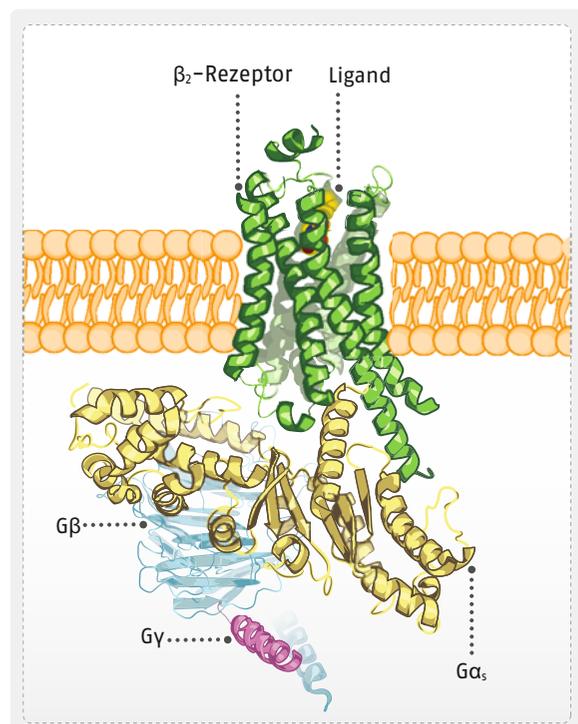
Die Bezeichnung G-Protein-gekoppelte Rezeptoren rührt daher, dass sie, wie nachstehend beschrieben, mit einem Guanin-Nucleotid bindenden Kopplungsprotein (G-Protein) interagieren. Zu dieser Rezeptor-

gruppe gehören zahlreiche, für die medikamentöse Therapie besonders wichtige **Neurotransmitterrezeptoren**, u. a.:

- Adenosin-,
- adrenerge,
- ATP- (P2Y-),
- Dopamin-,
- GABA_B-,
- metabotrope Glutamat-,
- Histamin-,
- Muscarin- (m-Cholinozeptoren),
- Opioid- und
- Serotoninrezeptoren (mit Ausnahme von 5-HT₃-Rezeptoren, s. u.).

Auch eine Reihe von Hormon- und Mediatorrezeptoren (z. B. von Adiuretin-, Angiotensin-II-, Glucagon-, Somatostatin-, Prostaglandin-, Gonadoliberein- und Gonadotropinrezeptoren) zählt hierzu.

● Abb. 2.36 ist zu entnehmen, dass G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 7 helikale transmembranäre Domänen sowie je 3 extra- und intrazelluläre Schleifen aufweisen. Sie werden deshalb auch **heptahelikale Rezeptoren** genannt.



● **Abb. 2.36** Kristallografisch analysierte Struktur des β_2 -adrenergen Rezeptors im aktivierten Zustand und in gerade eingetretener Interaktion mit dem heterotrimeren G-Protein. Die Bindung eines Liganden unterbricht eine ionische Interaktion zwischen Transmembrandomäne 3 und 6. Als Folge reorganisiert sich der β_2 -Rezeptor und ermöglicht die Aktivierung des G-Proteins durch Bindung von dessen α -Untereinheit in dem zwischenhelikalen Raum. Nach Chung

Die Signalübertragung erfolgt bei den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren in der Weise, dass, wie erwähnt, ein G-Protein (Guanin-Nucleotid bindendes Protein) nach Andocken des Liganden an den Rezeptor und der dadurch bewirkten Konformationsänderung des Rezeptors (Abb. 2.36) die weitere Reaktionskaskade auslöst. Dabei funktioniert der Rezeptor als **Guaninnucleotid-Austauschfaktor**, d. h. er bewirkt den Austausch von gebundenem GDP zu GTP, wodurch das G-Protein aktiviert wird. Sowohl die GTP-beladene α -Untereinheit als auch die aus dem Heterotrimer freigesetzten $\beta\gamma$ -Untereinheiten sind eigenständige Signalproteine und können zelluläre Effektoren aktivieren. Dabei kann das G-Protein einen Ionenkanal direkt beeinflussen oder durch Interaktion mit einem Enzym die Bildung eines sekundären Botenstoffs (s. u.) induzieren oder hemmen und dadurch weitere Reaktionen hervorrufen (Abb. 2.37). Diesen vielfältigen Funktionen entsprechend, gibt es eine Vielzahl verschiedener G-Proteine, z. B. Cyclasen-stimulierende (G_s -Proteine), Cyclasen-inhibierende ($G_{i/o}$ -Proteine) oder Phospholipase-C-aktivierende G-Proteine (G_q -Proteine). G-Proteine der vierten Familie, die $G_{12/13}$ -Proteine, beeinflussen durch Aktivierung der monomeren GTPase Rho das Zytoskelett. In vielen Fällen sind für die Bindung des Rezeptors an das jeweilige G-Protein insbesondere die dritte intrazelluläre Schleife und der intrazelluläre C-Terminus des Rezeptors verantwortlich. Die G-Protein-Bindungsstellen im Rezeptor entscheiden auch darüber, an welches der in der Zelle vorhandenen verschiedenen G-Proteine die Bindung erfolgt.

Die G-Proteine stellen eine Familie heterotrimerer Proteine dar, die aus einer α - und einer $\beta\gamma$ -Untereinheit bestehen (Abb. 2.37). Die α -Untereinheit besitzt die Bindungsstelle für Guanin-Nucleotide Guanosindiphosphat (GDP) bzw. Guanosintriphosphat (GTP), die hydrophobe $\beta\gamma$ -Untereinheit verankert das G-Protein in der Membran. Im Ruhezustand bilden die Untereinheiten einen gemeinsamen, nicht mit dem Rezeptor verbundenen Proteinkomplex, in dem GDP an die α -Untereinheit gebunden ist. Bei Stimulation des betreffenden membranständigen Rezeptors verbindet sich zunächst das G-Protein mit dem Rezeptor und GDP wird gegen GTP ausgetauscht. Dann trennen sich die α - und die $\beta\gamma$ -Untereinheit, und die noch immer GTP-enhaltende α -Untereinheit sowie die davon dissoziierte $\beta\gamma$ -Untereinheit aktivieren (im Falle eines G_s -Proteins) oder blockieren (im Falle eines G_i -Proteins) ihre Effektor-(Ziel-)Proteine. Die Signalübertragung wird dadurch beendet, dass die α -Untereinheit nach der Bindung von GTP die Eigenschaften einer GTPase erlangt und dadurch das angelagerte GTP in GDP und anorganisches Phosphat gespalten wird. Dieser Hydrolyseprozess wird durch sog. GAP-Proteine (GTPase aktivierende Proteine), einer zur Superfamilie

der RGS-Proteine (Regulatoren der G-Protein-Signalgebung) gehörenden Gruppe von Enzymen, erheblich beschleunigt. Mit der GTP-Spaltung kehrt das System in den Ruhezustand zurück.

Wichtige, durch G-Proteine beeinflussbare Effektorproteine sind die:

- Adenylylcyclasen, deren Stimulation die Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) bewirkt,
- Phospholipasen C, die durch Spaltung von Phosphatidyl-inositol-4,5-diphosphat die beiden second messenger Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) bildet,
- Phosphodiesterase VI, die das für den Sehvorgang essenzielle cGMP spaltet,
- Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI_3 -Kinase), die über die Proteinkinase B (PKB) zahlreiche zelluläre Funktionen reguliert, und
- Kalium- und neuronale Calciumkanäle, deren Aktivität durch $\beta\gamma$ -Untereinheiten stimuliert bzw. gehemmt wird.

Die durch die Enzymreaktionen gebildeten sekundären Botenstoffe wie z. B. cAMP, IP_3 und DAG lösen dann Folgeaktionen aus, u. a. die Aktivierung von Proteinkinasen und damit die Phosphorylierung von Proteinen sowie die Freisetzung von Calciumionen.

Die Einschaltung eines sekundären Botenstoffs ermöglicht eine effektive Signalverstärkung. Außerdem können verschiedene Zielzellen, je nach ihrer Ausstattung mit Rezeptoren und (sekundären) botenstoffabhängigen Enzymen, unterschiedlich auf ein Hormon oder einen Transmitter reagieren.

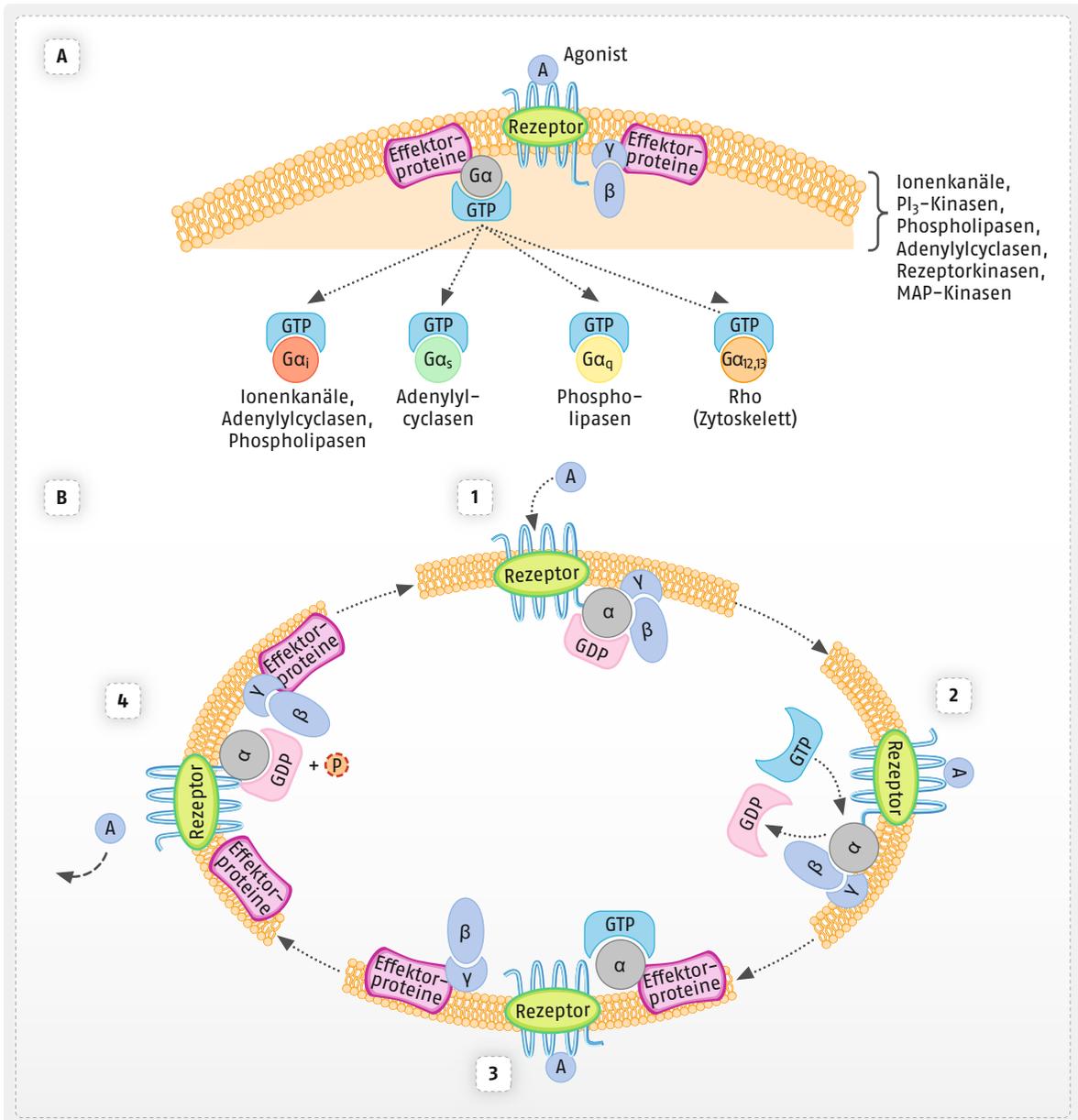
Die beiden am häufigsten vorkommenden und am längsten bekannten sekundären Botenstoffe sind cAMP und Inositoltriphosphat (IP_3).

cAMP wirkt als Aktivator der Proteinkinase A (PKA), die zahlreiche Wirkungen im Stoffwechsel und bei der Genexpression hervorruft.

IP_3 bewirkt über die Aktivierung von IP_3 -Rezeptorkanälen im endoplasmatischen Retikulum die Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Ca^{2+} -Speichern. Diacylglycerol ist ein Aktivator der Ca^{2+} -abhängigen Proteinkinase C (PKC) und bestimmter TRPC-Kanäle, deren Aktivierung den Einstrom von Na^+ und Ca^{2+} in die Zelle bewirkt.

Ionenkanäle

Ionenkanäle, an deren Bildung insgesamt etwa 300 Gene beteiligt sind, gehören zu den großen Familien der Signaltransduktionsproteine. Zahlenmäßig stehen sie nach den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und den Proteinkinasen (> 500 Proteinkinasen im menschlichen Genom) an dritter Stelle. Bei einer Vielzahl biologischer Prozesse spielen sie eine wichtige Rolle, z. B. bei der Bildung von Aktionspotenzialen, Kontraktionen

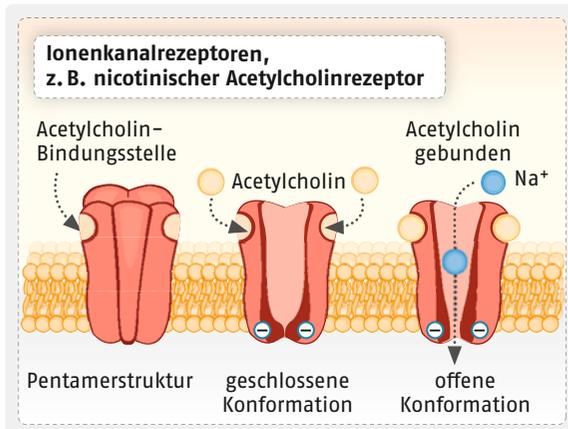


• **Abb. 2.37** A Diversität der Signaltransduktionswege G-Protein-gekoppelter Rezeptoren. Aktivierung eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors durch einen Agonisten resultiert in der Dissoziation des heterotrimeren G-Proteins in die G α - und die G $\beta\gamma$ -Untereinheit, nachdem an der α -Untereinheit gebundenes GDP gegen GTP ausgetauscht wurde. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren assoziieren in der Regel mit einer bestimmten G α -Untereinheit, von denen die vier wichtigsten dargestellt sind. Distinkte G α -Untereinheiten aktivieren oder hemmen unterschiedliche Effektorsysteme, u. a. Ionenkanäle, Phospholipasen, Adenylylcyclasen und GTP-bindende Proteine wie Rho, welches die Struktur des Zytoskeletts reguliert. PI₃-Kinasen Phosphatidylinositoltriphosphat-Kinasen. B Zyklus der Aktivierung und Inaktivierung eines heterotrimeren G-Proteins. Nach Bindung des Agonisten an den 7-Transmembranrezeptor (1) kommt es durch Austausch von GDP gegen GTP (2) zur Dissoziation des G-Proteins (3) und nachfolgend zur Aktivierung von Effektorproteinen, die letztlich die zelluläre Antwort (Vasokonstriktion, Sekretion, Zellproliferation) vermitteln. Durch die intrinsische GTPase-Aktivität der G α -Untereinheit wird GTP zu GDP gespalten (4). Das G-Protein assoziiert wieder zum Heterotrimer, der Agonist diffundiert vom Rezeptor ab und ist wieder im inaktiven Zustand. P anorganisches Phosphat

der Herz-, Skelett- und glatten Muskulatur, epithelalem Transport, T-Zell-Aktivierung oder Insulinsekretion. Ihre Gene sind in Säugerorganismen hochkonserviert. Andererseits sind Mutationen dieser Gene für zahlreiche Erkrankungen wie z. B. Long-QT-Syndrom,

zystische Fibrose, Migräne, kongenitalen Hyperinsulinismus oder bestimmte Epilepsieformen verantwortlich.

Die Ionenkanäle sind integrale, aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzte Zellmembranproteine, die



• **Abb. 2.38** Aktivierung des nicotinischen Acetylcholinrezeptors. Dieser ligandengesteuerte Ionenkanal ist ein Pentamer, das z. B. aus zwei α - und je einer β -, γ - und δ -Untereinheit besteht. Nach Bindung von zwei Molekülen Acetylcholin an die α -Untereinheiten und der dadurch bedingten Konformationsänderung kommt es zur Öffnung des Kanals. Der entlang des Diffusionsgradienten nun stattfindende Na^+ -Einstrom wird durch negativ geladene Aminosäuren an der Innenseite der Kanalöffnung erleichtert. Der präferenzielle Einstrom von Na^+ -Ionen wird durch ein Selektivitätsfilter in der Mitte der Kanalpore ermöglicht.

eine Kanalpore bilden, welche durch Konformationsänderung geöffnet oder geschlossen werden kann. Aufgrund ihrer guten Zugänglichkeit von der extrazellulären Seite stellen sie eine bevorzugte Zielstruktur für Pharmaka dar. Die porenbildende Untereinheit, die an ihrer engsten Stelle nur den 1–2-fachen Durchmesser eines Ions aufweist, wird als α -Untereinheit bezeichnet, während Hilfsuntereinheiten die Bezeichnung β , γ usw. tragen. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Geometrie und Ladungsverteilung lassen die Ionenkanäle – bei Öffnung – meist nur bestimmte Ionen hindurchtreten. Diesen Ionen entsprechend, für die sie (mehr oder weniger) selektiv permeabel sind, unterscheidet man **Natrium-**, **Kalium-**, **Calcium-** und **Chloridkanäle**. Treibende Kraft für die jeweiligen Ionenbewegungen (Ein- oder Ausstrom) ist der Konzentrationsgradient zwischen Extra- und Intrazellulärraum sowie das Membranpotenzial. Die Ionenbewegungen durch die geöffnete Kanalpore erfolgen ähnlich schnell wie die Diffusion von Ionen in wässriger Lösung. Das Ausmaß des Ionenflusses hängt von der Zahl der geöffneten Kanäle, der Öffnungsdauer sowie der Permeabilität der entsprechenden Ionen, der sog. **Leitfähigkeit**, ab. Sehr häufig wird die Ionen-Passage durch einen von elektrischen oder chemischen Signalen, Temperatur oder mechanischen Reizen abhängigen „gate“-Mechanismus kontrolliert.

Werden die Kanäle durch Bindung von Liganden an die extrazelluläre Domäne eines Rezeptorkanals geöffnet oder geschlossen, bezeichnet man sie als ligandengesteu-

erte Ionenkanäle oder ionotrope Rezeptoren. Erfolgt die Öffnung oder Schließung der Kanäle dagegen durch eine Membran-Depolarisation oder -Hyperpolarisation, spricht man von spannungsabhängigen Ionenkanälen.

Ligandengesteuerte Ionenkanäle

Hierzu gehören:

- ATP- (P2X-),
- GABA_A -,
- Glutamat- (NMDA- und AMPA-),
- Glycin-,
- 5-HT₃- und
- Nicotinrezeptoren (n-Cholinozeptoren) sowie
- K^+ - (ATP-sensitive, Ca^{2+} /Calmodulin-aktivierte, G_i -Protein-regulierte GIRK-)Kanäle.

Die Ligand-Rezeptor-Interaktion führt bei den ligandengesteuerten Ionenkanälen zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Öffnungswahrscheinlichkeit des Kanals und als Folge davon zu einem verstärkten oder verringerten Austausch der entsprechenden Ionen. So binden z. B. Acetylcholin oder Nicotin an die α -Untereinheiten des Nicotinrezeptors, öffnen dadurch den Kanal und lösen so durch den Einstrom von Natriumionen ein Aktionspotenzial aus.

In •Abb. 2.38 ist als Beispiel für diese Rezeptoren der Aufbau eines (muskulären) Nicotinrezeptors schematisch dargestellt. Er besteht aus zwei α -Untereinheiten und je einer β -, γ - und δ -Untereinheit, die gemeinsam einen Ionenkanal in der Lipidmembran bilden.

Die an den Ionenkanalrezeptoren angreifenden physiologischen Liganden bezeichnet man wegen des raschen Wirkungseintritts nach dem Andocken an den Ionenkanal als **schnelle Neurotransmitter**.

Spannungsgesteuerte Ionenkanäle

Auch spannungsgesteuerte (spannungsabhängige) Ionenkanäle können (•Abb. 2.39) Rezeptoren für Pharmaka sein, z. B. für Nifedipin und Verapamil als Ca^{2+} -Kanalb blocker (►Kap. 28.2.4) und für Lidocain als Na^+ -Kanalb blocker (►Kap. 17.1.1). Im Unterschied zu den ligandengesteuerten Ionenkanälen erfolgt das Öffnen und Schließen von spannungsabhängigen Ionenkanälen, wie erwähnt, durch Änderung des Membranpotenzials. Spannungsabhängige Ionenkanäle sind in erregbaren Zellen, z. B. in Neuronen und Herzmuskulatur, von essenzieller Bedeutung für die Entstehung, Weiterleitung und Beendigung einer Erregung. In den meisten Fällen werden sie durch Depolarisation geöffnet, wodurch es zu einem transienten, selektiven Einstrom von Ionen kommt. Während die Aktivierung von Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen zu einer Erregung (Exzitation) führt, hyperpolarisiert das Öffnen von K^+ - und Cl^- -Kanälen die Zellmembran, wodurch die Erregbarkeit abnimmt, da die Öffnungswahrscheinlichkeit von Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen vermindert wird. Der raschen initialen Aktivierung des

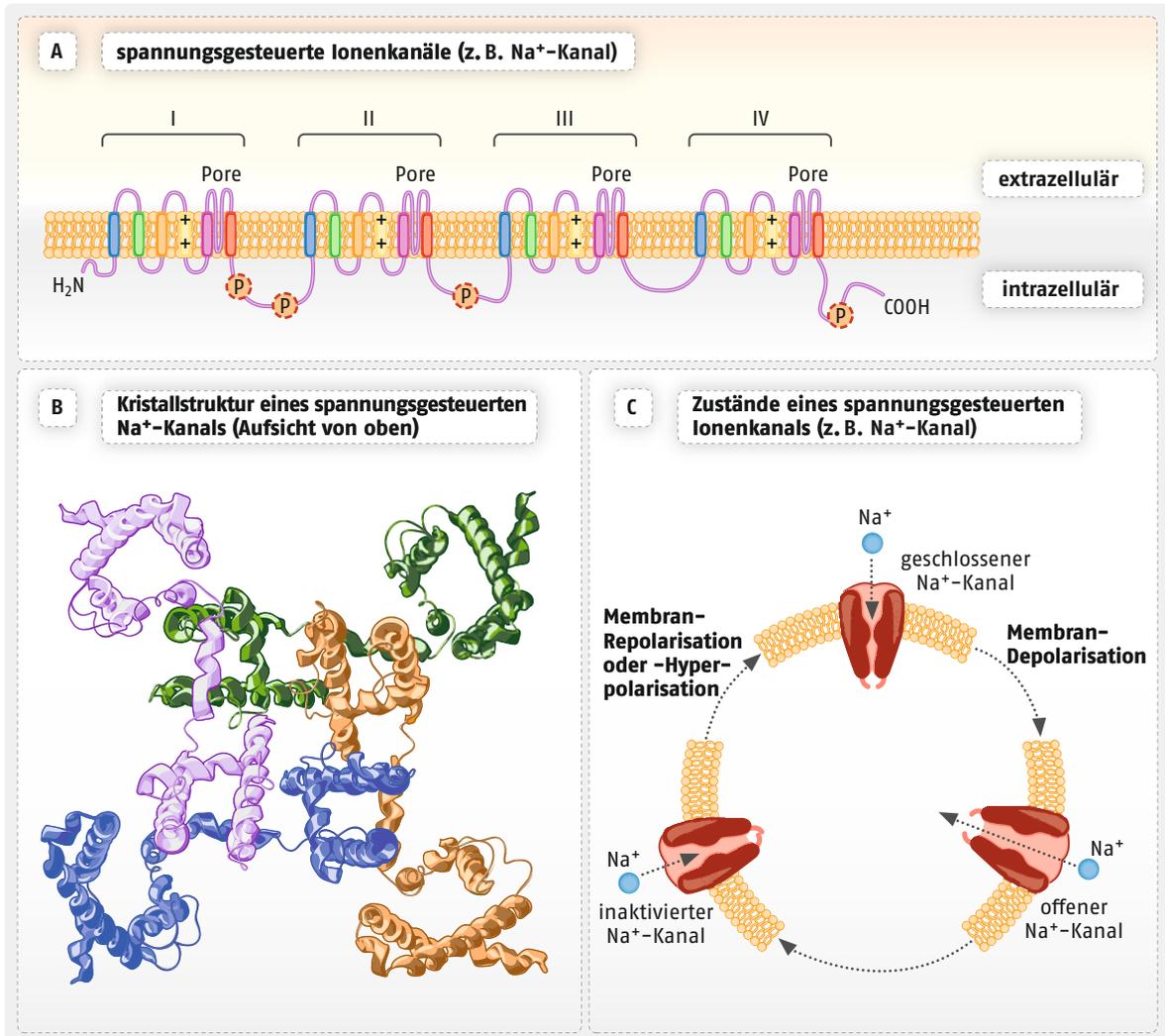
Ionenkanals folgt dann eine langsamere Inaktivierungsphase, die meist noch während der Depolarisations- bzw. Repolarisationsphase abgeschlossen ist.

Neben den durch Depolarisation geöffneten Kanälen existieren spannungsabhängige Ionenkanäle, die durch Hyperpolarisation der Zellmembran und durch cyclische Nucleotide (HCN-Kanäle) aktiviert werden.

Diese haben eine wichtige Schrittmacherfunktion in Zellen mit rhythmischer Aktivität, z. B. im Sinusknoten und in bestimmten Neuronen.

Beispiele für spannungsgesteuerte Ionenkanäle sind:

- Na^+ ,
- Ca^{2+} - (L-Typ-, N-Typ-, T-Typ-, P/Q-Typ-) und
- K^+ - (K_v -, hERG-, KCNQ-, Kir-) Kanäle.



• **Abb. 2.39** A Struktur eines spannungsabhängigen Na^+ -Kanals. Das Proteinmolekül besteht aus etwa 2000 Aminosäuren mit 4 repetitiven Domänen, die jeweils 6 Transmembransegmente enthalten. Das jeweils 4. Segment dieser Domänen weist einen hohen Anteil positiv geladener Aminosäuren wie Arginin und Lysin auf. Diese Segmente verändern die Konformation des Na^+ -Kanals, wenn ein Aktionspotenzial an der Stelle der Zellmembran eintrifft, wo sich der Na^+ -Kanal befindet. Die Schleifen zwischen den Transmembransegmenten 5 und 6 repräsentieren die Innenauskleidung der Kanalpore in der Zellmembran. Auf der zytosolischen Seite liegende Abschnitte des Kanalproteins können durch intrazelluläre Proteinkinasen phosphoryliert werden, was die Regulation der Aktivität des Kanals ermöglicht. B Tetramere Kristallstruktur eines spannungsabhängigen Na^+ -Kanals in Aufsicht von oben, die Achse des Kanalproteins ist senkrecht zur Ansichtsebene. Die 4 Domänen sind in unterschiedlichen Farben dargestellt. Die Spannungssensoren der 4 Domänen umrahmen das Zentrum des Ionenkanals. Sie dilatieren die zentrale Pore durch Schwenkbewegungen um ein Scharnier an der Basis der Ionenkanalpore. C Grundsätzlich werden drei verschiedene Zustände eines spannungsabhängigen Na^+ -Kanals unterschieden. Nach Eintreffen eines Aktionspotenzials öffnet sich der Na^+ -Kanal aus dem Ruhezustand (geschlossen), wird jedoch nach wenigen Millisekunden inaktiviert. Erst bei der Repolarisation der Zellmembran durch die Aktivierung von K^+ -Kanälen erfolgt eine Konformationsänderung, die das Kanalprotein wieder in den aktivierbaren Ausgangszustand (geschlossen) zurückbringt.

Am Beispiel der Herzmuskelzelle lässt sich die Bedeutung solcher Kanäle verdeutlichen. Der Einstrom von Na^+ -Ionen in eine Herzmuskelzelle ermöglicht die rasche Depolarisation der Membran, die notwendig ist, damit sich spannungsabhängige L-Typ- Ca^{2+} -Kanäle öffnen. Die dadurch in die Zelle einfließenden Calciumionen führen nun zur Ca^{2+} -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und ermöglichen die Initiation der Kontraktion von Kardiomyozyten. Durch die Depolarisation ebenfalls aktivierte K^+ -Kanäle repolarisieren die Zellmembran und ermöglichen, dass zuvor inaktivierte Na^+ - und Ca^{2+} -Kanäle durch Konformationsänderung wieder in den aktivierbaren Zustand übergehen und damit für eine nachfolgende Erregung wieder verfügbar sind.

Der Durchtritt von Natriumionen durch spannungsabhängige Natriumkanäle lässt sich mit **Tetrodotoxin** bereits in einer Konzentration von 10^{-9} – 10^{-8} mol/l selektiv aufheben. Das Gift wird von Bakterien, u. a. von *Pseudomonas*-Arten, gebildet und von einer Reihe von Tieren, z. B. dem japanischen Kugelfisch Fugu, einigen anderen Kugel- und Kofferfischen, australischen Tintenfischen sowie verschiedenen Froscharten über die Nahrungskette oder von den Symbionten aufgenommen und in verschiedenen Organen, vor allem in Ovarien und der Leber, gespeichert.

Ca^{2+} -Speicher-regulierte Ionenkanäle

Die Aktivierung der Phospholipase C führt zur Produktion des second messenger IP_3 und zum Ca^{2+} -Ausstrom aus dem endoplasmatischen Retikulum. Die transiente Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration wird in nicht-erregbaren Zellen verstärkt durch Ca^{2+} -Einstrom aus dem Extrazellulärraum. Die Identität der Ionenkanäle, die für diesen Speicher-gesteuerten Ca^{2+} -Einstrom verantwortlich sind, war lange Zeit unbekannt. Seit Kurzem weiß man, dass im Wesentlichen **Orai-Kanäle** in der Plasmamembran für den Speicher-gesteuerten Ca^{2+} -Einstrom (store-operated Ca^{2+} entry, SOCE) verantwortlich sind (● Abb. 2.40).

Die Abnahme der Ca^{2+} -Konzentration im endoplasmatischen Retikulum führt in der ER-Membran zur Assoziation von Ca^{2+} -Sensor-Proteinen, STIM1 und STIM2, die daraufhin in der Plasmamembran direkt mit Orai-Kanälen interagieren und diese aktivieren. Jede Orai-Kanal-Untereinheit in der Plasmamembran hat 4 Transmembranregionen und intrazelluläre N- und C-Termini. Ein funktioneller Orai-Kanalkomplex setzt sich aus 6 Orai-Untereinheiten zusammen. Es sind 3 Orai-Isoformen, Orai 1–3, bekannt, die expressions- und zelltypabhängig zusammen mit den STIM-Proteinen die Eigenschaften des Speicher-gesteuerten Ca^{2+} -Einstroms bestimmen.

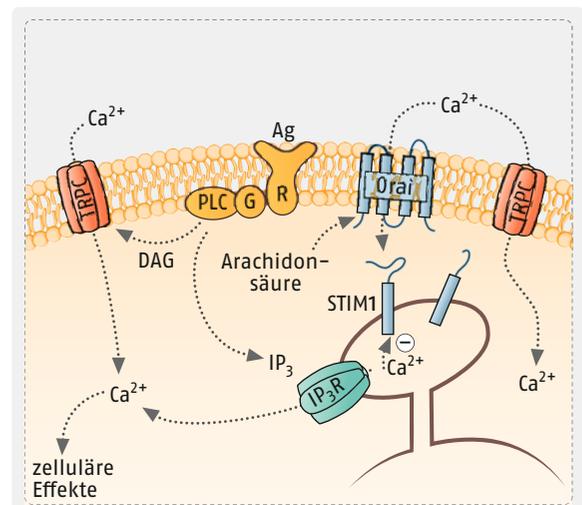
Der Speicher-gesteuerte Ca^{2+} -Einstrom reguliert zahlreiche zelluläre Funktionen wie Migration, Prolife-

ration, Genexpression und Apoptose. Das STIM1/Orai-System könnte zukünftig zahlreiche neue therapeutische Angriffspunkte bieten.

Transient-Receptor-Potential-(TRP)-Ionenkanäle

Initial wurden auch TRP-Ionenkanäle als mögliche Speicher-gesteuerte Kanäle diskutiert (● Abb. 2.40). Bei ihnen handelt es sich um für Kationen (Ca^{2+} , Na^+ , K^+) permeable Kanäle, die mit 27 Mitgliedern beim Menschen eine der größten Ionenkanalfamilien im menschlichen Genom bilden. Strukturell haben alle TRP-Kanäle einen ähnlichen Aufbau aus sechs Transmembranregionen. Vier solcher Untereinheiten lagern sich zu einem Kanalkomplex zusammen.

Viele TRP-Kanäle sind auf sensorischen Neuronen exprimiert und wurden daher primär mit sensorischen Prozessen, wie der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung, in Verbindung gebracht. Sie sind vielseitige zelluläre Sensoren, die durch physikalische (Temperatur)



● **Abb. 2.40** Speicher-gesteuertes Ca^{2+} -Einstrom. Aktivierung eines G_q -gekoppelten Rezeptors führt zur Stimulation der PLC und Bildung der second messenger IP_3 und DAG. IP_3 bindet an den IP_3R , der Ca^{2+} aus dem ER entlässt. DAG aktiviert TRPC-Kanäle, die von außen Ca^{2+} in die Zelle leiten. Über beide Mechanismen kommt es zu einer transienten Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration. Die Erniedrigung der intraluminalen Ca^{2+} -Konzentration im ER führt zur Zusammenlagerung von STIM-Proteinen, die durch direkte Protein-Protein-Interaktion mit Orai-Kanälen in der Plasmamembran diese Kanäle aktivieren, wodurch es zu einem lang anhaltenden Ca^{2+} -Einstrom kommt. Möglicherweise können bestimmte Orai-Kanäle auch durch Arachidonsäure aktiviert werden. Auch eine direkte STIM-TRPC-Interaktion wurde beschrieben, sodass auch TRPC-Kanäle unter bestimmten Bedingungen zum Speicher-gesteuerten Ca^{2+} -Influx beitragen könnten. Ag Agonist, DAG Diacylglycerin, ER endoplasmatisches Retikulum, IP_3 Inositoltrisphosphat, IP_3R Inositoltrisphosphatrezeptor

und viele chemische Stimuli, z. B. Capsaicin (den scharfen Inhaltsstoff von Chili), aktiviert werden.

Diese Eigenschaft macht man sich bei der Behandlung des neuropathischen Schmerzes zunutze. Capsaicin als Pflaster (Qutenza®) ist zur Behandlung peripherer neuropathischer Schmerzen zugelassen. Capsaicin aktiviert TRPV1-Kanäle und führt somit akut zu lokaler Hyperthermie und Schmerzhaftigkeit. Nach etwa einer Woche werden die Nozizeptoren allerdings weniger empfindlich für Schmerzreize. Mechanistisch lässt sich dieser paradoxe Effekt mit einer TRPV1-vermittelten Desensibilisierung und Apoptose der betroffenen Nozizeptoren erklären.

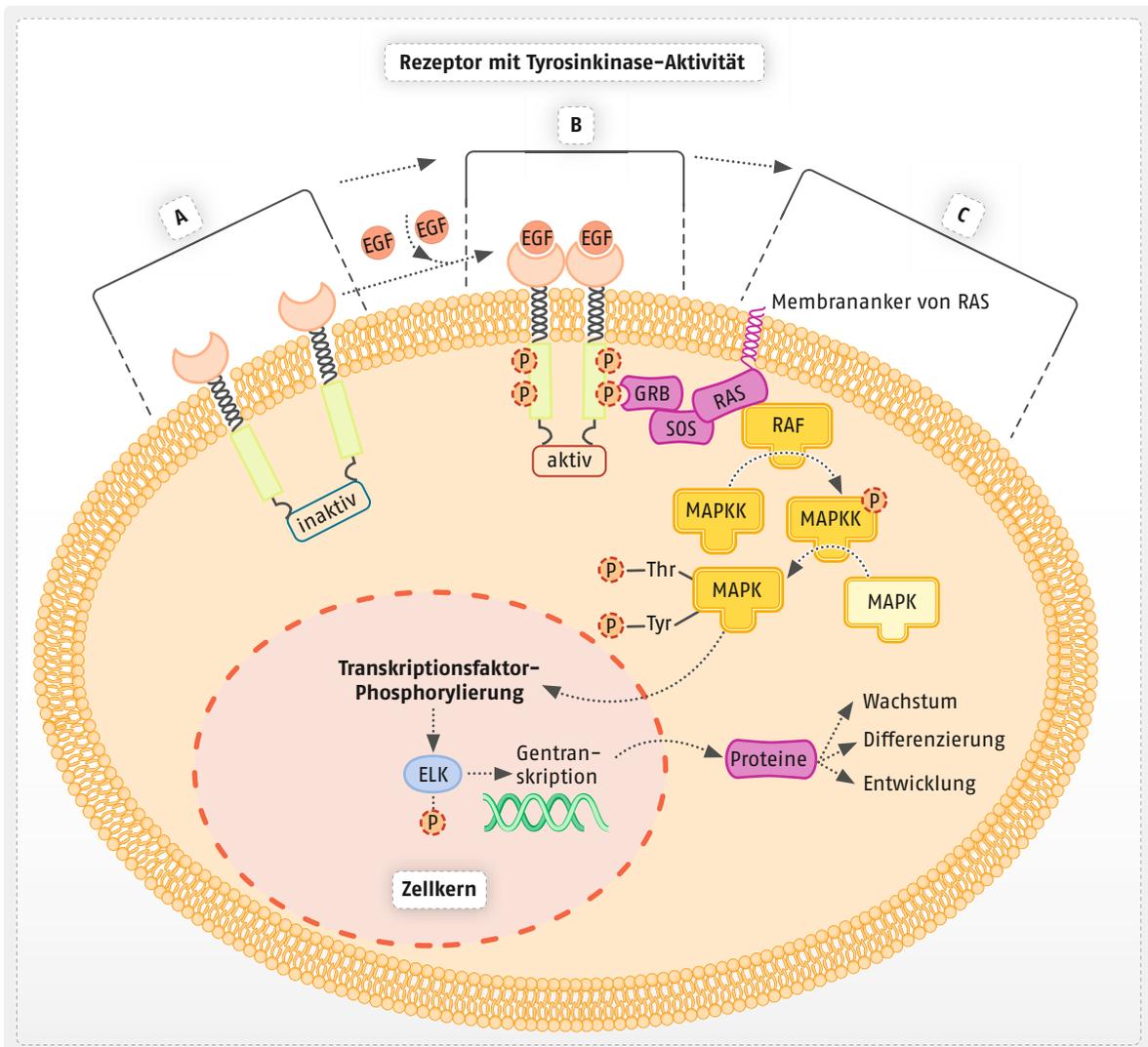
Enzym-assoziierte Rezeptoren

Zu dieser Gruppe von Rezeptoren zählen die:

- Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität,
- Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen,
- Rezeptoren mit Guanylylcyclase-Aktivität,
- Rezeptor-Serin-/Threoninkinasen sowie
- Tumornekrosefaktorrezeptoren (Todesrezeptoren), die programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen.

Rezeptor-Tyrosinkinasen

Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität (Tyrosinase-rezeptoren, ● Abb. 2.41) sind dadurch gekennzeichnet, dass sie extrazellulär eine Ligandenbindungsstelle



● **Abb. 2.41** Signaltransduktion des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) über den EGF-Rezeptor. A Nach Stimulation des Rezeptors kommt es B zur Dimerisierung und Autophosphorylierung von Tyrosinresten an zytosolischen Domänen des Rezeptors. Adapterproteine wie GRB und SOS werden nun rekrutiert und binden C an die phosphorylierten Tyrosinreste des EGF-Rezeptors. Aktiviertes SOS-Protein stimuliert das kleine GTP-bindende Protein RAS, welches wiederum die Serin-Threonin-Kinase RAF aktiviert. Dadurch wird die Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (MAPKK) stimuliert, welche nachfolgend die MAP-Kinase an Tyrosin- und Threoninresten phosphoryliert. Die aktivierte MAPK wird in den Zellkern transloziert und phosphoryliert unterschiedliche Transkriptionsfaktoren (ELK u. a.). Dadurch wird die Transkription Wachstumsfaktor-stimulierter Gene ermöglicht. Deren Translation in Proteine führt zur Proliferation der Zelle.

und am zytosolischen Proteinteil eine Domäne mit der Eigenschaft einer Tyrosinkinase besitzen und somit sowohl die Funktion eines Rezeptors als auch die eines Enzyms ausüben.

An der weiteren Signaltransduktion sind **Mitogen-aktivierte-Proteinkinasen** (MAP-Kinasen) beteiligt. Da sie eine Vielzahl zellulärer Aktivitäten wie Genexpression, Mitose, Differenzierung und Apoptose/Non-Apoptose regulieren, sind sie für den Gesamtorganismus von großer Bedeutung. So ist beispielsweise ihre proliferationsfördernde Wirkung für die Signaltransduktion der meisten Onkogene (► Kap. 72) entscheidend.

MAP-Kinasen werden in 4 Gruppen unterteilt: in extrazelluläre Signal-regulierte Kinasen (ERK), c-Jun-N-terminale Kinasen (JNK), p38-Kinasen und als besondere ERK-Form ERK5. Die Signalkaskade von ERK wird hauptsächlich von Wachstumsfaktoren stimuliert. JNK und p38-Kinasen sind aktiv in Anwesenheit von Stress-Stimuli wie Zytokinfreisetzung, UV-Strahlung, Hitze- oder osmotischem Schock. ERK5 wird dagegen sowohl durch Wachstumsfaktoren als auch durch Stress-Stimuli aktiviert.

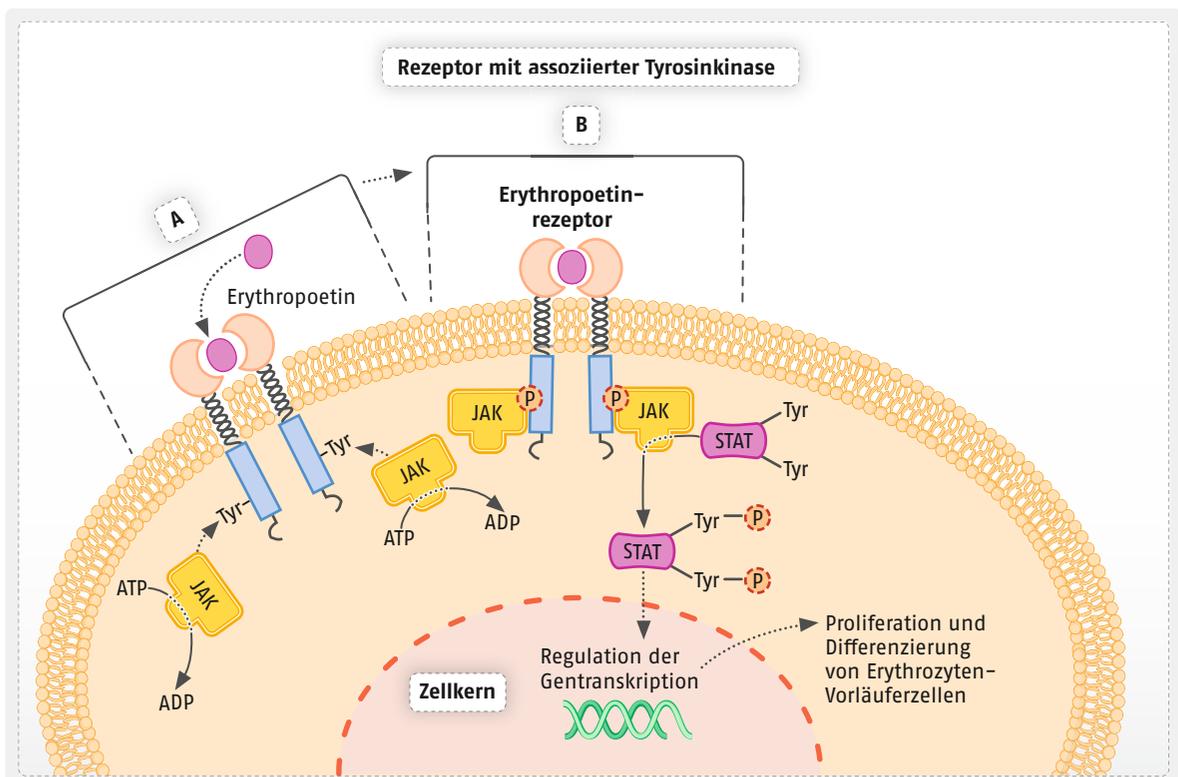
Zu den **Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität** gehören die Rezeptoren von **Insulin** (► Kap. 60.1.2), von IGF-1 sowie von verschiedenen anderen Wachstumsfak-

toren (z. B. vaskulärem endothelalem Wachstumsfaktor, epidermalem Wachstumsfaktor, Fibroblastenwachstumsfaktor, Plättchen-abstammendem Wachstumsfaktor).

Insulin- und IGF-1-Rezeptoren sind sehr ähnlich: Sie bestehen aus je zwei α - und β -Untereinheiten, die über Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Rezeptoren von anderen Wachstumsfaktoren sind dagegen monomere Proteine. Nach Ligandenbindung kommt es dann aber auch bei diesen zur Dimerisierung und anschließend wie beim Insulin- und IGF-1-Rezeptor zur Autophosphorylierung von Tyrosinresten im zytosolischen Abschnitt des Rezeptors. Dadurch werden Andockstellen für Signalproteine generiert, die an die phosphorylierten Tyrosinreste des Rezeptors binden. Auf diese Weise sind Rezeptor-Tyrosinkinasen an die RAS-Signalkaskade gekoppelt, die Zellwachstum und -proliferation steuert.

Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen

Bei den **Rezeptoren mit assoziierten Tyrosinkinasen** (◉ Abb. 2.42) handelt es sich wie bei den Wachstumsfaktor-rezeptoren um monomere Membranproteine mit einer transmembranären Region, die wiederum nach Ligandenbindung dimerisieren, doch weist diese Rezeptorgruppe keine eigene Tyrosinkinasedomäne auf.



◉ **Abb. 2.42** Schema eines Rezeptors mit assoziierter Tyrosinkinase (z. B. des Erythropoetinrezeptors). **A** Nach Aktivierung des Rezeptors durch Erythropoetin wird der Rezeptor an zytosolischen Abschnitten durch die Tyrosinkinase JAK phosphoryliert. **B** JAK bindet an die phosphorylierten Domänen des Rezeptors und ist nun in der Lage, Signalproteine wie STAT zu phosphorylieren. Aktivierte STAT-Proteine permeieren die Kernmembran und regulieren die Gentranskription, was in diesem Fall die Proliferation und Differenzierung von Erythrozyten aus Vorläuferzellen ermöglicht.

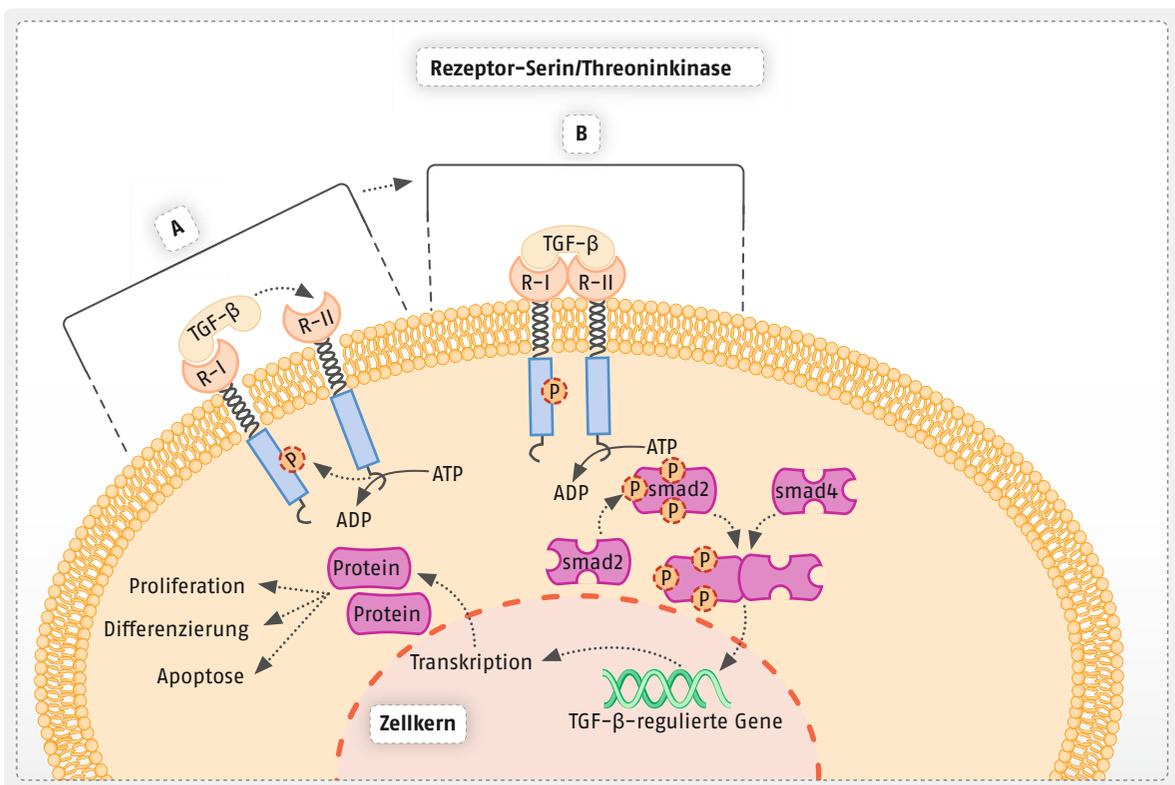
Über diesen Rezeptortyp vermitteln viele Interleukine und Interferone aber auch Wachstumshormon, Prolactin, Erythropoetin oder Thrombopoetin ihre zellulären Wirkungen. Nach Aktivierung und Dimerisierung docken **JAK-(just another kinase-)Proteine** an und phosphorylieren Tyrosinreste des Rezeptors. Die JAK-Familie umfasst 4 verschiedene Proteine, **JAK1, JAK2, JAK3** und **TYK2** (Tyrosinkinase 2) die unterschiedliche zelluläre Funktionen bei hämatologischen, immunologischen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen vermitteln (Abb. 68.1) und somit wichtige Angriffspunkte für eine Gruppe von Pharmaka, den sog. **JAKinib**en geworden sind. Als Folge kommt es zur Assoziation von **STAT-(signal transducer and activator of transcription-)Proteinen** mit den phosphorylierten Rezeptordomänen. Beim Menschen sind 7 verschiedene STAT-Proteine bekannt. Die assoziierten STAT-Proteine werden anschließend durch Januskinasen ebenfalls phosphoryliert. Schließlich dimerisieren die phosphorylierten STAT-Proteine, werden in den Zellkern transloziert und aktivieren dort spezifische Gene.

Rezeptor-Guanylylcyclasen

Zu den **Rezeptoren mit Guanylylcyclase-Aktivität** (membranegebundener Guanylylcyclase, Abb. 2.22) werden insbesondere die Rezeptoren natriuretischer Peptide und die des intestinalen Hormons Guanylin gerechnet. Diese monomeren Transmembranproteine besitzen wie die Rezeptoren mit Tyrosinkinase-Aktivität eine extrazelluläre Bindungsstelle für den aktivierenden Liganden und eine intrazelluläre Enzymdomäne. Bindet ein Ligand an Rezeptoren mit Guanylylcyclaseaktivität, wird deren Guanylylcyclasedomäne aktiviert. Als Folge davon wird aus Guanosintriphosphat (GTP) cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) gebildet, das als second messenger (s. o.) weitere Reaktionen, z. B. die Erschlaffung glatter Muskelzellen oder die Sekretion von Chlorid in das Darmlumen, auslöst. Weitere Details sind in Kap. 2.1.6 dargestellt.

Rezeptor-Serin-/Threoninkinasen

Bei den **Rezeptor-Serin-/Threoninkinasen** (Abb. 2.43) handelt es sich u. a. um die Rezeptoren des transformierenden Wachstumsfaktors β (transforming growth factor



• **Abb. 2.43** Modell des Liganden-induzierten TGF- β -Rezeptor-Komplexes. Rezeptoren dieser Familie spielen eine wichtige Rolle für Zellwachstum und Differenzierung. **A** Eine TGF- β -abhängige Aktivierung des TGF- β -Rezeptors I (R-I) über Phosphorylierung durch TGF- β -Rezeptor II (R-II) führt zu einer schnellen Phosphorylierung von Smad2. Der Name der Smad-Proteine leitet sich von den sie kodierenden Genen ab, die in genetischen Studien an *Drosophila* und *C. elegans* erstmals identifiziert wurden. Das *Drosophila*-Gen wird als *mad* (mother against decapentaplegic), das Gen in *C. elegans* als *sma* (small body size) bezeichnet. Die Kombination dieser beiden Bezeichnungen kreiert den Namen Smad. **B** Die Phosphorylierung von Smad2 bewirkt nach Heterooligodimerisierung mit Smad4 eine Translokation dieses Komplexes in den Zellkern, wo dieser nach Interaktion mit weiteren nukleären Faktoren als Transkriptionsfaktor wirkt.

β , TGF- β), von denen 2 Typen, TGF- β -R-I und TGF- β -R-II, existieren. Auch das Zytokin BMP2 (bone morphogenetic protein 2) entfaltet seine Wirkung mittels eines solchen Rezeptortyps. Bei TGF- β handelt es sich um ein lokales Zytokin, dessen Signalweg über TGF- β -Rezeptoren bei Heilungsprozessen und Fibrosierung von Gewebe, z. B. diabetischer Nephropathie, renaler und Lungenfibrose sowie beim kardialen Remodeling nach Myokardinfarkt eine wichtige Rolle spielt. ACE-Hemmer (►Kap. 28.2.1) reduzieren die Freisetzung von TGF- β .

Bei den Rezeptoren des transformierenden Wachstumsfaktors β gilt folgender Transduktionsmechanismus als gesichert: Zunächst bindet das Zytokin TGF- β an TGF- β -R-II, danach bildet sich zusammen mit TGF- β -R-I ein Heterodimer. Im nächsten Schritt erfolgt eine Transphosphorylierung von TGF- β -R-II auf TGF- β -R-I, wodurch die eigentliche Signalübertragung ausgelöst wird. Der aktivierte Rezeptorkomplex löst dann über sog. **Smad-Proteine** (◉Abb. 2.43), die in aktiver Form in den Zellkern wandern, eine Genexpression aus.

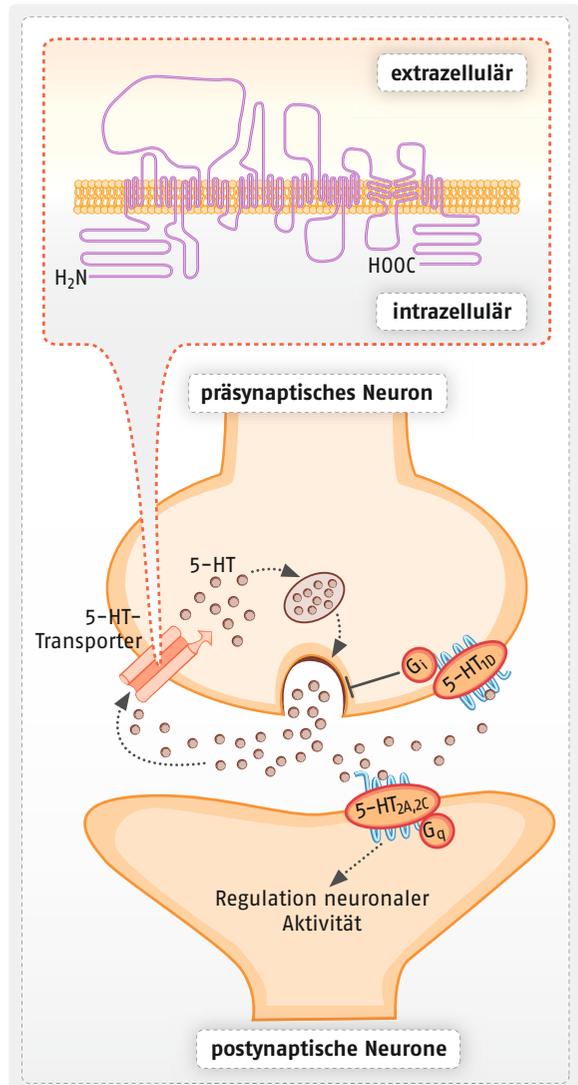
Zu den **Tumornekrosefaktor-(TNF-)Rezeptoren**, auch Todesrezeptoren genannt, zählen mindestens 20 verschiedene Rezeptorsubtypen. Sie sind in die Membran der meisten Zellen integriert. Wichtige Vertreter sind der TNF-Rezeptor 1 und FAS. Die Bindung von z. B. TNF an seinen Rezeptor führt zur Homotrimerisierung und zur Rekrutierung eines Adapterproteins (z. B. TRADD, TRAF, RIP), das mit den sog. Todesdomänen der drei Untereinheiten assoziiert. Die Art des assoziierten Adapterproteins entscheidet mit darüber, welche Signalwege (z. B. Apoptose, Inflammation) die Stimulation des TNF-Rezeptors auslöst. Im Fall des **programmierten Zelltods**, der **Apoptose**, aktiviert der resultierende Komplex die Caspasen-Kaskade, die zu Inaktivierung von Enzymen und zum Abbau von Strukturproteinen sowie zur Fragmentierung der genomischen DNA führt.

Die **IL-1-Rezeptor-Familie** vermittelt ihre Wirkung über IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) und die **IL-17-Rezeptor-Familie** über ACT-1 (NF- κ B activator) und TRAF (tumor necrosis factor receptor-associated factor, ►Kap. 68.1).

2.3 Transportproteine und Enzyme

2.3.1 Pharmakonwirkungen an Transportern

Der Transport von kleinen organischen Molekülen oder Ionen durch die Zellmembran erfolgt häufig dann mithilfe von Transportmolekülen, wenn die zu transportierenden Moleküle zu polar sind, um allein die Membran zu überwinden. Neben den Transportern für Neurotransmitter in terminalen Nervenendigungen (Neurotransmitter-spezifische Transporter, ◉Abb. 2.44, z. B. für Noradrenalin, Serotonin oder GABA), die zur



◉ **Abb. 2.44** Funktion eines Serotonin-(5-HT)-Transporters sowie von prä- und postsynaptischen 5-HT-Rezeptoren. 5-HT-Transporter kommen in der Membran der Axonterminalen eines serotonergen Neurons vor und sind für die Rückaufnahme des Neurotransmitters Serotonin in das präsynaptische Neuron nach exozytotischer Freisetzung verantwortlich. Der 5-HT-Transporter weist 12 Transmembransegmente auf. Ebenfalls gezeigt sind G-Protein-gekoppelte 5-HT-Rezeptoren, denen an der postsynaptischen Membran die Aufgabe der Signalweiterleitung zukommt, während sie an den Axonterminalen des präsynaptischen Neurons die weitere Exozytose von Neurotransmittern hemmen.

Wiederaufnahme des ausgeschütteten Transmitters in das präsynaptische Neuron dienen, und den Transportern für Elektrolyte (z. B. Na⁺/K⁺/2 Cl⁻- und Na⁺/Cl⁻-Symporter), die vorwiegend in Epithelien mit sekretorischer Funktion (u. a. in Nierentubuli, Bronchialepithel und Intestinalschleimhaut) vorkommen, gibt es auch solche für z. B. Glucose und Aminosäuren.

Insbesondere die Transporter für Neurotransmitter und Elektrolyte stellen Targets für wichtige Pharmaka wie

Antidepressiva (►Kap. 10), Diuretika (►Kap. 55), herzirksame Glykoside (►Kap. 34.3.8) und Protonenpumpenhemmer (►Kap. 49.2.1) dar. Antidepressiva hemmen den aktiven (Rück-)Transport von Noradrenalin und/oder Serotonin. Diuretika sind als selektive Elektrolyttransport-Inhibitoren zu charakterisieren: Schleifendiuretika vom Furosemid-Typ blockieren den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, Thiazide den Na^+/Cl^- -Symporter. Herzirksame Glykoside hemmen den Auswärtstransport von Natriumionen vom Intrazellulärraum in den Extrazellulärraum sowie den Einwärtstransport (extrazellulär/intrazellulär) von Kaliumionen durch Blockade der Natrium-Kalium-Pumpe (Na^+/K^+ -ATPase). Die als Ulkustherapeutika verwendeten Protonenpumpenhemmer unterdrücken die Salzsäureproduktion im Magen durch die Hemmung der Protonen-Kalium-Pumpe (H^+/K^+ -ATPase).

2.3.2 Pharmakonwirkungen an Enzymen

Zahlreiche Wirkungen von Arzneistoffen beruhen auf der Hemmung oder (seltener) der Aktivierung von Enzymen. Ähnlich wie bei der Pharmakon-Rezeptor-Interaktion kommt es dabei zunächst zur Bildung eines Pharmakon-Enzym-Komplexes und dadurch, je nach Art des Arzneistoffs, zur Enzymblockade oder Enzymaktivierung.

Enzymhemmung. Eine durch Pharmaka ausgelöste Enzymhemmung kann kompetitiv oder nichtkompetitiv sein. Eine kompetitive Hemmung liegt vor, wenn der Arzneistoff mit dem Substrat um dessen Bindungsstelle reversibel konkurriert. Bei der nichtkompetitiven Hemmung reagiert der Arzneistoff irreversibel mit dem aktiven Zentrum oder es wird die auf die Bildung des Substrat-Enzym-Komplexes folgende Reaktion und nicht die Bindung des Substrats an das Enzym unterdrückt.

Wichtige Beispiele enzymblockierender Pharmaka sind die:

- Monoaminoxidasehemmer (►Kap. 10.7),
- nichtsteroidalen Antiphlogistika als Hemmstoffe der Cyclooxygenasen (►Kap. 15.3),
- Urikostatika als Xanthinoxidase-Inhibitoren (►Kap. 70.9.3),
- indirekten Parasympathomimetika als Cholinesterasehemmer (►Kap. 25.2),
- Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Inhibitoren (HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, CSE-Hemmer, Statine, ►Kap. 30.2.1),
- Phosphodiesterasehemmer (►Kap. 31.3.1),
- Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer, ►Kap. 28.2.1) und
- Tyrosinkinase-Inhibitoren (►Kap. 73.3).

Intrazellulär lokalisierte **Tyrosinkinasen** ohne eigene Rezeptordomäne (Non-Rezeptor-Tyrosinkinasen) sind an zahlreichen Signaltransduktionsprozessen beteiligt und regulieren ähnlich wie Rezeptor-Tyrosinkinasen

zelluläre Schlüsselfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Anti-Apoptose sowie Neuritenwachstum. Mutationen mit erhöhter Enzymaktivität oder Überexpression dieser Enzyme werden als Ursache verschiedener Tumorerkrankungen und benigner Hyperplasien angesehen. So sind zahlreiche Onkogene (►Kap. 72.2.1) mutierte Tyrosinkinasen. Die Bedeutung von Tyrosinkinasen bei anderen Erkrankungen zeigt sich ferner z. B. bei entzündlichen Prozessen und Diabetes mellitus. Ihre Zahl wird auf mehr als 500 Vertreter geschätzt.

Auch zahlreiche Antiinfektiva entfalten ihre Wirkung durch selektive Enzymhemmung bei Mikroorganismen, z. B. Penicilline und andere Betalactam-Antibiotika durch die Hemmung von Transpeptidasen (►Kap. 82.3.1), Gyrasehemmer durch Wechselwirkung mit der DNA-Gyrase (►Kap. 82), Azol-Antimykotika durch eine Blockade der Lanosteroldemethylase (►Kap. 85.1) oder Virostatika gegen HIV durch Interaktion mit viralen Polymerasen oder Proteasen (►Kap. 84.5).

Enzymaktivierung. Eine Enzymaktivierung wird meist durch die oben genannten 2. (sekundären) Botenstoffe wie cAMP, cGMP oder Ca^{2+} bewirkt. Nitrate bzw. NO-Donatoren (►Kap. 33.2.1) aktivieren über Stickstoffmonoxid (NO) die lösliche Guanylylcyclase (◉Abb. 2.22). Die Wirkung einer Reihe von Gerinnungsfaktoren (►Kap. 36.3.1) bei der Blutgerinnung beruht darauf, dass sie inaktive in aktive Proteasen überführen. Fibrinolytika (►Kap. 39.1) wandeln Plasminogen in Plasmin, ebenfalls eine Protease, um.

2.4 Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen

Untersuchungen über die Beziehung zwischen der Dosis bzw. der Konzentration können auf zwei Arten erfolgen: In Abhängigkeit von der Dosis wird entweder die Häufigkeit eines Effekts an einem Kollektiv (sog. **Dosis-Häufigkeits-Beziehung**) oder die Wirkstärke eines Effekts an einem Versuchsobjekt (**Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Beziehung** im engeren Sinn) geprüft. Im ersten Fall nimmt die Zahl der Versuchsobjekte, die den erwarteten Effekt zeigen, im zweiten Fall die Wirkstärke bis zu einem Maximum zu. Stellt man die bei solchen Untersuchungen gewonnenen Ergebnisse in einem Koordinatensystem (Abszisse: Dosis bzw. Konzentration, Ordinate: Effekt) grafisch dar, erhält man Dosis- bzw. Konzentrations-Wirkungskurven. Bei der Auswertung dieser Kurven interessiert vor allem:

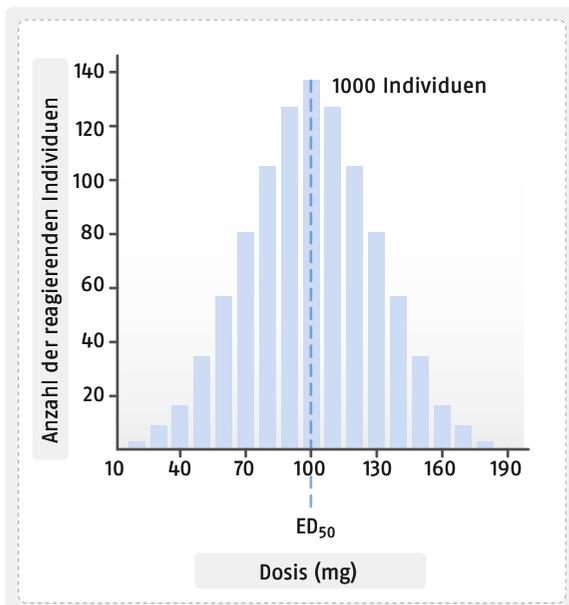
- die Schwellendosis, d. h. die kleinste Dosis, bei der ein Effekt sichtbar wird,
- der erreichbare Maximaleffekt,

- die zum Erreichen des Maximaleffekts erforderliche (minimale) Dosis und
- die Steigung der Kurve, die ein Maß für den Dosisbereich zwischen Wirkungseintritt und maximaler Wirkung ist: bei geringer Steigung ist dieser groß, bei großer Steigung klein.

Dosis-Wirkungs-Beziehungen am Kollektiv. Untersuchungen zur Ermittlung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen werden bei der Arzneimittelentwicklung sowohl in der präklinischen als auch in der klinischen Phase (►Kap. 7) durchgeführt. Auch bei allgemeinen toxikologischen oder gewerbetoxikologischen Untersuchungen ist dieses Vorgehen üblich. Die Untersuchungsergebnisse können in einer sog. **Häufigkeitsverteilungskurve** dargestellt werden. In einer solchen Kurve wird die Dosis, bei der 50 % der Individuen reagieren, als Maß für die Aktivität (ED_{50}) der untersuchten Substanzen benutzt.

Die in ◉Abb. 2.45 vorliegende symmetrische Verteilung ist bei biologischen Vorgängen eher die Ausnahme als die Regel. In der Praxis wird gewöhnlich eine asymmetrische Verteilung gefunden. Trägt man in einem solchen Fall die Dosis in logarithmischem Maßstab auf, erhält man häufig wieder eine symmetrische Kurve.

Die **Standardabweichung σ** ist ein Maß für die Streuung der Werte um die ED_{50} , den Mittelwert, und ist so definiert, dass der Teil der Kurve von $ED_{50} - \sigma$ bis $ED_{50} + \sigma$ 68 % aller Einzelwerte umschließt. Der entsprechende Teil von $ED_{50} - 2\sigma$ bis $ED_{50} + 2\sigma$ umfasst 95,4 % der Einzelwerte (◉Abb. 2.46).



◉ **Abb. 2.45** Darstellung der Beziehung zwischen Dosis und Zahl der mit einem spezifischen Effekt reagierenden Individuen. Es liegt eine symmetrische Verteilung um die Mittellinie vor, die das Diagramm in zwei gleiche Teile teilt und der ED_{50} entspricht. Man spricht in diesem Fall von einer statistischen Normalverteilung.

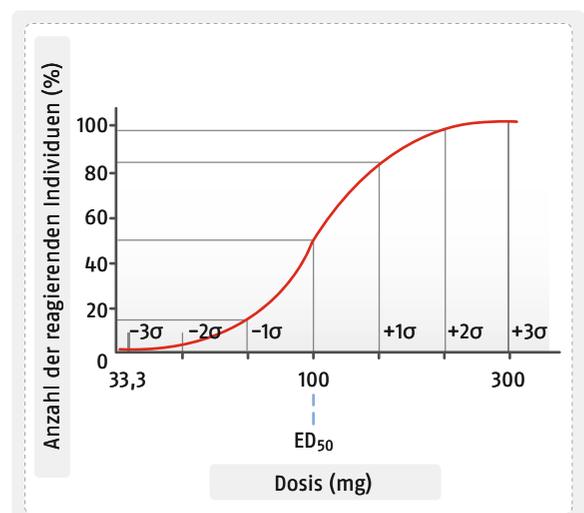
In einigen Fällen weist das Dosis-Wirkungs-Diagramm zwei Peaks auf. Man spricht dann von einer **bimodalen Kurve**. Aus einer solchen Kurve geht hervor, dass kein homogenes Kollektiv vorliegt, sondern zwei abgrenzbare Gruppen existieren, die verschieden empfindlich gegenüber der Prüfsubstanz sind und für die jeweils die ED_{50} bestimmt werden kann.

Dosis-Wirkungs-Beziehungen am Individuum. Die Charakteristika der Dosis-Wirkungs-Kurve bei Untersuchungen am Individuum können in der Regel auf der Basis des Massenwirkungsgesetzes erklärt werden. Trägt man die Dosis logarithmisch auf der Abszisse und die Stärke des Effekts linear auf der Ordinate auf, erhält man meist eine S-förmige Kurve.

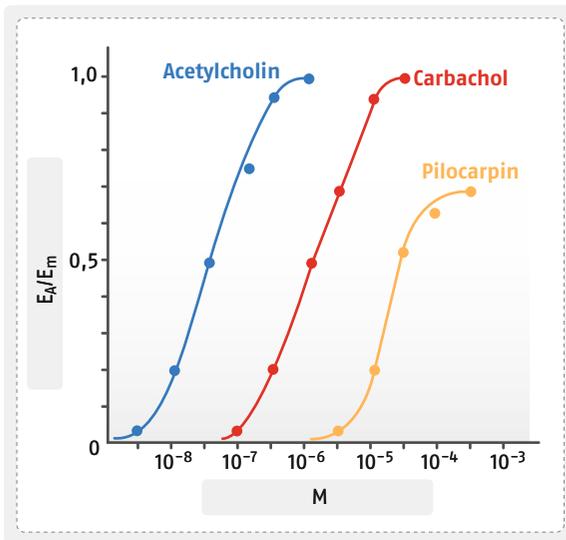
Bei Agonisten ermöglicht die Kurve sowohl die Bestimmung der Wirkstärke als auch die der intrinsischen Aktivität: Die Lage der Kurve auf der x-Achse ist ein Maß für die Wirkstärke, die Größe des Maximaleffekts ein Maß für die intrinsische Aktivität.

In ◉Abb. 2.47 sind die Konzentrations-Wirkungskurven von verschiedenen Parasympathomimetika (►Kap. 25) am isolierten Ileum des Meerschweinchens dargestellt. Den Kurven ist zu entnehmen, dass:

- Acetylcholin eine größere Wirkstärke besitzt, d. h. in niedrigeren Dosen wirkt als Carbachol und Pilocarpin (höhere Potenz),
- mit Carbachol derselbe Maximaleffekt wie mit Acetylcholin, allerdings erst durch höhere Dosen, erreicht werden kann (gleiche Effektivität) und
- die Pilocarpin-Kurve ein geringeres Maximum aufweist, was bedeutet, dass auch mit höchsten Pilocarpinkonzentrationen nicht dieselbe maximale Wirkung wie mit Acetylcholin zu erzielen ist, Pilocarpin somit keine volle intrinsische Aktivität besitzt.



◉ **Abb. 2.46** Dosis-Wirkungs-Kurve am Kollektiv (Summationskurve)



• **Abb. 2.47** Konzentrations-Wirkungs-Kurven verschiedener Parasympathomimetika am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Auf der Abszisse ist die molare Konzentration, auf der Ordinate der durch das Pharmakon ausgelöste Effekt E_A im Verhältnis zum maximal möglichen Effekt E_m aufgetragen. Man beachte den geringeren Maximaleffekt von Pilocarpin. Näheres s. Text

2.4.1 Pharmakologische Kenngrößen

Aus den Dosis-Wirkungs- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Kurven lassen sich wichtige Pharmakakonstanten ermitteln, von denen nachstehend einige beschrieben sind.

ED₅₀. Die schon mehrfach erwähnte ED₅₀ (Dosis effektiva 50, Effektdosis 50) ist die Dosis, bei der die Hälfte (50%) des Maximaleffekts erreicht wird bzw. bei der 50% der Versuchsobjekte die erwartete Wirkung zeigen. (Entsprechend ist die ED₉₅ die Dosis, bei der es zu 95% der Wirkung kommt.)

LD₅₀. Die LD₅₀ (Dosis letalis 50, Letaldosis 50), ein Sonderfall der ED₅₀, gibt an, bei welcher Dosis 50% der Versuchstiere sterben.

pD₂-Wert. Der pD₂-Wert, eine Kenngröße für die Wirkstärke eines Agonisten, ist der negative dekadische Logarithmus der Wirkstoffkonzentration, mit der der halbe Maximaleffekt erreicht wird.

pA₂-Wert. Der pA₂-Wert, ein Parameter für die Affinität eines Antagonisten, gibt den negativen dekadischen Logarithmus der Antagonistenkonzentration an, welche die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des (bei der Untersuchung verwendeten) Agonisten um den Faktor 2 nach rechts verschiebt.

Therapeutische Breite. Die therapeutische Breite einer Substanz ist ein Maß für die Sicherheit zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung: Ein Pharmakon ist umso ungefährlicher, je größer seine therapeutische Breite ist. Üblicherweise wird diese in Form des **therapeutischen Quotienten** (oder **Index**) als Verhältnis von LD₅₀ zu ED₅₀ angegeben:

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

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Angabe der therapeutischen Breite zu schweren Fehlschlüssen führen kann. Ein Beispiel soll dies verdeutlichen: In **Abb. 2.48** sind zwei Dosis-Wirkungs-Kurven (Kurven A und B) und zwei Dosis-Letalitäts-Kurven (Kurven C und D) für zwei Pharmaka Ph₁ und Ph₂ dargestellt.

Für die folgende Betrachtung soll angenommen werden, dass

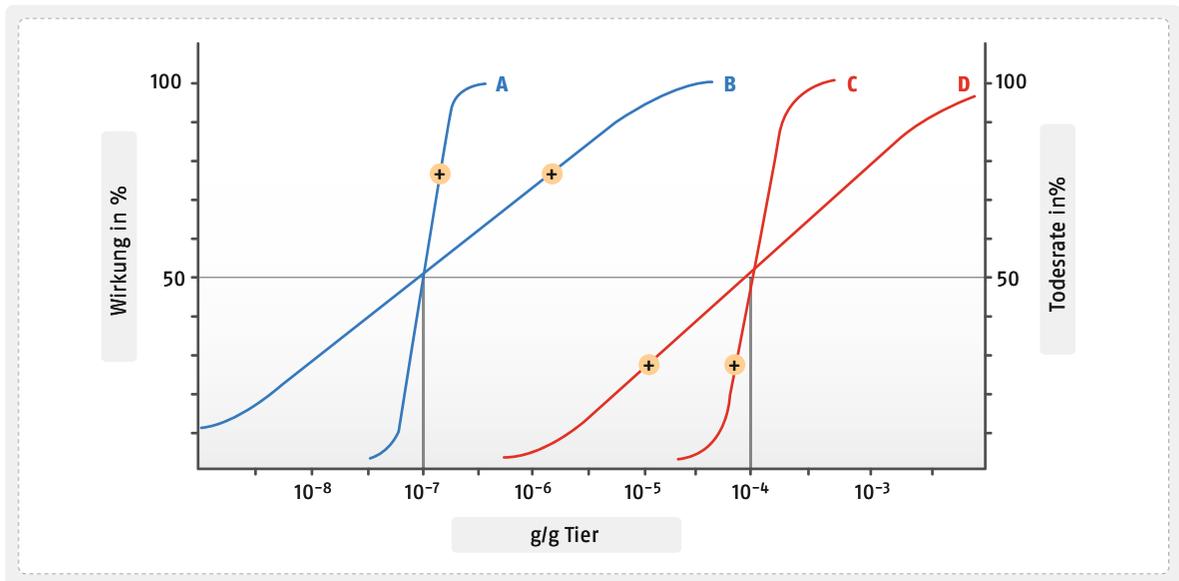
- im ersten Fall die Kurven A und C zu Ph₁ und die Kurven B und D zu Ph₂,
- im zweiten Fall die Kurven A und D zu Ph₁ und die Kurven B und C zu Ph₂

gehören. Welche Kombination man auch wählt, man findet stets für beide Pharmaka den gleichen therapeutischen Quotienten LD₅₀/ED₅₀ = 1000.

Anhand der Kurven kann man sich jedoch leicht überzeugen, dass die therapeutische Sicherheit der beiden Stoffe Ph₁ und Ph₂ durchaus nicht die gleiche ist. Greift man z. B. Fall 1 heraus, dann wird bei Ph₁ die maximale therapeutische Wirkung lange vor der minimalen letalen Dosis erreicht: Es liegt ein Sicherheitsabstand von mehr als zwei Zehnerpotenzen vor. Bei der für den Maximalwert von Ph₂ erforderlichen Dosis dagegen würden bereits 20% der Tiere sterben: Es ist kein Sicherheitsabstand vorhanden.

Aufgrund dieser Fehlermöglichkeit wurde verschiedentlich vorgeschlagen, anstelle des Quotienten LD₅₀/ED₅₀ andere Quotienten, z. B. LD₅/ED₉₅ oder LD₂₅/ED₇₅ zu bestimmen. Sofern die Dosis-Wirkungs-Kurve und die Dosis-Letalitäts-Kurve einer Substanz parallel (wie im Fall 1) verlaufen, erhält man auf diese Weise tatsächlich eine wesentlich bessere Aussage über die therapeutische Breite. Im Fall 1 findet man beispielsweise folgende Werte: LD₂₅/ED₇₅ von Ph₁ ≈ 500, von Ph₂ ≈ 50. Die sehr unterschiedliche therapeutische Breite beider Stoffe wird nunmehr deutlich.

Verlaufen aber die Dosis-Wirkungs-Kurve und die Dosis-Letalitäts-Kurve nicht parallel (wie im Fall 2), sind auch die Quotienten LD₂₅/ED₇₅ oder LD₅/ED₉₅ nur mit Einschränkung brauchbar. Man erhält im Fall 2 LD₂₅/ED₇₅ für Ph₁ ≈ 100, für Ph₂ ≈ 50. Obwohl die therapeutischen Quotienten von Ph₁ und Ph₂ hierbei nur um den Faktor 2 differieren, ergibt sich deutlich aus dem Kurvenverlauf, dass in



• **Abb. 2.48** Grafische Darstellung der unterschiedlichen therapeutischen Breite zweier Pharmaka mit gleichen therapeutischen Quotienten LD_{50}/ED_{50} . Auf der Ordinate die Wirkung bzw. die Todesrate in %, auf der Abszisse die Dosis in g/g Tier. Die ED_{75} und LD_{25} sind durch + markiert.

Wirklichkeit ganz erhebliche Unterschiede in der therapeutischen Sicherheit der beiden Pharmaka trotz scheinbar gleicher „therapeutischer Breite“ vorliegen.

Eine absolut zuverlässige Aussage über die therapeutische Sicherheit ist somit nur aus dem gesamten Verlauf der Dosis-Wirkungs- und der Dosis-Letalitäts-Kurve und nicht durch Ermittlung eines bestimmten Quotienten möglich.

2.4.2 Synergismus

Ein **Synergismus** liegt vor, wenn bei der gleichzeitigen Anwendung von zwei oder mehr Wirkstoffen der gemessene Effekt der Kombination größer ist als die Wirkung der jeweiligen Einzelsubstanz. Addieren sich die Einzeleffekte, d. h. entspricht die Gesamtwirkung der Summe der Einzelwirkungen, so spricht man von einem **additiven Effekt**.

Ist der Gesamteffekt geringer als die Summe der Einzeleffekte, so spricht man von **subadditivem oder negativem Synergismus**. In der Toxikologie versteht man unter einer **Potenzierung**, dass eine Substanz, die selbst keine toxische Wirkung hat, die Toxizität einer anderen Substanz verstärkt.

Voraussetzung für den Synergismus kann ein Angriff der Wirkstoffe an unterschiedlichen Rezeptor- bzw. Effektorsystemen sein. Bei der Beurteilung eines solchen Effekts muss jedoch berücksichtigt werden, dass, wie beschrieben, die Dosis-Wirkungs- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Kurven meist nichtlinear, sondern sigmoid verlaufen. Es ist daher unzulässig, ohne weiteres zu folgern, dass eine Potenzierung vorliegt, wenn die beobachtete Wirkung nichtlinear mit der Addition der Einzeldosen korreliert ist. Ein solcher Schluss

ist nur dann gerechtfertigt, wenn die Effekte im linearen Bereich der Kurve liegen. Um zu einer zuverlässigen Aussage zu kommen, muss somit die Wirkungssteigerung mithilfe der zugehörigen Dosis-Wirkungs- bzw. Konzentrations-Wirkungs-Kurve beurteilt werden. Erst danach lässt sich sicher entscheiden, ob eine Kombination additiv, überadditiv oder subadditiv wirkt, d. h., dass im letztgenannten Fall die Kombination schwächer wirkt als die Einzelsubstanzen.

Überadditiven Synergismus beobachtet man beispielsweise bei der gleichzeitigen Gabe eines Schleifen- und eines Thiazid-Diuretikums (vgl. konsekutive Nephronblockade, ▶ Kap. 55) oder bei der allerdings kontraindizierten Kombination eines MAO-Hemmers und eines Sympathomimetikums (vgl. Blutdruckkrisen, ▶ Kap. 28.3.3).

2.4.3 Gewöhnung (Toleranzentwicklung) und Tachyphylaxie

Von Gewöhnung oder Toleranzentwicklung spricht man, wenn nach wiederholter Zufuhr eines Arzneimittels die Dosis erhöht werden muss, um die gleiche Wirkung wie bei der ersten Applikation zu erreichen. Dabei wird zwischen pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Toleranzentwicklung unterschieden.

Bei der **pharmakokinetischen Toleranzentwicklung** beruht die Wirkungsabnahme vorwiegend auf einer Enzyminduktion (bei Prodrugs u. U. aber auch auf einer verringerten Biotransformation), bei der **pharmakodynamischen Toleranzentwicklung** auf einer Änderung der Rezeptordichte (Rezeptorzahl) und/oder einer Veränderung der Rezeptorempfindlichkeit bzw. der