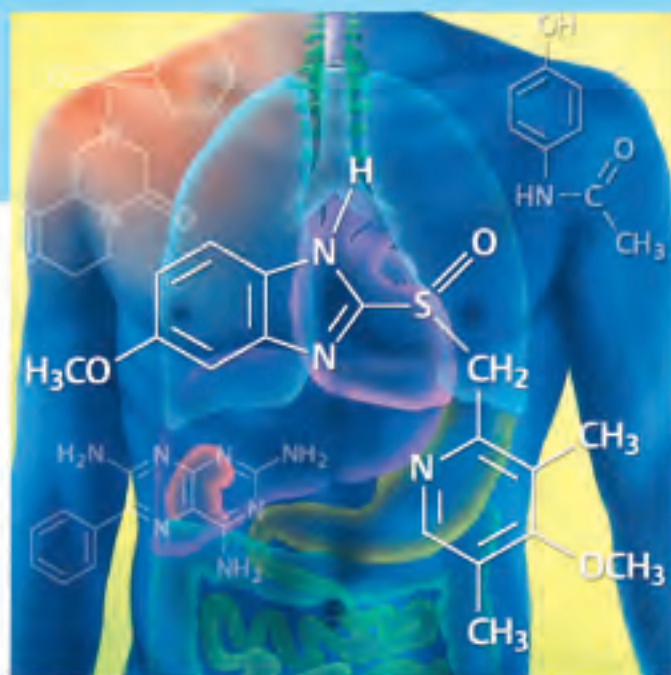


Taschenatlas Pharmakologie

Heinz Lüllmann
Klaus Mohr
Lutz Hein

170 Farbtafeln von
Jürgen Wirth

6. Auflage



Auf einen Blick

Allgemeine Pharmakologie

1

Spezielle Pharmakologie

85

Therapie spezieller Erkrankungen

307

Weiterführende Literatur

349

Glossar

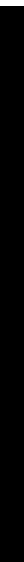
351

Arzneimittelverzeichnis

357

Sachverzeichnis

377



Taschenatlas Pharmakologie

Heinz Lüllmann
Klaus Mohr
Lutz Hein

6., vollständig überarbeitete
u. erweiterte Auflage

170 Farbtafeln von Jürgen Wirth



Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Em. Prof. Dr. med. Heinz Lüllmann
Institut für Pharmakologie,
Universität Kiel

Prof. Dr. med. Klaus Mohr
Pharmakologie und
Toxikologie,
Pharmazeutisches Institut,
Universität Bonn

Prof. Dr. med. Lutz Hein
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Lehrstuhl Pharmakologie
Universität Freiburg

1.–3. Auflage erschienen unter:
Lüllmann/Mohr/Ziegler
Taschenatlas der Pharmakologie
4. Auflage unter:
Lüllmann/Mohr
Taschenatlas der Pharmakologie

1. Auflage 1990
2. Auflage 1994
3. Auflage 1996
4. Auflage 2001
5. Auflage 2004
1. Französische Auflage 1991
2. Französische Auflage 1998
3. Französische Auflage 2003
1. Japanische Auflage 1992
2. Japanische Auflage 2006
1. Spanische Auflage 1992
2. Spanische Auflage 2004
1. Englische Auflage 1993
2. Englische Auflage 2000
1. Tschechische Auflage 1994
2. Tschechische Auflage 2001
3. Tschechische Auflage 2006
1. Polnische Auflage 1995
1. Italienische Auflage 1996
2. Italienische Auflage 2003
3. Italienische Auflage 2006
1. Türkische Auflage 2002
1. Portugiesische Auflage 2003
2. Portugiesische Auflage 2007
1. Griechische Auflage 2005
1. Niederländische Auflage 2005
1. Albanische Auflage 2005
1. Russische Auflage 2007

© 1990, 2008 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart
Unsere Homepage: <http://www.thieme.de>
Printed in Germany

Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Umschlagfoto: mauritius images/die Kleinert
Satz: primustype R. Hurler GmbH,
73274 Notzingen
gesetzt mit Textline
Druck: Firmengruppe APPL, aprinta druck,
Wemding

ISBN 978-3-13-707706-0

Gestaltung der Farbtafeln
Prof. Jürgen Wirth
Visuelle Kommunikation
63303 Dreieich

*Bibliografische Information der
Deutschen Nationalbibliothek*

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

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

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

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden
mit ® kenntlich gemacht.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist ur-
heberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außer-
halb der engen Grenzen des Urheberrechtsgeset-
zes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig
und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfäl-
tigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und
die Einspeicherung und Verarbeitung in elektroni-
schen Systemen.

Vorwort zur 6. Auflage

Der Wissenszuwachs in den Naturwissenschaften und in der Medizin nimmt immer schneller zu. Das betrifft auch das Gebiet der Arzneimittel-Therapie. Seien es neue Wirkstoffe, Nebenwirkungen oder Interaktionen zwischen verschiedenen Pharmaka, stets muss das Wissen von den Therapeuten zur Kenntnis genommen und in der praktischen Medizin angewandt werden, denn das oberste Ziel muss immer sein, dem Menschen prophylaktisch und dem kranken Menschen therapeutisch eine optimale Behandlung zukommen zu lassen. Dieser so einfach erscheinende Grundsatz erfordert vom Therapeuten ein unglaubliches Engagement. Er muss sich ständig über das neueste Wissen aus unabhängigen Quellen informieren! Auch wenn das deutsche Gesundheitswesen seit einiger Zeit verstärkt unter politischem, ideologischem und ökonomischem Druck steht, ändert das nichts daran, dass fundierte Kenntnisse über den prophylaktischen und therapeutischen Wert von Arzneimitteln das ärztliche Handeln bestimmen müssen.

Der „*Taschenatlas Pharmakologie*“, der jetzt in der 6. Auflage erscheint (1. Auflage 1990) und in mehr als 10 Fremdsprachen übersetzt ist, soll dazu dienen, jeweils das neueste gesicherte Wissen – neben bewährten älteren Erfahrungen – in anschaulicher Weise deutlich zu machen. Er soll Studierenden der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften das pharmakologische Grundgerüst liefern und zu Wiederholung dienen. Ferner kann der Taschenatlas Ärzten und Apothekern eine Hilfe sein, schon Gewusstes wieder zu beleben und pharmakotherapeutische Zusammenhänge auf einen

Blick zu überschauen. Umfassendere Informationen müssen größeren Lehrbüchern oder Original-Publikationen entnommen werden.

Die Arzneimittel-Tabelle im Anhang zählt mehr als 700 Wirkstoffe auf, die im Taschenatlas angesprochen werden. Diese Zahl von Arzneistoffen sollte für den medizinischen Alltag ausreichend sein und könnte als „Positiv-Liste“ interpretiert werden.

Die Fortschritte, die in den letzten Jahren gewonnen worden sind, finden ihren Niederschlag in neuen und revidierten Texten und Tafeln. Veraltete Vorstellungen wurden eliminiert. Neu aufgenommen wurde ein Glossar derjenigen Begriffe, die typisch für die generelle Pharmakologie sind.

Wegen der zunehmenden visuellen Reizüberflutung in allen Bereichen haben wir uns bemüht, bei der Bearbeitung der Tafeln mit einer reduzierten grafischen Ausstattung die notwendigen Informationen klar und einfach zu strukturieren um das Grundprinzip einzelner Themenbereiche deutlicher werden zu lassen.

Wir danken für Kommentare und Anregungen von Kollegen, Assistenten und Studierenden. Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Renate Lüllmann für ihre histologische und zellbiologische Beratung. Weiterhin sind wir für die Betreuung durch den Thieme Verlag, namentlich Frau Marianne Mauch und Frau Simone Claß dankbar.

Im Juli 2008

Heinz Lüllmann, Kiel
Klaus Mohr, Bonn
Lutz Hein, Freiburg
Jürgen Wirth, Dreieich

Es ist ein begrüßenswerter Brauch, der allgemein unterstützt werden sollte, dass Autoren merkantile Zuwendungen von industriellen Geldgebern, ein Angestellten-Verhältnis an einer Firma oder den Besitz von Aktien offen darzulegen haben, weil Interes-

senkonflikte entstehen können (siehe dazu *Editorial Nature Cell Biology* 6, 467, 2004). Die drei Autoren des „*Taschenatlas der Pharmakologie*“ erklären, dass sie keinen Bindungen unterliegen, die den Inhalt des Buches beeinflussen könnten.

Vorwort zur 1. Auflage

Pharmakologie ist – im engeren Sinne – die Lehre von den Arzneimitteln. Der Taschenatlas der Pharmakologie bietet eine kurzgefasste Darstellung der Arzneimittellehre in Wort und Bild. Der erste Teil, die Allgemeine Pharmakologie, widmet sich Aspekten der Arzneimittellehre, die vom speziellen Arzneistoff unabhängig betrachtet werden können, z. B. Zubereitungsformen von Arzneistoffen, Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung; Vorstellungen zu den molekularen Mechanismen der Wirkung von Arzneistoffen. Im zweiten Teil, der Speziellen Pharmakologie, werden die verschiedenen Arzneistoffgruppen vorgestellt. Dies geschieht unter Betonung von funktionellen und therapeutischen Aspekten: Das Augenmerk ist weniger auf die chemischen Eigenschaften der Arzneistoffe gerichtet als vielmehr auf die Art ihrer Einwirkung auf Körperfunktionen sowie die sich daraus ergebenden therapeutischen Anwendungsmöglichkeiten.

Bei der Gestaltung der Graphiktafeln wurde versucht, mit „visuellen Modellen“ komplizierte Zusammenhänge zu erläutern. Die Verwendung diagrammhafter Darstellungen führt zwangsläufig zur Reduzierung von an sich komplexen Strukturen und Systemen. So musste z. B. auf eine ausführliche Wiedergabe von anatomischen Details verzichtet werden, um die Verständlichkeit einer Graphik nicht zu beeinträchtigen. Die graphischen Darstellungen von Stoffen, Organen und Systemen sind dem jeweiligen Thema entsprechend hierarchisch geordnet. Reale Größenverhältnisse bleiben dabei unberücksichtigt. Farbe und Größe unterscheiden bedeutende und unbedeutende Teile einer Graphik. Die bildliche Darstellung in Form der Tafeln und die schriftliche Erläuterung im gegenüberliegenden Text ergänzen einander. Pharmakologische Sachver-

halte und Zusammenhänge sollen durch das Bild übersichtlich und einsehbar gemacht werden. Daneben soll die hoffentlich einprägsame und ansprechende Präsentation helfen, die Fülle der Informationen zu einer Vielzahl vorhandener Arzneimittel aufzunehmen und im Gedächtnis zu behalten.

Der Taschenatlas ist für verschiedene Leserkreise gedacht. Er will Studierenden der Medizin, Zahnmedizin und Pharmazie dienen, sich die grundlegenden Kenntnisse rasch anzueignen, gleichsam den Rohbau eines pharmakologischen Wissensgebäudes zügig zu errichten. Es ist der Wunsch der Autoren, dass die aus dem Atlas erworbenen Grundkenntnisse den Studierenden befähigen, sich besonders effektiv aus Vorlesungen und ausführlichen Lehrbüchern zusätzliches Wissen anzueignen und so das Wissensgebäude zu vervollkommen. Der Taschenatlas will darüber hinaus Ärzten und Apothekern eine Hilfe sein, schon Gewusstes in die Erinnerung zu rufen und pharmakotherapeutische Zusammenhänge auf einen Blick zu überschauen. Der Taschenatlas der Pharmakologie will schließlich auch all jenen eine anschauliche Informationsquelle sein, die an der Arzneimitteltherapie interessiert sind.

Wir danken Herrn Dr. L. Matéfi, Basel, Frau Prof. Dr. Renate Lüllmann-Rauch, Herrn Studienrat J. Mohr und Herrn Dr. H. J. Pfänder (alle Kiel) für die Hilfe bei der Gestaltung einzelner Tafeln. Für die Überlassung eines Faksimile aus dem Codex Constantinopolitanus sei der Österreichischen Nationalbibliothek gedankt.

Heinz Lüllmann, Klaus Mohr,
Albrecht Ziegler, Kiel
Jürgen Wirth, Darmstadt
im Frühjahr 1990

Inhalt

Allgemeine Pharmakologie	1	Arzneistoff-Rezeptor-Interaktion . . .	60
Geschichte der Pharmakologie	2	Bindungsarten	60
Arzneistoffherkunft	4	Agonisten – Antagonisten	62
Droge und Wirkstoff	4	Enantioselektivität der Arzneimittel- wirkung	64
Heimische Pflanzen als Quelle wirksamer Medikamente	6	Rezeptorarten	66
Arzneimittelentwicklung	8	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	68
Analog-Substanzen und Namens- vielfalt	10	Zeitverlauf von Plasmakonzentration und Wirkung	70
Arzneistoffdarreichung	12	Unerwünschte Arzneimittel- wirkungen	72
Orale Darreichungsformen	12	Unerwünschte Arzneimittel- wirkungen, Nebenwirkungen	72
Applikation durch Inhalation	14	Arzneimittelallergie	74
Dermatika	16	Hautreaktionen	76
Von der Applikation zur Verteilung im Körper	18	Schwangerschaft und Stillzeit	78
Zelluläre Wirkorte	20	Pharmakogenetik	80
Angriffspunkte von Pharmaka	20	Arzneistoff-unabhängige Wirkungen	82
Verteilung im Körper	22	Placebo	82
Äußere Schranken des Körpers	22		
Blut-Gewebe-Schranken	24		
Membrandurchtritt	26		
Arzneistoff-Transporter	28		
Verteilung eines Wirkstoffs	30		
Bindung von Arzneistoffen an Plasma- proteine	32		
Arzneistoff-Elimination	34		
Die Leber als Ausscheidungsorgan . . .	34		
Biotransformation von Arzneistoffen .	36		
Arzneistoffmetabolismus durch Cyto- chrom-P450-Enzyme	38		
Enterohepatischer Kreislauf	40		
Die Niere als Ausscheidungsorgan . . .	42		
Präsystemische Elimination	44		
Pharmakokinetik	46		
Wirkstoffkonzentration im Körper . . .	46		
Zeitverlauf der Wirkstoff- konzentration	48		
Zeitverlauf bei regelmäßiger Anwendung	50		
Kumulation	52		
Quantifizierung der Arzneistoff- wirkung	54		
Dosis-Wirkungs-Beziehung	54		
Konzentrations-Effekt-Beziehung . . .	56		
Konzentrations-Bindungs-Kurven . . .	58		
		Spezielle Pharmakologie	85
		Sympathikus	86
		Sympathisches Nervensystem	86
		Aufbau des Sympathikus	88
		Adrenozeptor-Subtypen und Kate- cholamin-Wirkungen	90
		Sympathomimetika	94
		Indirekte Sympathomimetika	96
		α -Adrenozeptor-Agonisten, α -Adreno- zeptor-Antagonisten	98
		β -Adrenozeptor-Antagonisten	100
		Parasympathikus	102
		Parasympathisches Nervensystem . . .	102
		Cholinerge Synapse	104
		Parasympathomimetika	106
		Parasympatholytika	108
		Andere Überträger-Substanzen und Mediatoren	112
		Dopamin	112
		Histamin	114
		Serotonin	116
		Substanz P und Aminosäuren	118
		Vasodilantien	120
		Vasodilantien – Übersicht	120
		Organische Nitrate	122

Calcium-Antagonisten	124	Nicht-depolarisierende Muskel- relaxantien	178
Hemmstoffe des Renin-Angiotensin- Aldosteron-Systems	126	Antinozeptive Pharmaka	180
ACE-Hemmstoffe	126	Schmerzentsstehung und -leitung	180
Glattmuskulär wirksame Pharmaka	128	Eicosanoide	182
Pharmaka zur Beeinflussung glatt- muskulärer Organe	128	Analgetika	184
Herzwirksame Pharmaka	130	Lokalanästhetika	188
Überblick	130	Opioide = Opiate	194
Herzglykoside	132	ZNS-wirksame Pharmaka	200
Behandlung von Herzarrhythmien ...	134	Narkose und Narkotika	200
Antiarrhythmika vom Na-Kanal- blockierenden Typ	136	Inhalationsnarkotika	202
Antianämika	138	Injektionsnarkotika	204
Behandlung von Anämien	138	Benzodiazepine	206
Eisenmangel-Anämie	140	Pharmakokinetik von Benzodia- zepinen	208
Antithrombotika	142	Pharmakotherapie depressiver Verstimmungen	210
Prophylaxe und Therapie von Thrombosen	142	Pharmakotherapie manischer Zustände	214
Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K	144	Pharmakotherapie bei Schizophrenie .	216
Heparin und Hirudin	146	Endokrin-wirksame Pharmaka	220
Fibrinolytika	148	Hypothalamische und hypophysäre Hormone	220
Hemmstoffe der Thrombozyten- aggregation	150	Therapie mit Schilddrüsenhormonen .	222
Plasmaersatzmittel	152	Hyperthyreose und Thyreostatika	224
Plasmaersatzmittel	152	Therapie mit Glucocorticoiden	226
Pharmaka gegen Hyperlipidämien ..	154	Androgene, Anabolika, Anti- androgene	230
„Lipidsenker“	154	Eireifung und Eisprung	232
Diuretika	158	Orale Kontrazeptiva	234
Übersicht	158	Antiestrogene und antigestagene Wirkprinzipien	236
NaCl- und H ₂ O-Rückresorption in der Niere	160	Aromatase-Hemmstoffe	238
Diuretika vom Sulfonamid-Typ	162	Diabetes mellitus	240
Kalium-sparende Diuretika und Adiuretin	164	Behandlung des Insulin-bedürftigen Diabetes mellitus	242
Störungen des Wasser- und elektrolythaushalts	166	Typ-2-Diabetes mellitus	244
Gastrointestinaltrakt	168	Orale Antidiabetika	246
Therapie der Hyperacidität	168	Erhaltung der Calcium-Homöostase ..	248
Laxantien	170	Antibakterielle Pharmaka	250
Antidiarrhoika	172	Pharmaka gegen bakterielle Infektionen	250
Substanzen zur Beeinflussung des Motorischen Systems	174	Hemmstoffe der Zellwandsynthese ..	252
Motorisches System	174	Porenbildner und Hemmstoffe der THF-Synthese	256
Depolarisierende Muskelrelaxantien ..	176	Hemmstoffe der DNA-Funktion	258
		Hemmstoffe der Proteinsynthese	260
		Wirkstoffe gegen Mykobakterien- Infektionen	264

Antimykotika	266
Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen	266
Virustatika	268
Antivirale Arzneistoffe	268
Mittel gegen HIV	272
Antiparasitäre Pharmaka	274
Wirkstoffe gegen Endo- und Ektoparasiten	274
Tropenkrankheiten	276
Wirkstoffe gegen Malaria	276
Weitere Tropenkrankheiten	278
Antineoplastische Pharmaka	280
Wirkstoffe gegen bösartige Tumoren .	280
Interferenz mit Signalwegen der Zell- proliferation	284
Spezielle antineoplastische Wirkprin- zipien und Zytostatika-Resistenz	286
Immunmodulatoren	288
Hemmung von Immunreaktionen	288
Calcineurinhemmstoffe, Sirolimus ...	290
Hemmstoffe der Leukozytenemi- gration	292
Antidota	294
Gegenmittel bei Vergiftungen	294
„Genussgifte“	298
Rauschgifte	298
Tabak und Nicotin	300
Folgen des Tabakrauchens	302
Alkoholismus	304

Therapie spezieller Erkrankungen	307

Herz-Kreislauf-Erkrankungen	308
Hypertonie	308
Angina pectoris	310
Antianginosa	312

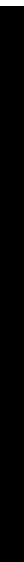
Akutes Koronarsyndrom –	
Herzinfarkt	314
Chronische Herzmuskelsuffizienz ...	316
Septischer Schock	318
ZNS-bezogene Erkrankungen	320
Antiparkinson-Mittel	320
Antiepileptika	322
Migräne und ihre Behandlung	326
Erbrechen und Antiemetika	328
Schlafstörungen, Hypnotika	330
Augenerkrankungen	332
Lokale Arzneimitteltherapie des Glaukom	332
Knochenerkrankungen	334
Osteoporose	334
Stoffwechselerkrankungen	336
Gicht und ihre Behandlung	336
Übergewicht – Ursachen, Folgen, Therapieansätze	338
Immunologische Erkrankungen	340
Atopie und antiallergische Therapie ..	340
Asthma bronchiale	342
Rheumatoide Arthritis und ihre Behandlung	344
Chronische entzündliche Darm- erkrankungen	346

Weiterführende Literatur	349

Glossar	351

Arzneimittelverzeichnis	358

Sachverzeichnis	377





Allgemeine Pharmakologie

Geschichte der Pharmakologie

Seit Menschengedenken wird versucht, bei Erkrankungen von Mensch und Tier mit Arzneimitteln zu helfen. Das Wissen um die Heilkraft bestimmter Pflanzen oder Mineralien wurde schon im Altertum in Kräuterbüchern niedergelegt. Der Glaube an die Heilkraft der Pflanzen und bestimmter Stoffe beruhte ausschließlich auf überliefertem Wissen, welches als Erfahrungsgut keiner kritischen Überprüfung unterzogen wurde.

Die Idee



Claudius Galen (129–200) versuchte als erster, den theoretischen Hintergrund der Arzneimitteltherapie zu bedenken. Neben der Erfahrung sollte gleichwertig die Theorie, die das Erfahrene und Beobachtete interpretiert, eine sinnvolle Anwendung von Arzneimitteln ermöglichen.

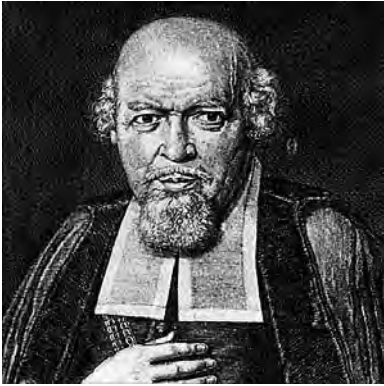
„Die Empiriker sagen, alles werde durch die Erfahrung gefunden. Wir aber meinen, es werde teils durch die Erfahrung, teils durch die Theorie gefunden. Es ist nämlich weder die Erfahrung noch die Theorie alleine geeignet, alles herauszufinden.“

Der Anstoß



Theophrastus von Hohenheim, genannt **Paracelsus** (1493–1541), begann das von der Antike überkommene Lehrgebäude in Frage zu stellen und forderte die Kenntnis des Wirkstoffs in einem verordneten Mittel (er wehrte sich damit gegen die unsinnigen Stoffgemische der mittelalterlichen Medizin). Er selbst verordnete chemisch definierte Stoffe so erfolgreich, dass er aus Missgunst der Giftmischerei bezichtigt wurde. Gegen diese Anklage verteidigte er sich mit dem für die Pharmakologie zum Axiom gewordenen Satz: *„Wenn ihr jedes Gift richtig erklären wollet, was ist dann kein Gift? Alle Dinge sind ein Gift und nichts ist ohne Gift, nur die Dosis bewirkt, daß ein Ding kein Gift ist.“*

Von den Anfängen



Johann Jakob Wepfer (1620–1695) nutzte als Erster gezielt das Tierexperiment für die Überprüfung des Wahrheitsgehaltes einer Aussage über eine pharmakologische oder toxikologische Wirkung.

„Ich überlegte mir vielerlei. Endlich beschloß ich, die Sache durch Experimente aufzuklären.“

Die Institutionalisierung



Rudolf Buchheim (1820–1879) begründete das erste Universitätsinstitut für Pharmakologie im Jahre 1847 in Dorpat (Tartu) und leitete damit auch die Verselbstständigung der Pharmakologie als Wissenschaft ein.

Er strebte neben einer Beschreibung von Wirkungen deren Erklärung über die chemischen Eigenschaften der Substanzen an.

„Die Arzneimittellehre ist eine theoretische, d. h. erklärende Wissenschaft, und hat die Aufgabe, uns die Arzneimittel bezüglich der Erkenntnisse darzubieten, durch welche die Richtigkeit unseres Urteils über ihre Brauchbarkeit am Krankenbett gefördert werden kann.“

Konsolidierung – Allgemeine Anerkennung



Oswald Schmiedeberg (1838–1921) verhalf zusammen mit seinen Schülern (12 von ihnen wurden auf pharmakologische Lehrstühle berufen) der Pharmakologie in Deutschland zu hohem Ansehen. Er begründete zusammen mit dem Internisten Bernhard Naunyn (1839–1925) die erste regelmäßig und bis zum heutigen Tage erscheinende Zeitschrift für Pharmakologie.

Status quo

Nach 1920 entstanden neben den schon bestehenden universitären Instituten pharmakologische Forschungsstätten in der pharmazeutischen Industrie. Nach 1960 wurden an vielen Universitäten und in der Industrie zusätzlich Abteilungen für Klinische Pharmakologie eingerichtet.

Droge und Wirkstoff

Die bis zum Ende des 19. Jahrhunderts zur Behandlung von Krankheiten eingesetzten Arzneien waren Produkte der belebten und unbelebten Natur, meist getrocknete, aber auch frische Pflanzen oder Pflanzenteile. In diesen können Stoffe enthalten sein, die eine heilende (therapeutische) Wirkung entfalten, aber auch Stoffe, die eine Giftwirkung (toxische Wirkung) haben.

Um über medizinisch anwendbare Produkte aus dem Pflanzenreich ganzjährig und nicht nur zum Zeitpunkt ihrer Ernte verfügen zu können, wurden bereits im frühen Altertum Pflanzen durch Trocknen oder durch Einlegen in Pflanzenöle oder Alkohol haltbar gemacht. Bei der Trocknung einer Pflanze oder eines pflanzlichen oder tierischen Produktes entsteht eine **Droge**. Umgangssprachlich wird die Bezeichnung „Droge“ meist für Rauschgifte und Wirkstoffe mit hohem Abhängigkeits- und Missbrauchspotential benutzt, wissenschaftlich angewandt beinhaltet der Begriff Droge jedoch keine Information über die Qualität der Wirkung. Drogen sind die getrockneten Blätter der Pfefferminze oder getrocknete Lindenblüten genauso wie die getrockneten Blüten und Blätter der weiblichen Hanfpflanze (Marihuana) oder deren Harz (Haschisch) sowie der getrocknete Milchsaft der Mohnpflanze, der zuvor durch Anritzen von Samenkapseln gewonnen wurde (**Rohopium**).

Beim Einlegen von Pflanzen oder Pflanzenteilen in Alkohol (Ethanol) entstehen **Tinkturen**. Dabei werden pharmakologisch wirksame Bestandteile aus der Pflanze durch den Alkohol extrahiert. Tinkturen enthalten nicht das gesamte Spektrum der in der Pflanze oder Droge vorhandenen Stoffe, sondern diejenigen, die sich in Alkohol lösen. Im Falle der Opiumtinktur sind diese Inhaltsstoffe die **Alkaloide** (basische Pflanzeninhaltsstoffe): Morphin, Codein, Noscapin = Narkotin, Papaverin, Narcein und andere mehr.

Die Wahl eines Naturproduktes oder eines Extraktes zur Behandlung einer Erkrankung bedeutet also meist die Gabe einer ganzen Reihe möglicherweise sehr unterschiedlich wirksamer Stoffe. Dabei kann die Dosis eines Einzelstoffes in der angewandten

Menge des Naturproduktes je nach dessen Herkunft (Pflanzenstandort), Gewinnung (Erntezeitpunkt) und Lagerung (Lagerdauer und -bedingungen) großen Schwankungen unterliegen. Aus den genannten Gründen kann auch das Verhältnis der Einzelsubstanzen zueinander stark variieren.

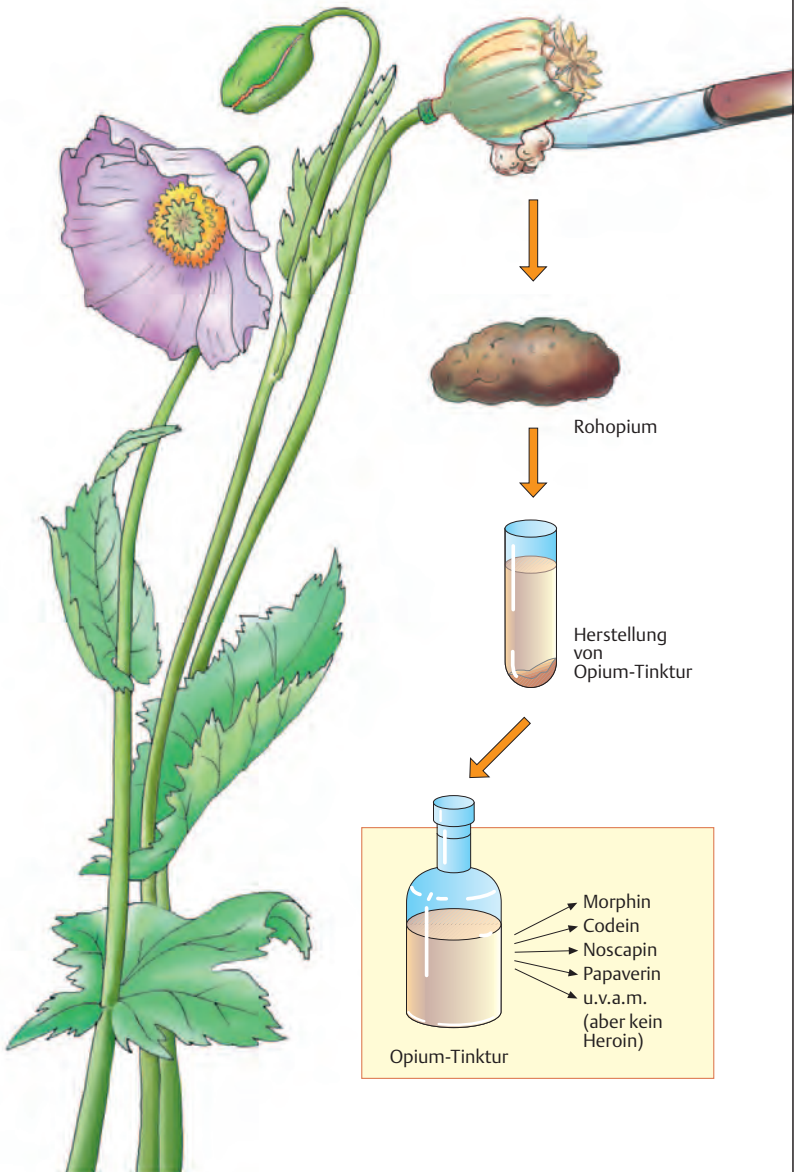
Beginnend mit der Reindarstellung von Morphin durch F. W. Sertürner (1783–1841) wurden in den pharmazeutischen Laboratorien die Wirkstoffe aus den Naturprodukten in chemisch reiner Form isoliert.

Ziele der Reindarstellung der Inhaltsstoffe sind:

1. Identifikation des oder der wirksamen Inhaltsstoffe
2. Analyse der biologischen Wirkung (*Pharmakodynamik*) der einzelnen Inhaltsstoffe; Analyse ihres „Schicksals“ im Körper (*Pharmakokinetik*)
3. Gewährleistung einer exakten und gleichbleibenden Dosis durch die Verwendung des isolierten Inhaltsstoffes für die Therapie
4. Möglichkeit der chemischen Synthese; diese bietet die Unabhängigkeit von einem beschränkten natürlichen Vorkommen, und sie schafft die Voraussetzung für die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Wirkung und chemischer Struktur. Am Ende derartiger Bemühungen kann die Synthese von Abwandlungsprodukten des ursprünglichen Inhaltsstoffes stehen, die sich durch günstigere pharmakologische Eigenschaften auszeichnen.

Durch Umwandlung der chemischen Struktur der Natursubstanzen sind häufig stärker wirksame Pharmaka entstanden. Als Beispiel mag hier Fentanyl genannt werden, das wie Morphin wirkt, aber eine 10- bis 20fach geringere Dosierung erfordert als Morphin. Derivate des Fentanyls, z.B. Carfentanyl, sind sogar 5000fach wirksamer als Morphin (findet Verwendung in der Veterinärmedizin zur Betäubung von Großtieren).

A. Vom Schlafmohn zum Morphin



Heimische Pflanzen als Quelle wirksamer Medikamente

Schon seit der grauen Vorzeit hat der Mensch versucht, Erkrankungen und Verletzungen durch die Anwendung von Pflanzenteilen oder pflanzlichen Zubereitungen zu lindern. Aus den antiken Kulturkreisen sind entsprechende Vorschriften überliefert. Im Mittelalter wurden in „Kräuterbüchlein“ zahlreiche Pflanzen als Heilmittel empfohlen. In der modernen Medizin, in der für jedes Arzneimittel ein objektiver Wirkungsnachweis gefordert wird, sind von den Hunderten von Pflanzenarten, denen eine Heilwirkung zugesprochen worden ist, nur sehr wenige als erwiesenermaßen wirksame Medikamente übrig geblieben. Wir möchten hier wenigstens vier Pflanzen aus der heimischen Flora vorstellen, die schon in der vorwissenschaftlichen Zeit angewandt wurden und deren Inhaltsstoffe heute als wichtige Wirkstoffe im Gebrauch sind.

- A Einer Reihe hiesiger Pflanzen, die seit dem Mittelalter gegen die „Wassersucht“ benutzt wurden, gehören der Fingerhut (*Digitalis*-Arten), das Maiglöckchen (*Convallaria majalis*), die Christrose (*Helleborus niger*) und der Pfaffenhut (*Eunonymus europaeus*) an. Am Ende des 18. Jahrhunderts führte der schottische Arzt Whithering **Digitalis-Blätter** als Tee in die Behandlung der „kardialen Wassersucht“ (Stauungsödeme) unter klinischen Bedingungen ein und beschrieb den Erfolg. Die Wirkstoffe in diesen Pflanzen sind jeweils Steroide, die mit einem oder mehreren Zuckermolekülen an C3 verknüpft sind (s. S. 132). **Digoxin**, das sich von allen verfügbaren Herzglykosiden medizinisch am besten bewährt hat, wird immer noch aus der Pflanze *Digitalis purpurea* bzw. *lanata* gewonnen, weil die Synthese zu schwierig und aufwändig ist.
- B Die in Mitteleuropa wachsende **Tollkirsche** (*Atropa** *belladonna*, eine *Solanacee*) enthält in allen Pflanzenteilen die

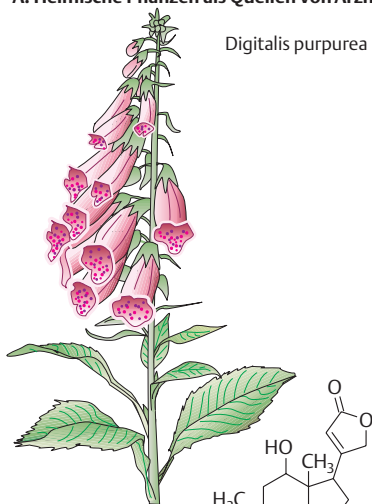
Alkaloide **Atropin** und in geringerer Menge **Scopolamin**. Die Wirkung der Droge war in der Antike bereits bekannt, u. a. wurden Extrakte auch als Kosmetikum benutzt (Augentropfen, um die Attraktivität schöner Frauen durch eine Pupillenerweiterung zu erhöhen). Im 19. Jahrhundert wurden die Alkaloide isoliert, ihre chemische Struktur aufgeklärt und ihr spezifischer Wirkungsmechanismus erkannt. Atropin ist heute die Leitsubstanz der kompetitiven Antagonisten am Acetylcholin-Rezeptor vom Muscarin-Typ (s. S. 108).

- C Die **Korb-** oder **Silberweide** (*Salix alba*) enthält in ihrer Baumrinde Salicylsäure-Derivate. Zubereitungen aus der Weidenrinde wurden schon im Altertum angewendet. Im 19. Jahrhundert konnte die **Salicylsäure** als das wirksame Prinzip dieses Volksheilmittels isoliert werden. Diese einfache Säure wird heute noch als Externum (keratolytische Wirkung) benutzt, aber kaum noch oral eingenommen gegen Schmerzen, Fieber und entzündliche Reaktionen. Die Acetylierung der Salicylsäure (um 1900 eingeführt) zur **Acetylsalicylsäure** (Aspirin®) hat die orale Verträglichkeit verbessert.
- D Die **Herbstzeitlose** (*Colchicum autumnale*) gehört zu den Liliengewächsen und blüht im Spätsommer/Herbst auf Wiesen, das Laub und die Samenkapseln erscheinen im nächsten Frühjahr. Alle Pflanzenteile enthalten ein Alkaloid, das **Colchicin**. Diese Substanz hemmt die Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubuli, die für intrazelluläre Bewegungsvorgänge verantwortlich sind. So verlieren Makrophagen und Neutrophile unter dem Einfluss von Colchicin ihre Fähigkeit zum intrazellulären Transport von Zellorganellen. Auf dieser Wirkung beruht der günstige Effekt bei einem akuten Gichtanfall (s. S. 336). Colchicin verhindert ferner die Mitosen, sie werden in der Metaphase arretiert (Spindelgift).

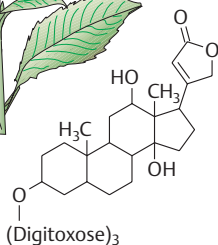
* Der Name spiegelt die Giftigkeit der Pflanze wider: *Atropos* war die Parze, die den Lebensfaden abschneidet.

A. Heimische Pflanzen als Quellen von Arzneistoffen

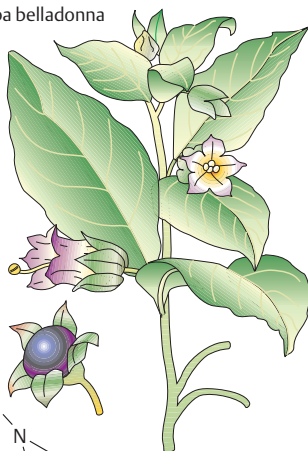
Digitalis purpurea



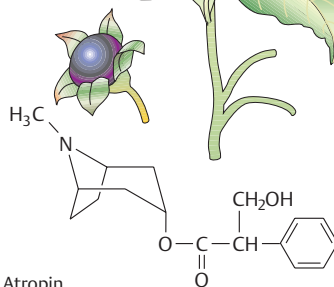
Digoxin



Atropa belladonna



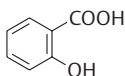
Atropin



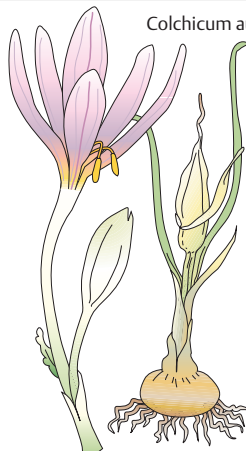
Salix alba



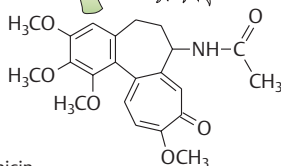
Salicylsäure



Colchicum autumnale



Colchicin



Arzneimittelentwicklung

Am Anfang der Entwicklung steht die **Synthese** neuer chemischer Verbindungen. Substanzen mit komplizierter Struktur lassen sich aus Pflanzen (z. B. Herzglykoside), aus tierischem Gewebe (z. B. Heparin), aus Kulturen von Mikroorganismen (z. B. Penicillin G) oder menschlichen Zellen (z. B. Urokinase) oder mittels gentechnischer Verfahren gewinnen (z. B. Humaninsulin). Je mehr über den Zusammenhang zwischen Struktur und Wirkung bekannt ist, desto gezielter kann nach neuen Wirkstoffen gesucht werden.

Über die Wirkungen der neuen Substanzen gibt die **präklinische Prüfung** Auskunft. Zur ersten Orientierung können *biochemisch-pharmakologische Untersuchungen* (z. B. Rezeptor-Bindungs-Experimente, S. 59) dienen oder Versuche an Zellkulturen, isolierten Zellen und Organen. Da derartige Modelle aber niemals das komplexe biologische Geschehen in einem Lebewesen zu imitieren vermögen, müssen potentielle Arzneistoffe an Tiere verabreicht werden. Erst Tierversuche zeigen, ob die gewünschte Wirkung tatsächlich eintritt und ob Giftwirkungen ausbleiben.

Toxikologische Untersuchungen dienen zur Prüfung auf die Giftigkeit bei akuter und chronischer Anwendung (akute und chronische Toxizität), auf eine Erbgut-Schädigung (Mutagenität), auf eine Krebserzeugung (Kanzerogenität) oder eine Missbildungsauslösung (Teratogenität). An Tieren muss erkundet werden, wie sich die Verbindungen im Organismus hinsichtlich Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung verhalten (*Pharmakokinetik*).

Schon in den präklinischen Untersuchungen erweist sich nur ein sehr kleiner Teil der Verbindungen als möglicherweise geeignet für die Anwendung am Menschen. Mit den Verfahren der *Pharmazeutischen Technologie* werden Darreichungsformen der Substanzen hergestellt.

Die **klinische Prüfung** beginnt in der **Phase 1** bei gesunden Versuchspersonen mit der Überprüfung, ob die im Tierversuch beobachteten Wirkungen auch am Menschen auftreten. Der Zusammenhang zwischen Dosis und Wirkung ist festzustellen. In der **Phase 2** wird an ausgewählten Patienten zum ersten Mal das potentielle Arznei-

mittel gegen die Krankheit eingesetzt, für deren Therapie es gedacht ist. Zeigt sich eine gute Wirkung und ein vertretbares Ausmaß an Nebenwirkungen, folgt in der **Phase 3** an einem größeren Patientengut der Vergleich des therapeutischen Erfolgs des neuen Wirkstoffs mit dem der bisherigen Standardtherapie. Während der klinischen Prüfung erweisen sich weitere der Substanzen als unbrauchbar.

So bleibt von ca. 10 000 neusynthetisierten Substanzen schließlich 1 Wirkstoff als Arznei übrig.

Die Entscheidung über die **Zulassung als Arzneimittel** trifft auf einen entsprechenden Antrag des Herstellers hin eine staatliche Behörde, in der Bundesrepublik Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM mit Sitz in Bonn) oder die Kommission der Europäischen Union nach vorheriger Prüfung der Unterlagen durch die EMEA (EMA = European Medicines Agency mit Sitz in London). Der Antragsteller hat anhand seiner Untersuchungsergebnisse zu belegen, dass die Kriterien Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfüllt sind und dass die Darreichungsformen den Qualitätsnormen entsprechen.

Nach der Zulassung darf der neue Wirkstoff als Arzneimittel mit einem Handelsnamen (Handelsnamen s. S. 10, 356) auf den Markt gebracht werden und steht damit den Ärzten zur Verordnung und den Apotheken zur Abgabe an den Patienten zur Verfügung. Während der allgemeinen Anwendung wird weiter beobachtet, ob sich das Arzneimittel bewährt (**Phase 4** der klinischen Prüfung). Aktivitäten zur Erkennung und Abwehr von Arzneimittelrisiken in der klinischen Prüfung und nach der Markteinführung werden unter dem Begriff **Pharmakovigilanz** zusammengefasst. Die Meldung von Verdachtsfällen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gehört dazu (Formblatt erhältlich unter www.akdae.de). Erst die Abwägung von **Nutzen und Risiko** auf der Basis langjähriger Erfahrung erlaubt letztlich die Bestimmung des therapeutischen Wertes des neuen Arzneimittels. Bietet das neue Mittel gegenüber schon vorhandenen kaum Vorteile, muss auch das **Kosten-Nutzen-Verhältnis** beachtet werden.

A. Von der Wirkstoff-Findung bis zur Zulassung des Arzneimittels

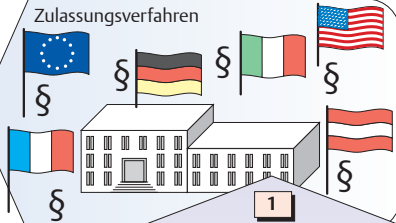


Allgemeine Anwendung
Langzeit-Nutzen-Risiko-Abwägung

Klinische
Prüfung
Phase 4



Zulassungsverfahren



1
Substanz

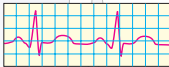
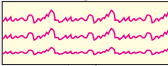
Klinische Prüfung
Phase 2

Phase 1

Phase 3

Gesunde Versuchspersonen:
Wirkung auf Körperfunktionen,
Dosisfindung, Pharmakokinetik

EEG



EKG

Blutdruck

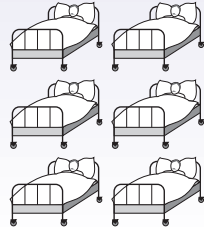


Blutprobe

Ausgewählte Patienten:
Wirkung auf Krankheit,
Verträglichkeit, Dosis,
Pharmakokinetik



Patientengruppen:
Vergleich mit
Standardtherapie
oder Placebo



10

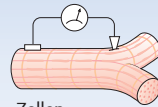
Substanzen



Tiere



isolierte Organe



Zellen



Präklinische
Prüfung

Wirkung auf Körperfunktionen, Wirkungsmechanismus, Giftigkeit

(bio)chemische
Synthese



Naturstoff-
Isolierung



10000

Substanzen



Gewebe-
Homogenate

Analog-Substanzen und Namensvielfalt

Vorstehend ist der Weg skizziert, der zur Zulassung eines neuen Arzneimittels führt. Der Wirkstoff erhält einen internationalen **Freinamen** und einen von der innovativen Pharma-Firma gewählten **Handelsnamen**. Für einen gewissen Zeitraum ist die Vermarktung der neuen Substanz durch einen Patentschutz nur dem Patentinhaber möglich. Sobald der Patentschutz erloschen ist, kann der betreffende Wirkstoff unter dem Freinamen (als Generikum) oder weiteren Handelsnamen auf den Markt gebracht werden (**Nachfolge-Präparate**). Wenn für Biopharmazeutika (wie z. B. Epoetin oder Somatotropin) Nachfolge-Medikamente auf den Markt kommen, werden sie **Biosimilars** genannt. An diese Produkte werden besonders hohe Anforderungen bezüglich Bioäquivalenz und Nebenwirkungen gestellt. Da ein Patentschutz im Allgemeinen schon in der Entwicklungsphase beantragt wird, stehen für den geschützten Verkauf häufig nur noch wenige Jahre zur Verfügung.

Der Wert eines **neuen Arzneimittels** hängt davon ab, ob es sich um ein neues Wirkprinzip handelt oder ob lediglich ein Analog-Präparat das Licht der Welt erblickt hat, in dem die chemische Struktur leicht verändert wurde. Es ist natürlich sehr viel schwieriger, eine Substanz zu entwickeln, die einen neuartigen Wirkungsmechanismus besitzt und dadurch die therapeutischen Möglichkeiten erweitert. Beispiele für derartige prinzipielle Neuerungen aus den letzten Jahren sind die Kinase-Inhibitoren (z. B. Imatinib, S. 284), HIV-Adsorptions- und Integrase-Inhibitoren (S. 272), Inkretin-Mimetika (S. 246).

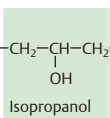
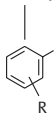
Sehr viel häufiger sind „neue Arzneimittel“ aber analoge Verbindungen, die den chemischen Aufbau eines erfolgreichen Pharmakon imitieren. Sie enthalten in ihrem Molekül die notwendigen Wirkgruppen, unterscheiden sich aber von der Modellschubstanz durch biologisch gleichgültige Veränderungen der Struktur. Die **Analogsubstanzen** (im englischen „me too“-Präparate genannt) bringen also prinzipiell nichts Neues bezüglich des Wirkmechanismus. Ein Musterbeispiel für eine Überfülle von Analog-

substanzen sind die β -Blocker: etwa 20 individuelle Substanzen mit denselben Wirkgruppen differieren nur in den Substituenten am Phenoxy-Rest. Das bedingt geringe Unterschiede im pharmakokinetischen Verhalten und dem Verhältnis der Affinitäten zu den β -Rezeptor-Typen (Formelbeispiele in A). Für die Therapie würde ein Bruchteil der Substanzen ausreichen. Das Phänomen der „Analog-Substanzen“ findet sich in einer Reihe von Arzneimittelgruppen (z. B. Benzodiazepine, Antiphlogistika, Cephalosporine). Auf die meisten Analog-Substanzen könnte verzichtet werden.

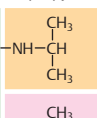
Nach Ablauf des Patentschutzes werden von konkurrierenden Pharmafirmen erfolgreiche (einträgliche) Medikamente sogleich als **Nachfolge-(Zweitanmelder-)Präparate** in den Handel gebracht. Da keine Forschungskosten mit diesem Verfahren verbunden sind, können die Nachfolge-Präparate billiger angeboten werden, entweder als **Generika** (Freiname + Name der Pharmafirma) oder mit neuen Phantasie-Namen. So gibt es für gängige Wirkstoffe häufig 10–20 Handelsnamen. Ein extremes Beispiel ist in B für das Schmerzmittel Ibuprofen zusammengestellt.

Das Übermaß an Analog-Präparaten und die unnötige Namensvielfalt für ein und denselben Wirkstoff macht den deutschen Arzneimittel-Markt undurchschaubar. Eine kritische Zusammenstellung der **wirklich notwendigen Wirkstoffe** für eine optimale Arzneimittel-Therapie ist zu fordern und wäre für die praktische Medizin von großem Wert.

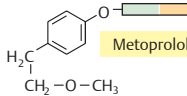
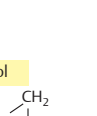
Durch eine weitere Methode der Verkaufsstrategie erschwert die Pharma-Industrie den Durchblick des verordnenden Arztes, nämlich durch die Kombination eines notwendigen Wirkstoffes mit einer gleichgültigen oder unterdosierten zweiten Substanz. So werden Analgetika mit etwas Cofein (Menge entspricht einer Tasse Kaffee) oder etwas Vit. C (Menge entspricht dem Gehalt einer Tomate) verziert, ein neuer Handelsname erfunden und der Preis erhöht.

A. β -Blocker gleicher Grundstruktursubstituierter
Phenoxy-Rest

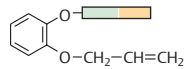
Isopropylamin



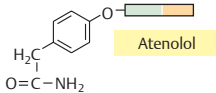
Isobutylamin



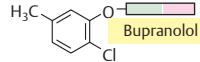
Metoprolol



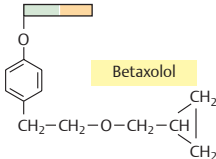
Oxprenolol



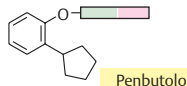
Atenolol



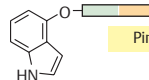
Bupranolol



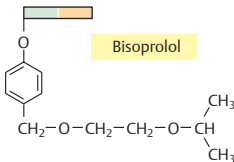
Betaxolol



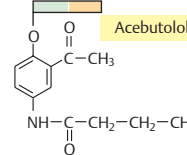
Penbutolol



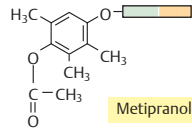
Pindolol



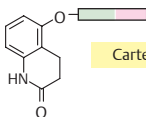
Bisoprolol



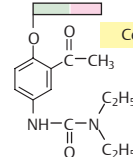
Acebutolol



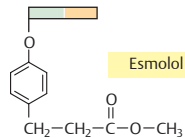
Metipranolol



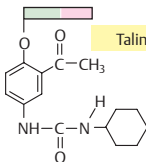
Carteolol



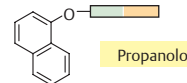
Celiprolol



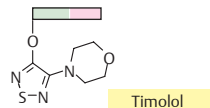
Esmolol



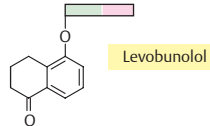
Talinolol



Propranolol



Timolol



Levobunolol

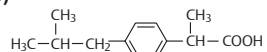
Die Moleküle von Nebivolol und Carvedilol sind komplizierter

B. Nachfolgepräparate für einen Wirkstoff (Rote Liste 2008)

Ibuprofen = 2-(4-isobutylphenyl)-propionsäure

1. Ibuprofen als Generikum von 7 Firmen

2. Ibuprofen unter verschiedenen Handelsnamen eingeführt als Brufen® (nicht mehr im Handel)



ADVEL®, Aktren®, Analgin®, Anco®, Dismenol®, Dolgit®, Dolobene®, Ibu, Dolodoc®, DOLO-PUREN®, Dolormin®, dolo sanol®, Esprenit®, EUDORLIN®, Gyno-Neuralgin®, Ibu 1 A Pharma®, ibu-Attritin®, Ibubeta®, ibudolor®, Ibuflam®, IbuHEXAL®, Ibu KD®, Ibuprofen AbZ®, Ibuprofen AL®, Ibuprofen axcount®, Ibuprofen-CT®, Ibuprofen Klinge®, Ibuprofen-mp®, Ibuprofen PB®, Ibuprofen Sandoz®, Ibuprofen STADA®, IBU-ratiopharm®, ib-u-ron®, ibutAD®, Ibutop®, Imbun®, Kontragripp®, MENSOTON®, Migränin®, Neuralgin®, Nurofen®, Optalidon®, Opturem®, Pedeä®, Schmerz-Dolgit®, Tabalon®, Tispol IBU-DD®, Trauma-Dolgit®, Tussamag®, Urem®

Orale Darreichungsformen

Bei **Dragées** handelt es sich um eine Form der **Überzugtablette**. Der Dragée-Kern oder die Tablette werden mit Überzügen z. B. aus Wachs versehen, um leicht verderbliche Arzneistoffe vor Zersetzung zu schützen, einen schlechten Geschmack oder Geruch zu verdecken, um das Herunterschlucken zu erleichtern oder um eine farbliche Kennzeichnung anzubringen. **Kapseln** bestehen aus einer meist länglichen Hülse – üblicherweise aus Gelatine –, die den Wirkstoff in Form eines Pulvers, eines Granulates oder seltener auch in Form einer Lösung enthält.

Bei der **Matrixtablette** ist der Wirkstoff in ein Gerüst eingebettet, aus dem er bei Benetzung der Tablette durch Diffusion in die Umgebung freigesetzt wird. Im Gegensatz zur Lösung, aus welcher der Wirkstoff unmittelbar resorbiert werden kann (A, Bahn 3), muss bei der Anwendung fester Darreichungsformen zunächst die Tablette zerfallen oder die Kapsel sich öffnen (**Desintegration**), bevor die Auflösung des Arzneistoffs (**Dissolution**) und damit ein Übertritt über die Magen-Darm-Schleimhaut und eine Aufnahme in die Blutbahn (**Resorption**) stattfinden können. Da die Desintegration der Tablette und die Dissolution des Wirkstoffs bei Tablette und Kapsel Zeit in Anspruch nehmen, wird nach deren Zufuhr die Resorption im Wesentlichen aus dem Darm erfolgen (A Bahn 2). Bei Applikation einer Lösung beginnt die Aufnahme in das Blut bereits im Magen (A Bahn 3).

Zum Schutz säureempfindlicher Wirkstoffe kann durch einen Überzug (z. B. mit Wachs oder einem Polymer aus Zelluloseacetat) die Desintegration im Magen verhindert werden. Die dann im Duodenum erfolgende Desintegration und Dissolution läuft unverändert schnell ab (A, Bahn 1), d. h. die Wirkstofffreisetzung an sich ist nicht verlangsamt.

Die **Wirkstofffreisetzung** und damit der Ort und die Geschwindigkeit der Resorption können durch die Wahl geeigneter Herstellungsverfahren bei Matrixtabletten, bei Dragée bzw. Überzugtablette und bei der Kapsel gesteuert werden.

Im Falle der Matrixtablette geschieht dies durch Einarbeiten des Wirkstoffs in ein Gerüst, aus dem er bei Kontakt mit dem Magen-Darm-Saft langsam ausgelaugt wird. Beim Transport der Matrixtablette wird der Wirkstoff entlang der passierten Darmabschnitte freigesetzt und von dort resorbiert (A, Bahn 4). Hierbei ändert sich die äußere Form der Tablette nicht.

Im Falle der Überzugtablette bzw. des Dragées kann die Dicke des Überzugs so gewählt werden, dass er sich entweder in den oberen Darmabschnitten (A, Bahn 1) oder aber erst in den unteren Abschnitten des Darmes löst und den Wirkstoff zur Resorption freigibt (A, Bahn 5). So kann z. B. durch Wahl einer Auflösungszeit, die der Dünndarmpassage entspricht, eine Freisetzung im Dickdarm erreicht werden.

Eine zeitliche Streckung (**Retardierung**) der Wirkstofffreigabe kann auch erreicht werden, wenn der Wirkstoff in einer Kapsel als Wirkstoffgranulat vorliegt, dessen Partikel mit unterschiedlich dicken Filmen, z. B. aus Wachs überzogen wurden. Diese lösen sich abhängig von der Schichtdicke auf und geben damit den Wirkstoff unterschiedlich rasch zu Lösung und Resorption frei. Das für die Kapsel dargestellte Prinzip lässt sich auch bei Tabletten verwirklichen, wenn Partikel (Pellets) mit unterschiedlich dicken Überzügen zur Herstellung der Tablette verwendet werden. *Retard-Tabletten* weisen gegenüber *Retard-Kapseln* den Vorteil auf, dass sie beliebig teilbar sind, d. h. auch kleinere Einzeldosen als die durch die Tablette vorgegebene sind möglich.

Die Retardierung der Wirkstofffreisetzung wird vorgenommen, wenn ein rasches Anfluten des Wirkstoffs im Blut unerwünscht ist oder wenn bei Wirkstoffen mit sehr kurzer Verweilzeit im Körper die Wirkung durch eine beständige Nachlieferung aus dem Darm verlängert werden soll.

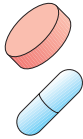
A. Orale Darreichung: Wirkstofffreisetzung, Resorption

Anwendung in

Magensaft-
resistent
überzogener
Tablette



Tablette
Kapsel



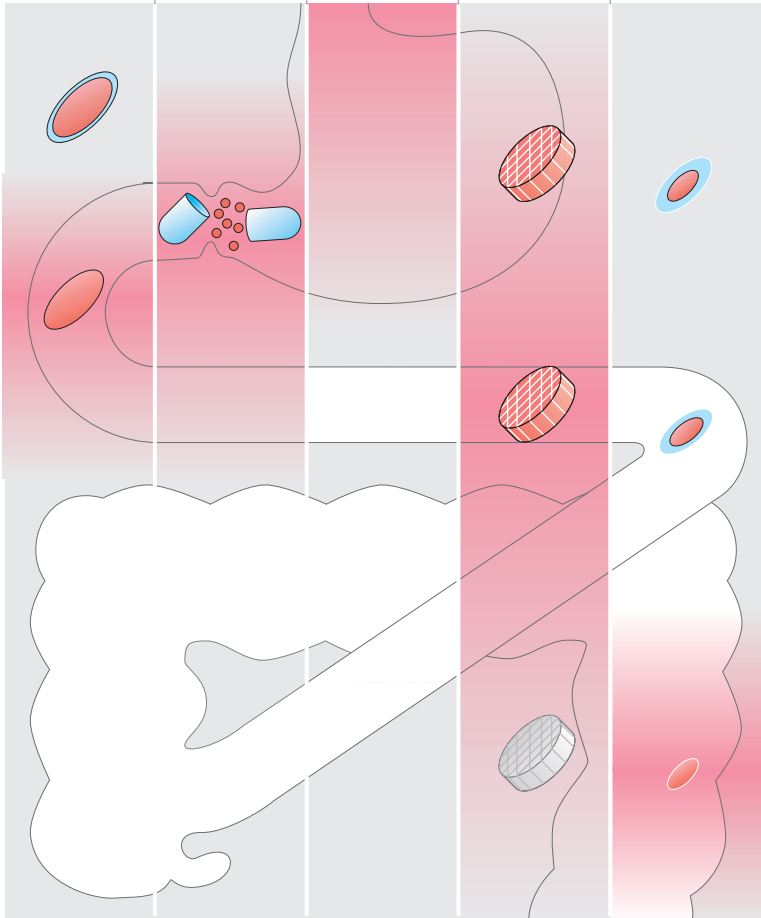
Tropfen
Saft
Brausetrunk



Matrix-
tablette



Überzugs-
tablette
mit Latenz
bis zur
Freisetzung



Arzneistoffdarreichung durch Inhalation

Die **Inhalation** in Form eines Aerosols oder als Gas bzw. Dampf erlaubt es, einen Wirkstoff auf die Bronchialschleimhaut und zu einem kleinen Teil auf die Membranen der Lungenbläschen (Alveolen) zu applizieren. Diese Applikationsart kann gewählt werden, wenn mit dem Wirkstoff z. B. die Muskulatur der Bronchien oder die Konsistenz des Bronchialschleimes beeinflusst werden soll. Sie wird auch angewandt, um durch die Aufnahme über die Alveolen einen systemischen Effekt auszulösen: Inhalationsnarkotika (S. 202).

Ein **Aerosol** bildet sich bei der Zerstäubung einer Wirkstofflösung oder eines sehr feinkörnigen Wirkstoffpulvers. In den üblichen Treibgas-betriebenen Zerstäubern (Dosieraerosolen) wird der Spraystoß durch die Betätigung einer „Hubvorrichtung“ (Dosierventil) ausgelöst, daher wird eine solche Zerstäubung als Hub bezeichnet und die maximal zulässige Applikationsmenge in Hübten pro Zeit angegeben. Bei der Anwendung wird das Mundstück des Zerstäubers mit den Lippen umschlossen und der Spraystoß während des Einatmens betätigt. Die Effektivität dieser Darreichung ist abhängig von der Größe der bei der Zerstäubung entstehenden Teilchen und von der zeitlichen Koordinierung zwischen Zerstäubung und Einatmung. Die Größe der Tröpfchen bestimmt die Geschwindigkeit, mit der sie vom Strom der eingeatmeten Luft mitgerissen werden und damit die **Eindringtiefe im Respirationstrakt**. Teilchen mit einem Durchmesser $> 100 \mu\text{m}$ schlagen sich bereits im Mund- und Rachenraum nieder. Wird der Spraystoß in eine Vorsatzkammer („Spacer“) gegeben und das Aerosol dann aus dieser inhaliert, reduziert sich die Aufnahme dieser großen Partikel erheblich. Tröpfchen bzw. bei Pulvern Partikel, die einen kleineren Durchmesser als $2 \mu\text{m}$ besitzen, erreichen die Alveolen, werden aber, da sie nicht sedimentieren, wieder ausgeatmet.

Die Wirkstoffmenge, die sich im Bereich der Bronchien auf die das Epithel bedeckende Schleimschicht niederschlägt, wird zum Teil mit dem Bronchialschleim in Rich-

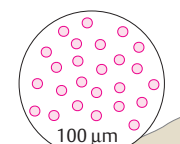
tung Kehlkopf transportiert. Der Bronchialschleim bewegt sich aufgrund der wellenförmig koordiniert ablaufenden, in Richtung Kehlkopf schlagenden Bewegungen der Zilien des Flimmerepithels. Die physiologische Funktion dieses sog. mukoziliären Transportes ist die Entfernung von mit der Luft eingeatmeten Staubteilen. Nur ein Teil des zerstäubten Wirkstoffs gelangt überhaupt in den Respirationstrakt, und auch von diesem ist es wiederum nur ein Bruchteil, der in die Schleimhaut eindringt, während der Rest durch den mukoziliären Transport zum Kehlkopf bewegt und verschluckt wird. Unter ungünstigen Umständen gelangen 90 % der inhalierten Dosis in den Magen-Darm-Trakt. Der Vorteil einer inhalativen Applikation, nämlich die lokale Anwendung, ohne systemische Belastung, kann dann besonders gut genutzt werden, wenn Wirkstoffe eingesetzt werden, die aus dem Darm schlecht resorbiert werden (Tiotropium, Cromoglykat) oder einer präsystemischen Elimination (S. 44) unterliegen (Glucocorticoide wie Beclomethason-dipropionat, Flunisolid, Fluticason-propionat oder β -Agonisten wie Salbutamol, Fenoterol).

Aber auch dann, wenn der verschluckte Anteil des inhalierten Wirkstoffs aus dem Darm unverändert resorbiert wird, hat die inhalative Applikation den Vorteil, dass an den Bronchien höhere Wirkstoffkonzentrationen herrschen als an den übrigen Organen.

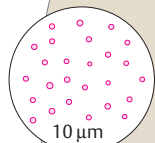
Die Effizienz des mukoziliären Transports hängt von der Bewegung der Kinozilien und der Viskosität des Bronchialschleims ab. Die Viskosität des Schleims und die Zilientätigkeit können pathologisch verändert und damit kann die Effektivität des mukoziliären Transports vermindert sein (z. B. bei „Raucherhusten“, chronischer Bronchitis).

A. Applikation durch Inhalation

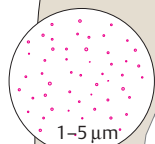
Eindringtiefe
der inhalierten,
vernebelten
Arzneistoff-
lösung



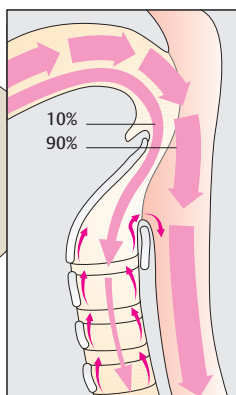
Mund-Rachenraum



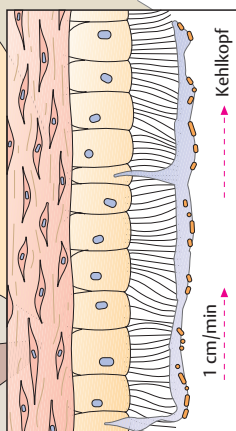
Trachea-Bronchien



Bronchiolen-Alveolen



Verschlucken von wieder
hochgefömmertem Wirkstoff

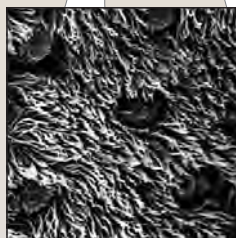


Mukoziliärer Transport

möglichst
vollständige
präsystemische
Elimination

möglichst
keine enterale
Resorption

geringe systemische Belastung



Blick auf das Flimmerepithel
(Raster-EM-Aufnahme)

Dermatika

Auf die äußere Haut werden pharmazeutische Zubereitungen (**Dermatika**) in der Absicht aufgetragen, die Haut zu pflegen und vor schädlichen Einflüssen zu bewahren (**A**), oder um einen in die Zubereitung eingearbeiteten Wirkstoff in die Haut oder ggf. in den Körper gelangen zu lassen (**B**).

Dermatika als Hautschutz (A)

Der Zustand der Haut (trocken, fettarm, spröde – feucht, fettig, elastisch) und die Art der Reize (z. B. langes Arbeiten in Wasser, regelmäßige Anwendung alkoholhaltiger Desinfektionsmittel, intensives Sonnenbad), die schädigend auf die Haut einwirken, verlangen ein breit gefächertes Spektrum von Hautschutzmitteln. Unterschieden werden nach der Konsistenz, den physikochemischen Eigenschaften (lipophil, hydrophil) und evtl. eingearbeiteten Zusätzen:

Puder. Sie werden auf die intakte Haut aufgestreut und bestehen aus Talkum, Magnesiumstearat, Siliciumdioxid oder Stärke. Sie haften auf der Haut, bilden einen Gleitfilm, der eine mechanische Irritation mildert. Puder haben einen trocknenden Effekt (große Oberfläche fördert Wasserverdunstung).

Lipophile Salbe, Fettsalbe. Sie besteht aus einer lipophilen Grundlage (Paraffinöl, Vaseline, Wollfett) und kann bis zu 1 % Pulver wie z. B. Zinkoxid, Titanoxid, Stärke oder ein Gemisch aus derartigen Pulvern enthalten.

Paste, Fettpaste. Hierbei handelt es sich um eine Fettsalbe mit einem Zusatz von mehr als 10 % pulverförmiger Bestandteile.

Lipophile Creme. Streichfähiger als Fettsalbe und Paste ist die Fettcreme, die eine Emulsion von Wasser in Fett darstellt.

Hydrogel und hydrophile Salbe. Sie erhalten ihre Konsistenz durch unterschiedliche Gelbildner (Gelatine, Methylcellulose, Polyethylenglykol), während die **Lotio** durch eine Aufschwemmung (Suspension) von wasserunlöslichen und festen Bestandteilen in Wasser entsteht.

Hydrophile Creme. Sie entsteht mithilfe von Emulgatoren als Emulsion eines Fettes in Wasser.

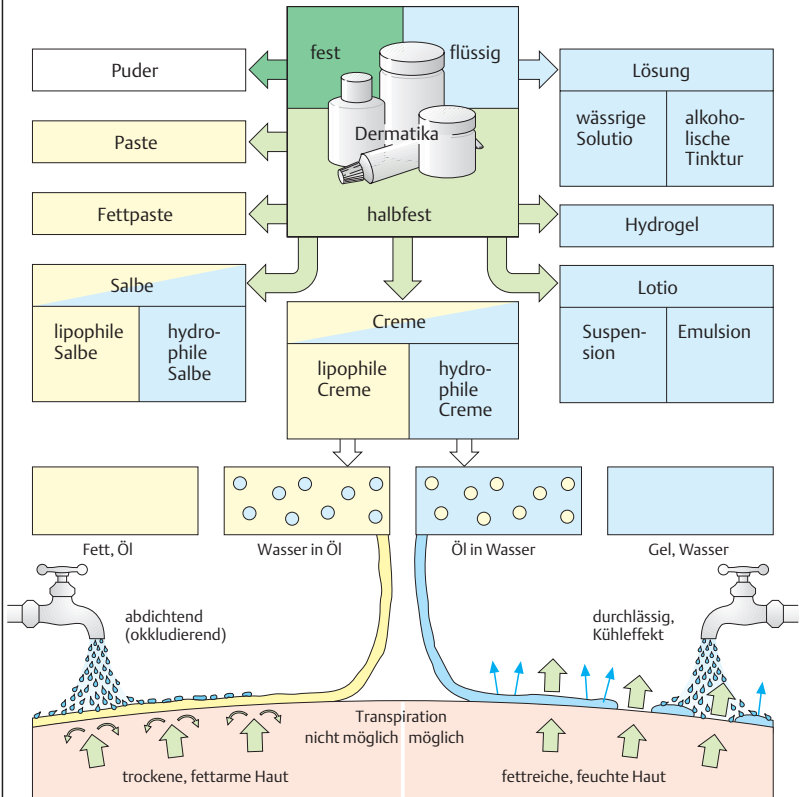
Alle Dermatika auf lipophiler Grundlage haften als eine Wasser abstoßende Schicht auf der Haut. Sie sind nicht abwaschbar, und sie verhindern (**okkludieren**) auch den Wasserdurchtritt nach außen. Die Haut wird vor dem Austrocknen bewahrt, ihr Hydratationsgrad steigt, sie wird elastisch. Da weniger Wasser verdunsten kann, erwärmt sich die Haut unter der Okklusion.

Hydrophile Dermatika lassen sich leicht abwaschen und behindern die transcutane Wasserabgabe nicht. Die Verdunstung des Wassers macht sich in einem kühlenden Effekt bemerkbar.

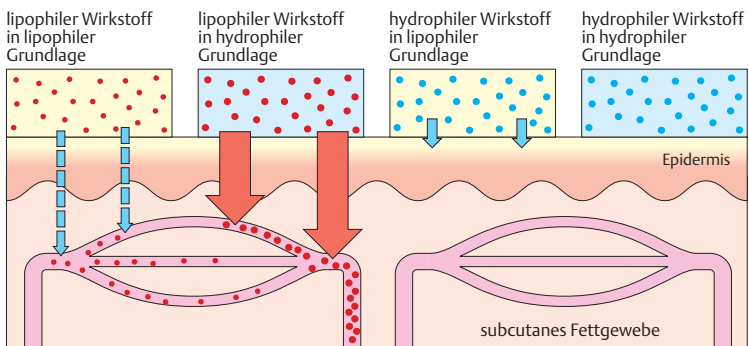
Dermatika als Wirkstoffträger (B)

Um an den Wirkort zu gelangen, muss der Wirkstoff (W) die Zubereitungsform verlassen und in die Haut eintreten, wenn eine lokale Wirkung gewünscht wird, z. B. Glucocorticoid-Salbe. Der Wirkstoff muss die Haut durchdringen können, wenn eine systemische Wirkung beabsichtigt wird (transdermales therapeutisches System, z. B. Nitrat-Pflaster S. 122). Die Tendenz zum Verlassen des Wirkstoffträgers (Grundlage, G) ist um so größer, je stärker sich die Lipophilie von Wirkstoff und Grundlage unterscheidet (große Tendenz: hydrophiler W und lipophile G – lipophiler W und hydrophile G). Da die Haut eine geschlossene lipophile Barriere bildet (S. 22), können nur lipophile Wirkstoffe aufgenommen werden. Hydrophile Wirkstoffe durchdringen die äußere Haut selbst dann nicht, wenn eine lipophile Grundlage den Wirkstoffträger bildet. Diese Zubereitungsform kann sinnvoll sein, wenn eine hohe Wirkstoffkonzentration an der Oberfläche der Haut benötigt wird (z. B. Neomycin-Salbe bei bakteriellen Hautinfektionen).

A. Dermatika als Hautschutz



B. Dermatika als Wirkstoffträger



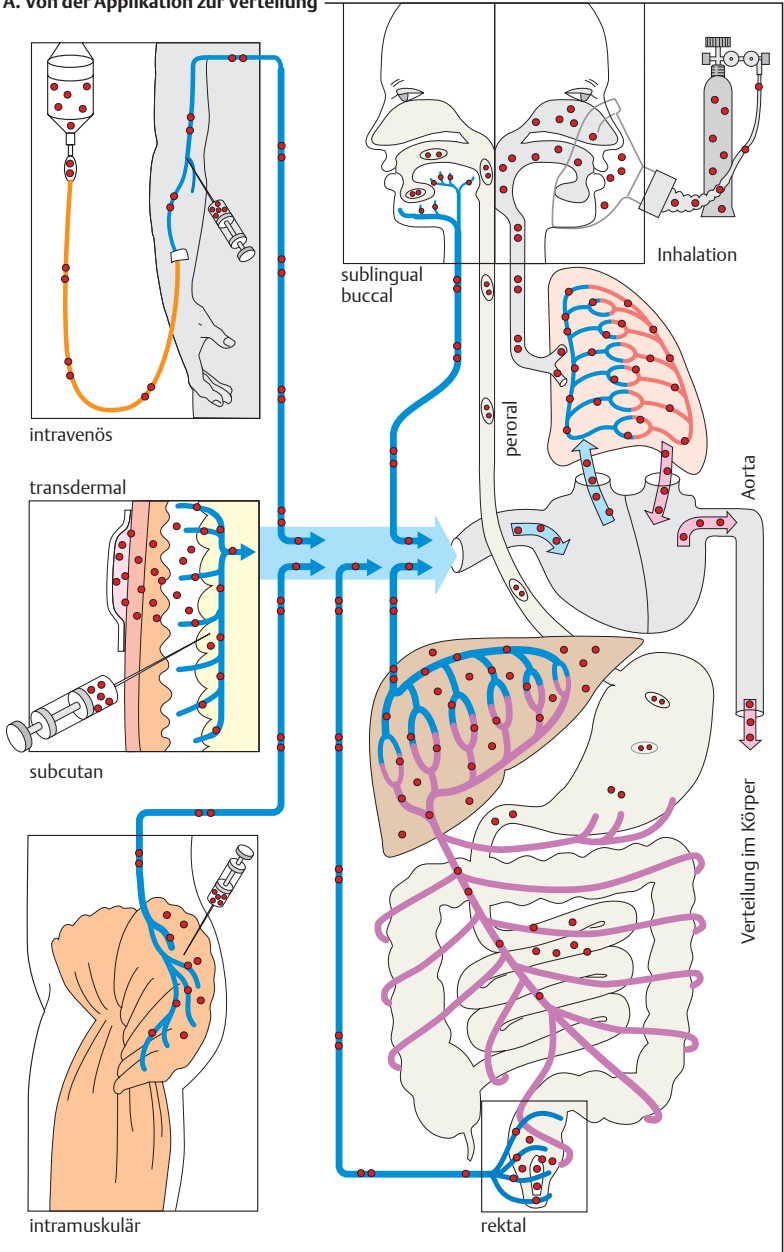
Von der Applikation zur Verteilung im Körper

In der Regel erreichen Arzneistoffe auf dem Weg über das Blut ihr Zielorgan. Pharmaka müssen also zunächst in das Blut gelangen. Dies geschieht im venösen Schenkel des Blutkreislaufs. Verschiedene Eintrittsorte sind möglich. Der Wirkstoff kann **intravenös** injiziert oder infundiert werden. In diesem Falle wird der Wirkstoff also unmittelbar in die Blutbahn appliziert, während er bei der **subcutanen** und der **intramuskulären** Injektion erst durch Diffusion vom Applikationsort in das Blut gelangen muss. Die genannten Verfahren sind mit einer Verletzung der äußeren Haut verbunden, was bestimmte Anforderungen an die Applikationstechnik stellt. Sehr viel häufiger wird daher die einfache Applikation durch den Mund – **peroral** – mit der anschließenden Aufnahme des Wirkstoffs über die Magen- und Darmschleimhaut in die Blutbahn gewählt. Dieser Applikationsmodus hat den Nachteil, dass der Wirkstoff grundsätzlich auf dem Wege in den großen Kreislauf erst die Leber passieren muss (Pfortadersystem). Bei allen oben genannten Applikationsarten ist dieser Sachverhalt bei Wirkstoffen zu bedenken, die in der Leber schnell chemisch verändert und möglicherweise inaktiviert werden („first-pass“-Effekt, präsystemische Elimination, Bioverfügbarkeit, S. 44). Ferner muss ein Wirkstoff erst die Lungen durchqueren, ehe er den großen Kreislauf erreicht. Im Lungengewebe können vor allem hydrophobe Substanzen zurückgehalten werden. Die Lungen wirken dann – bezogen auf den Konzentrationsanstieg im peripheren Blut – als Puffer und verhindern eine schnelle Zunahme nach i. v.-Injektion (wichtig z. B. bei Gabe von i. v.-Narkotika). Auch bei der **rektalen** Applikation strömt zumindest ein Teil des Wirkstoffs über die Pfortader in den großen Kreislauf ein; nur das Blut aus dem letzten kurzen Abschnitt des Rektum erreicht direkt die untere Hohlvene. Die Passage der Leber wird vollständig vermieden, wenn die Resorption buccal oder sublingual erfolgt, da das venöse Blut aus der Mundschleimhaut in die obere Hohlvene abfließt. Die Passage der Leber entfällt auch bei der Applikation durch

Inhalation (S. 14). Bei dieser Applikationsart wird aber meist ein lokaler Effekt und nur in Ausnahmefällen ein systemischer Effekt beabsichtigt. Unter bestimmten Bedingungen kann ein Wirkstoff auch über die äußere Haut in Form eines **transdermalen** therapeutischen Systems appliziert werden. In diesem Falle wird der Wirkstoff über viele Stunden mit einer konstanten Geschwindigkeit aus dem Reservoir freigegeben, durchdringt die Haut und gelangt schließlich in die Blutbahn. Nur ganz wenige Arzneistoffe können transdermal appliziert werden. Die Anwendbarkeit dieses Prinzips hängt von den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs und den therapeutischen Erfordernissen (Sofortwirkung, Langzeitwirkung) ab.

Die Geschwindigkeit, mit welcher der Arzneistoff im Körper anflutet, wird auch von der Art und dem Ort der Applikation bestimmt. Am schnellsten geschieht dies nach einer **intravenösen** Injektion, weniger schnell bei **intramuskulärer** Gabe und langsam bei **subcutaner** Zufuhr. Nach Aufbringung des Wirkstoffs auf die Mundschleimhaut (**buccal, sublingual**) gelangt der Wirkstoff rascher in das Blut als bei der üblichen **peroralen** Darreichung einer Tablette, da die Arzneiform unmittelbar an den Resorptionsort gebracht wird und bei der Lösung der Einzeldosis in der Speichelflüssigkeit sehr hohe Konzentrationen entstehen, die die Aufnahme über das Epithel der Mundhöhle beschleunigen. Außerdem wird nach der Resorption von der Mundschleimhaut her die Leber umgangen, eine präsystemische Elimination entfällt. Die Zufuhr über die Mundschleimhaut eignet sich nicht für schlecht wasserlösliche und für schwer resorbierbare Arzneistoffe. Für diese Wirkstoffe ist die perorale Applikation angezeigt, da das im Dünndarm für die Lösung vorhandene Flüssigkeitsvolumen und die für die Resorption zur Verfügung stehende Oberfläche viel größer sind als in der Mundhöhle.

A. Von der Applikation zur Verteilung



Mögliche Angriffspunkte von Pharmaka

Mit Arzneistoffen wird versucht, gezielt Lebensvorgänge zu beeinflussen, um Krankheitserscheinungen zu lindern oder zu beseitigen. Die kleinste lebensfähige Baueinheit des Organismus ist die **Zelle**. Die äußere Zellmembran, das Plasmalemm, grenzt die Zelle sehr wirksam gegen die Umgebung ab und ermöglicht so ein weitgehend eigenständiges Innenleben. Zum *kontrollierten Stoffaustausch mit der Umgebung* dienen in die Membran eingebettete **Transportproteine**, seien es energieverbrauchende Pumpen (z. B. Na/K-ATPase, S. 132), andere Transporter („carrier“, z. B. Na/Glucose-Cotransport, S. 172), oder Ionenkanäle (Na-Kanal, S. 136, Ca-Kanal, S. 124) (1).

Die *Abstimmung der Funktion der Einzelzellen* aufeinander ist Voraussetzung für die Lebensfähigkeit des Organismus und damit wiederum für ein Überleben der Zellen. Die Koordination der Zellfunktion geschieht durch Zytosol-Kontakte benachbarter Zellen („gap junctions“, z. B. im Myokard) und mittels Botenstoffen für die Übertragung von Informationen. Hierzu gehören die von Nerven freigesetzten Überträgerstoffe, „Transmitter“, für deren Wahrnehmung die Zelle spezialisierte Bindungsstellen, **Rezeptoren**, in der Zellmembran bereithält. Als Signalstoffe dienen auch die aus endokrinen Drüsen abgegebenen Hormone, welche die Zelle über den Blutweg und die Extrazellulärlöslichkeit erreichen. Schließlich können Signalstoffe aus benachbarten Zellen stammen: parakrine Beeinflussung, z. B. durch Prostaglandine (S. 182).

Der **Effekt von Arzneimitteln** beruht häufig auf einem Eingriff in die Funktion der Zellen. Wirkorte können die eigentlich zur Wahrnehmung von Überträgerstoffen dienenden Rezeptoren sein (Rezeptoragonisten und -antagonisten, S. 62). Auch die Veränderung der Aktivität von membranständigen Transportsystemen beeinflusst die Zellfunktion (z. B. Herzglykoside S. 132, Schleifendiuretika S. 162, Ca-Antagonisten S. 124). Substanzen können intrazellulär direkt in Stoffwechselvorgänge eingreifen, z. B. indem sie ein Enzym hemmen (Phos-

phodiesterase-Hemmstoffe, S. 120) oder aktivieren (organische Nitrate, S. 122) (2); selbst Vorgänge im Kern können beeinflusst werden (z. B. Schädigung der DNA durch bestimmte Zytostatika).

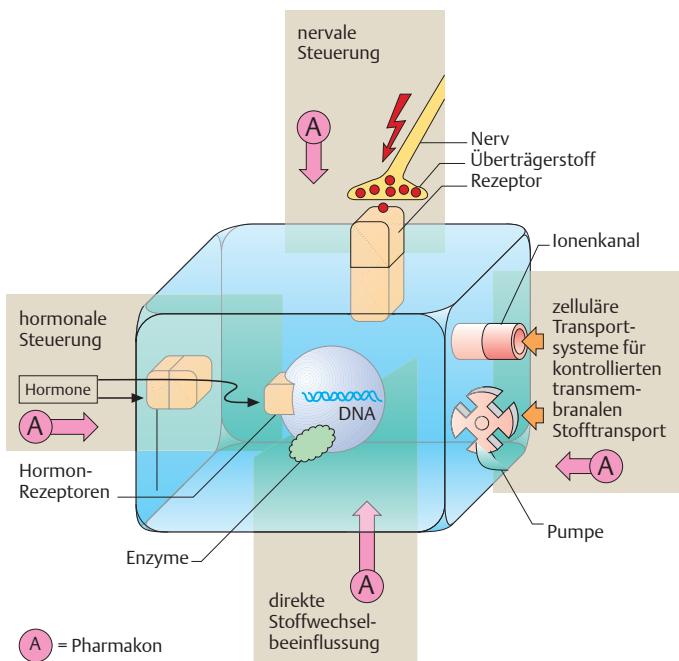
Im Gegensatz zu den von außen auf Bestandteile der Zellmembran einwirkenden Arzneistoffen müssen im Zellinneren angreifende Substanzen die Zellmembran durchdringen.

Die **Zellmembran** besteht im Prinzip aus einer **Phospholipid-Doppelmembran** („bilayer“, Dicke ca. 50 Å = 5 nm), in die Proteine eingebettet sind (integrale Membranproteine, z. B. Rezeptoren oder Transportproteine). Die **Phospholipid**-Moleküle enthalten zwei langkettige *Fettsäuren*, welche jeweils mit einer Hydroxy-Gruppe von *Glycerin* verestert sind. An die dritte Hydroxy-Gruppe des Glycerin ist *Phosphorsäure* gebunden, die ihrerseits einen weiteren Rest trägt, z. B. den Alkohol Cholin (Phosphatidylcholin = Lecithin), die Aminosäure Serin (Phosphatidylserin) oder den Zucker Inosit (Phosphatidylinositol). Hinsichtlich ihrer Löslichkeit sind Phospholipide amphiphil: der Teil mit den apolaren Fettsäureketten ist lipophil, der andere Teil – die *polare Kopfgruppe* – ist hydrophil. Aufgrund dieser *Löslichkeitseigenschaften* lagern sich Phospholipid-Moleküle im wässrigen Milieu gewissermaßen „automatisch“ zur Doppelschicht zusammen: die polaren Kopfgruppen nach außen zum polaren wässrigen Milieu gerichtet, die Fettsäureketten einander zugewandt in das Membraninnereweisend (3).

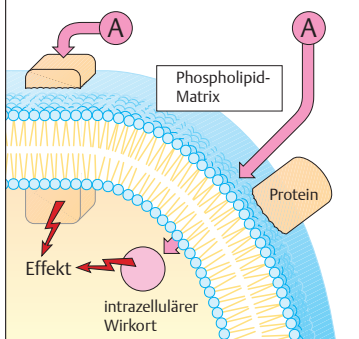
Das **hydrophobe Innere** der Phospholipid-Membran stellt für polare, besonders für geladene Teilchen eine nahezu undurchdringliche **Diffusionsbarriere** dar. Apolare Teilchen hingegen können die Membran besser penetrieren. Dies hat große Bedeutung für die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Arzneistoffen.

A. Mögliche Angriffspunkte zur pharmakologischen Beeinflussung der Zellfunktion

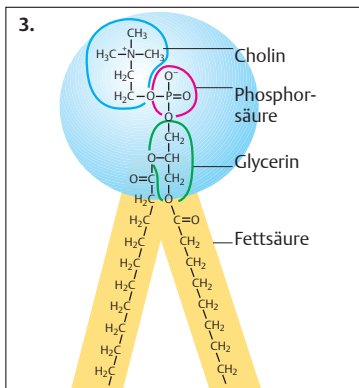
1.



2.



3.



Äußere Schranken des Körpers

Vor seiner Aufnahme in die Blutbahn (Resorption) muss der Wirkstoff Barrieren überwinden, die den Körper gegen seine Umgebung abgrenzen – das *Milieu interne* vom *Milieu externe* trennen. Diese Grenze bilden die äußere Haut und die Schleimhäute.

Erfolgt die Resorption aus dem **Darm** (enterale Resorption), so ist das Darmepithel die Barriere. Das einschichtige Darmepithel besteht aus Enterozyten und schleimsezernierenden Becherzellen. Diese Zellen sind zur Darmlumenseite hin untereinander durch Zonulae occludentes (in der schematischen Abbildung links unten durch schwarze Punkte angedeutet) verbunden.

Eine *Zonula occludens* (Verschlusskontakt, „tight junction“) ist ein Bereich, in dem sich die Phospholipid-Membranen zweier benachbarter Zellen sehr eng annähern und über Membran-integrierte Proteine miteinander verbunden sind. Dieser Bereich umgibt die Zelle ringförmig, sodass die einzelnen Zellen lückenlos mit ihren Nachbarzellen „vernietet“ sind und sich insgesamt eine kontinuierliche Barriere zwischen den beiden durch die Zellschicht getrennten Räumen ergibt, im Falle des Darmes zwischen Darmlumen und Interstitium. Die Effektivität, mit der dieses Hindernis den Stoffaustausch beeinträchtigt, kann durch eine Mehrreihigkeit der „Vernietung“ gesteigert werden, wie z. B. beim Endothel der Hirngefäße. Die Verbindungsproteine scheinen außerdem dazu zu dienen, eine Vermischung von Funktionsproteinen (Substanztransporter, Ionenpumpen, Ionenkanäle) zu verhindern, die für die apikalen bzw. basolateralen Zellmembranbereiche charakteristisch sind.

Insbesondere solche Wirkstoffe, deren physikochemische Eigenschaften einen Durchtritt durch das lipophile Innere (gelb) der Phospholipid-Doppelschicht ermöglichen oder für die ein spezieller nach innen gerichteter Transportmechanismus verfügbar ist, können enteral resorbiert werden.

Andererseits gibt es in der luminalen Zellmembran der Darmepithelzellen *Effluxpumpen* (P-Glykoprotein), die Arzneistoffe in den Darm zurücktransportieren.

Die Resorbierbarkeit eines Arzneistoffs wird charakterisiert durch die *Resorptions-*

quote: resorbierte Menge dividiert durch die im Darm zur Resorption bereitstehende Menge.

Im **Respirationstrakt** sind die Flimmerepithelzellen ebenfalls durch Zonulae occludentes untereinander an der luminalen Seite verbunden, sodass auch der Bronchialraum vom Interstitium durch eine kontinuierliche Barriere abgegrenzt ist.

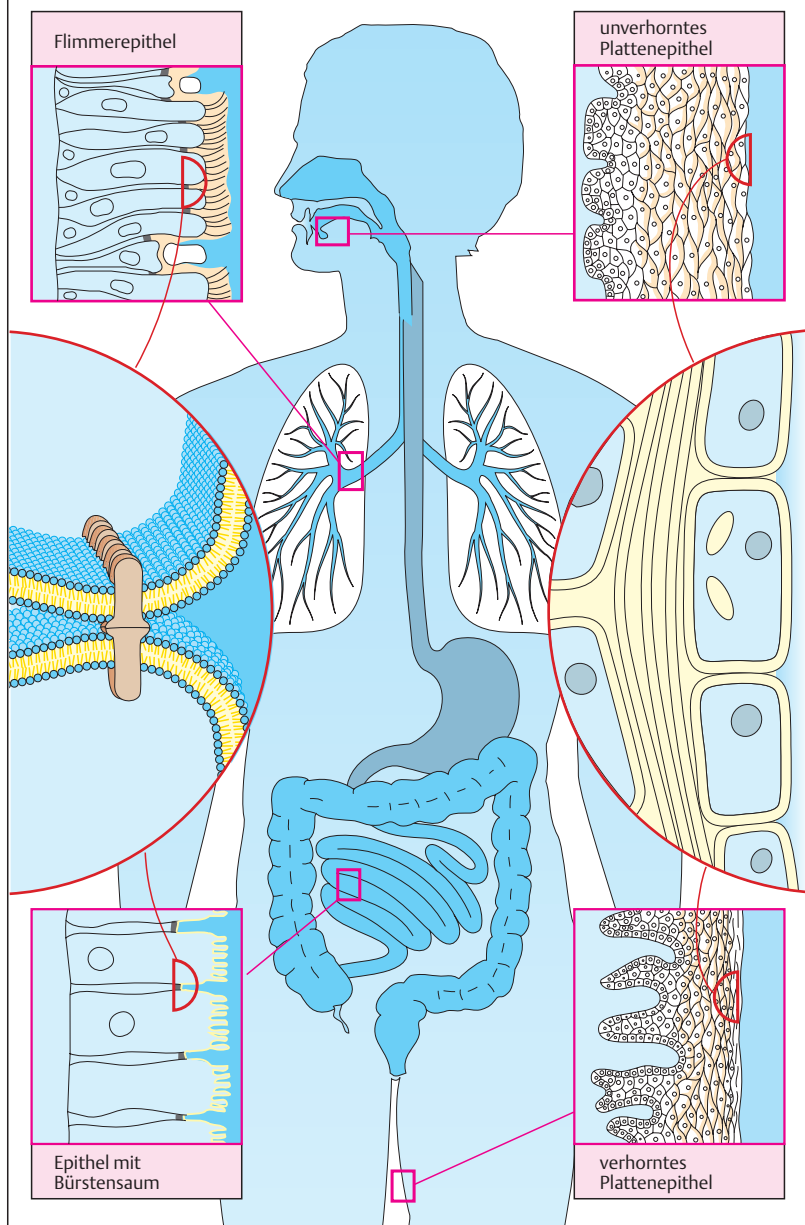
Bei sublingualer oder buccaler Applikation trifft der Wirkstoff in der **Mundschleimhaut** auf ein unverhorntes, mehrschichtiges Plattenepithel als Schranke. Die Zellen bilden untereinander in Form von Desmosomen (nicht abgebildet) punktuelle Kontakte aus, doch dichten diese die Interzellularspalten nicht ab. Dafür haben die Zellen die Eigenschaft, polare Lipide abzusondern, die sich im Extrazellulärraum zu Schichten ordnen (halbkreisförmiger Ausschnitt Mitte rechts). Auf diese Weise entsteht auch im Plattenepithel eine kontinuierliche Phospholipid-Barriere, wenngleich diese im Gegensatz zum Darmepithel extrazellulär gelegen ist. Das gleiche Schrankenprinzip ist in dem mehrschichtigen verhornten Plattenepithel der **Haut** verwirklicht.

Die Ausbildung einer kontinuierlichen Lipid-Schicht bedeutet, dass auch über das Plattenepithel nur lipophile Wirkstoffe in den Körper eindringen können. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der transdermalen Resorption wird bestimmt durch die Dicke der Epidermis, die wiederum von der Mächtigkeit der Hornschicht (Stratum corneum) abhängt.

Beispiele für Arzneistoffe, die über die Haut in die Blutbahn gebracht werden können, sind Scopolamin (S. 110), Glyceroltrinitrat (S. 122), Fentanyl (S. 198) und die Geschlechtshormone (z. B. S. 230).

Natürlich können auch Gifte, die genügend lipophil sind, durch die Haut aufgenommen werden. Beispiele für Substanzen, die zu perkutanen Vergiftungen Anlass geben, sind z. B. Benzol, chlorierte Dibenzdioxine, Organophosphate.

A. Äußere Schranken des Körpers



Blut-Gewebe-Schranken

Wirkstoffe werden mit dem Blut in die einzelnen Gewebe des Körpers transportiert. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe geschieht im Wesentlichen im Bereich der Kapillaren. Im weitverzweigten kapillären Strombett ist die Austauschfläche am größten und die Austauschzeit am längsten (geringe Strömungsgeschwindigkeit). Die Kapillarwand bildet also die **Blut-Gewebe-Schranke**. Sie besteht im Prinzip aus einer Endothelzellschicht und der diese umhüllenden Basalmembran (schwarze durchgezogene Linie in den schematischen Abbildungen). Die Endothelzellen sind untereinander durch Zellhaften (Zonula occludens, Z in der elektronenmikroskopischen Aufnahme links oben) so „vernietet“, dass zwischen ihnen keine Spalten, Lücken oder Poren auftreten, durch die der Wirkstoff ungehindert aus dem Blut in die Interstitialflüssigkeit übertreten könnte (E: Erythrozyten-Anschnitt).

Die Blut-Gewebe-Schranke ist in den Kapillarnetzen des Körpers unterschiedlich ausgebildet. Die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Arzneistoffe wird von den Bau- und Funktionseigentümlichkeiten der Endothelzellen bestimmt.

In den meisten Kapillarnetzen, z. B. im **Herzmuskel**, sind die Endothelzellen durch eine ausgeprägte **transzytotische Aktivität** gekennzeichnet. Dies zeigt sich an den zahlreichen Einstülpungen und Bläschen in der Endothelzelle (Pfeile in der elektronenmikroskopischen Aufnahme rechts oben). Die transzytotische Aktivität bedeutet einen Transport von Flüssigkeit aus der Blutbahn in das Interstitium und umgekehrt. Mit der Flüssigkeit können die in ihr gelösten Stoffe, also auch Wirkstoffe, die Blut-Gewebe-Schranke überwinden. Bei dieser Transportart spielen die physikochemischen Eigenschaften der Wirkstoffe keine Rolle.

Daneben gibt es Kapillarnetze (z. B. im **Pankreas**), in denen die Endothelzellen sog. **Fenster** aufweisen. Zwar sind die Zellen untereinander durch Zellhaften eng verbunden, doch treten in ihnen Poren (Pfeile in der elektronenmikroskopischen Abbildung rechts unten) auf, die lediglich ein sog. Diaphragma enthalten. Dieses Diaphragma und die Basalmembran können von nieder-

molekularen Stoffen – also den meisten Arzneistoffen – ungehindert überwunden werden, aber in gewissem Grade auch von Makromolekülen, z. B. Proteinen wie Insulin (G: Insulin-Speichergranula). Das Durchtrittsvermögen wird von der Größe und der Ladung des Makromoleküls bestimmt. Endothelien mit intrazellulärer Fensterung finden sich z. B. in den Kapillarnetzen von *Darm* und *endokrinen Drüsen*.

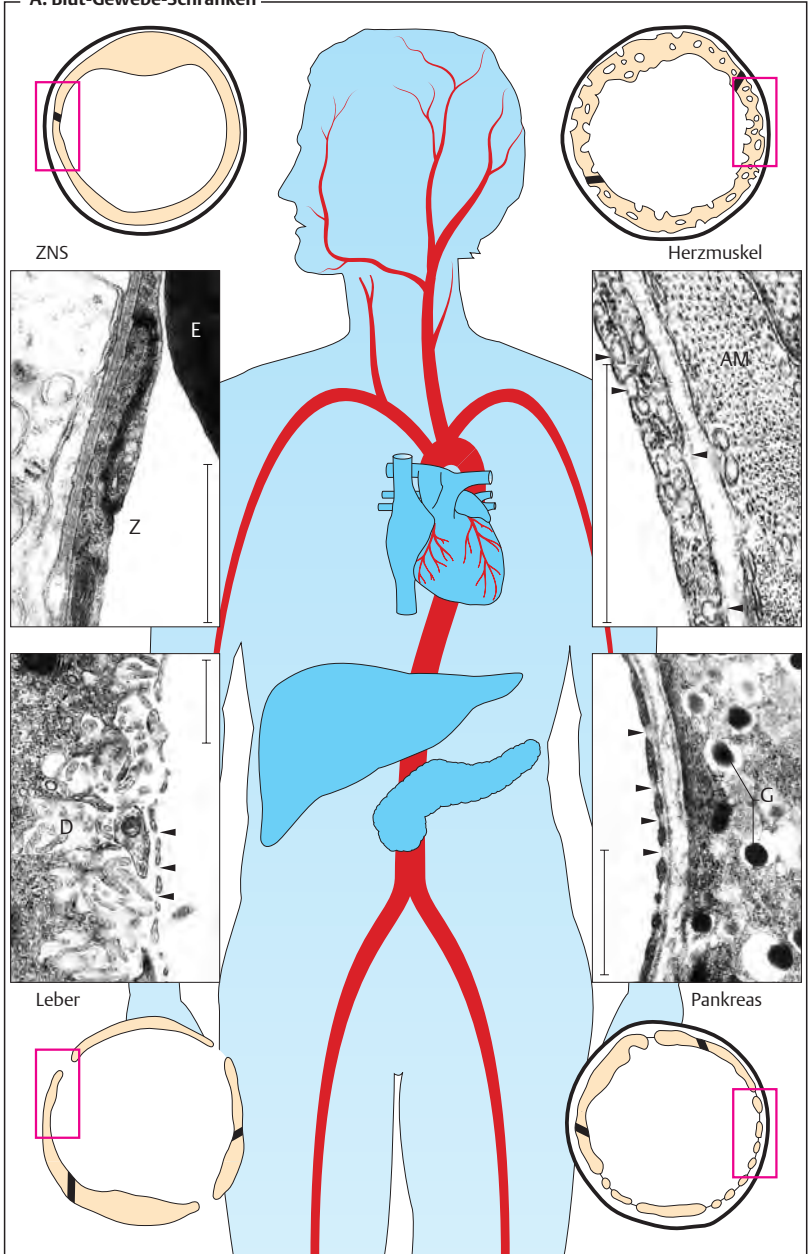
Im Gehirn und im Rückenmark, also im **ZNS**, besitzen die Endothelzellen keine Poren, und eine transzytotische Aktivität ist kaum vorhanden. Zur Überwindung der **Blut-Hirn-Schranke** muss der Wirkstoff hier durch die Endothelzelle hindurchtreten, d. h. deren luminale und basale Membran durchdringen. Ein solcher Membrandurchtritt setzt bestimmte physikochemische Eigenschaften des Wirkstoffs (S. 26) oder einen Transportmechanismus (z. B. L-DOPA, S. 320) voraus. In den Kapillarendothelien der Hirngefäße ist ein weiterer Schutzmechanismus tätig. Ein Transportprotein (P-Glykoprotein) ist in der Lage, bestimmte eingedrungene Fremdstoffe wieder zurück in das Blut zu pumpen.

Keinerlei Schranke für den Stoffaustausch zwischen Blut und Interstitium existiert in der **Leber**, wo die Endothelzellen große Fenster (100 nm Durchmesser) zum Disse-Raum (D) aufweisen und wo kein Diaphragma und keine Basalmembran den Stoffaustausch behindern.

Diffusionsbarrieren können auch jenseits der Kapillarwand lokalisiert sein; **Plazenta-Schranke**: miteinander verschmolzene Zellen des Synzytiotrophoblasten, **Blut-Hoden-Schranke**: durch Zellhaften untereinander verbundene Sertoli-Zellen.

(Die senkrechten Balken in den elektronenmikroskopischen Aufnahmen entsprechen 1 µm.)

A. Blut-Gewebe-Schranken



Membrandurchtritt

Die Fähigkeit, Lipiddoppelschichten zu überwinden, ist eine Voraussetzung für die Resorption von Arzneistoffen, für ihr Eindringen in Zellen, in Zellorganellen und für die Überwindung der Blut-Hirn- und der Plazenta-Schranke. Phospholipide bilden aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften Doppelschichten aus, die hydrophile Oberflächen mit hydrophobem Inneren besitzen (S. 20). Ein Stoff kann auf drei verschiedene Weisen durch diese Membran hindurchtreten.

Diffusion (A). Abhängig vom Grad der Lipophilie können Stoffe entsprechend ihres Konzentrationsgradienten, der über der Membran herrscht, direkt durch die Lipiddoppelschicht diffundieren (rote Punkte). Für sehr hydrophile Stoffe (z. B. Noradrenalin) ist die Membran hingegen ein fast unüberwindliches Hindernis.

Passiver Transport (A). Um intrazellulär benötigten Substanzen, die nicht membranfähig sind, den Eintritt in die Zellen und Zellkompartimente zu ermöglichen, besitzen viele Gewebe Transportsysteme. Sie sind in den Membranen lokalisiert und mehr oder minder spezifisch für den Transport einer Stoffgruppe ausgelegt. Für den passiven Transport über die Membran wird keine Energie verbraucht. Kanal- oder Carrierproteine ermöglichen hydrophilen Stoffen den Transfer durch Membranen. Als Beispiele seien Spannungs- oder Liganden-gesteuerte Ionenkanäle (z. B. spannungsabhängige Na^+ -Kanäle, S. 136, 188; Ca^{++} -Kanäle, S. 124) und Aquaporine genannt. **Aquaporine** stellen eine Familie spezialisierter Transportproteine dar, die in zahlreichen Geweben des Körpers den Durchtritt von Wasser durch die hydrophobe Zellmembran ermöglichen (S. 160).

Aktiver Transport (A). Zahlreiche Transportprozesse im Körper verbrauchen direkt oder indirekt Energie in Form von ATP. Dies gilt insbesondere dann, wenn die zu transportierenden Substanzen entgegen eines Gradienten, d. h. „bergauf“ durch die Zellmembran transportiert werden müssen. Als **primär aktive** Transporter werden solche Proteine bezeichnet, die selbst ATP hydroly-

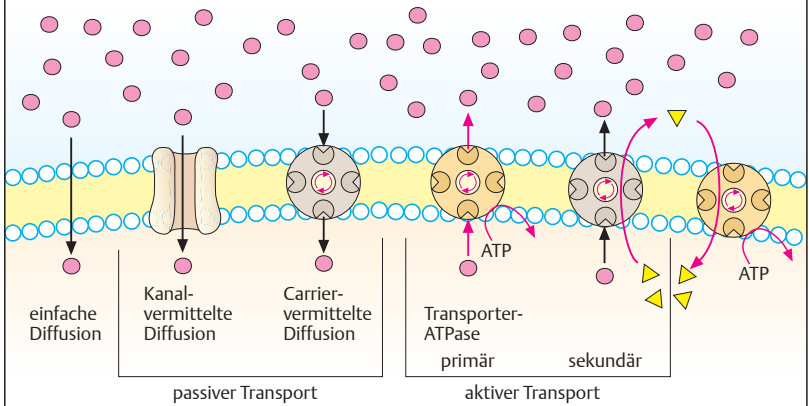
sieren (ATPase) und dadurch Stoffe transportieren können. Die Na^+/K^+ -ATPase oder die H^+/K^+ -ATPase in den Belegzellen des Magens seien als Beispiele genannt. Einige primär aktive Transporter dienen als Zielmoleküle für Arzneistoffe: Digitalis-Glykoside hemmen Na^+/K^+ -ATPasen (S. 132). Protonenpumpenhemmer reduzieren die Säureproduktion im Magen durch Hemmung der H^+/K^+ -ATPase (S. 168).

Sekundär aktive Transportprozesse erfordern die funktionelle Kopplung eines Kointerporters an einen primär ATP-abhängigen Transporter (A). In diesem Fall wird die für den Stofftransport benötigte Energie aus der Bergab-Verschiebung von Ionen bezogen. Meistens ist der Na^+ -Gradient (A, gelbe Dreiecke) der Energiespender. Für die Aufrechterhaltung dieses Ionengradienten ist dann wiederum z. B. eine Na^+/K^+ -ATPase verantwortlich. Viele Neurotransmitter- und Anionen- oder Kationen-Transporter nutzen zelluläre Na^+ -Gradienten als Antriebsquelle (s. SLC-Transporter, S. 28).

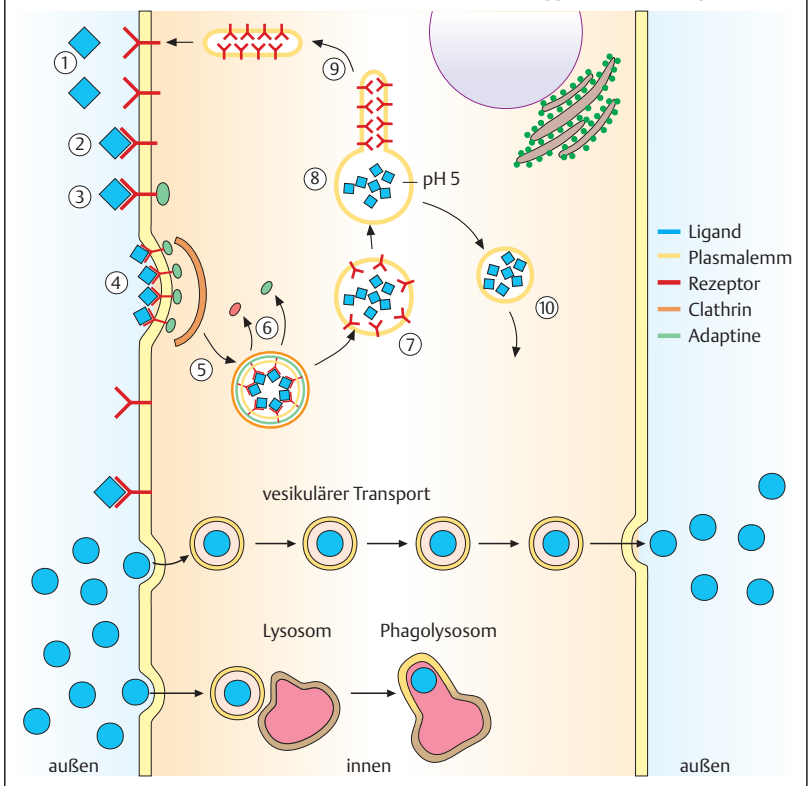
Transzytose (vesikulärer Transport, B). Bei der Abschnürung von Vesikeln wird ein in der Extrazellulärflüssigkeit gelöster Stoff eingeschlossen und durch die Zelle geschleust, es sei denn, eine Verschmelzung der Vesikel (Phagosomen) mit Lysosomen zu Phagolysosomen träte ein und der transportierte Stoff würde abgebaut.

Rezeptor-vermittelte Endozytose (B). Der Ligand lagert sich an membranständige Rezeptoren an (1,2), deren ins Zytosol hineinragende Domänen nehmen dann Kontakt mit spezifischen Proteinen (Adaptinen) auf (3). Die Komplexe wandern lateral in der Zellmembran und reichern sich fleckförmig unter dem Einfluss von Clathrin in grubenförmigen Eindellungen („coated pits“) an (4). Die betroffenen Membranbezirke schnüren sich als Vesikel ab (5). Die Clathrin- und Adaptinschichten werden abgeworfen (6), damit hat sich das frühe Endosom gebildet (7), in dem die Protonen-Konzentration ansteigt. Dies führt zur Dissoziation des Liganden vom Rezeptor. Als Nächstes trennen sich die Rezeptor-haltigen Membranabschnitte von Endosom (8). Diese Membranabschnitte rezirkulieren zum Plasmalemm (9), das Endosom wird zu den Zielorganellen transportiert (10).

A. Membrandurchtritt: Diffusion und Transport



B. Membrandurchtritt: Vesikuläre Aufnahme in die Zelle und ggf. Ausschleusung



Arzneistoff-Transporter

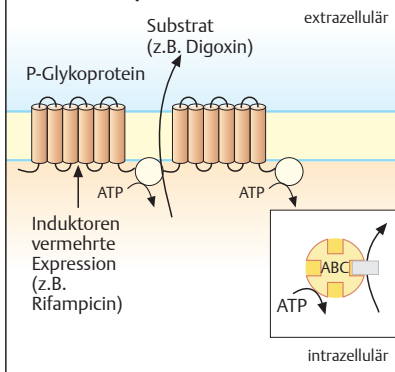
Nur wenige Moleküle können Zellmembranen ohne die Hilfe spezialisierter Proteine passieren. Mindestens 5% aller menschlichen Gene kodieren für Proteine, die dem Stofftransport dienen. Diese Transportproteine besitzen eine wichtige Bedeutung in der Pharmakologie, indem sie an der Verteilung, Wirkung sowie Elimination von Arzneistoffen beteiligt sind.

Die Familie der **ABC-Transporter (A)** vermittelt den aktiven Transport von Stoffen aus dem Inneren von funktionell polarisierten Zellen in den Extrazellulärraum („**Efflux-transporter**“). Diese Transport-Proteine enthalten sogenannte „ATP-bindende Cassetten“, Proteindomänen, die ATP als Energieträger für den Transportprozess verwenden. Als erstes Mitglied dieser Proteinfamilie wurde das P-Glykoprotein entdeckt (Abkürzungen: P-gp, MDR1, ABCB1), das in kultivierten Tumorzellen Zytostatika aus den Zellen heraustransportieren kann und somit die Tumorzellen gegenüber der zytostatischen Wirkung unempfindlicher werden lässt (S. 286). P-Glykoprotein sowie weitere Mitglieder dieser Familie werden allerdings nicht nur in Tumorzellen, sondern ubiquitär im Körper exprimiert (C). Im Bürstensaum der Darmepithelien sorgt es für die Elimination von Pharmaka und reduziert so z. B. die Bioverfügbarkeit von Digoxin. In der luminalen Seite der Endothelzellen von Hirnkapillaren kann P-Glykoprotein Arzneistoffe (z. B. Opiat-artiges Antidiarrhoikum Loperamid (S. 172) in das Blutkompartiment transportieren und somit den Zugang zum Gehirn begrenzen. In den Gallenkanälchen der Leber (s. S. 34) sowie in den apikalen Tubulusemembranen der Niere fördern P-Glykoprotein und andere „Multidrug-Resistance-Proteine“ (MRP2,3) die Ausscheidung von Arzneistoffen sowie -Konjugaten. Zahlreiche **Arzneistoffinteraktionen** entstehen durch Modulation von P-Glykoprotein und ABC-Transportern. Inhibitoren des P-Glykoprotein wie Itraconazol oder Atorvastatin können die Bioverfügbarkeit der transportierten Arzneistoffe erhöhen. Induktoren wie z. B. Rifampicin oder Johanniskraut induzieren die Expression von P-Glykoprotein sowie von anderen Proteinen der Biotransformation (CYP450-

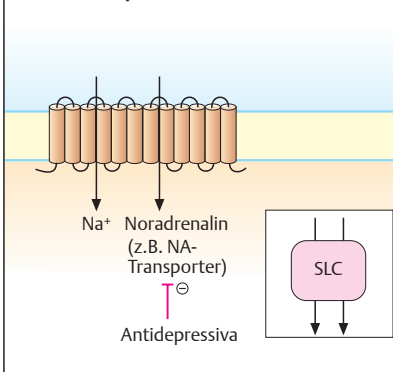
Enzyme, S.38; Glucuronyltransferasen, S. 40).

Diverse Transportprozesse werden durch die Proteine der **SLC-Transporter** („solute carrier“) vermittelt (B). Diese Proteine transportieren ihre Substrate entweder durch erleichterte Diffusion oder durch sekundär aktive Prozesse, indem sie Substanz-Gradienten ausnutzen, die von ATPasen generiert wurden. So kann z. B. der $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher im Herzen den durch die Na^+/K^+ -ATPase aufgebauten Na^+ -Gradienten für den Auswärtstransport von Ca^{2+} nutzen (s. S. 130). SLC-Transporter sind wesentlich an der Permeation von Arzneistoffen und deren Metaboliten durch polarisierte Zellen beteiligt (C). Darüber hinaus sind diese Transporter auch Angriffsorte von Pharmaka, z. B. hemmen Antidepressiva Serotonin- und/oder Noradrenalin-Transporter in Neuronen, die ebenfalls zur Familie der SLC-Transporter gehören.

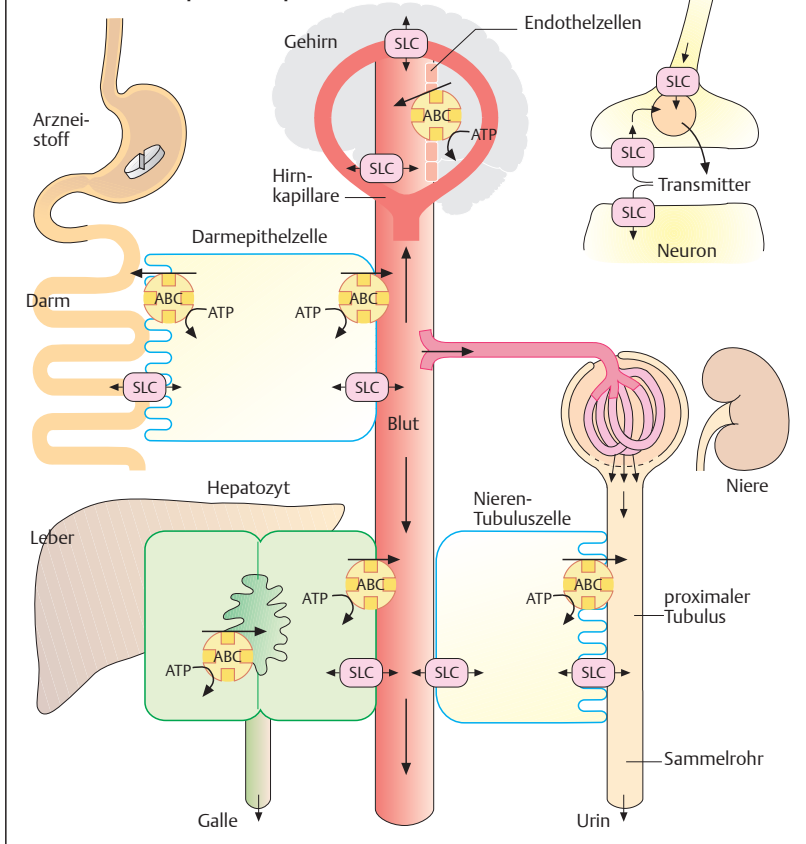
A. ABC-Transporter



B. SLC-Transporter



C. Arzneistofftransport im Körper



Möglichkeiten der Verteilung eines Wirkstoffs

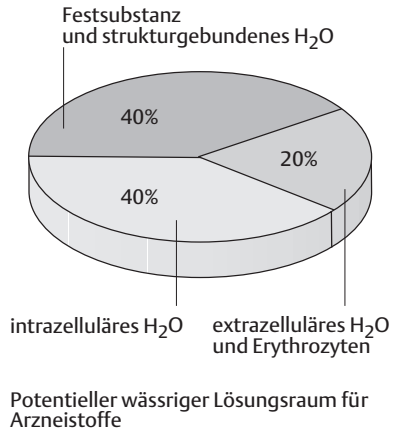
Nach der Aufnahme in den Körper verteilt sich der Wirkstoff im Blut (1) und kann über dieses die Gewebe des Körpers erreichen. Die Verteilung beschränkt sich entweder auf den Extrazellulärraum (Plasmaraum + Interstitialraum) (2), oder sie erfolgt über diesen hinaus auch in den Zellraum (3). Bestimmte Wirkstoffe schließlich können sehr stark an Gewebestrukturen gebunden werden, sodass die zunächst im Blut herrschende Wirkstoffkonzentration aufgrund der Bindung erheblich abnimmt, obgleich keine Ausscheidung erfolgt (4).

Makromolekulare Substanzen bleiben nach ihrer Verteilung im Blut weitgehend auf den Vasalraum beschränkt, weil ihr Durchtritt durch die Blut-Gewebe-Schranke, das Endothel, selbst im Bereich gefensterter Kapillaren behindert ist. Diese Eigenschaft wird therapeutisch genutzt, wenn nach einem Blutverlust das Gefäßbett wieder aufgefüllt werden soll und Plasmaersatzlösungen infundiert werden (S. 152). Vorwiegend im Vasalraum können sich auch Substanzen finden, die mit hoher Affinität an die Plasmaproteine gebunden werden (S. 32; Bestimmung des Plasmavolumens mit Protein-gebundenen Farbstoffen). Der ungebundene, freie Wirkstoff vermag die Blutbahn zu verlassen, in einzelnen Abschnitten des Gefäßbaumes aber wegen der unterschiedlichen Ausbildung der Blut-Gewebe-Barriere (S. 24) unterschiedlich leicht. Diese regionalen Differenzen werden in der Tafel nicht dargestellt.

Die Verteilung im Körper hängt von der Fähigkeit ab, die Barriere Zellmembran zu überwinden. Hydrophile Substanzen (z. B. Inulin) werden weder in die Zelle aufgenommen noch an äußere Zellstrukturen gebunden und können daher zur Bestimmung des Volumens der Extrazellulärflüssigkeit benutzt werden (2). Lipophile Stoffe überwinden die Zellmembran, und es kann zu einer homogenen Verteilung des Wirkstoffs in den Körperflüssigkeiten kommen (3).

Die weitere Aufteilung des Lösungsraumes zeigt die Tafel.

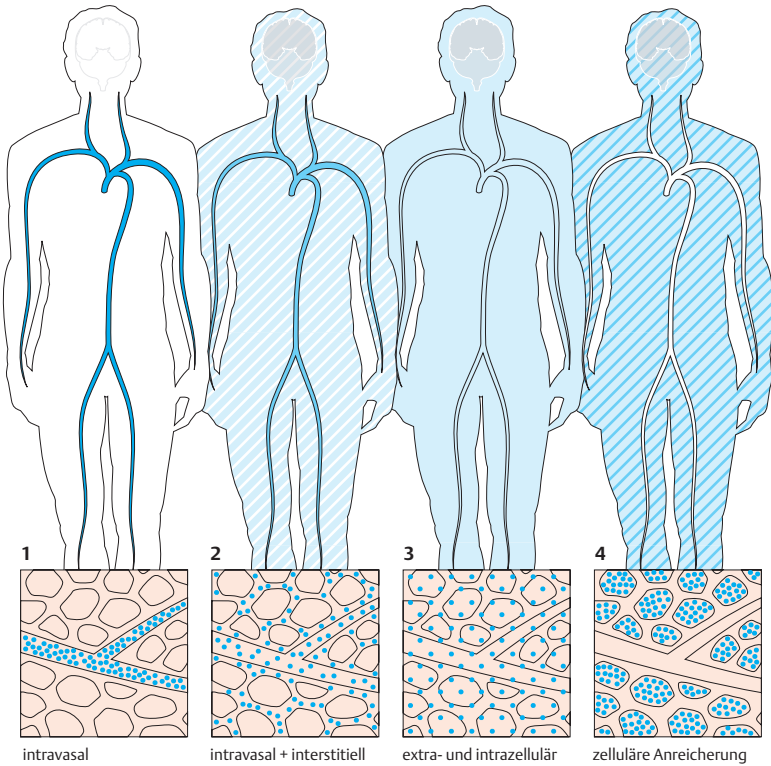
Das Verhältnis der Volumina von Interstitialflüssigkeit und Zellwasser ändert sich mit



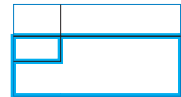
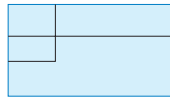
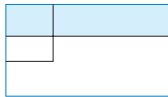
dem Lebensalter und dem Körpergewicht. Die prozentuale Größe des Volumens der Interstitialflüssigkeit ist bei Früh- und Neugeborenen größer (bis zu 50 % des Körperwassers), bei älteren Menschen kleiner.

Die Konzentration (c) einer Lösung entspricht der in ihrem Volumen (V) gelösten Substanzmenge (D): $c = D/V$. Bei Kenntnis der im Körper befindlichen Arzneistoffdosis (D) und der Plasmakonzentration (c) lässt sich ein Verteilungsvolumen (V) berechnen: $V = D/c$. Dies ist nur ein *scheinbares* (apparentes) Verteilungsvolumen (V_{app}), da bei der Berechnung eine gleichmäßige Verteilung der Substanz im Körper vorausgesetzt wird. Eine homogene Verteilung ergibt sich nämlich nicht, wenn Wirkstoffe an der Zellmembran (5) oder an den Membranen von Zellorganellen (6) gebunden oder von diesen gespeichert (7) werden. Durch die Bindung im Gewebe wird die Plasmakonzentration c klein und V_{app} kann dann größer sein als der tatsächlich vorhandene wässrige Lösungsraum. Umgekehrt: Ist ein großer Teil des Arzneistoffs an Plasmaproteine gebunden, wird c groß und für V_{app} errechnet sich ein kleinerer Wert als biologisch erreicht wird.

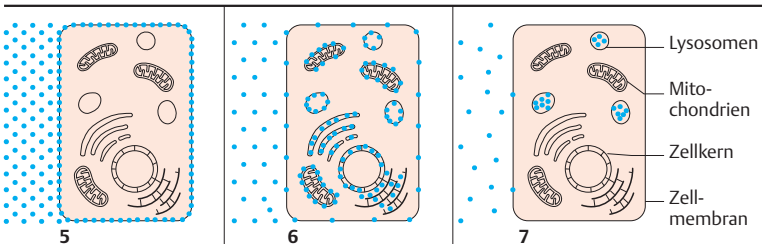
A. Möglichkeiten der Verteilung eines Wirkstoffs



Plasma	Interstitium
6%	25%
4%	65%
Erythrozyten	Intrazellulärraum



Wasserräume im Organismus



Bindung von Arzneistoffen an Plasmaproteine

Arzneistoffmoleküle können sich im Blut an die zahlreich vorhandenen Eiweißmoleküle anlagern. Es bilden sich Arzneistoff-Protein-Komplexe.

An dieser **Proteinbindung** sind in erster Linie Albumin, in geringerem Maße auch β -Globulin und saure Glykoproteine beteiligt. Andere Plasmaproteine (z. B. Transcortin, Transferrin, Thyroxin-bindendes Globulin) spielen nur im Zusammenhang mit der Bindung von speziellen Stoffen eine Rolle. Das Ausmaß der Bindung wird bestimmt von den Konzentrationen der Reaktionspartner und der Affinität des Wirkstoffs zu den Proteinen. Albumin liegt im Plasma in einer Konzentration von 4,6 g/100 ml oder 0,6 mM vor und bietet damit eine sehr hohe Bindungskapazität. Die Affinität der Wirkstoffe zu den Plasmaproteinen ist in der Regel (K_D ca. 10^{-5} – 10^{-3} M) erheblich niedriger als ihre Affinität zu spezifischen Bindungsstellen (Rezeptoren). Daher ist die Proteinbindung bei den meisten Arzneistoffen im Bereich therapeutisch interessanter Konzentrationen praktisch proportional zur Konzentration (Ausnahmen hiervon: Salicylsäure, bestimmte Sulfonamide). Mit anderen Worten: Für die meisten Pharmaka gilt, dass bei therapeutischen Konzentrationen die Albuminbindungsstellen bei weitem nicht gesättigt sind.

Das Albuminmolekül weist unterschiedliche Bindungsstellen für anionische und kationische Wirkstoffmoleküle auf. Die Komplexbildung kann über Ionenbindungen erfolgen, jedoch sind auch van-der-Waals Kräfte beteiligt (S. 60). Das Ausmaß der Bindung ist mit der Hydrophobie (Abstoßung des Wirkstoffmoleküls durch die Wassermoleküle) korreliert.

Die Bindung an die Plasmaproteine geschieht sehr rasch und ist reversibel, d. h. jeder Änderung der Konzentration des ungebundenen Wirkstoffs folgt unmittelbar eine entsprechende Änderung der Konzentration des gebundenen Wirkstoffs. Die Plasmaproteinbindung ist von großer Bedeutung, da die Konzentration des freien Anteils 1. die Stärke der Wirkung und 2. die Geschwindigkeit der Elimination bestimmt.

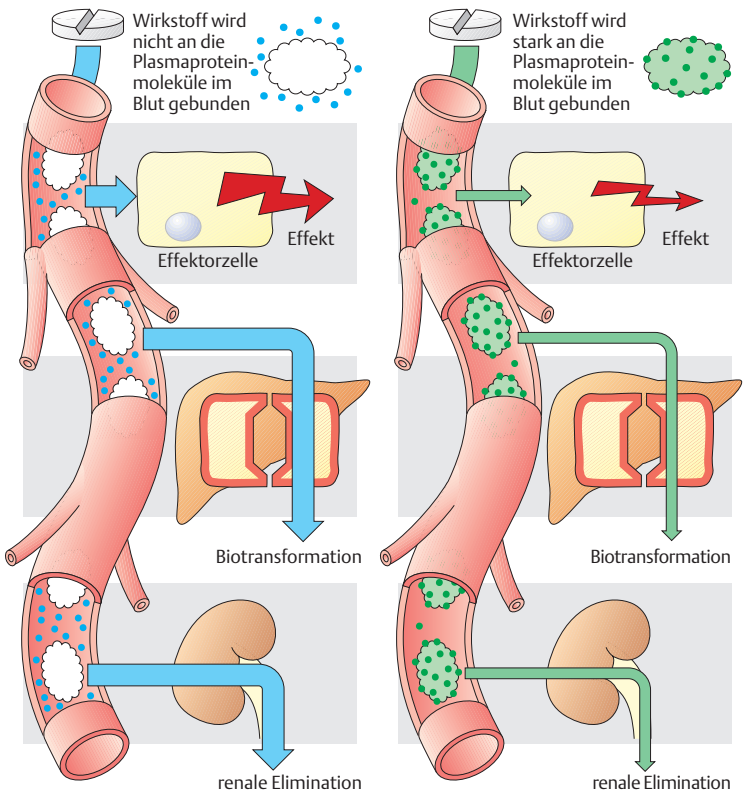
Bei der gleichen Gesamtkonzentration (z. B. 100 ng/ml) würde die *Wirkkonzentration* bei einem zu 10 % Plasmaprotein-gebundenen Wirkstoff 90 ng/ml, bei einem zu 99 % gebundenen Wirkstoff nur 1 ng/ml betragen. Die Verminderung der freien Konzentration infolge der Proteinbindung betrifft auch die Biotransformation z. B. in der Leber oder die Elimination über die Niere, weil nur der freie Anteil des Arzneistoffs im Plasma in die stoffwechselaktive Leberzelle übertritt oder glomerulär filtriert wird.

Wenn die freie Konzentration im Plasma infolge einer Biotransformation oder renalen Elimination absinkt, wird der Wirkstoff aus der Bindung an die Plasmaproteine nachgeliefert. Die Plasmaproteinbindung gleicht einem Depot, das zwar die Intensität der Wirkung reduziert, aber wegen der Verzögerung der Ausscheidung die Dauer der Wirkung verlängert.

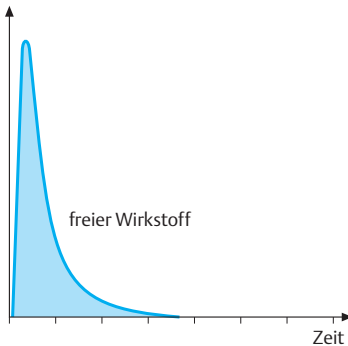
Wenn zwei Substanzen zur gleichen Bindungsstelle am Albuminmolekül Affinität aufweisen, kann es zu einer Konkurrenz um die Plasmaproteinbindung kommen. Ein Arzneistoff kann einen zweiten aus seiner Bindung an das Protein „verdrängen“ und auf diese Weise die freie (und wirksame) Konzentration des zweiten Arzneistoffs erhöhen (eine Form der **Arzneimittelinteraktion**). Die Erhöhung der freien Konzentration des verdrängten Arzneistoffs bedeutet, dass seine Wirksamkeit zunimmt, aber auch, dass seine Elimination beschleunigt wird.

Eine Abnahme der Albuminkonzentration (Lebererkrankung, nephrotisches Syndrom, schlechter körperlicher Allgemeinzustand) führt bei stark Albumin-gebundenen Wirkstoffen zu einer Änderung ihrer Pharmakokinetik.

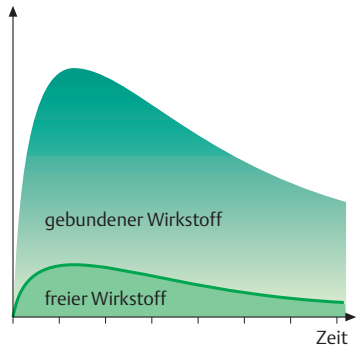
A. Bedeutung der Proteinbindung für Wirkungsintensität und Wirkdauer



Plasmakonzentration



Plasmakonzentration



Die Leber als Ausscheidungsorgan

Die Leber, das Hauptorgan für den Arzneimittelstoffwechsel, erhält pro Minute über die Portalvene 1 100 ml Blut und weitere 350 ml über die Leberarterie. Die Leber ist sehr blutreich, sie enthält in den Gefäßen und in den Sinus um 500 ml. Infolge der Aufweitung des Strömungsquerschnitts wird der Blutfluss in der Leber verlangsamt (**A**). Darüber hinaus erlaubt es das spezielle Endothel der Leber-Sinus (S. 24) selbst Proteinen, die Blutbahn rasch zu verlassen. Das durchlöchernte Endothel ermöglicht einen ungewöhnlich engen Kontakt und intensiven Stoffaustausch zwischen Blut und Leberparenchymzelle, was noch durch Mikrovilli an der dem Disse Raum zugewandten Oberfläche der Leberzelle begünstigt wird.

Der Hepatozyt scheidet die Gallenflüssigkeit in das vom Blutraum völlig abgeschirmte Gallenkanälchen (dunkelgrün) ab. Die sekretorische Aktivität der Hepatozyten führt zu einer auf den Gallenpol gerichteten Flüssigkeitsbewegung in der Zelle (**A**).

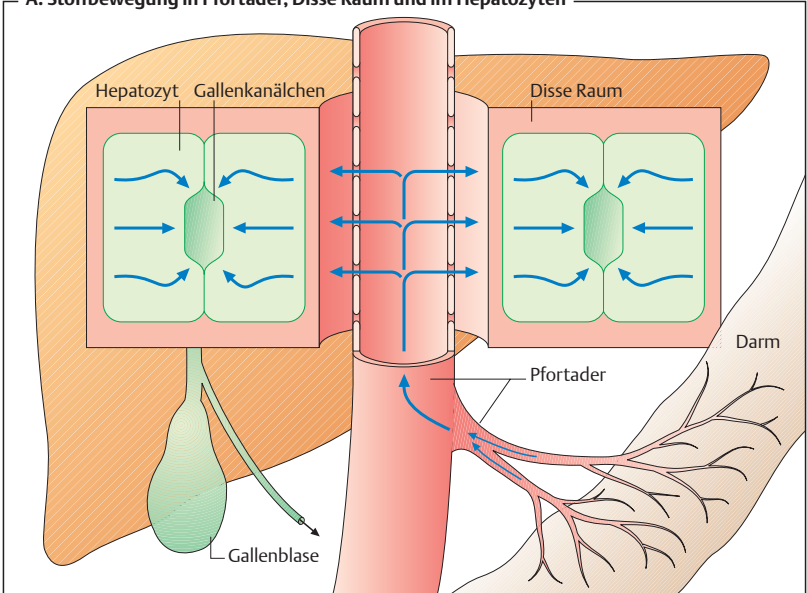
Der Hepatozyt ist mit einer Vielzahl für den Stoffwechsel wichtiger Enzyme ausgerüstet, die z. T. in den Mitochondrien, z. T. an den Membranen des **rauen (rER)** oder des **glatten endoplasmatischen Retikulum (gER)** lokalisiert sind. Die Enzyme des glatten ER spielen für den Arzneimittel-Stoffwechsel die größte Rolle. Hier finden unter direktem Verbrauch molekularen Sauerstoffs Oxidations-Reaktionen statt. Da diese Enzyme eine Hydroxylierung, aber auch die oxidative Spaltung einer -N-C- oder -O-C-Bindung katalysieren können, werden sie **mischfunktionelle Hydroxylasen oder Oxidasen** genannt. Der wesentliche Bestandteil dieses Enzymsystems ist das eisenhaltige **Cytochrom P 450** (s. S. 38).

Es sind viele Isoenzyme der Cytochromoxidasen bekannt. Sie besitzen unterschiedliche Substratspezifitäts-Muster. Interindividuell kommen genetische Unterschiede in der „Enzymausstattung“ vor (z. B. bei CYP2D6), was zur Folge hat, dass die Biotransformation eines Arzneistoffs von Mensch zu Mensch verschieden sein kann. Dies betrifft auch andere Enzymsysteme (übergeordneter Begriff: *genetischer Polymorphismus der Biotransformation*).

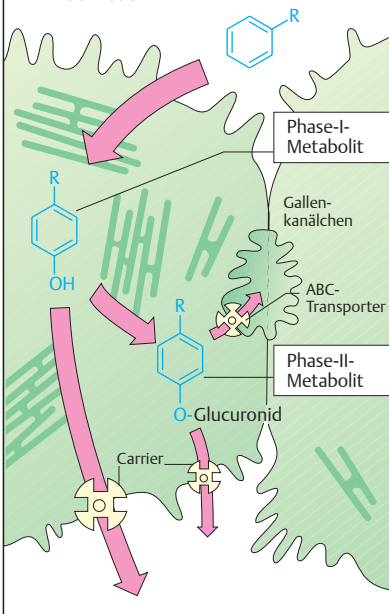
Lipophile Arzneistoffe werden rascher aus dem Blut in die Leberzelle aufgenommen und erreichen die in den Membranen des gER eingebetteten mischfunktionellen Oxidasen leichter als hydrophile Stoffe. Zum Beispiel (**B**) kann ein Wirkstoff, der durch einen aromatischen Substituenten (Phenylrest) lipophile Eigenschaften hat, hydroxyliert (Phase-I-Reaktion, S. 36) und damit hydrophiler werden. Neben den Oxidasen finden sich am glatten ER auch noch Reduktasen und Glucuronyltransferasen. Letztere koppeln Glucuronsäure an Hydroxy-, Carboxy-, Amin- und Amid-Gruppen (S. 36); z. B. also auch an das (in der Phase-I-Reaktion) entstandene Phenol (Phase-II-Reaktion: Kopplung). Der Phase-I-Metabolit wie auch der Phase-II-Metabolit können aus dem Hepatozyten wieder in das Blut ausgeschleust oder durch ABC-Transporter (ATP-binding-cassette-transporter) in die Galle sezerniert werden. Für die einzelnen Zwecke stehen verschiedene Transportproteine zur Verfügung. So transportiert MRP2 („multidrug resistance associated protein 2“) anionische Konjugate in die Gallenkanälchen, während MRP3 diese über die basolaterale Membran des Hepatozyten auf den Weg zur Blutbahn bringen kann.

Bei einer länger anhaltenden Exposition mit Arznei- oder Fremdstoffen kann eine Vermehrung des glatten ER in der Leber eintreten (siehe **C** und **D**). Der molekulare Mechanismus dieser „Hypertrophie“ des glatten ER und seiner Enzyme wurde für einige Substanzen aufgeschlüsselt: so bindet sich Phenobarbital an einen nukleären Rezeptor (konstitutiver Androstan-Rezeptor), der die Expression der Cytochrome CYP2C9 und CYP2D6 steuert. Die **Enzyminduktion** führt zu einer Beschleunigung der Biotransformation des auslösenden, aber auch anderer Arzneistoffe (eine Form der **Arzneimittelinteraktion**). Sie entwickelt sich bei Exposition innerhalb weniger Tage, erlaubt maximal eine Zunahme der Umsatzgeschwindigkeit um das 2- bis 3fache und verschwindet nach Beendigung der Exposition mit Arznei- und Fremdstoffen wieder.

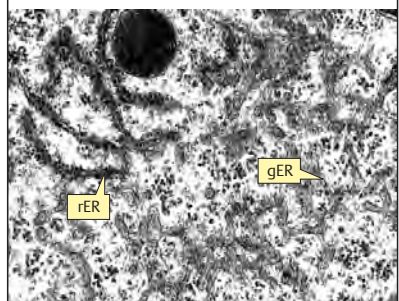
A. Stoffbewegung in Pfortader, Disse Raum und im Hepatozyten



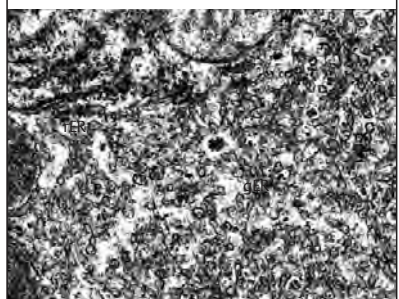
B. Schicksal hydroxylierbarer Arzneistoffe in der Leber



C. Normale Leberzelle



D. Leberzelle nach Phenobarbital-Zufuhr



Biotransformation von Arzneistoffen

Viele therapeutisch genutzte Wirkstoffe werden im Körper chemisch verändert (**Biotransformation**). Meistens ist diese chemische Veränderung mit einem Verlust an Wirksamkeit und mit einer Zunahme der Hydrophilie (Wasserlöslichkeit) verbunden. Letzteres begünstigt die Ausscheidung über die Niere und die Leber.

Die *hydrolytische Spaltung* eines Arzneistoffs gehört wie eine *Oxidation*, *Reduktion*, *Alkylierung* und *Desalkylierung* zu den **Phase-I-Reaktionen** des Stoffwechsels. Darunter werden alle Stoffwechselprozesse zusammengefasst, die mit einer Veränderung des Wirkstoffmoleküls verbunden sind. Bei den **Phasen-II-Reaktionen** entstehen **Kopplungsprodukte** aus dem Arzneistoff oder seinem in einer Phase-I-Reaktion gebildeten Metaboliten z. B. mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure (S. 40).

Oxidations-Reaktionen (A) können unterteilt werden in solche, bei denen ein Sauerstoff in das Arzneistoffmolekül eingebaut wird, und solche, bei denen als Folge einer primären Oxidation ein Teil des ursprünglichen Moleküls verloren geht. Zu dem ersten Typ gehören die **Hydroxylierungs-Reaktionen**, die **Epoxidbildung** und die **Sulfoxidbildung**. Hydroxyliert werden kann ein Alkylsubstituent oder ein aromatisches Ringsystem (z. B. Propranolol). In beiden Fällen entstehen Produkte, die anschließend in einer Phase-II-Reaktion noch z. B. mit Glucuronsäure verbunden (gekoppelt, konjugiert) werden. Eine Hydroxylierung ist auch am Stickstoff unter Bildung eines Hydroxylamins (z. B. Paracetamol) möglich.

Der zweite Typ der oxidativen Biotransformationsreaktionen umfasst die **Desalkylierungs-Reaktionen**. Im Falle von Aminen beginnt die Desalkylierung am Stickstoff mit der Hydroxylierung des am Stickstoff benachbarten C-Atoms. Das Zwischenprodukt ist nicht stabil und zerfällt zu dem desalkylierten Amin und dem Aldehyd des abgespaltenen Substituenten. Ähnlich läuft eine Desalkylierung am Sauerstoff (z. B. Phenacetin) oder eine **Desarylierung** am Schwefel (z. B. Azathioprin) ab.

Reduktions-Reaktionen (B) können an einem Sauerstoff oder an einem Stickstoff

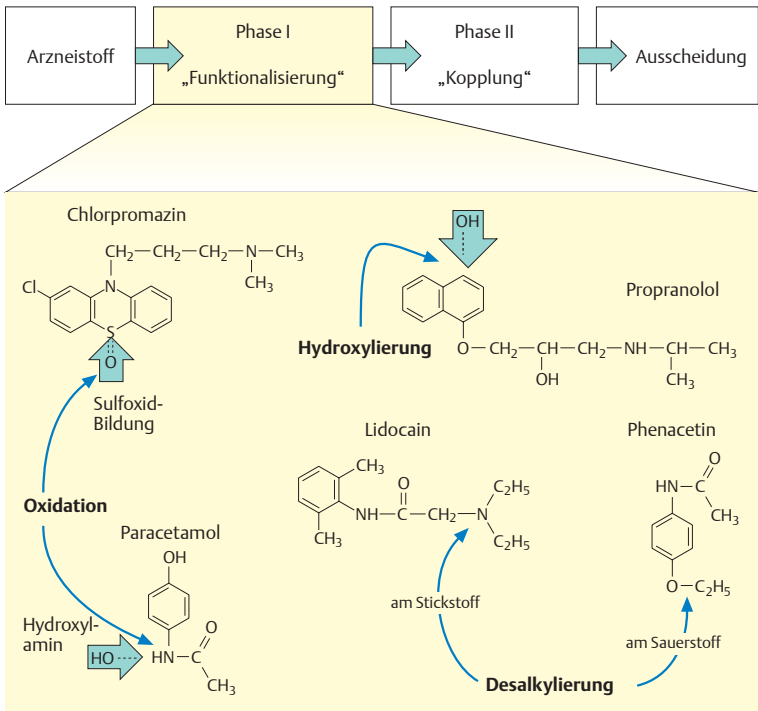
stattfinden. Ein Keto-Sauerstoff wird zu einer Hydroxy-Gruppe im Falle der Reduktion von Cortison oder Prednison zu Hydrocortison (Cortisol) bzw. Prednisolon. Dies ist übrigens ein Beispiel für die Überführung eines Arzneistoffs in die Wirkform (**Bioaktivierung**). Am Stickstoff spielt sich die Reduktion von Azoverbindungen oder von Nitroverbindungen (z. B. Nitrazepam) ab. Nitro-Gruppen werden über die Zwischenstufen der Nitrosoverbindung und des Hydroxylamins schließlich zu dem entsprechenden Amin reduziert.

Hydrolyse (C). Als ein Beispiel für die hohe Geschwindigkeit, mit der Ester spaltbar sind, sei die körpereigene Überträgersubstanz Acetylcholin genannt. Sie wird so rasch durch die spezifische Acetylcholinesterase und die unspezifische Serum-Cholinesterase (S. 106) gespalten, dass ihre therapeutische Anwendung nicht möglich ist.

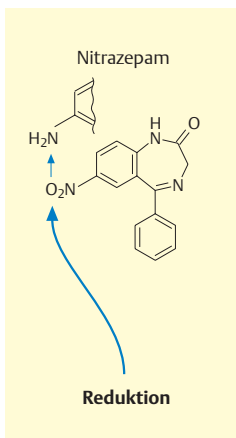
Eine Esterspaltung führt nicht grundsätzlich zu vollständig unwirksamen Metaboliten, wie das Beispiel der Acetylsalicylsäure zeigt. Das Spaltprodukt Salicylsäure ist selbst noch pharmakologisch wirksam. In bestimmten Fällen werden Wirkstoffe in Form von Estern zugeführt, meist um die Aufnahme in den Körper zu begünstigen (Enalapril-Enalaprilsäure, Testosteronundecanoat-Testosteron). Der Ester selbst ist in diesen Fällen nicht wirksam, sondern das Hydrolyseprodukt. Es wird also eine unwirksame Vorstufe appliziert, aus der erst durch Hydrolyse im Blut das wirksame Molekül entsteht.

Auch Peptidasen sind pharmakologisch interessant, weil sie aus biologisch inaktiven Peptiden sehr reaktionsfreudige Spaltprodukte (Fibrin S. 148) oder hochwirksame Oligopeptide (Angiotensin II S. 126, Bradykinin, Enkephalin S. 194) entstehen lassen. Die an der Hydrolyse von Peptiden beteiligten Enzyme weisen eine gewisse Substratspezifität auf und sind selektiv hemmbar. Dies lässt sich am Beispiel der Bindung des Hormons Angiotensin II zeigen, welches u. a. ein Vaso-konstriktor ist. Angiotensin II entsteht aus Angiotensin I durch Abspaltung der beiden C-terminalen Aminosäuren Leucin und Histidin. Die Hydrolyse wird durch die Dipeptidase „angiotensin converting enzyme“ (ACE) katalysiert. Es ist durch Peptidanaloga wie Captopril oder Enalaprilat hemmbar.

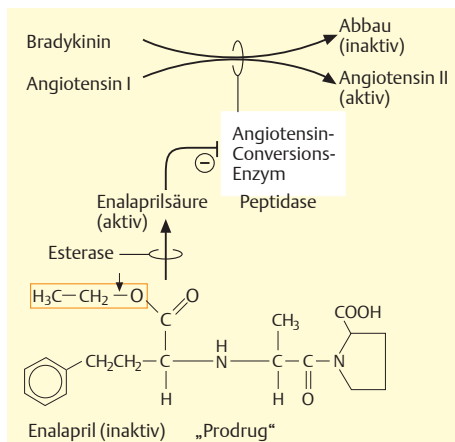
A. Oxidation



B. Reduktion



C. Hydrolyse



Arzneistoffmetabolismus durch Cytochrom-P450-Enzyme

Cytochrom-P450-Enzyme. Die Metabolisierung von Arzneistoffen kann in zwei Phasen unterteilt werden: Phase-1-Reaktionen und Phase-2-Reaktionen (S. 36). Ein großer Teil der Phase-1-Reaktionen wird durch Hämoproteine, so genannte Cytochrom-P450-Enzyme (CYP), katalysiert (**A**). Bisher wurden beim Menschen fast 40 Gene für Cytochrom-P450-Proteine identifiziert, von denen die Protein-Familien CYP1, CYP2, CYP3 für den Metabolismus von Arzneistoffen von Bedeutung sind (**B**). Die größte Menge an CYP-Enzymen ist in der Leber und in der Darmwand enthalten, was erklärt, weshalb in diesen Organen der Hauptanteil des Arzneistoffmetabolismus stattfindet.

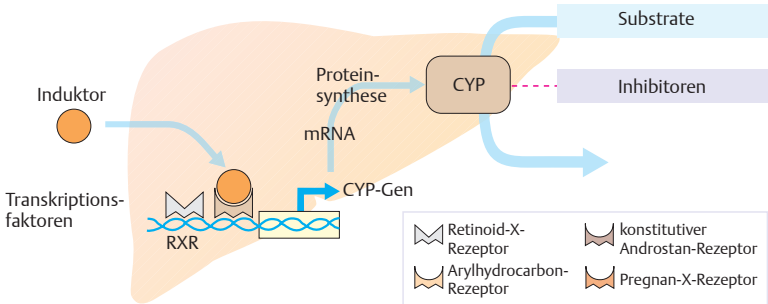
Substrate, Inhibitoren, Induktoren. Cytochrome sind Enzyme, die eine breite Substratspezifität aufweisen, so dass Pharmaka mit sehr unterschiedlicher chemischer Struktur von einem Enzymprotein verstoffwechselt werden können. Wenn mehrere Arzneistoffe durch ein CYP-Isoenzym abgebaut werden, können klinisch relevante Interaktionen entstehen. Dabei lassen sich **Substrate** (Arzneistoffe, die durch CYP metabolisiert werden) und **Inhibitoren** unterscheiden (Arzneistoffe, die sich mit hoher Affinität an CYP binden, den Abbau der Substrate behindern und selbst langsam metabolisiert werden) (**A**). Die Abbaukapazität der CYP-Enzyme wird wesentlich durch die Menge der hepatischen CYP-Enzyme bestimmt. Eine Steigerung der Enzymkonzentration führt in der Regel zu einem beschleunigten Arzneistoffabbau. Zahlreiche endogene und exogene Substanzen sowie Pharmaka können die Expression von CYP-Enzymen steigern, sie wirken als **CYP-Induktoren** (s. S. 52). Viele dieser Induktoren aktivieren im Zellkern der Leberzelle spezifische Transkriptionsfaktoren, die die mRNA-Synthese (und nachfolgend die Proteinsynthese) von CYP-Isoenzymen anschalten. Einige CYP-Induktoren steigern auch die Expression des P-Glykoprotein-Transporters, so dass sich gesteigerte Metabolisierung durch CYP-Enzyme und transmembranärer Transport durch P-Glykoprotein-Induktion

ergänzen und einen Arzneistoff unwirksam werden lassen.

Die Tabelle **B** gibt eine Übersicht über verschiedene CYP-Isoenzyme sowie Substrate, Hemmstoffe und Induktoren der jeweiligen Isoenzyme. Insbesondere bei multimorbiden Patienten, die zahlreiche Pharmaka erhalten, sollte vor Beginn der Therapie überprüft werden, ob unter den eingesetzten Arzneistoffen auch CYP-Hemmstoffe oder -Induktoren enthalten sind, die die Pharmakokinetik zum Teil dramatisch verändern können.

Arzneistoff-Interaktionen durch CYP-Induktion oder -Hemmung. Lebensbedrohliche Interaktionen wurden bei der Anwendung von Induktoren des CYP3A4-Isoenzyms bei Patienten beobachtet, die zur Verhinderung der Abstoßung eines Nieren- oder Herztransplantates das Immunsuppressivum Cyclosporin A erhalten haben. Durch die Einnahme von Rifampicin, aber auch durch Inhaltsstoffe des Johanniskrauts, das nicht rezeptpflichtig ist, kann die Expression von CYP3A4 so stark ansteigen, dass die Cyclosporin-Plasmaspiegel unter den therapeutischen Bereich sinken (**C**). Bei ungenügender Immunsuppression besteht dann eine erhöhte Gefahr der Abstoßung von transplantierten Organen. In Gegenwart von Rifampicin werden aber auch andere Arzneistoffe, die Substrate von CYP3A4 sind, unwirksam. Aus diesem Grund ist die Einnahme von Rifampicin bei HIV-Patienten, die mit Protease-Inhibitoren behandelt werden, kontraindiziert. Hemmstoffe der CYP-Enzyme erhöhen in der Regel die Plasmaspiegel von Substraten des gleichen CYP-Enzyms und steigern damit die Gefahr von unerwünschten toxischen Effekten. Auf diesem Wege kann das Antimykotikum Ketokonazol die Nephrotoxizität von Cyclosporin erhöhen (**C**).

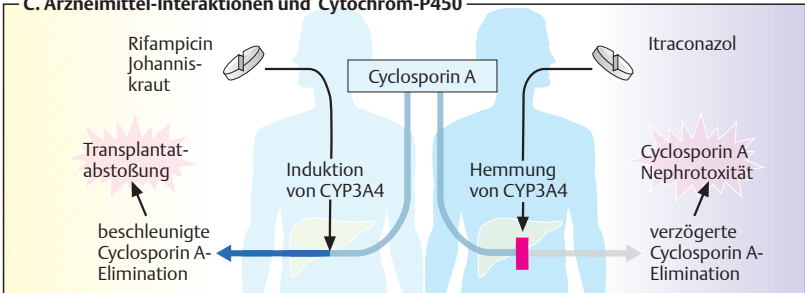
A. Cytochrom-P450 in der Leber



B. Cytochrom-P450-Isoenzyme

Induktoren	Cytochrom	Substrate	Inhibitoren
Grillfleisch, Tabakrauch, Omeprazol AhR Arylhydrocarbon-Rezeptor	CYP 1A2	Clozapin, Estradiol, Haloperidol, Theophyllin	Fluorchinolone
Phenobarbital, Rifampicin CAR konstitutiver Androstan-Rezeptor	CYP 2C9	Ibuprofen, Losartan	Isoniazid, Verapamil
	CYP 2D6	Carvedilol, Metoprolol, trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, SSRI, Codein	Chinidin, Fluoxetin
Rifampicin, Carbamazepin, Dexamethason, Phenytoin, Johanniskraut PXR Pregnan-X-Rezeptor	CYP 3A4	Cyclosporin A, Tacrolimus, Nifedipin, Verapamil, Statine, Estradiol, Progesteron, Testosteron, Haloperidol	HIV-Proteasehemmer, Amiodaron, Makrolide, Azol-Antimykotika, Grapefruitsaft

C. Arzneimittel-Interaktionen und Cytochrom-P450



Enterohepatischer Kreislauf (A)

Wirkstoffe, die nach oraler Aufnahme aus dem Darm resorbiert werden, gelangen mit dem Pfortaderblut zur Leber und können dort mit Glucuronsäure (**B**, dargestellt für Salicylsäure), mit Schwefelsäure (**B**, dargestellt für das Laxans Bisacodyl in deacetylierter Form) oder mit anderen polaren Molekülen gekoppelt werden. Die hydrophilen Kopplungsprodukte können mithilfe von Transportmechanismen aus der Leberzelle in die Gallenflüssigkeit übertreten und mit dieser schließlich wieder in den Darm gelangen, also biliar eliminiert werden. Die hydrophilen Kopplungsprodukte vermögen das Darmepithel nicht zu überwinden. Aber O-Glucuronide sind durch die β -Glucuronidasen der Bakterien im Colon spaltbar, und es kann der freiwerdende Wirkstoff erneut resorbiert (**rückresorbiert**) werden. Es ergibt sich ein **enterohepatischer Kreislauf**, durch den der Wirkstoff im Körper wie in einer Falle festgehalten scheint. Die Kopplungsprodukte treten aber aus der Leberzelle nicht nur in die Gallenflüssigkeit, sondern auch in das Blut über. Glucuronide mit einem Molekulargewicht < 300 gelangen bevorzugt in das Blut, Glucuronide mit einem Molekulargewicht > 300 in einem stärkeren Ausmaß in die Gallenflüssigkeit. Die von der Leberzelle in das Blut abgesonderten Glucuronide werden in der Niere glomerulär filtriert, aber aufgrund ihrer Hydrophilie nicht wie die Ausgangssubstanz rückresorbiert, sondern mit dem Harn ausgeschieden.

Arzneistoffe, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, werden also langsam ausgeschieden. Zu den Arzneistoffen, die in einen enterohepatischen Kreislauf einmünden, gehören unter anderen Digoxin und Nicht-steroidale Antiphlogistika.

Kopplungsreaktionen (B)

Von den Kopplungsreaktionen oder Phase-II-Reaktionen ist die wichtigste die Kopplung eines Wirkstoffs oder seines Metaboliten an die *Glucuronsäure*. Die Carboxy-Gruppe der Glucuronsäure liegt bei dem pH-Wert der Körperflüssigkeiten ganz überwiegend dissoziiert vor, die negative Ladung verleiht einem glucuronidierten Molekül

eine hohe Polarität und damit eine geringe Membrangängigkeit.

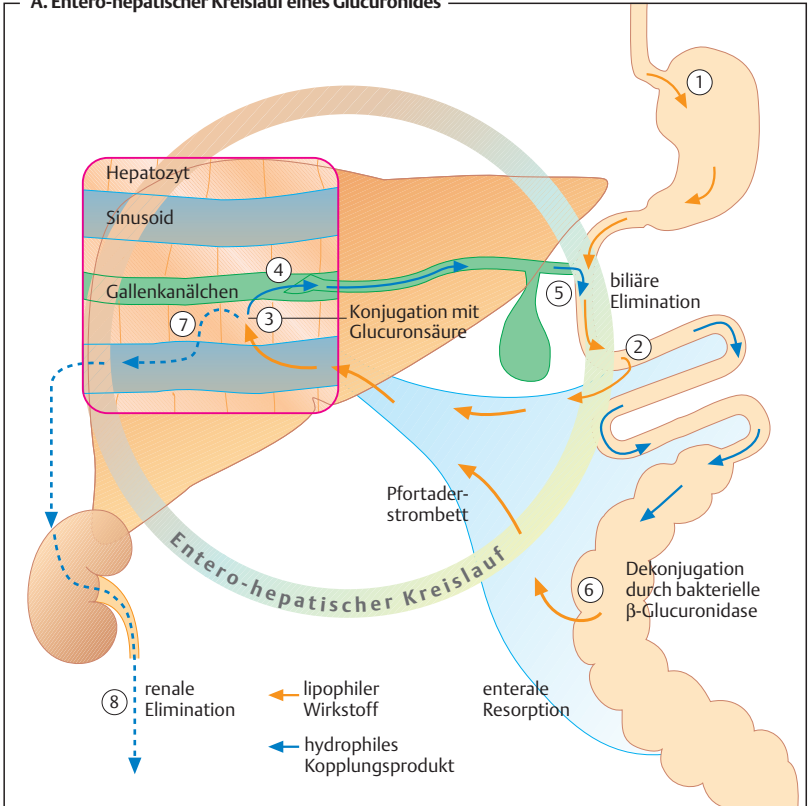
Die Kopplungsreaktion verläuft nicht spontan, sondern nur dann, wenn die Glucuronsäure in ihrer aktivierten Form, also gebunden an Uridin-diphosphat vorliegt. Die mikrosomalen Glucuronyltransferasen übertragen von diesem Komplex die Glucuronsäure auf das Akzeptormolekül. Wenn das Akzeptormolekül ein Phenol oder ein Alkohol ist, entsteht ein Ether-Glucuronid, erfolgt die Übertragung aber auf eine Carboxyl-Gruppe, entsteht ein Ester-Glucuronid. In beiden Fällen handelt es sich um O-Glucuronide. Mit Aminen können N-Glucuronide gebildet werden, die im Gegensatz zu O-Glucuroniden durch bakterielle β -Glucuronidasen nicht spaltbar sind.

Im Zytoplasma gelöste Sulfotransferasen übertragen aktivierte *Schwefelsäure* (3'-Phosphoadenin-5'-phosphosulfat) auf Alkohole und Phenole. Das Kopplungsprodukt ist wie im Falle der Glucuronide eine Säure.

Es unterscheidet sich damit von dem unter Vermittlung einer Acyltransferase gebildeten Kopplungsprodukt aus aktivierter *Essigsäure* (Acetyl-Coenzym A) und einem Alkohol oder Phenol. Dieses Kopplungsprodukt besitzt keinen Säurecharakter.

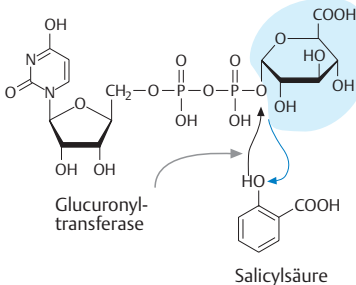
Acyltransferasen sind schließlich auch noch beteiligt an der Übertragung der Aminosäuren *Glycin* oder *Glutamin* auf Carboxysäuren. In diesen Fällen bildet sich zwischen der Carboxy-Gruppe des Akzeptormoleküls und der Amino-Gruppe der übertragenen Aminosäure eine Amidbindung aus. Die Säurefunktion von Glycin bzw. Glutamin bleibt im Kopplungsprodukt frei.

A. Entero-hepatischer Kreislauf eines Glucuronides

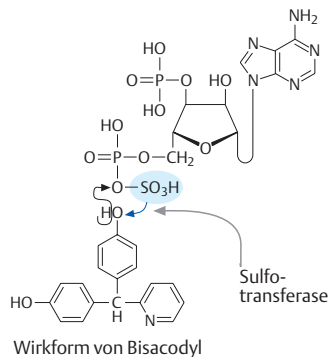


B. Kopplungsreaktionen

UDP- α -Glucuronsäure



3'-Phosphoadenin-5'-phosphosulfat



Niere als Ausscheidungsorgan

Die meisten Wirkstoffe werden entweder chemisch unverändert oder in Form ihrer Stoffwechselprodukte mit dem Harn, also über die Niere – renal – ausgeschieden. Die Niere ermöglicht die Ausscheidung, weil der Aufbau der Gefäßwand im Bereich der Glomerulus-Kapillaren (**B**) den ungehinderten (Molekulargewicht ≤ 5000) bzw. eingeschränkten ($MG < 50\,000$) Übertritt im Blut gelöster Stoffe in den Harn erlaubt. Da, von wenigen Ausnahmen abgesehen, therapeutisch eingesetzte Wirkstoffe und deren Stoffwechselprodukte ein viel kleineres Molekulargewicht haben, werden diese **glomerulär filtriert**, gelangen also aus dem Blut in den Primärharn. Die glomeruläre Basalmembran enthält negativ geladene Makromoleküle und bildet für höhermolekulare Stoffe in Abhängigkeit von deren Ladung ein unterschiedlich dichtes Filtrationshindernis. Außerdem hat das Schlitzdiaphragma zwischen den Podozyten-Fortsätzen Bedeutung für die glomeruläre Filtration.

Außer durch **glomeruläre Filtration (B)** können im Blut befindliche Stoffe auch noch durch **aktive Sekretion (C)** in den Harn gelangen. Bestimmte Kationen und bestimmte Anionen werden unter Verbrauch von Energie mittels spezieller Transportsysteme in die Tubulusflüssigkeit sezerniert. Diese Transportsysteme besitzen nur eine beschränkte Kapazität. Es kann bei gleichzeitiger Anwesenheit mehrerer Substrate zu einer Konkurrenz kommen.

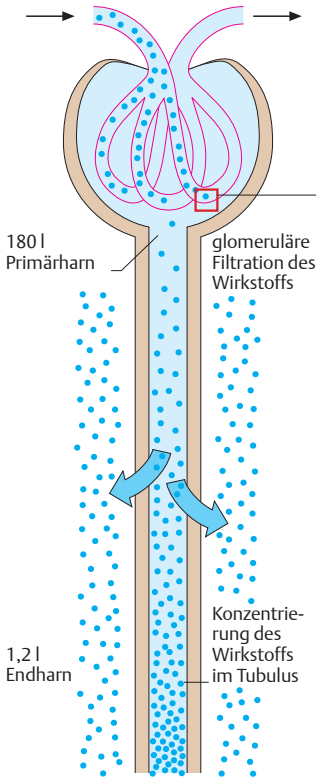
Im Verlaufe der Tubulusspassage wird das Volumen des Primärharns auf ca. 1 % eingengt, es kommt zu einer entsprechenden Konzentrierung des filtrierten Wirkstoffs bzw. der filtrierten Stoffwechselprodukte (**A**). Der sich ausbildende Konzentrationsunterschied zwischen Harn und Interstitialflüssigkeit bzw. Blut bleibt erhalten bei Stoffen, die das Tubulusepithel nicht überwinden können. Im Falle lipophiler Wirkstoffe aber wird der Konzentrationsgradient zu einer Wiederaufnahme (**Rückresorption**) eines Teils des filtrierten Stoffes führen. Der Rückresorption selbst liegt also kein aktiver Vorgang zugrunde, es handelt sich vielmehr um eine passive Diffusion. Daher ist das Ausmaß der Wiederaufnahme im Falle proto-

nierbarer Substanzen von deren Dissoziationsgrad bzw. vom pH-Wert des Harns abhängig. Als Maß für den Dissoziationsgrad einer Substanz dient ihr pK -Wert, der den pH-Wert angibt, bei dem die Hälfte der Substanz protoniert bzw. unprotoniert vorliegt. Graphisch veranschaulicht wird dies am Beispiel eines protonierbarenamins mit einem pK_a -Wert von 7 (**D**). In diesem Falle liegt bei einem pH-Wert des Harns von 7 die Hälfte desamins in der protonierten, hydrophilen, nicht zum Membrandurchtritt befähigten Form (blaue Punkte) vor, die andere Hälfte kann als ungeladenes Amin (rote Punkte) dem sich ausbildenden Gradienten entsprechend das Tubuluslumen verlassen. Hier stellt sich wieder ein Dissoziationsgleichgewicht zwischen der Base und der protonierten Form ein. Liegt bei einem Amin der pK_a -Wert höher ($pK_a = 7,5$) oder tiefer ($pK_a = 6,5$), so findet sich bei $pH = 7$ entsprechend weniger bzw. mehr desamins in der ungeladenen und rückresorbierbaren Form. Entsprechende Verhältnisse können bei einem Wirkstoff (pK_a -Wert z. B. = 7) durch die Veränderung des Harn-pH-Wertes um eine halbe pH-Einheit nach oben oder unten erzielt werden.

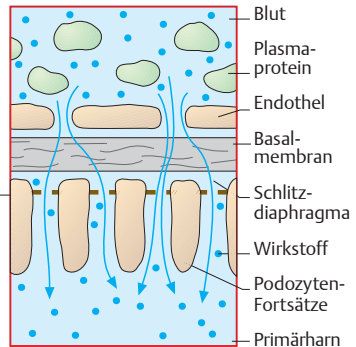
Der hier für basische Substanzen erläuterte Sachverhalt gilt im Prinzip auch für saure Stoffe, nur mit dem wesentlichen Unterschied, dass z. B. bei einer $-COOH$ -Gruppe mit zunehmender Alkalisierung des Harns (pH-Anstieg) die geladene Form entsteht, was die Rückresorption behindert.

Die gezielte Veränderung des Harn-pH-Wertes kann bei Vergiftungen mit protonierbaren Stoffen genutzt werden, um so die Elimination des Giftes zu beschleunigen, z. B. Säuerung bei Methamphetamin-, Alkalisierung bei Phenobarbital-Vergiftung.

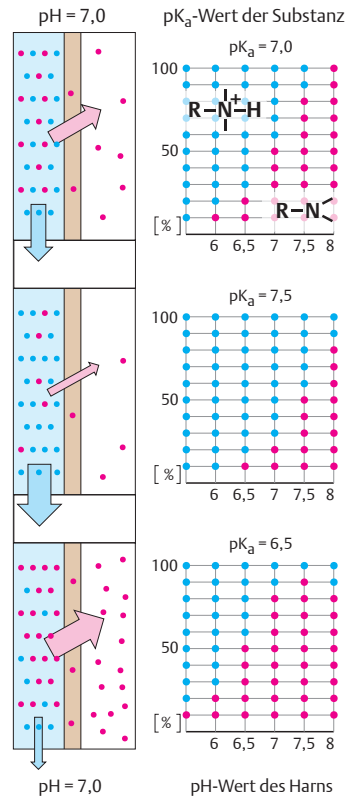
A. Filtration und Konzentrierung



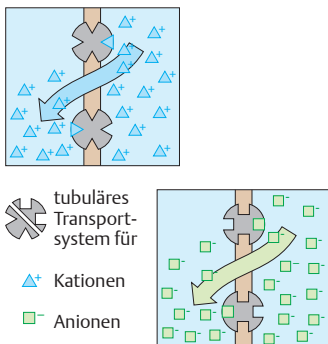
B. Glomeruläre Filtration



D. Tubuläre Rückresorption



C. Aktive Sekretion



Präsystemische Elimination

Auf den Seiten 22–25 sind die morphologischen Schranken des Körpers dargestellt. Je nach den physiko-chemischen Eigenarten der Arzneistoffe werden die gewünschten Ziele auf der Zelloberfläche, im Zellinnern oder im bakteriellen Zellstoffwechsel unterschiedlich gut oder gar nicht erreicht. Immer dann, wenn keine lokale Anwendung des Arzneimittels stattfinden kann, sondern eine systemische Therapie notwendig ist, wird die „**Kinetik**“ eines Wirkstoffs noch durch einen zusätzlichen Prozess beeinflusst. Diesen kann man sich leicht klarmachen, wenn der Weg eines **peroral** aufgenommenen Wirkstoffs bis in den großen Kreislauf verfolgt wird. Ein beliebiges Pharmakon kann Folgendes „erleben“:

- 1) Der Wirkstoff überwindet die Darmepithel-Schranke und gelangt in den Enterozyten, aber ein **P-Glykoprotein** transportiert ihn wieder aus der Darmepithelzelle in das Lumen zurück. Die tatsächlich resorbierte Menge kann dadurch stark vermindert sein. Dieser gegenläufige Prozess kann bei verschiedenen Individuen für ein und dieselbe Substanz unterschiedlich ausgeprägt sein und darüber hinaus durch andere Arzneimittel verändert werden.
- 2) Der eingenommene Wirkstoff wird durch Enzyme z. B. **Cytochromoxidasen** auf dem Weg vom Darmlumen zum großen Kreislauf abgebaut.
 - a) Dieser Abbau kann schon in der Darmschleimhaut beginnen. Die Aktivität der enteralen Cytochromoxidasen kann durch andere Wirkstoffe gesteigert oder gehemmt werden. Ein kurioses Beispiel ist, dass Grapefruit-Saft die Oxidase CYP3A4 in der Darmwand hemmt; dadurch wird die Konzentration wichtiger Wirkstoffe in den toxischen Bereich erhöht.
- b) Quantitativ die größte Rolle spielt der Stoffwechsel in der Leber, die ja passiert werden muss. Hier sind viele Enzyme damit beschäftigt, körpereigene und körperfremde Substanzen chemisch so zu verändern, dass sie ausgeschieden werden können. Auf den Seiten 36–37 sind Beispiele für

verschiedene Abbaureaktionen dargestellt. Je nachdem, welcher Anteil einer resorbierten Menge eines Pharmakon von den Hepatozyten aufgenommen und metabolisiert werden kann, erreicht nur ein Bruchteil das Blut in der Vena hepatica. Wichtig ist, dass eine Enzymvermehrung (Zunahme des glatten endoplasmatischen Reticulums) von anderen Arzneimitteln induziert werden kann.

Die unter 2a und b beschriebenen Vorgänge werden unter dem Terminus „**Prä-systemische Elimination**“ zusammengefasst.

- 3) Bei **parenteraler Zufuhr** eines Wirkstoffs wird eine präsystemische Elimination natürlich vermieden. Der Weg eines Pharmakon nach i. v., s. c. und i. m.-Injektion verläuft über die Vena cava, das rechte Herz und die Lungen in die linke Herzkammer und damit in den großen Kreislauf und das Koronarsystem. Da die Lunge ein sehr Lipid-reiches Organ mit großer Oberfläche ist, nimmt sie von amphiphilen und lipophilen Medikamenten einen beträchtlichen Teil auf und gibt ihn bei sinkenden Blutspiegeln langsam wieder ab. Die Lunge wirkt bei schneller Anflutung als Puffer und schützt das Herz vor zu hohen Konzentrationen nach schneller i. v.-Injektion.

Eine hohe präsystemische Elimination kann bei bestimmten therapeutischen Situationen erwünscht sein. Ein wichtiges Beispiel ist die Anwendung von Glucocorticoiden bei der **Asthma-Behandlung**. Da ein erheblicher Teil des inhalierten Wirkstoffs verschluckt wird, ist die Belastung des Organismus durch Glucocorticoide mit vollständiger präsystemischer Elimination sehr gering (S. 342). Ein Beispiel für eine erwünschte präsystemische Aktivierung ist die Anwendung von Clopidogrel als **Thrombozyten-Aggregations-Hemmstoff**, dies ist auf S. 150 ausgeführt.

A. Präsystemische Elimination

Beispiele für präsystemische Elimination.
Von der oral aufgenommenen Dosis
gelangen **nicht** in den systemischen Kreislauf:

● Wirkstoff
● Metabolit

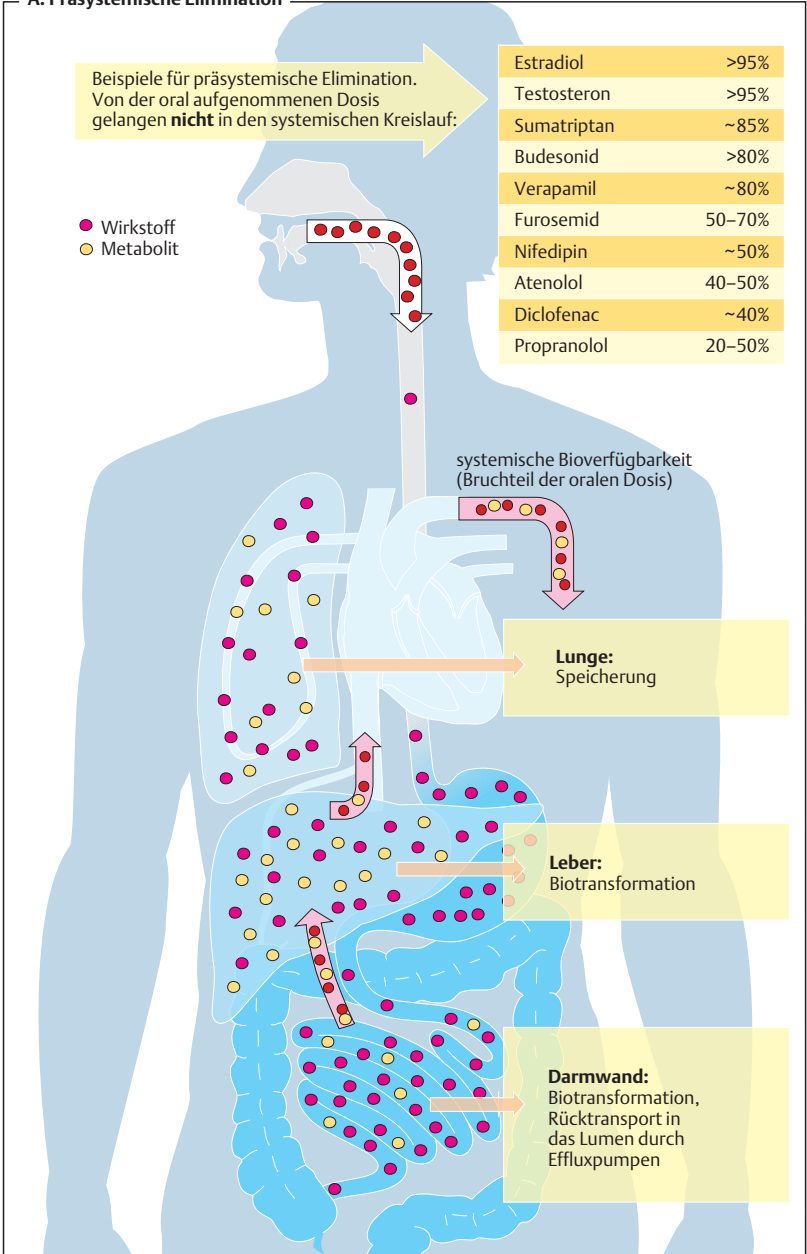
Estradiol	>95%
Testosteron	>95%
Sumatriptan	~85%
Budesonid	>80%
Verapamil	~80%
Furosemid	50–70%
Nifedipin	~50%
Atenolol	40–50%
Diclofenac	~40%
Propranolol	20–50%

systemische Bioverfügbarkeit
(Bruchteil der oralen Dosis)

Lunge:
Speicherung

Leber:
Biotransformation

Darmwand:
Biotransformation,
Rücktransport in
das Lumen durch
Effluxpumpen



Wirkstoffkonzentration im Körper in Abhängigkeit von der Zeit – die Exponentialfunktion

Vorgänge wie Arzneistoffresorption und -elimination laufen mit exponentieller Gesetzmäßigkeit ab.

Hinsichtlich der **Resorption** erklärt sich dies meist aus der Tatsache, dass die Menge des pro Zeiteinheit bewegten Stoffes von der Konzentrationsdifferenz (Gradient) zwischen zwei Räumen (Kompartimenten) abhängt (Fick'sches-Gesetz). Bei der Resorption sind das Kompartiment mit initial hoher Konzentration der Darminhalt und das Kompartiment mit niedriger Konzentration das Blut.

Im Falle der **renalen Elimination** ist die Ausscheidung vielfach von der glomerulären Filtration abhängig, also der Substanzmenge, die im Primärharn enthalten ist. Mit fallender Konzentration der Substanz im Blut sinkt dementsprechend die pro Zeiteinheit glomerulär filtrierte Menge. Die sich ergebende exponentielle Gesetzmäßigkeit ist in (A) illustriert. Die exponentielle Gesetzmäßigkeit bedeutet, dass die Zeitspanne, in der sich die Konzentration jeweils halbiert, konstant ist. Diese Zeitspanne wird **Halbwertszeit** ($t_{1/2}$) genannt und steht mit $t_{1/2} = \ln 2/k$ in einer festen Beziehung zu der Geschwindigkeitskonstanten k , die zusammen mit der Ausgangskonzentration c_0 die (Exponential-)Beziehung vollständig beschreibt.

Die exponentielle Gesetzmäßigkeit der Prozesse erlaubt es im Falle der Elimination, ein Plasmavolumen anzugeben, das innerhalb einer Zeiteinheit vom Wirkstoff befreit würde, wenn sich der verbleibende Stoff nicht wieder homogen über den gesamten Raum verteilen würde (diese Bedingung ist in Wirklichkeit natürlich nie gegeben). Das **in einer Zeiteinheit formal vom Wirkstoff befreite Plasmavolumen** wird als **Clearance** bezeichnet. Je nachdem, ob eine Ausscheidung oder eine metabolische Veränderung die Konzentration des Wirkstoffs im Blut sinken lässt, wird von einer renalen oder einer hepatischen Clearance gesprochen. In den Fällen, in denen ein Teil des im Blut befindlichen resorbierten Wirkstoffs unverändert über die Niere, ein anderer Teil

nach chemischer Veränderung ausgeschieden wird, addieren sich die renale und die hepatische Clearance zur Gesamtclearance (Cl_{tot}). Sie stellt die Leistung aller an der Elimination beteiligten Vorgänge dar und ist mit der Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und dem scheinbaren Verteilungsvolumen V_{app} (S. 30) über die Beziehung verbunden:

$$t_{1/2} = \ln 2 \times \frac{V_{app}}{Cl_{tot}}$$

Die Halbwertszeit ist um so kürzer, je kleiner das Verteilungsvolumen oder je größer die Gesamtclearance ist.

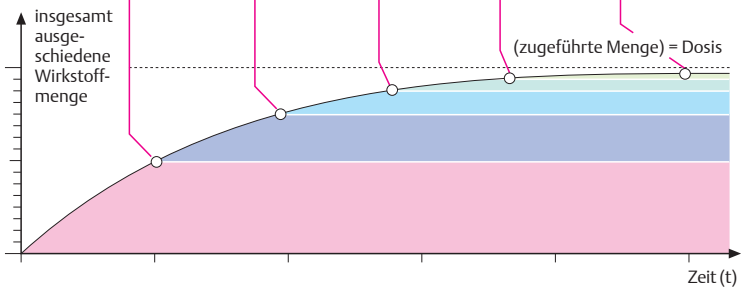
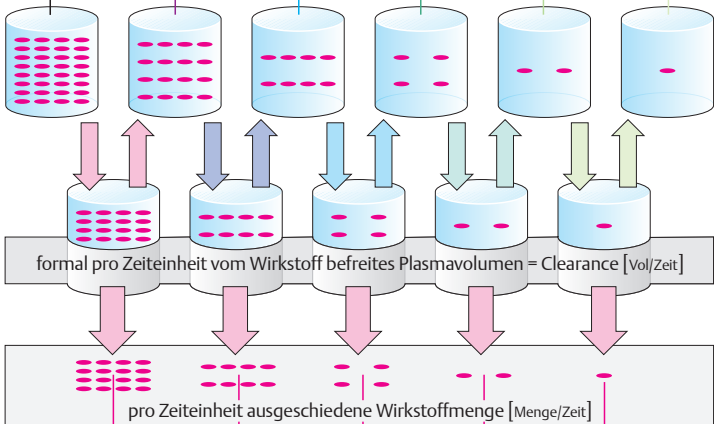
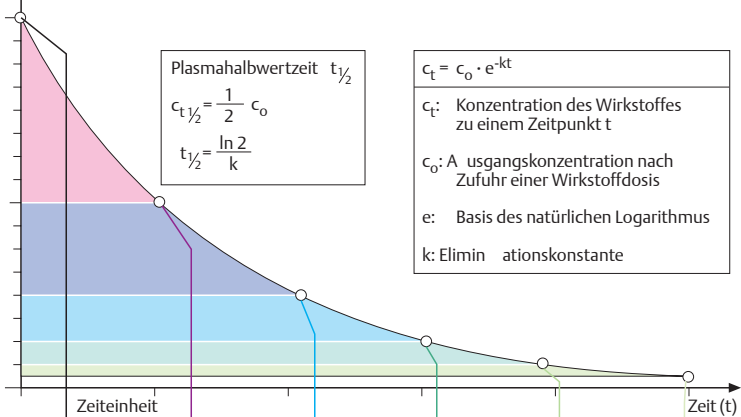
Im Falle unverändert renal ausgeschiedener Wirkstoffe kann aus der kumulativen Harnausscheidung die Eliminationshalbwertszeit ermittelt werden; die schließlich insgesamt ausgeschiedene Menge entspricht der resorbierten Menge.

Bei **hepatischer Elimination** ergibt sich meist ein exponentieller Ablauf der Pharmakonzentration über die Zeit, weil die metabolisierenden Enzyme im Konzentrationsproportionalen Bereich ihrer Aktivierungskurve arbeiten und daher mit abfallender Konzentration auch die pro Zeiteinheit umgesetzte Substanzmenge sinkt.

Die bekannteste Ausnahme bietet die **Elimination von Ethanol**, die zumindest bei Blutkonzentrationen $> 0,2\%$ nicht exponentiell, sondern linear abfällt. Dies hängt mit der niedrigen Halbsättigungskonzentration des für den Alkoholabbau geschwindigkeitsbestimmenden Enzyms Alkohol-Dehydrogenase zusammen, die schon bei 80 mg/l ($= 0,08\%$) erreicht ist. Daher kann bei Ethanolkonzentrationen oberhalb von $0,2\%$ der Umsatz nicht mehr konzentrationsabhängig steigen, und die pro Zeit eliminierte Menge bleibt konstant.

A. Exponentielle Ausscheidung eines Wirkstoffes

Konzentration (c) des Wirkstoffes im Plasma [Menge/Vol]



Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration im Plasma

Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration

(A). Arzneistoffe werden in den Körper aufgenommen und aus diesem auf verschiedenen Wegen wieder ausgeschieden. Der Körper ist also ein offenes System, in dem sich die aktuelle Arzneistoffkonzentration aus dem Zusammenspiel von Zustrom (Invasion) und Abfluss (Elimination) ergibt. Im Falle der Zufuhr eines Wirkstoffs per os erfolgt die Resorption aus Magen und Darm. Ihre Geschwindigkeit ist von vielen Faktoren abhängig, unter anderem von der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs (im Fall einer festen Darreichungsform), von der Geschwindigkeit, mit welcher der Magen- und Darm-Inhalt vorwärtsbewegt wird, von der Membrangängigkeit des Wirkstoffs, von der Differenz zwischen der Konzentration im Darm und der im Blut und von der Durchblutung der Darmschleimhaut. Der Zustrom aus dem Darm (**Invasion**) lässt die Konzentration im Blut ansteigen. Mit dem Blut erreicht der Wirkstoff einzelne Organe (**Verteilung**) und kann bei entsprechenden Eigenschaften von diesen auch aufgenommen werden, wobei zunächst die gut durchbluteten Gewebe (z. B. das Gehirn) einen im Vergleich zu den weniger gut durchbluteten Organen zu großen Anteil erhalten. Die Aufnahme in die Gewebe lässt die Konzentration im Blut sinken. Der Zustrom aus dem Darm nimmt ab, wenn die Konzentrationsdifferenz zwischen Darm und Blut kleiner wird. Der Blutspiegel erreicht ein Maximum, wenn die pro Zeit eliminierte Menge der pro Zeit resorbierten Menge gleichkommt. Der Abstrom von Wirkstoff in das Lebergewebe und in die Nieren bedeutet seinen Eintritt in die **Eliminationsorgane**. Der charakteristische phasenhafte Zeitverlauf der Konzentration im Plasma setzt sich somit aus den Teilprozessen **Invasion, Verteilung und Elimination** zusammen, wobei die einzelnen Teilprozesse sich zeitlich überlappen. Wenn die Resorption aus dem Darm langsamer abläuft als die Verteilung, bestimmen Resorption und Elimination den Blutspiegelverlauf. Dieser lässt sich dann mathematisch mit der sog. **Bateman-Funktion** beschreiben (k_1 und k_2 = Geschwindigkeitskonstanten für

den Resorptionsvorgang und den Eliminationsvorgang). Wenn (nach rascher intravenöser Zufuhr) die Verteilung im Körper deutlich schneller erfolgt als die Elimination, stellt sich dies in einem anfänglich raschen und dann stark verlangsamt Abfall des Plasmaspiegels dar, wobei die schnelle Komponente des Abfalls als **α -Phase** (Verteilungsphase) und die langsame Komponente als die **β -Phase** (Eliminationsphase) bezeichnet wird.

Applikationsart und Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration (B). Die Geschwindigkeit der Invasion hängt von der Applikationsart ab. Je rascher die Invasion erfolgt, desto kürzer ist die Zeit ($t_{\max}$), die bis zum Erreichen des Plasmaspiegelmaximums ($c_{\max}$) vergeht, desto höher ist $c_{\max}$, und desto früher beginnt der Plasmaspiegel wieder zu fallen.

Die **Fläche unter der Plasmaspiegelkurve** (AUC, „area under curva“) ist bei gleicher Dosis und vollständiger Verfügbarkeit unabhängig von der Applikationsart: Gesetz von den korrespondierenden Flächen.

Es wird zur Ermittlung der **Bioverfügbarkeit** (F) herangezogen. Nach Zufuhr in gleicher Dosis gilt

$$F = \frac{\text{AUC orale Zufuhr}}{\text{AUC iv Zufuhr}}$$

Die Bioverfügbarkeit entspricht dem Anteil der Wirkstoffmenge, welcher nach oraler Anwendung in den großen Kreislauf gelangt.

Auch für den Vergleich von verschiedenen Handelspräparaten, die denselben Wirkstoff in derselben Menge enthalten, wird diese Gesetzmäßigkeit genutzt: identische AUC-Werte und identischer Zeitverlauf der Blutkonzentration bedeuten **Bioäquivalenz**.

A. Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration

Invasion

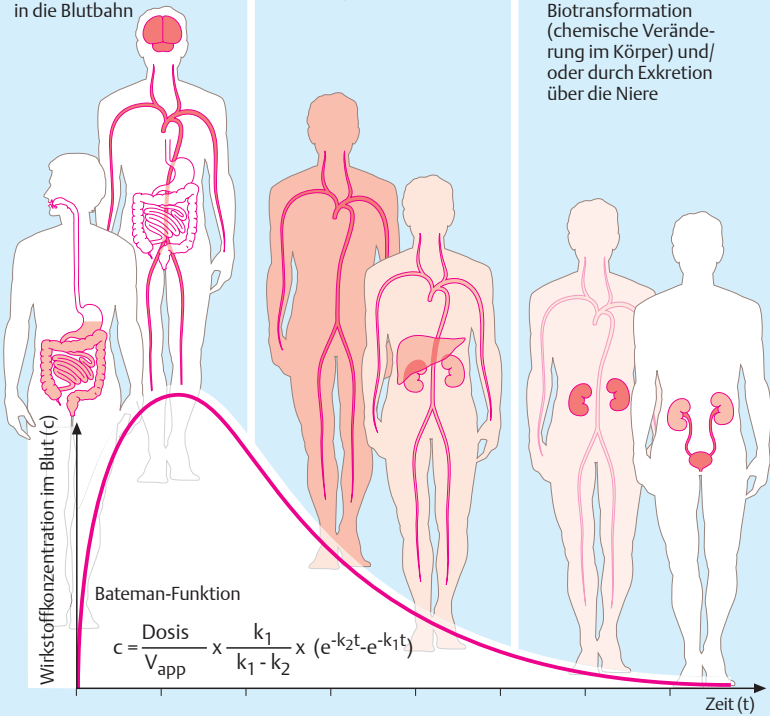
Aufnahme aus
Magen und Darm
in die Blutbahn

Verteilung

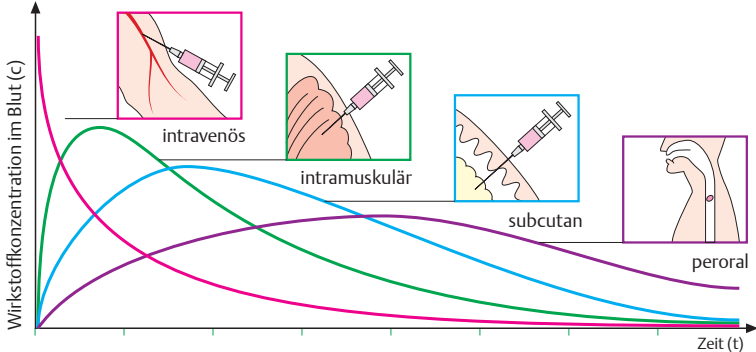
auf die Gewebe
des Körpers

Elimination

Ausscheidung aus
dem Körper durch
Biotransformation
(chemische Verände-
rung im Körper) und/
oder durch Exkretion
über die Niere



B. Applikationsart und Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration



Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration bei regelmäßiger Anwendung (A)

Wird ein Arzneistoff in einer bestimmten Dosis über einen längeren Zeitraum in regelmäßigen Zeitabständen zugeführt, hängen Verlauf und Höhe des Plasmaspiegels vom Verhältnis zwischen der Halbwertszeit der Elimination und der Dauer des Applikationsintervalls ab. Wenn die mit einer Dosis zugeführte Menge vollständig ausgeschieden ist, bevor die neue Dosis eingenommen wird, ergeben sich bei wiederholter Einnahme in regelmäßigen Zeitabständen immer wieder gleiche Plasmaspiegel. Erfolgt eine Einnahme, bevor die mit der vorausgegangenen Dosis zugeführte Menge vollkommen ausgeschieden ist, muss sich diese Folgedosis zu dem Rest addieren, der von der vorausgegangenen Dosis noch im Körper vorhanden ist – der Wirkstoff **kumuliert**.

Je kürzer das Applikationsintervall im Vergleich zur Eliminationshalbwertszeit gewählt wird, um so größer ist der Restbetrag, zu dem sich am Ende des Applikationsintervalls die neue Dosis addiert, desto stärker kumuliert der Wirkstoff im Körper. Bei gegebenem Applikationsintervall kumuliert der Wirkstoff jedoch nicht grenzenlos, vielmehr stellt sich ein **Kumulationsgleichgewicht** (c_{ss} „steady state“) ein. Dies beruht auf der Konzentrationsabhängigkeit der Eliminationsprozesse.

Je höher die Konzentration ansteigt, desto größer wird die Menge des pro Zeiteinheit eliminierten Wirkstoffs. Nach mehreren Dosen ist die Konzentration auf einen Wert geklettert, bei dem die pro Zeit eliminierte Menge der pro Zeit zugeführten Menge gleichkommt: Das Kumulationsgleichgewicht ist erreicht. Auf diesem Konzentrationsniveau spielen sich bei einer Fortsetzung der regelmäßigen Einnahme die Plasmaspiegelschwankungen ab. Die Höhe des Kumulationsgleichgewichtes (c_{ss}) hängt von der zugeführten Menge (D) pro Applikationsintervall (τ) und der Clearance (Cl) ab:

$$c_{ss} = \frac{D}{\tau \times Cl}$$

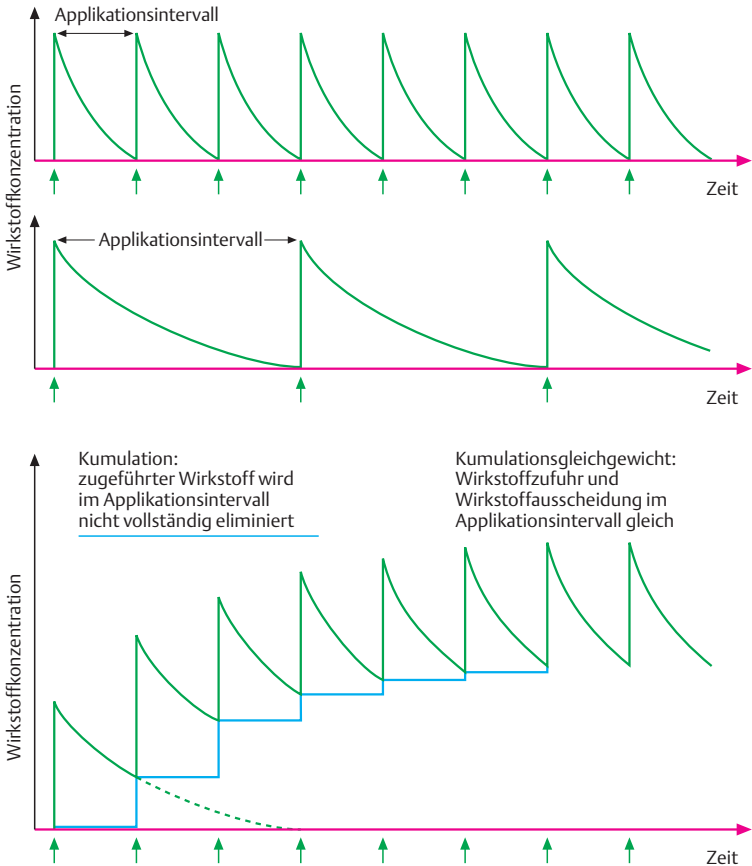
Die Geschwindigkeit, mit der das Kumulationsgleichgewicht erreicht wird, ist der Eliminationsgeschwindigkeit des Wirkstoffs korreliert (Zeit bis 90% c_{ss} : $3,3 \times$ Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2}$).

Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration bei unregelmäßiger Einnahme (B)

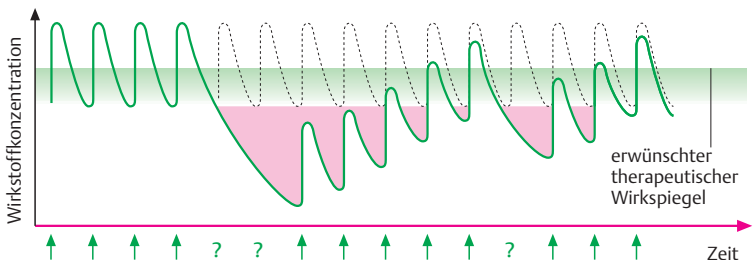
In der Praxis erweist es sich als schwierig, einen Plasmaspiegel zu gewährleisten, der gleichmäßig um einen gewünschten Wirkspiegel unduliert. Wenn z. B. die Einnahme von zwei aufeinander folgenden Dosen unterlassen („?“ in B) wird, sinkt der Plasmaspiegel auf subtherapeutische Konzentrationen ab, und es bedarf einer längeren Periode der regelmäßigen Einnahme, um das gewünschte Plasmaspiegelniveau wieder zu erreichen. Die Fähigkeit und Bereitschaft des Patienten, therapeutische Maßnahmen wie vom Arzt verordnet durchzuführen, wird als „*Patienten-Compliance*“ bezeichnet.

Die Schwierigkeit der unregelmäßigen Arzneistoffzufuhr kann übrigens auch auftreten, wenn die Tagesgesamtdosis auf drei Einzeldosen verteilt wird (3-mal täglich eine Dosis) und die erste Dosis morgens zum Frühstück, die zweite Dosis zum Mittagessen und die dritte Dosis zum Abendessen eingenommen wird. Unter dieser Bedingung ergibt sich während der Nachtruhe des Patienten ein Applikationsintervall, das doppelt so lang ist wie die Intervalle am Tage. Die Konzentration im Blut kann in den frühen Morgenstunden weit unter den gewünschten und möglicherweise dringend erforderlichen Wirkspiegel gesunken sein.

A. Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration im Blut bei regelmäßiger Einnahme



B. Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentration bei unregelmäßiger Einnahme



Kumulation: Dosis, Dosisintervall und Auslenkung des Plasmaspiegels (A)

Die erfolgreiche Anwendung eines Arzneimittels ist bei vielen Erkrankungen nur möglich, wenn seine Konzentration über die Zeit gleichbleibend hoch ist. Diese Bedingung wird mit der regelmäßigen Einnahme angestrebt, wobei die Bedingungen so zu wählen sind, dass ein zeitweises Absinken unter die therapeutisch wirksame Konzentration genauso vermieden wird wie das vorübergehende Überschreiten der oberen Grenzkonzentration, was Vergiftungssymptome hervorrufen würde. Ein gleichförmiger Plasmaspiegel über die Zeit ist hingegen dann unerwünscht, wenn mit ihm ein Nachlassen der Wirksamkeit verbunden ist (Toleranzentwicklung), oder wenn die Anwesenheit des Wirkstoffs nur zu bestimmten Tageszeiten erforderlich ist.

Ein über die Zeit konstanter Plasmaspiegel lässt sich mit einer Dauerinfusion erreichen, wobei die Infusionsgeschwindigkeit die Höhe des Plasmaspiegels bestimmt. Dieses Verfahren wird im intensivmedizinischen Bereich regelmäßig angewandt, kommt aber sonst kaum in Betracht. Bei peroraler Zufuhr bietet sich eine Aufteilung der Tagesgesamtdosis auf mehrere, z. B. 4, 3 oder 2 Einzeldosen an. Wenn die Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen verteilt wird, weist der mittlere Plasmaspiegel geringere Auslenkungen auf.

In der Praxis zeigt sich aber, dass die Vorschritt, ein Arzneimittel mehrere Male am Tag einzunehmen, viel weniger gut befolgt wird (mangelnde Zuverlässigkeit des Patienten bei der Arzneimittelleinnahme: mangelnde „Patienten-Compliance“). Das Ausmaß der Plasmaspiegelschwankungen innerhalb eines Applikationsintervalls kann auch vermindert werden durch eine Darreichungsform (S. 12) mit protrahierter Wirkstofffreisetzung: Retard-Präparat.

Die Geschwindigkeit, mit der bei regelmäßiger Einnahme das Kumulationsgleichgewicht erreicht wird, korreliert mit der Geschwindigkeit der Elimination. Als Faustregel gilt: das Kumulationsgleichgewicht ist ungefähr erreicht nach $3 \times \text{Eliminations-}t_{1/2}$.

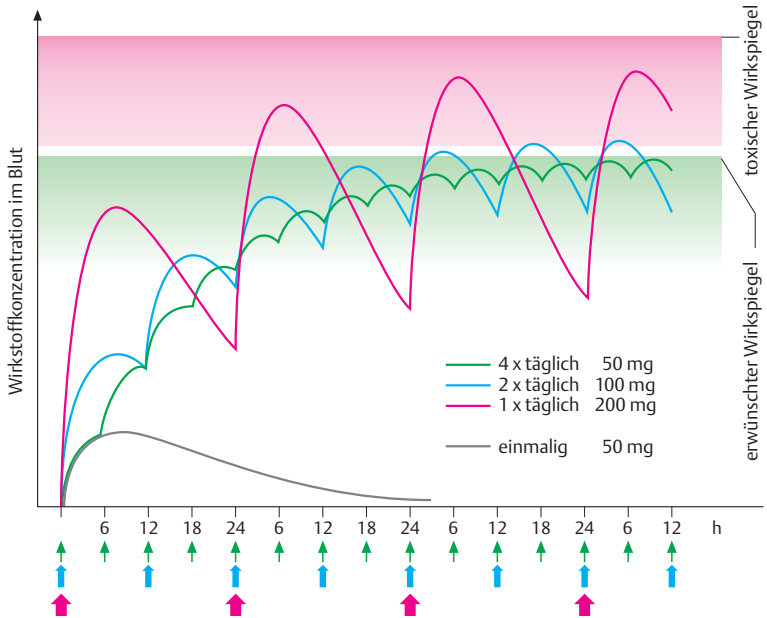
Im Falle langsam eliminierbarer und damit stark zur Kumulation neigender Wirk-

stoffe dauert es bei Gabe der Erhaltungsdosis lange, bis sich der für die Wirkung optimale Plasmaspiegel einstellt (Phenprocoumon, Digitoxin, Methadon). Hier kann durch eine Überhöhung der anfänglichen Dosen (Aufsättigungsdosis) rascher die Gleichgewichtskonzentration erreicht werden, das Gleichgewicht wird anschließend mit einer niedrigeren Dosis (Erhaltungsdosis) aufrechterhalten. Bei langsam eliminierbaren Substanzen reicht eine einmal tägliche Zufuhr für einen gleichmäßigen Wirkspiegel.

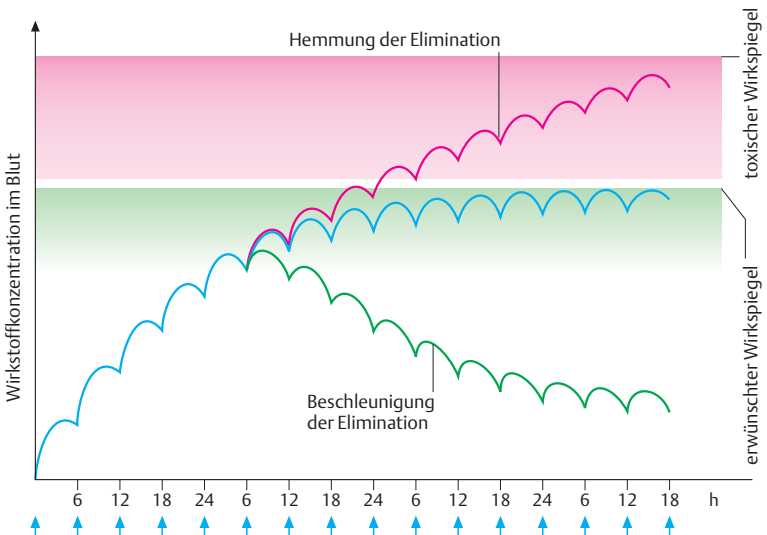
Änderung der Eliminationscharakteristik im Verlauf der Arzneistofftherapie (B)

Bei allen Arzneistoffen, die regelmäßig einzunehmen sind und zum erwünschten Wirkspiegel kumulieren, ist zu bedenken, dass die Bedingungen für die Biotransformation oder renale Exkretion im Verlaufe der Therapie nicht notwendigerweise konstant bleiben müssen. Es kann durch eine Enzyminduktion (S. 34, 38) oder durch eine Änderung der Protonenkonzentration im Harn (S. 42) eine Beschleunigung eintreten. Als Folge sinkt das Kumulationsgleichgewicht auf den Wert ab, der der neuen und rascheren Elimination entspricht. Eine zunächst vorhandene Arzneimittelwirkung wird schwächer oder kann verschwinden. Umgekehrt wird bei einer Hemmung der Elimination (z. B. fortschreitende Niereninsuffizienz bei renal ausscheidbaren Wirkstoffen) der mittlere Plasmaspiegel ansteigen, und es können sich toxische Konzentrationen einstellen.

A. Kumulation: Dosis, Dosisintervall und Auslenkung des Plasmaspiegels



B. Änderung der Eliminationscharakteristik im Verlauf der Arzneistofftherapie



Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Wirkung einer Substanz hängt von der applizierten Menge, der Dosis, ab. Wird eine Dosis gewählt, die nicht ausreicht, um die für die Wirkung kritische Schwellenkonzentration zu überschreiten (unterschwellige Dosierung), bleibt die Wirkung aus. In Abhängigkeit von der Natur des zu erfassenden Effektes wird bei einem Individuum mit steigender Dosis eine zunehmend stärkere Wirkung erfassbar sein, und es kann eine *Dosis-Wirkungs-Beziehung* bestimmt werden. So ist die Wirkung eines fiebersenkenden oder eines blutdrucksenkenden Arzneimittels abgestuft erfassbar, indem das Ausmaß der Temperatursenkung oder der Drucksenkung gemessen wird.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung kann aber interindividuell verschieden sein. Es werden also für den gleichen Effekt bei verschiedenen Menschen unterschiedliche Dosierungen benötigt. Dies ist besonders deutlich bei Reaktionen, die der „Alles-oder-Nichts“-Regel folgen.

Zur Illustration diene das Straub-Schwanz-Phänomen (**A**). Weiße Mäuse reagieren auf Morphin mit einer Erregung, die sich in einer abnormen Haltung des Schwanzes und der Extremitäten bemerkbar macht. Die Dosisabhängigkeit dieses Phänomens zeigt sich an Kollektiven (z. B. Gruppen zu 10 Tieren), denen steigende Dosen von Morphin appliziert werden. Bei niedriger Dosierung reagieren nur die empfindlichsten Tiere, bei steigender Dosierung zeigt ein zunehmend größerer Teil der Tiere das Straub-Phänomen, bei sehr hoher Dosierung sind alle Individuen eines Kollektivs betroffen (**B**). Es ergibt sich eine Beziehung zwischen der Häufigkeit der Tiere mit einer Reaktion und der applizierten Dosis. Bei 2 mg/kg reagiert ein Tier von 10, bei 10 mg/kg sind es schon 5 von 10 Tieren.

Die *Dosis-Häufigkeits-Beziehung* resultiert wie gesagt aus der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Individuen, die in der Regel wie im gewählten Beispiel log-normal verteilt ist (**C**). Wird die Summenhäufigkeit (Zahl der Tiere, die insgesamt bei einer bestimmten Dosis eine Reaktion zeigen) gegen die applizierte Dosis bei logarithmisch geteilter Achse für die Dosis (**C**, linke Gra-

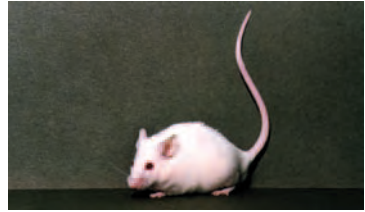
phik) aufgetragen, entsteht ein Sigmoid, dessen Wendepunkt bei der Dosis liegt, bei der die Hälfte eines Kollektivs auf den Wirkstoff reagiert hat. Der Dosisbereich, in dem sich die Dosis-Häufigkeits-Beziehung abspielt, wird von der Schwankungsbreite der Empfindlichkeit der Individuen bestimmt.

Die Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehung für eine abgestufte Reaktion bei einer Gruppe von Menschen wird also durch eine interindividuell unterschiedliche Empfindlichkeit erschwert. Die Messungen werden an einer repräsentativen Stichprobe durchgeführt und die Ergebnisse „gemittelt“. Therapeutisch empfohlene Dosierungen sind deshalb für die Mehrheit der Patienten adäquat, aber es gibt Ausnahmen.

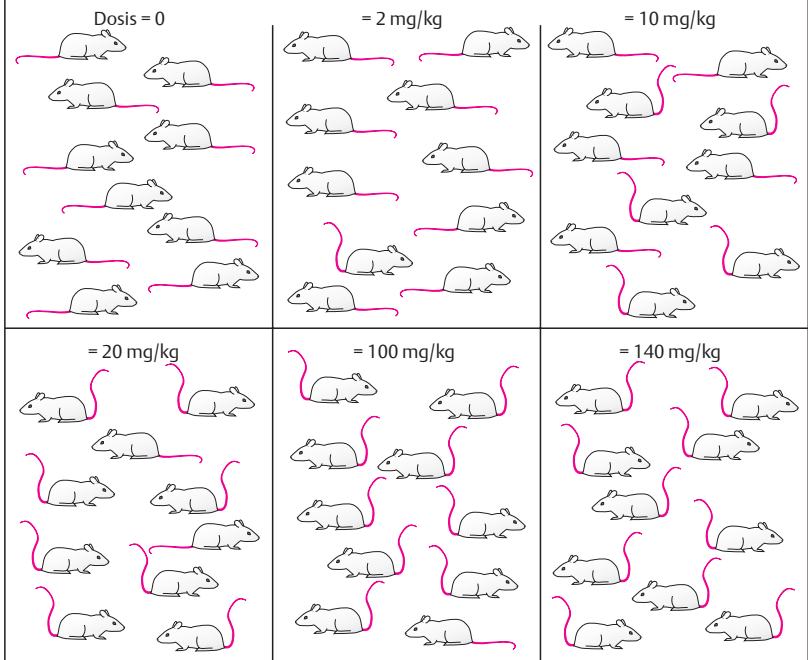
Die Ursache für die unterschiedliche Empfindlichkeit kann pharmakokinetische Gründe haben (gleiche Dosis → unterschiedlicher Blutspiegel) oder pharmakodynamische (gleicher Blutspiegel → unterschiedlicher Effekt).

Um die Therapiesicherheit zu erhöhen, hat sich vor allem die klinische Pharmakologie bemüht, Ursachen für die individuellen Unterschiede der Patienten gegenüber bestimmten Wirkstoffen zu finden. Diese Arbeitsrichtung wird als *Pharmakogenetik* bezeichnet. Häufig ist eine unterschiedliche Enzym-Ausstattung oder -Aktivität die Ursache. Außerdem können ethnische Eigenarten beobachtet werden. Sorgsame Therapeuten streben vor der Anwendung bestimmter Medikamente an, den metabolischen Status des Patienten zu bestimmen.

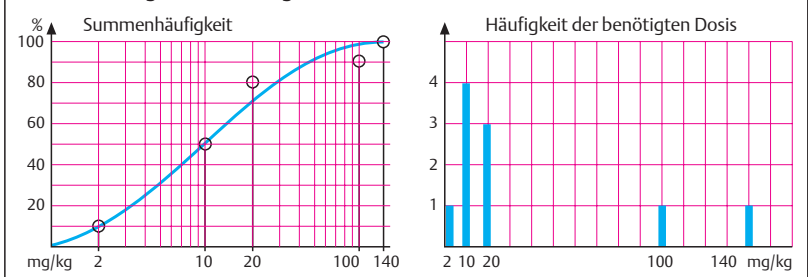
A. Haltungsanomalie der Maus nach Morphingabe



B. Häufigkeit des Effektes in Abhängigkeit von der Dosis



C. Dosis-Häufigkeits-Beziehung



Konzentrations-Effekt-Beziehung (A)

Für den therapeutischen und den toxischen Effekt (also für die Pharmakodynamik) ist in der Regel die Wirkung an einem oder einigen wenigen Organen entscheidend, z. B. für die Durchblutung der Einfluss auf die Weite der Blutgefäße. Es wird experimentell angestrebt, die für eine Wirkung entscheidenden Organe aus dem Verband der übrigen Organe zu isolieren, um an ihnen die Wirkung genauer untersuchen zu können, beispielsweise gefäßverengende Stoffe an isolierten Präparaten aus verschiedenen Provinzen des Gefäßbaumes, so der Portalvene, der Unterschenkelvene oder der Mesenterial-, Koronar- oder Basilararterie.

In vielen Fällen lassen sich Organe oder Organteile in einer geeigneten Nährlösung mit ausreichendem Sauerstoffangebot und geeigneter Temperatur über Stunden lebensfähig und voll funktionsfähig halten. Die Reaktion des Präparates auf einen physiologischen oder pharmakologischen Reiz wird mit einem der **Funktion des isolierten Organs** möglichst adäquaten Messsystem erfasst, z. B. indem die Verengung eines Blutgefäßes mithilfe der Änderung des Abstandes zweier Bügel, die das Gefäß gespannt halten, registriert wird.

Das Arbeiten an isolierten Organen bietet folgende **Vorteile**:

1. die Kenntnis der Wirkstoffkonzentration, die am Gefäß herrscht;
2. die bessere Überschaubarkeit und einfachere Zuordnung der Effekte;
3. die Vermeidung von Gegenreaktionen, die bei einer Untersuchung am intakten Organismus die eigentliche Wirkung teilweise kompensieren könnten; z. B. kann die Herzfrequenz-steigernde Wirkung von Noradrenalin am intakten Organismus nicht gezeigt werden, weil der gleichzeitig ausgelöste Blutdruckanstieg eine Gegenregulation hervorruft, die im Endeffekt die Frequenz sinken lässt;
4. die Möglichkeit, Substanzwirkungen bis zur maximalen Ausprägung des Effektes zu untersuchen; z. B. wäre es am intakten Organismus unmöglich, negativ chronotrope Effekte bis zum Herzstillstand zu verfolgen.

Die **Nachteile** der Isolierung sind:

1. die unvermeidbaren Verletzungen des Gewebes bei der Präparation,
2. der Verlust der physiologischen Kontrolle der Funktion des isolierten Gewebes,
3. die unphysiologischen Umgebungsbedingungen.

Die Nachteile spielen eine geringere Rolle, wenn an solchen isolierten Systemen lediglich ein Vergleich der Wirkungsstärke verschiedener Substanzen angestellt werden soll.

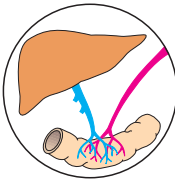
Im Vergleich zum „isolierten Organ“ ist die Benutzung isolierter Zellen eine weitere Vereinfachung des Systems. So können bestimmte Substanzwirkungen an Zellkulturen besonders gut quantitativ untersucht werden. Eine noch ausgeprägtere „Reduktion“ besteht darin, dass nur noch subzelluläre Strukturen wie isolierte Plasmamembranen, isoliertes endoplasmatisches Retikulum oder Lysosomen benutzt werden. Mit steigender Reduktion wird die Extrapolation auf den intakten Organismus immer schwieriger und unsicherer.

Konzentrations-Effekt-Kurven (B)

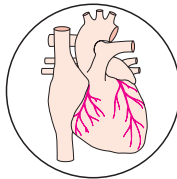
Bei Steigerung der Konzentration in gleichen Schritten nimmt der **Zuwachs an Effekt** stetig ab und geht schließlich asymptotisch gegen Null, je mehr man sich der maximal wirksamen Konzentration nähert. Die Konzentration, bei der eben gerade ein Maximaleffekt ausgelöst werden kann, ist nicht exakt bestimmbar, wogegen die Konzentration, die die Hälfte des maximal möglichen Effektes (EC_{50} , EC = „effective concentration“) bewirkt, gut ermittelt werden kann (EC_{50} = Wendepunkt des Sigmoids bei Darstellung der Konzentrations-Effekt-Beziehung mit logarithmisch geteilter Konzentrationsachse). Neben der EC_{50} sind zur vollständigen Charakterisierung einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung Angaben zur Größe des maximal möglichen Effektes (E_{max}) und zur Steilheit der Kurve (Konzentrationsbereich, in dem sich die Wirkung abspielt) erforderlich.

A. Messung des Effekts in Abhängigkeit von der Konzentration

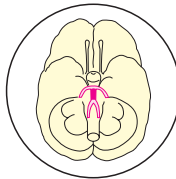
Vena portae
Arteria mesenterica



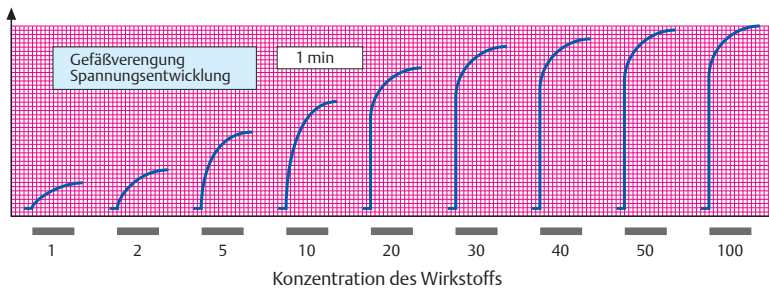
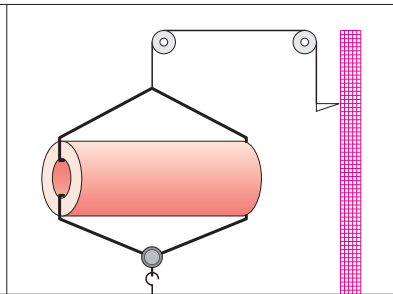
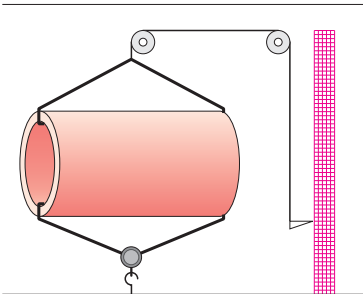
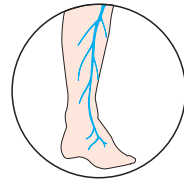
Arteria
coronaria



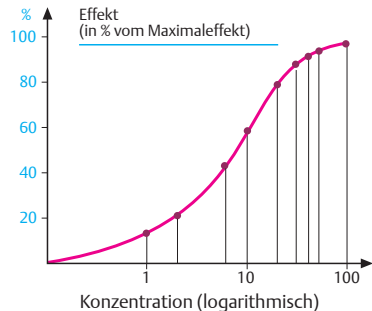
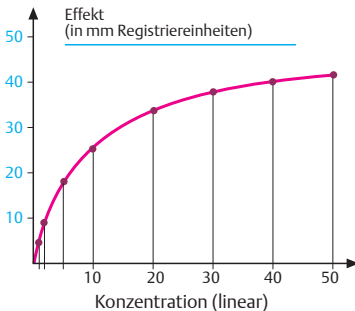
Arteria
basilaris



Vena
saphena



B. Konzentrations-Effekt-Kurven



Konzentrations-Bindungs-Kurven

Wirkstoffmoleküle müssen, um ihren Effekt auslösen zu können, an die Zellen des Erfolgsorgans gebunden werden. Diese Bindung geschieht häufig an spezifischen Zellstrukturen, an den Rezeptoren. In Untersuchungen zur Bindung von Wirkstoffen kann deren Affinität (Haftneigung) zu den Bindungsstellen und die Kinetik der Wechselwirkung analysiert und der Bindungsort selbst charakterisiert werden.

Untersuchungen über die Affinität und Zahl derartiger Bindungsstellen werden häufig an Membransuspensionen verschiedener Gewebe durchgeführt. Diesem experimentellen Ansatz liegt die Annahme zugrunde, dass die Bindungsstellen bei der Homogenisation ihre charakteristische Eigenschaft behalten.

Wenn die Bindungsstellen in dem Medium, in dem die Membranfragmente suspendiert sind, ohne Behinderung zugänglich sind, dann entspricht die Konzentration am „Wirkort“ der Konzentration im Medium. Den Membransuspensionen wird der zu untersuchende Wirkstoff (radioaktiv markiert, um niedrige Konzentrationen quantitativ erfassen zu können) zugesetzt. Nach erfolgter Bindung werden die Membranfragmente und das Medium, z. B. durch Filtration, voneinander getrennt, und die Menge des an die Membranfragmente gebundenen Wirkstoffs (Ligand) wird gemessen. Die Bindung erfolgt proportional zur Konzentration so lange, wie sich die Verminderung der Zahl der freien Bindungsstellen nicht bemerkbar macht ($c = 1$ und $B = 10\%$ der maximal möglichen Bindung; $c = 2$ und $B = 20\%$). Mit zunehmender Absättigung der Bindungsstellen nimmt die Zahl freier und zur Reaktion bereiter Bindungsstellen ab, und der Zuwachs an Bindung entspricht nicht mehr der Erhöhung der Konzentration (um die Bindung von 10 auf 20 % zu steigern, ist im dargestellten Beispiel eine Konzentrationserhöhung um 1 erforderlich; um sie von 70 % auf 80 % zu steigern, eine solche von 20!).

Das **Massen-Wirkungs-Gesetz** beschreibt die hyperbolische Abhängigkeit der Bindung (B) von der Ligandenkonzentration (c). Die Beziehung ist charakterisiert durch die Affinität ($1/K_D$) und die maximale Bin-

dung ($B_{\max}$), d. h. Gesamtzahl der Bindungsstellen pro Gewichtseinheit Membranhomogenat.

$$B = B_{\max} \cdot \frac{c}{c + K_D}$$

K_D ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante und entspricht derjenigen Ligandenkonzentration (c), bei der 50 % der Bindungsstellen besetzt sind.

Die in (A) angegebenen und in (B) in die Konzentrations-Bindungs-Kurven eingetragenen Werte für B ergeben sich, wenn $K_D = 10$ gesetzt wird.

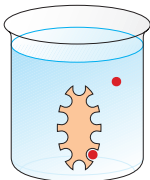
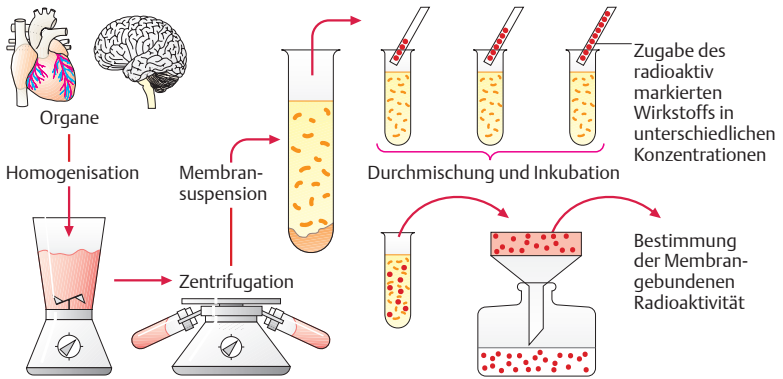
Mit Bindungsexperimenten kann auf elegante Weise die unterschiedliche Affinität verschiedener Liganden zu einer Bindungsstelle ermittelt werden.

Die Schwierigkeit bei diesen experimentell einfach durchzuführenden Bindungsuntersuchungen ist die eindeutige Zuordnung der charakterisierten Bindungsstellen zu dem pharmakologischen Effekt und die Identifikation der pharmakologisch wichtigen Bindungsstellen in den Fällen, in denen mehr als eine Bindungsstellen-Population vorhanden ist. Daher darf erst dann von einer Rezeptorbindung gesprochen werden, wenn gezeigt ist, dass

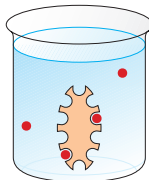
1. die Bindung sättigbar ist (*Sättigbarkeit*),
2. Substanzen aus anderen Wirkstoffgruppen nicht gebunden werden (*Spezifität*),
3. die *Bindungsaffinitäten der speziellen Wirkstoffe mit deren pharmakologischer Wirksamkeit korreliert* sind.

Das Bindungsexperiment liefert Information über die Affinität eines Liganden, sagt aber nichts darüber aus, ob ein Ligand ein Agonist oder ein Antagonist ist (S. 62)!

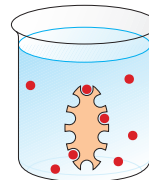
Mittels radioaktiver Arzneistoffe lassen sich Bindungsstellen, d. h. Rezeptorproteine, markieren und dann biochemisch weiter analysieren.

A. Messung der Bindung (B) in Abhängigkeit von der Konzentration (c)


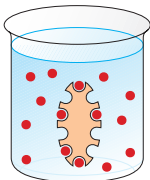
$c = 1$
 $B = 10\%$



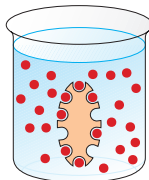
$c = 2$
 $B = 20\%$



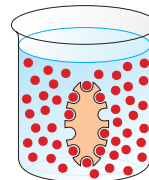
$c = 5$
 $B = 30\%$



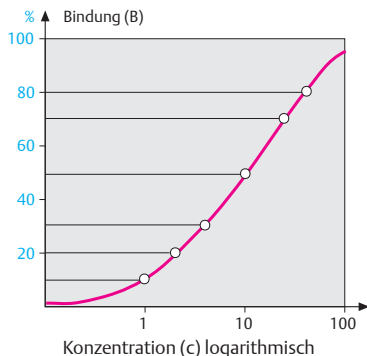
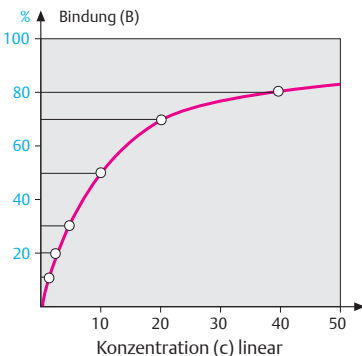
$c = 10$
 $B = 50\%$



$c = 20$
 $B = 70\%$



$c = 40$
 $B = 80\%$

B. Konzentrations-Bindungs-Kurven


Bindungsarten

Vorbedingung dafür, dass ein Wirkstoff eine Körperfunktion beeinflussen kann, ist seine Kontaktaufnahme mit einer körpereigenen Struktur.

Kovalente Bindung

Zwei Atome gehen eine kovalente Bindung ein, wenn jedes der beiden mindestens ein Elektron zu einer gemeinsamen Elektronenwolke beisteuert. Dieser Zustand eines gemeinsamen Elektronenpaares wird in Strukturformeln in Form eines Bindungsstriches dargestellt. Die kovalente Bindung ist „fest“ und nicht oder nur schlecht reversibel. Wenige Arzneistoffe binden sich kovalent. Die Bindung und damit eventuell der Effekt bleiben auch nach Beendigung der Pharmakon-Zufuhr lange bestehen, sodass die Therapie wenig steuerbar ist. Beispiele sind alkylierende Zytostatika (S. 282) oder Organophosphate (S. 296). Bei der Biotransformation von Pharmaka stattfindende Koppelungsreaktionen stellen auch eine kovalente Anknüpfung dar (z. B. einer Glucuronsäure, S. 40).

Nicht-kovalente Bindung

Es bildet sich keine gemeinsame Elektronenwolke aus. Die Bindung ist reversibel und typisch für Pharmaka. Ein Pharmakon haftet meist über mehrere Kontaktstellen an seinem Wirkort, sodass mehrere der nachfolgend dargestellten Bindungsarten beteiligt sein können.

Elektrostatische Anziehung (A). Eine positive und eine negative Ladung ziehen sich gegenseitig an.

Ion-Ion-Interaktion: Ein Ion ist ein Teilchen mit einer positiven (Kation) oder negativen Ladung (Anion), d. h. das Atom hat in seiner Elektronenwolke ein fehlendes bzw. überschüssiges Elektron. Die Anziehung zwischen entgegengesetzt geladenen Ionen besitzt eine große Reichweite und ist bei geladenen Wirkstoffen die zuerst einwirkende, zum Bindungsort hinziehende Kraft. Die Ionenbindung hat eine relativ hohe Festigkeit.

Dipol-Ion-Interaktion: Wenn die Aufenthaltswahrscheinlichkeit von Bindungselektronen nicht gleichmäßig über beide Atom-

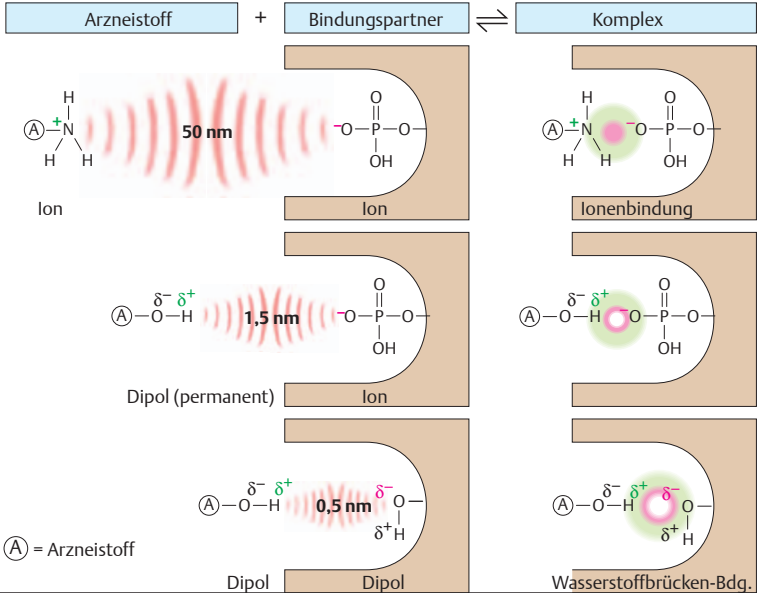
kerne verteilt ist, so trägt ein Atom eine negative (δ^-), das andere Atom eine positive Partialladung (δ^+). Das Molekül bietet einen negativen und einen positiven Pol, *Polarität*. Es liegt ein *Dipol* vor. Eine Partialladung kann eine elektrostatische Interaktion eingehen mit einem entgegengesetzt geladenen Ion.

Dipol-Dipol-Interaktion ist die elektrostatische Anziehung zwischen entgegengesetzten Partialladungen. Überbrückt ein Wasserstoff-Atom mit positiver Partialladung zwei Atome mit negativer Partialladung, liegt eine Wasserstoffbrücken-Bindung vor.

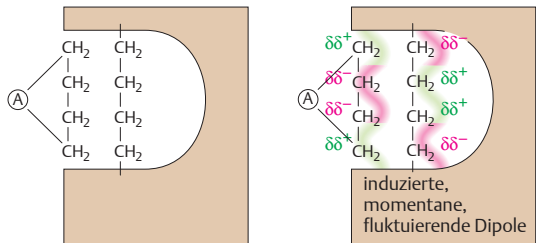
Eine **van-der-Waals-Bindung (B)** bildet sich zwischen unpolaren Molekülbestandteilen, die in enge Nachbarschaft zueinander geraten sind. Spontan auftretende, vorübergehende Abweichungen von der gleichmäßigen Verteilung der Elektronen (momentane Dipole von sehr geringer Ausprägung, $\delta\delta$) induzieren entgegengesetzte Veränderungen im Nachbarmolekül. Die van-der-Waals-Bindung ist also auch eine Form der elektrostatischen Anziehung, aber von sehr geringer Stärke.

Hydrophobe Interaktion (C). Die Anziehung zwischen den Wasser-Dipolen ist so stark, dass ein apolares, d. h. ungeladenes Teilchen sich kaum dazwischenschieben bzw. aufhalten kann. Die aufeinander zustrebenden H_2O -Moleküle drängen das apolare Teilchen gewissermaßen aus ihrer Mitte. Im Organismus haben apolare Teilchen dementsprechend eine höhere Aufenthaltswahrscheinlichkeit in einer nichtwässrigen, apolaren Umgebung, z. B. zwischen den Fettsäureketten innerhalb von Zellmembranen oder an den apolaren Teilen eines Rezeptors.

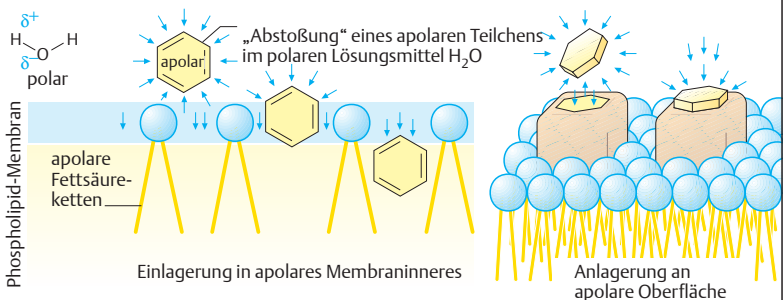
A. Elektrostatistische Anziehung



B. van der Waals Bindung



C. Hydrophobe Interaktion



Agonisten – Antagonisten

Ein **Agonist (A)** hat **Affinität** (Haftneigung) zum Rezeptor und beeinflusst das Rezeptorprotein so, dass eine Veränderung der Zellfunktion eintritt: „**intrinsische Aktivität**“. Der biologische Effekt des Agonisten, d. h. die Veränderung der Zellfunktion, hängt davon ab, wie effektiv die der Rezeptoraktivierung nachgeschalteten Schritte der Signaltransduktion (S. 68) ablaufen. Der maximale Effekt eines Agonisten kann schon bei Besetzung nur eines Bruchteils der Rezeptoren zustande kommen (**B**, Agonist A). Ein anderer Agonist (Agonist B) mit gleicher Rezeptoraffinität, aber geringerer Fähigkeit zur Aktivierung des Rezeptors und der Signaltransduktion (geringere intrinsische Aktivität) vermag selbst bei Besetzung aller Rezeptoren nur einen geringeren Maximal-Effekt auszulösen: geringere **Effektivität**. Agonist B ist ein *partieller Agonist*. Die **Wirk-samkeit** eines Agonisten lässt sich durch die Konzentration (EC_{50}) charakterisieren, bei welcher die Hälfte des jeweiligen Maximal-effektes erreicht ist.

Antagonisten (A) schwächen die Wirkung von Agonisten ab; sie wirken also „anti-agonistisch“. **Kompetitive Antagonisten** besitzen Affinität zu den Rezeptoren, doch führt ihre Bindung nicht zu einer Veränderung der Zellfunktion (*keine intrinsische Aktivität*). Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Agonist und kompetitivem Antagonist entscheiden Affinität und Konzentration der beiden Konkurrenten, wessen Bindung überwiegt. So kann durch Steigerung der Konzentration des Agonisten trotz Gegenwart des Antagonisten ein voller Effekt erreicht werden (**C**): Die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Agonisten ist in Gegenwart des Antagonisten zu höheren Konzentrationen („nach rechts“) verschoben.

Modelle zum molekularen Mechanismus der Agonist/Antagonist-Wirkung (A)

Agonist induziert aktive Konformation. Der Agonist bindet sich an den inaktiven Rezeptor und löst so eine Umwandlung der ruhenden Konformation in den aktiven Zu-

stand aus. Der *Antagonist* lagert sich an den inaktiven Rezeptor an, ohne dessen Konformation zu verändern.

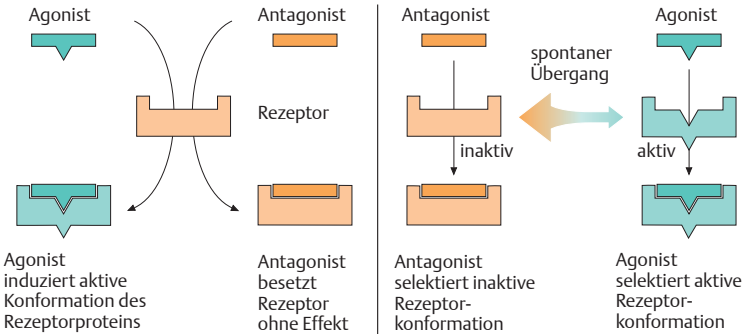
Agonist stabilisiert spontan auftretende aktive Konformation. Der Rezeptor kann spontan in die aktive Konformation „umklappen“. Die statistische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des aktiven Zustands ist aber meist so gering, dass die Zellen keine Spontanerregung der Rezeptoren erkennen lassen. Der Agonist vermag sich selektiv nur an die aktive Konformation zu binden und fördert so das Vorhandensein dieses Zustandes. Der „Antagonist“ hat nur Affinität zum inaktiven Zustand und fördert dessen Vorhandensein. Ist das System kaum spontan aktiv, führt die Antagonist-Zugabe nicht zu einem messbaren Effekt. Hat das System jedoch eine hohe spontane Aktivität, wird der Antagonist zu einem Effekt führen, der dem des Agonisten entgegengesetzt ist: *inverser Agonist*. Ein „wahrer“ Antagonist ohne intrinsische Aktivität („neutraler Antagonist“) hat die gleiche Affinität zum aktiven und inaktiven Rezeptorzustand und greift nicht in die Basalaktivität der Zelle ein. Nach diesem Modell hat ein *partieller Agonist* eine geringere Selektivität für den aktiven Rezeptorzustand, jedoch lagert er sich in einem gewissen Ausmaß auch an den inaktiven Zustand an.

Andere Formen des Antagonismus

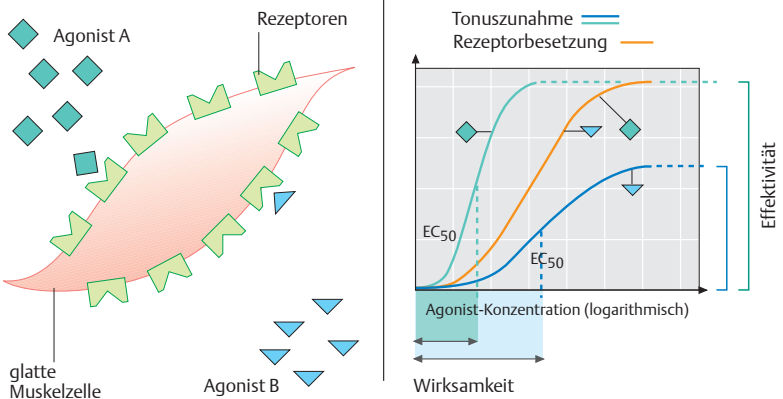
Allosterischer Antagonismus. Der Antagonist wird außerhalb der Haftstelle des Agonisten am Rezeptor gebunden und induziert eine *Verminderung* der Agonist-Affinität. Beim **allosterischen Synergismus** wird die Agonist-Affinität erhöht.

Funktioneller Antagonismus. Zwei Agonisten beeinflussen über unterschiedliche Rezeptoren dieselbe Größe (z. B. Bronchialweite) in entgegengesetzter Richtung (Adrenalin → Erweiterung; Histamin → Verengung).

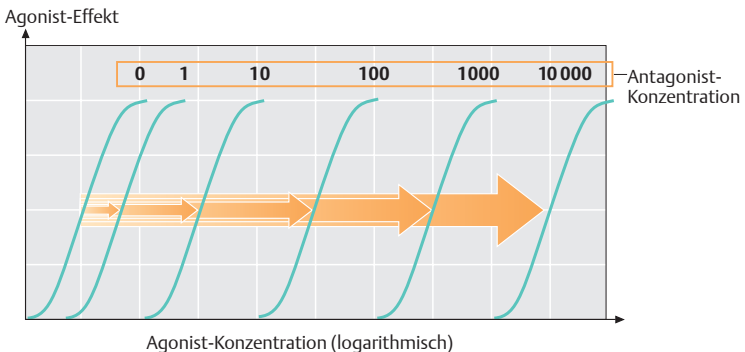
A. Mögliche molekulare Mechanismen der Agonist-Antagonist-Wirkung



B. Wirksamkeit („potency“) und Effektivität („efficacy“) von Agonisten



C. Kompetitiver Antagonismus



Enantioselektivität der Arzneimittelwirkung

Viele Arzneimittel sind Racemate (z. B. β -Blocker oder Nicht-steroidale Antiphlogistika), u. a. auch das Anticholinergikum *Benzetimid (A)*. Ein **Racemat** enthält zwei spiegelbildlich aufgebaute Verbindungen, die (wie linke und rechte Hand übereinander gelegt) nicht miteinander zur Deckung gebracht werden können: **chirale** (händige) **Verbindungen** oder **Enantiomere**. Ursache für die Chiralität ist meist ein Kohlenstoff-Atom mit vier verschiedenen Substituenten (*asymmetrisch substituierter Kohlenstoff*). Die Enantiomerie ist eine besondere Form der Stereoisomerie. Nicht-spiegelbildliche Stereoisomere heißen **Diastereomere** (z. B. Chinidin/Chinin).

Die Atomabstände sind bei den Enantiomeren (aber nicht bei den Diastereomeren) gleich. Daher besitzen Enantiomere **gleiche physikochemische Eigenschaften** (z. B. Löslichkeit, Schmelzpunkt), und bei einer chemischen Synthese fallen in der Regel beide Formen in gleicher Menge an. In der Natur, unter Mitwirkung von Enzymen, entsteht dagegen meist nur eines der Enantiomere.

In Lösungen **lenken** Enantiomere die **Schwingungsebene linear polarisierten Lichtes in entgegengesetzte Richtung** ab: „rechts-“ bzw. „linksdrehende Form“ (Präfixe *d* oder $[+]$ bzw. *l* oder $[-]$). Die Ablenkungsrichtung gibt keinen Hinweis auf die räumliche Struktur der Enantiomere! Die absolute Konfiguration lässt sich nach bestimmten Regeln mittels der Präfixe *S* und *R* beschreiben. Unter Bezug auf den Aufbau von D- und L-Glycerinaldehyd ist bei einigen Verbindungen auch eine Benennung als D- und L-Form möglich.

Für eine biologische Wirkung müssen Arzneistoffe Kontakt mit Reaktionspartnern im Körper aufnehmen. Dabei kann eines der Enantiomere bevorzugt werden: Enantioselektivität.

Enantioselektivität der Affinität. Bietet ein Rezeptor Haftstellen für drei der Substituenten (in **[B]** symbolisiert durch Kegel, Kugel, Dreieck und Würfel) am „asymmetrischen“ Kohlenstoff (**C**), passt meist nur eines der

beiden Enantiomere optimal. Es hat dann eine höhere Bindungsneigung. So weist *Dextimid* eine fast 10 000fach stärkere Affinität an muscarinischen Rezeptoren (S. 104) auf als *Levetimid*, $(-)$, S-Proprianolol ist 100fach affiner an β -Rezeptoren als die $(+)$, R-Form.

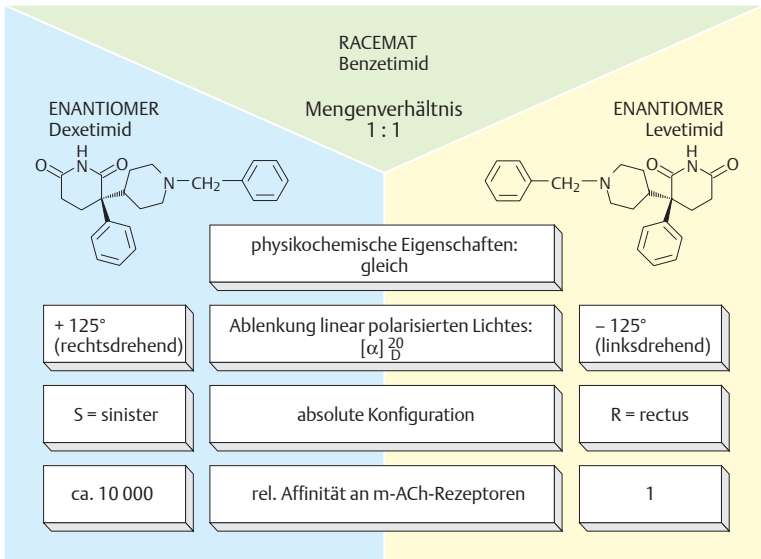
Enantioselektivität der intrinsischen Aktivität. Die Art der Kontaktaufnahme mit dem Rezeptor bestimmt auch, ob ein Effekt ausgelöst wird, d. h., ob eine Substanz intrinsische Aktivität hat oder nicht, also agonistisch oder antagonistisch wirkt. Beispielsweise ist beim Racemat *Dobutamin* das $(-)$ -Enantiomer ein Agonist an adrenergen α -Rezeptoren, während die $(+)$ -Form antagonistisch wirkt.

Inverse Enantioselektivität an einem weiteren Rezeptor. Dasjenige Enantiomer, welches für den einen Rezeptor die weniger geeignete Passform hat, kann für die Interaktion mit einem anderen Rezeptor optimal konfiguriert sein. Bei *Dobutamin* besitzt das $(+)$ -Enantiomer eine 10fach höhere Affinität zu β -Adrenozeptoren als das $(-)$ -Enantiomer; beide wirken agonistisch. Dagegen beruht der α -Rezeptor stimulierende Effekt auf der $(-)$ -Form (s. o.).

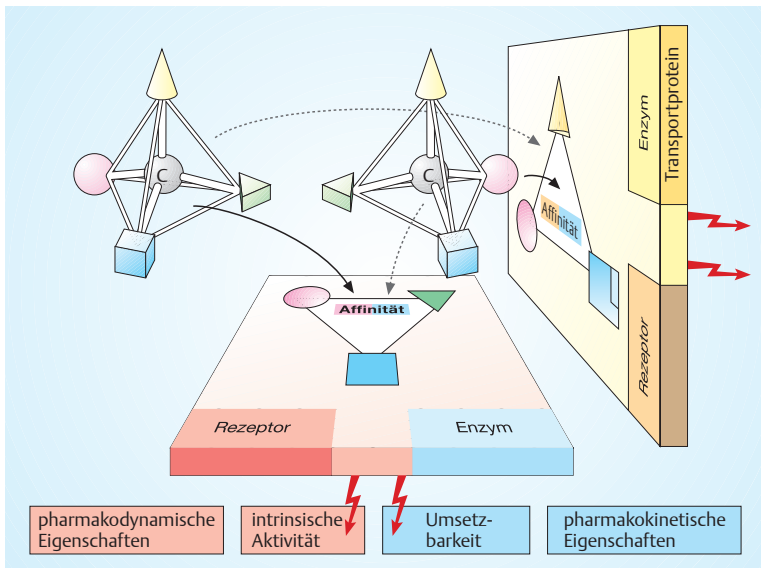
So wie für die Wechselwirkung mit Rezeptoren ausgeführt, besteht in gleicher Weise die Möglichkeit einer **Enantioselektivität der Interaktion mit Enzymen und Transportproteinen**. Die Enantiomere können unterschiedliche Affinität und Umsetzbarkeit aufweisen.

Schlussfolgerung: Die in einem Racemat enthaltenen Enantiomere können sich in ihren pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden, also zwei verschiedenartige Wirkstoffe darstellen.

A. Beispiel für ein Enantiomeren-Paar mit unterschiedlicher Wirksamkeit an einem stereoselektiven Rezeptor



B. Mögliche Ursachen für unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften von Enantiomeren



Rezeptorarten

Rezeptoren sind Makromoleküle, welche die Aufgabe haben, einen biologischen Wirkstoff an sich zu binden und die Bindung in einen Effekt, d. h. eine Änderung der Zellfunktion, umzusetzen. Es gibt unterschiedlich aufgebaute Rezeptoren, und die Art, mit der ihre Besetzung in einen Effekt umgewandelt wird (**Signaltransduktion**), kann sich ebenfalls unterscheiden.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (A) bestehen aus einer Aminosäurekette, die sich mehrfach in Form von α -Helices durch die Membran windet. Im extramembranal Bereich ist das Molekül an verschiedenen Stellen mit Zuckerresten versehen (glykosyliert). Vermutlich sind die sieben transmembranalen Domänen in Form eines Kreises angeordnet, der zentral eine Vertiefung mit Haftstellen für den Überträgerstoff enthält. Die Anlagerung des Überträgerstoffes oder eines ähnlichen, auch agonistisch wirkenden Pharmakon geht mit einer Änderung der Konformation des Rezeptorproteins einher. Dadurch wird es befähigt, mit einem G-Protein (Guanylnucleotid-bindendes Protein) Kontakt aufzunehmen. G-Proteine liegen am inneren Blatt des Plasmalemm und bestehen aus drei Untereinheiten: α -, β -, γ -Untereinheit. Es gibt verschiedene G-Proteine. Diese unterscheiden sich hauptsächlich im Aufbau der α -Untereinheit. Der Kontakt mit dem Rezeptor aktiviert das G-Protein, sodass dieses seinerseits ein Protein (Enzym, Ionenkanal) beeinflussen kann. Ein großer Teil der Wirkstoffe wirkt über G-protein-gekoppelte Rezeptoren.

Ein Beispiel für einen **Ligand-gesteuerten Ionenkanal (B)** bietet der nicotinische Acetylcholin-Rezeptor der motorischen Endplatte. Der Rezeptorkomplex besteht aus 5 Protein-Untereinheiten, die ihrerseits jeweils vier transmembranale Domänen enthalten. Die gleichzeitige Bindung zweier Acetylcholin (ACh-) Moleküle an die beiden α -Untereinheiten bewirkt eine Öffnung des Ionenkanals mit Eintritt von Na^+ (und Austritt von K^+), Membrandepolarisation und Auslösung eines Aktionspotentials (S. 176). Die neuronalen N-Acetylcholin-Rezeptoren bestehen offenbar nur aus α - und β -Untereinheiten. Ein Teil der Rezeptoren des Über-

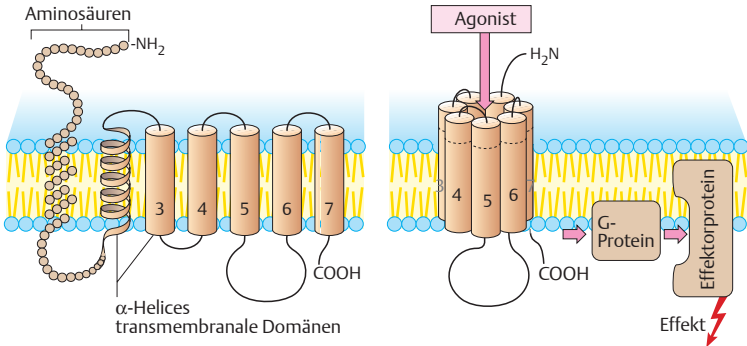
trägerstoffes γ -Aminobuttersäure (GABA) gehört in diese Rezeptorfamilie: der GABA_A-Rezeptortyp enthält einen Chloridkanal (und darüber hinaus eine Benzodiazepin-Bindungsstelle, S. 206).

Ein **Ligand-gesteuertes Enzym (C)** stellt das Insulin-Rezeptorprotein dar. Es handelt sich um einen katalytischen Rezeptor. Bindet sich Insulin an die extrazelluläre Ligand-Bindungsstelle, wird im intrazellulären Teil eine Tyrosinkinase-Aktivität „angeschaltet“. Die Phosphorylierung von Proteinen zieht eine Änderung der Zellfunktion nach sich. Die Rezeptoren für die Wachstumshormone gehören ebenfalls zum Typ der katalytischen Rezeptoren.

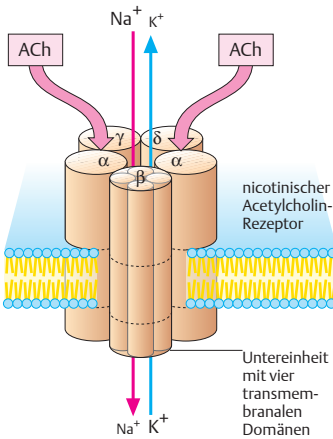
Proteinsynthese-regulierende Rezeptoren (D) spielen eine wichtige Rolle für die Wirkungen von Steroidhormonen und dem Schilddrüsenhormon. Die Rezeptorproteine liegen intrazellulär, je nach Hormon entweder im Zytosol (z. B. Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Androgene, Gestagene) oder schon im Zellkern (z. B. Estrogene, Schilddrüsenhormon). Nach Bindung des betreffenden Botenstoffes an den entsprechenden Rezeptor wird eine im Ruhezustand verborgene Domäne des Rezeptorproteins freigelegt. Dadurch wird die Anlagerung an DNA-Nukleotidsequenzen ermöglicht, welche die Transkription von bestimmten Genen kontrollieren. Die Ligand/Rezeptor-Komplexe wirken somit als Transkriptions-regulierende Faktoren. Meistens wird die Transkription initiiert bzw. verstärkt, seltener blockiert.

Die Hormon/Rezeptor-Komplexe interagieren in Paarform mit der DNA. Diese Pärchen (Dimere) können aus zwei identischen Hormon/Rezeptor-Komplexen bestehen (homodimere Form, z. B. bei den Nebennierenrinden- und Geschlechtshormonen). In heterodimerer Form tritt beispielsweise der Schilddrüsenhormon/Rezeptor-Komplex auf, er bildet ein Paar mit einem cis-Retinoinsäure/Rezeptor-Komplex.

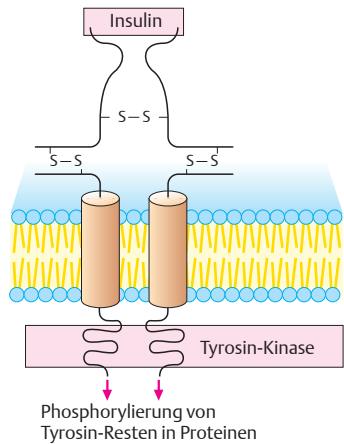
A. G-Protein-gekoppelter Rezeptor



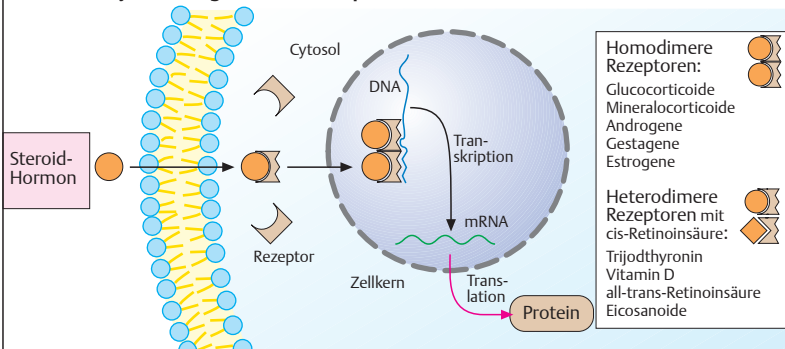
B. Ligandgesteuerter Ionenkanal



C. Ligandgesteuertes Enzym



D. Proteinsynthese-regulierender Rezeptor



Funktionsweise von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren

Die Signaltransduktion verläuft bei den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren im Prinzip gleichartig (A). Infolge der Bindung eines Agonisten an den Rezeptor ändert sich die Konformation des Rezeptorproteins. Diese Änderung pflanzt sich auf das G-Protein fort: Die α -Untereinheit gibt GDP ab und bindet GTP, löst sich von den beiden anderen Untereinheiten, tritt in Kontakt mit einem Effektorprotein und verändert dessen Funktionszustand. Auch $\beta\gamma$ -Untereinheiten sind prinzipiell zur Interaktion mit Effektorproteinen befähigt. Die α -Untereinheit vermag das gebundene GTP langsam zu GDP zu hydrolysieren. G_{α} -GDP besitzt keine Affinität zum Effektorprotein und findet sich wieder mit der $\beta\gamma$ -Untereinheit zusammen (A).

G-Proteine können seitlich (lateral) in der Membran diffundieren; sie sind nicht einem einzelnen Rezeptorprotein zugeordnet. Jedoch besteht eine Zuordnung zwischen Rezeptortypen und G-Protein-Typen (B). Auch unterscheiden sich die α -Untereinheiten der einzelnen G-Proteine bezüglich ihrer Affinität zu verschiedenen Effektorproteinen und bezüglich der Art des Einflusses auf das Effektorprotein. G_{α} -GTP vom G_s -Protein stimuliert die Adenylatcyclase, während G_{α} -GTP von G_i sie hemmt. Zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren, die Rezeptoren für Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Histamin, Morphin, Prostaglandine, Leukotriene und viele andere Überträgerstoffe und Hormone.

Als Effektorproteine für G-Protein-gekoppelte Rezeptoren seien beispielsweise die **Adenylatcyclase** (ATP $\rightarrow$ intrazellulärer Botenstoff **cAMP**), die Phospholipase C (Phosphatidylinositol $\rightarrow$ intrazelluläre Botenstoffe **Inositoltriphosphat** = IP_3 und **Diacylglycerin** = DAG) und manche Kanalproteine genannt (B).

Über die zelluläre **cAMP**-Konzentration lassen sich zahlreiche Zellfunktionen steuern, da cAMP die Aktivität von Proteinkinase A erhöht, welche die Übertragung von Phosphatresten auf Funktionsproteine katalysiert. Bei einer Erhöhung der cAMP-Konzentration nimmt u. a. der Tonus glatter Musku-

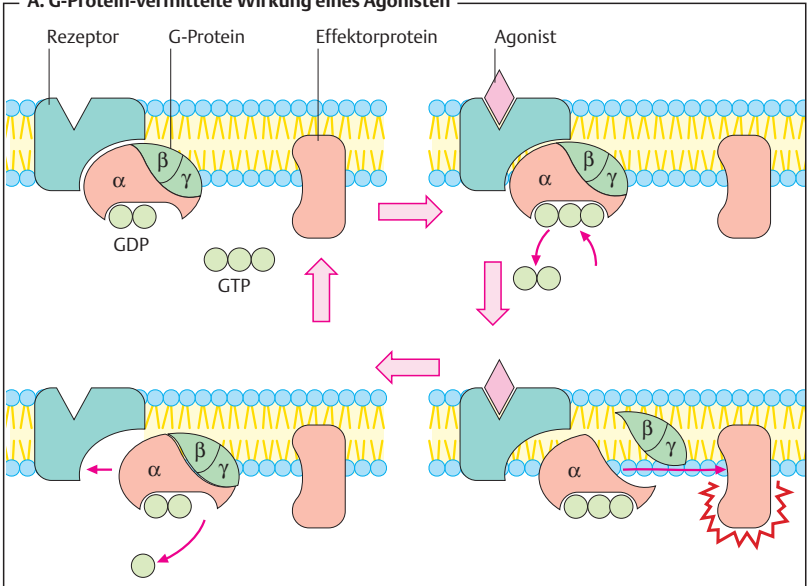
latur ab, steigt die Kontraktionskraft des Herzmuskels und werden Glykogenolyse und Lipolyse gesteigert (S. 92). Die Phosphorylierung des Ca-Kanalproteins erhöht dessen Neigung, sich bei einer Membrandepolarisation zu öffnen. Angemerkt sei, dass cAMP durch Phosphodiesterase inaktiviert wird. Hemmstoffe des Enzyms halten die zelluläre cAMP-Konzentration hoch und lösen ähnliche Wirkungen aus wie Adrenalin.

Auch das Rezeptorprotein kann von einer Phosphorylierung betroffen sein und infolgedessen die Fähigkeit zur Aktivierung des G-Proteins verlieren. Dies ist ein Mechanismus, der zur Abnahme der Empfindlichkeit einer Zelle bei andauernder Rezeptorstimulation durch einen Agonisten beitragen kann.

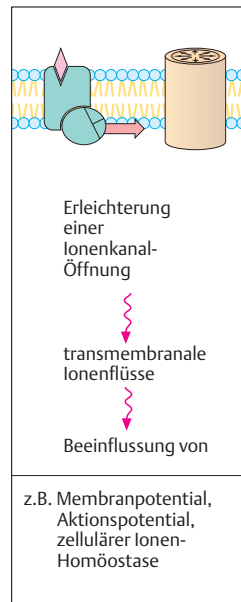
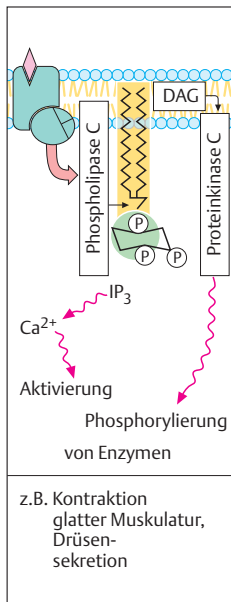
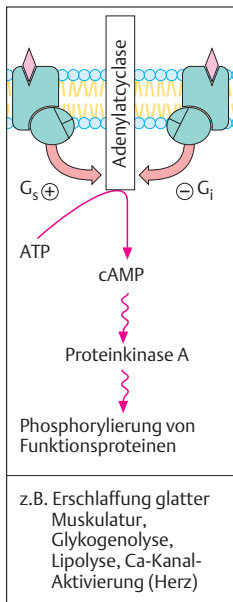
Die Aktivierung der Phospholipase C führt zu einer Spaltung des Membranphospholipids Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat in **Inositoltriphosphat** (Inositol- P_3) und **Diacylglycerin** (DAG). Inositol- P_3 fördert die Freisetzung von Ca^{2+} aus Speichern, was z. B. die Kontraktion glatter Muskelzellen, den Glykogenabbau oder eine Exozytose in Gang setzt. Diacylglycerin stimuliert die Proteinkinase C, welche bestimmte Serin- und Threonin-haltige Enzyme phosphoryliert.

Bestimmte G-Proteine vermögen **Kanalproteine** zur Öffnung anzustoßen. Auf diesem Wege können beispielsweise K^+ -Kanäle aktiviert werden (Acetylcholin-Wirkung auf Sinusknoten, S. 104, Opioid-Wirkung auf neuronale Erregungsübertragung, S. 194).

A. G-Protein-vermittelte Wirkung eines Agonisten



B. G-Proteine, zelluläre Botenstoffe und Effekte



Zeitverlauf von Plasmakonzentration und Wirkung

Nach der Zufuhr eines Wirkstoffs steigt seine Konzentration im Plasma an, erreicht ein Maximum und sinkt danach aufgrund der Elimination allmählich wieder auf den Ausgangswert zurück (S. 52). Die zu einem bestimmten Zeitpunkt im Plasma erreichte Konzentration hängt von der applizierten Dosis ab. Im Bereich therapeutischer Dosierungen besteht bei vielen Arzneimitteln ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und der Dosis: **Dosis-lineare Kinetik (A)** (beachte die unterschiedliche Skalierung der Ordinate). Dies ist allerdings bei solchen Wirkstoffen nicht gegeben, bei denen die an der Elimination beteiligten Prozesse schon im Bereich der therapeutischen Plasmakonzentrationen so weit aktiviert sind, dass bei einer weiteren Steigerung der Konzentration keine proportionale Zunahme der Elimination mehr erfolgen kann. Unter diesen Bedingungen wird bei höheren Dosen ein relativ geringerer Anteil des Wirkstoffs pro Zeit eliminiert.

Ein Musterbeispiel für dieses Verhalten ist die Elimination von Ethanol (S. 46). Da schon bei niedrigen Alkohol-Konzentrationen das abbauende Enzym, die Alkohol-Dehydrogenase gesättigt ist, wird bei steigenden Konzentrationen immer nur die gleiche Menge pro Zeiteinheit umgesetzt. Der Ethanol-Abbau erfolgt daher zeitlinear, im Gegensatz dazu zeigt das übliche Eliminationsverhalten von Wirkstoffen eine Konzentrationsproportionalität.

Der Zeitverlauf der *Wirkung* und der Zeitverlauf der *Konzentration* im Plasma sind nicht identisch, da die **Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen** kompliziert sein können (z. B. mit einem Schwellenphänomen) und meistens einer hyperbolischen Funktion folgen (**B**). Dies bedeutet, dass auch bei einer Dosis-linearen Kinetik der Zeitverlauf der Wirkung eine Dosisabhängigkeit aufweist (**C**).

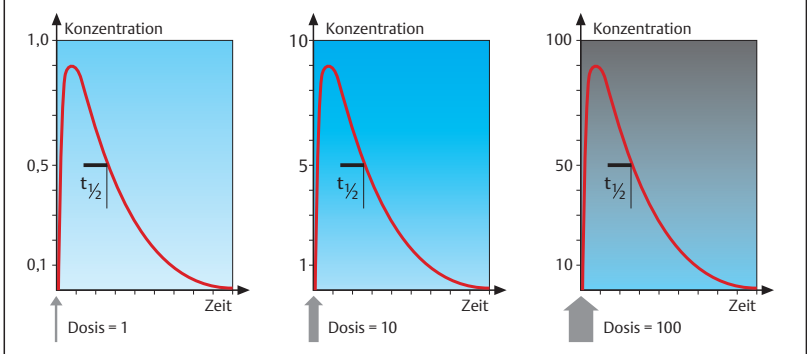
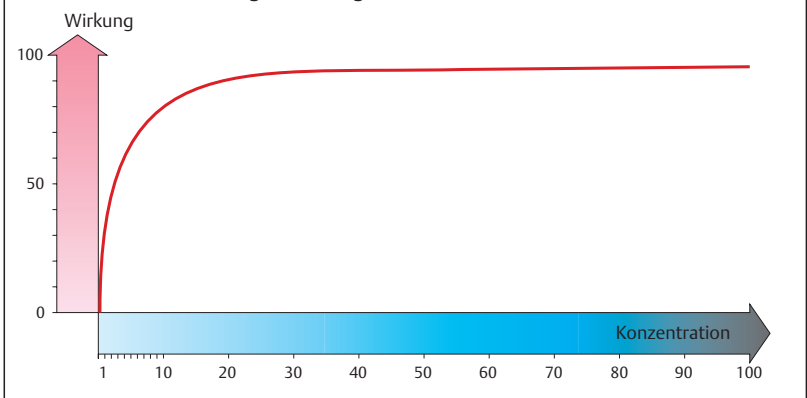
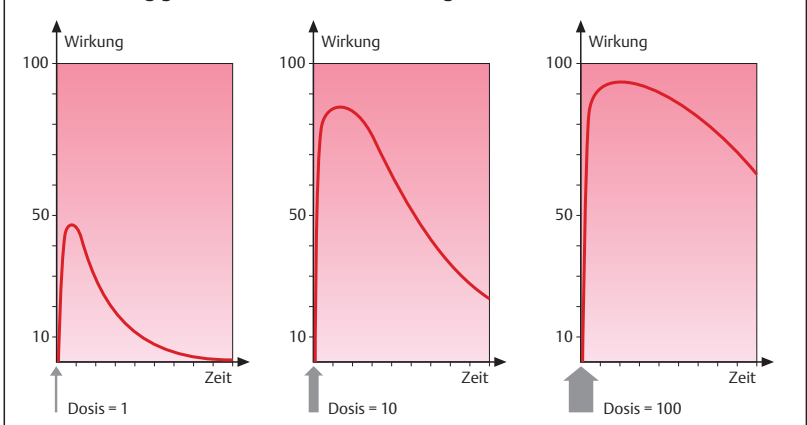
Bei Anwendung von niedrigen Dosen (im Beispiel 1) durchläuft der Plasmaspiegel einen Konzentrationsbereich (0–0,9), in dem die Änderung der Konzentration noch annähernd linear mit der Änderung der Wirkung verknüpft ist. Die Zeitverläufe von Konzen-

tration im Plasma und Wirkung (**A** und **C**, jeweils linke Graphik) sind sich sehr ähnlich. Wird dagegen eine hohe Dosis appliziert (100), so bewegt sich der Plasmaspiegel lange Zeit in einem Konzentrationsbereich (zwischen 90 und 20), wo Änderungen der Konzentration keine wesentlichen Änderungen der Wirkung hervorrufen. Es bildet sich daher nach hohen Dosen (100) in der Zeit-Wirkungs-Kurve eine Art Plateau aus. Die Wirkung nimmt erst dann ab, wenn der Plasmaspiegel so weit abgefallen ist (unter 20), dass Änderungen des Plasmaspiegels sich in der Wirkintensität bemerkbar machen.

Die **Dosisabhängigkeit des Zeitverlaufs** der Wirkung wird praktisch ausgenutzt, wenn durch Überhöhung der an sich für die Wirkung erforderlichen Dosis die Dauer der Wirkung verlängert werden soll. Dies geschieht z. B. bei Penicillin G (S. 252), wenn eine Einnahme im achtstündlichen Abstand empfohlen wird, obwohl die Eliminations-Halbwertszeit 30 Minuten beträgt. Dieses Vorgehen ist natürlich nur dann möglich, wenn die Dosisüberhöhung nicht mit toxischen Effekten verbunden ist.

Es ergibt sich, dass bei regelmäßiger Anwendung eine nahezu konstante Wirkung erzielt werden kann, obgleich die Plasmaspiegel innerhalb des Dosisintervalls stark undulieren.

Der hyperbolische Zusammenhang zwischen der Konzentration im Plasma und der Wirkung erklärt, warum der Zeitverlauf der Wirkung im Gegensatz zur Konzentration im Plasma nicht mit exponentieller Gesetzmäßigkeit zu beschreiben ist. Eine Halbwertszeit kann nur für die Invasion und die Elimination, also die Änderung des Plasmaspiegels, nicht aber für den Wirkungseintritt oder für das Nachlassen der Wirkung angegeben werden.

A. Dosis-lineare Kinetik (beachte unterschiedliche Ordinaten)**B. Konzentrations-Wirkungs-Beziehung****C. Dosisabhängigkeit des Zeitverlaufs der Wirkung**

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Nebenwirkungen

Die erwünschte (Haupt-)Wirkung eines Arzneimittels ist, Körperfunktionen so zu verändern, dass die krankheitsbedingten Beschwerden des Patienten abnehmen. Ein Arzneimittel kann aber außerdem auch unerwünschte (Neben-)Wirkungen auslösen, die ihrerseits Beschwerden verursachen, Krankheiten hervorrufen oder gar zum Tode führen.

Ursachen für unerwünschte Wirkungen: Überdosierung (A). Der Wirkstoff wird in einer höheren Dosierung verabreicht, als für die Hauptwirkung erforderlich; dies zieht andere Körperfunktionen in „Mitleidenschaft“.

Morphin (S. 194) wirkt beispielsweise in der richtigen Dosis durch Beeinflussung von Schmerzbahnen im ZNS ausgezeichnet schmerz-dämpfend. Bei Gabe überhöhter Mengen hemmt es das Atemzentrum, eine Atemlähmung droht. Die Dosisabhängigkeit beider Effekte ist in Form von Dosis-Wirkungs-Kurven (DWK) darstellbar. Der Abstand zwischen den DWK zeigt den Unterschied zwischen therapeutischer und toxischer Dosis an. Dieser „Sicherheitsabstand“ heißt **therapeutische Breite**.

Angemerkt sei, dass neben der verabreichten Menge des Wirkstoffs die Geschwindigkeit seiner Zufuhr wichtig ist: je rascher das Anfluten im Blut, desto höher die Konzentrationsspitze (S. 49). Bei Morphin-artigen Substanzen ist die anfängliche Spitzenkonzentration nach i. v.-Gabe therapeutisch nicht nötig, sondern verursacht Nebenwirkungen (Rauschzustand S. 196; Lähmung des Atemzentrums).

„Erst die Dosis macht das Gift“ (Paracelsus). Dies gilt für alle Wirkstoffe, u. a. auch „Umweltgifte“. *Nicht eine Substanz als solche ist toxisch!* Die Beurteilung eines Gefährdungsgrades setzt die Kenntnisse voraus 1. in welcher Dosis die Substanz einwirkte und 2. in welcher Dosis Schädigungen auftreten können.

Erhöhte Empfindlichkeit (B). Wegen einer Überempfindlichkeit bestimmter Körperfunktionen kommt eine unerwünschte Wirkung schon bei normaler Dosis vor. Eine er-

höhte Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber Morphin findet sich bei Patienten mit chronischer Lungenerkrankung, bei Neugeborenen oder unter der Einwirkung anderer atemdepressiver Pharmaka. Die DWK rückt nach links, eine geringere Morphin-Dosis reicht für die Atemlähmung aus. Eine Überempfindlichkeit kann auch auf einer genetisch bedingten Stoffwechselanomalie beruhen (Pharmakogenetik, S. 80).

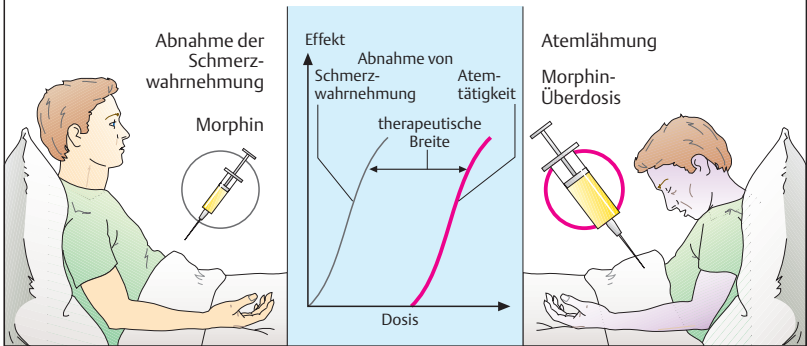
Die genannten Formen der Überempfindlichkeit sind von der Allergie zu trennen, welche auf einer Reaktion des Immunsystems beruht (S. 74).

Mangelnde Spezifität (C). Bei „richtiger“ Dosis und normaler Empfindlichkeit treten unerwünschte Wirkungen auf, weil das Arzneimittel nicht spezifisch nur auf das zu beeinflussende (erkrankte) Gewebe oder Organ wirkt. Beispielsweise bindet sich das Parasympatholytikum Atropin zwar nur an Acetylcholin-Rezeptoren vom Muscarin-Typ, diese finden sich aber in den verschiedensten Organen. Das Antihistaminikum bzw. Neuroleptikum Promethazin vermag darüber hinaus verschiedene Rezeptor-Typen zu beeinflussen. Somit ist seine Wirkung weder Organ-spezifisch noch Rezeptor-spezifisch. Die Folgen einer mangelnden Spezifität lassen sich häufig vermeiden, wenn das Arzneimittel nicht den Blutweg benötigt, um in das Zielorgan zu gelangen, sondern lokal applizierbar ist (z. B. Zufuhr von Parasympatholytika als Augentropfen oder als Inhalationslösung).

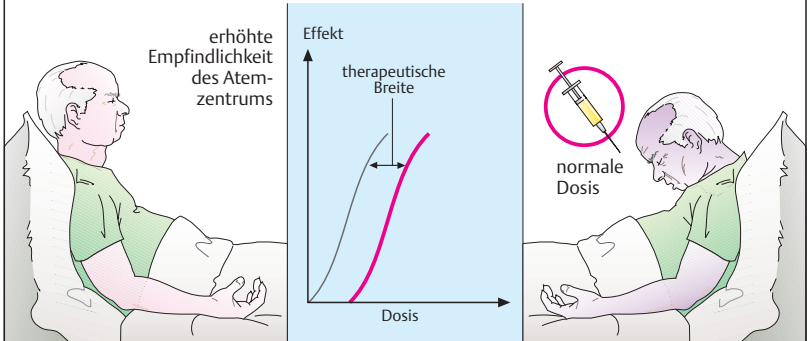
Nebenwirkungen, die als Folge eines bekannten Wirkungsmechanismus zustande kommen, sind plausibel und der Zusammenhang mit der Arzneistoffgabe ist einfacher zu erkennen. Schwieriger zu erfassen sind dagegen unerwünschte Effekte, die nicht auf der bekannten therapeutischen Wirkung beruhen. Hierfür gibt es eindringliche Beispiele: Fetalschäden nach einem Schlafmittel (Thalidomid), pulmonaler Hochdruck nach Appetit-zügelnden Mitteln, Fibrosen nach Migräne-Mitteln.

Bei jeder Anwendung eines Arzneimittels muss mit unerwünschten Wirkungen gerechnet werden. Vor jeder Arzneimittelverordnung hat daher eine **Nutzen-Risiko-Abwägung** zu erfolgen.

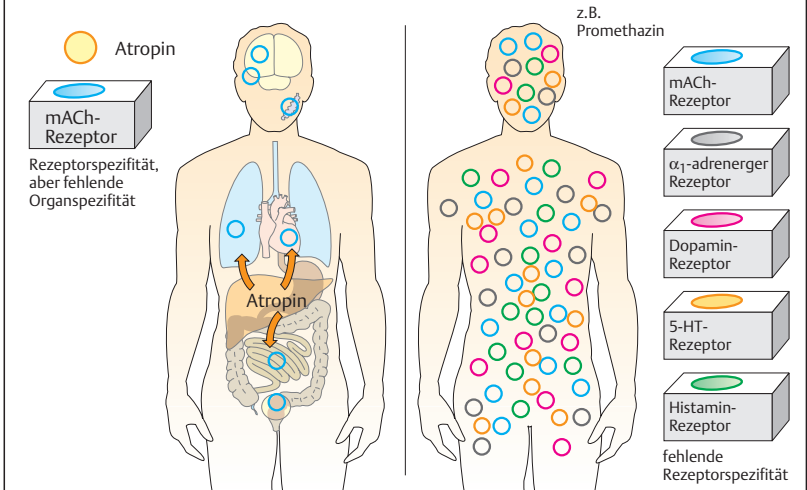
A. Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Überdosierung



B. Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Erhöhte Empfindlichkeit



C. Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Mangelnde Spezifität



Arzneimittelallergie

Eine physiologische Aufgabe des Immunsystems besteht darin, in den Organismus aufgenommenes, höhermolekulares „Fremdes“ zu inaktivieren und zu beseitigen. Immunreaktionen können jedoch unnötigerweise oder überstark ablaufen und dem Organismus schaden, z. B. bei allergischen Reaktionen gegen Arzneimittel (Wirkstoff oder pharmazeutischer Hilfsstoff). Nur wenige Arzneistoffe (z. B. körperfremde Proteine) weisen eine ausreichende Molekülgröße auf, um allein einen Stimulus für eine Immunreaktion bieten zu können, ein **Antigen** bzw. Immunogen darzustellen. Meist muss sich der Wirkstoff (als sog. **Hapten**) erst an ein körpereigenes Protein binden, um als Antigen zu wirken. Im Falle von Penicillin G beispielsweise neigt ein Spaltprodukt (Penicilloyl-Gruppe) zur kovalenten Bindung an Proteine.

Beim **Erstkontakt** mit dem Wirkstoff wird das Immunsystem sensibilisiert: Im lymphatischen Gewebe vermehren sich Antigen-spezifische Lymphozyten der B-Zell-(Antikörperbildung) und T-Zell-Reihe und hinterlassen sog. Gedächtniszellen. Diese Vorgänge bleiben meist klinisch stumm.

Beim **Zweitkontakt** sind schon Antikörper vorhanden, und die Gedächtniszellen vermehren sich rasch; eine bemerkbare Immunantwort tritt auf: allergische Reaktion. Sie kann selbst bei niedriger Dosis sehr heftig sein. Vier **Reaktionstypen** werden unterschieden:

Typ 1, anaphylaktische Reaktion. Arzneistoff-spezifische Antikörper vom IgE-Typ lagern sich mit ihrem F_c-Stück an Rezeptoren auf der Oberfläche von *Mastzellen* an. Die Bindung des Pharmakon ist der Stimulus zur Freisetzung von Histamin und anderen Mediatoren. Im schwersten Falle tritt ein lebensbedrohlicher anaphylaktischer Schock auf mit Blutdruckabfall, Bronchospasmus (Asthma-Anfall), Ödemen im Kehlkopf-Bereich, Quaddelbildung (Urtikaria), Erregung der Darmmuskulatur mit spontanem Stuhl-abgang (S. 114).

Typ 2, zytotoxische Reaktion. *Arzneistoff-Antikörper-(IgG-)Komplexe* entstehen auf der Oberfläche von *Blutzellen*, sei es, dass sich dort primär Arzneistoff-Moleküle oder schon im Blut entstandene Komplexe anlagern. An den Komplexen findet eine *Aktivierung von Komplement-Faktoren* statt. Dieses sind verschiedene Proteine, welche in inaktiver Form im Blut kreisen und durch einen entsprechenden Stimulus sukzessive kaskadenartig aktiviert werden. „Aktiviertes Komplement“ kann (normalerweise gegen Infektionserreger gerichtet) *Zellmembranen zerstören* und so zum Zelltod führen, die Phagozytose fördern, neutrophile Granulozyten anlocken (Chemotaxis) und Entzündungsreaktionen fördern. Die Komplementaktivierung auf Blutzellen hat deren Untergang zur Folge: hämolytische Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie.

Typ 3, Immunkomplex-Vasculitis (Serumkrankheit, Arthus-Reaktion).

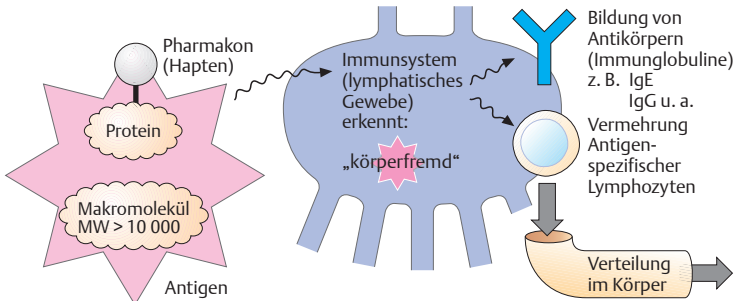
Arzneistoff-Antikörper-Komplexe schlagen sich an *Gefäßwänden* nieder, *Komplement* wird aktiviert, eine *Entzündung* ausgelöst. Angelockte neutrophile Granulozyten setzen beim Versuch, die Komplexe zu phagozytieren, lysosomale Enzyme frei, welche die Gefäßwand schädigen (Entzündung, Vasculitis). Symptome können sein: Fieber, Exanthem, Lymphknotenschwellung, Arthritis, Nephritis, Neuritis.

Typ 4, Kontaktekzem. Ein auf die Haut applizierter Wirkstoff bindet sich an die Oberfläche von spezifisch gegen ihn gerichteten *T-Lymphozyten*. Diese geben Botenstoffe (*Lymphokine*) in ihre Umgebung ab, welche Makrophagen aktivieren und eine Entzündungsreaktion hervorrufen.

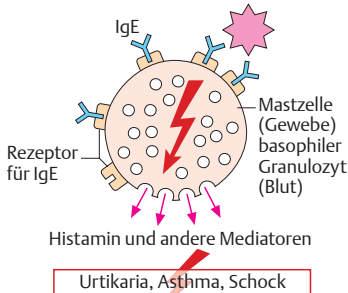
Es ist bemerkenswert, dass praktisch keine Arzneimittelgruppe völlig frei ist von allergischen Nebenwirkungen. Allerdings gibt es Wirkstoffgruppen, die gehäuft Allergien auslösen.

A. Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Allergische Reaktion

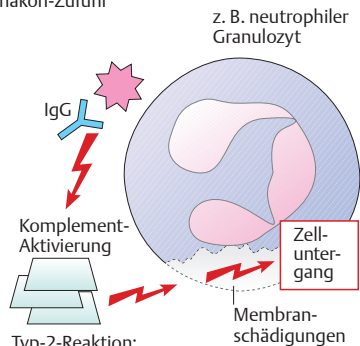
Reaktion des Immunsystems bei erster Pharmakon-Zufuhr



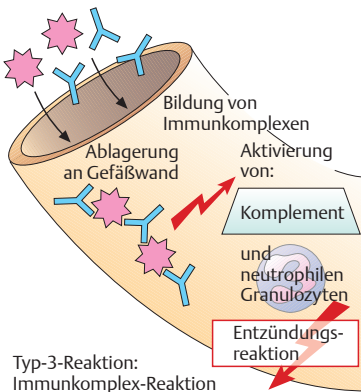
Folgen der Immunreaktion bei erneuter Pharmakon-Zufuhr



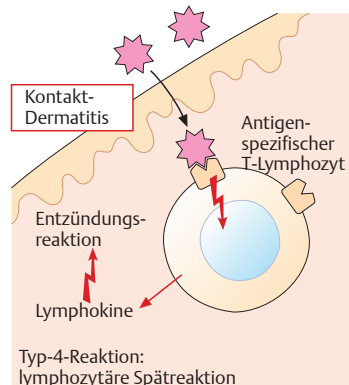
Typ-1-Reaktion:
anaphylaktische Sofortreaktion



Typ-2-Reaktion:
zytotoxische Reaktion



Typ-3-Reaktion:
Immunkomplex-Reaktion



Typ-4-Reaktion:
lymphozytäre Spätreaktion

Hautreaktionen

Viele Medikamente rufen bei systemischer Verteilung an der Haut Reaktionen hervor, deren Ursache auf immunologischer Basis beruht, aber auch nicht-immunologische Mechanismen können einer Hautschädigung zu Grunde liegen. Die cutanen Nebenwirkungen variieren in ihrer Schwere von harmlos bis hin zu letalem Ausgang. Hautreaktionen sind eine häufige Form der Arzneimittel-Nebenwirkungen. Nahezu die Hälfte davon wird Antibiotika und Sulfonamiden zugeschrieben, ein Drittel den Nicht-steroidalen Antiphlogistika, viele andere Medikamente schließen sich an.

Folgende klinische Bilder seien genannt:

- **Maculopapulöses Arzneimittel-Exanthem** mit „Hautausschlägen“ ähnlich wie bei Masern oder Scharlach (B. links). **Urtikaria** mit juckenden Quaddeln im Rahmen einer Sofortreaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock.
- **Fixes Arzneimittel-Exanthem** mit meist wenigen, abgegrenzten brennend-schmerzenden Herden. Sie kommen an intertriginösen Hautpartien (im Genitalbereich, an Schleimhäuten) vor. Bei wiederholter Exposition treten die Erscheinungen charakteristischerweise an den gleichen Stellen auf.
- Das **Stevens-Johnson-Syndrom** (SJS) und die **toxische epidermale Nekrolyse** (TEN) mit Apoptose der Keratinozyten und blasiger Ablösung der Epidermis von der Dermis. Sind mehr als 30 % der Körperoberfläche betroffen, liegt eine TEN, auch **Lyell-Syndrom** genannt, vor. Der Verlauf ist dramatisch, der Ausgang nicht selten letal.

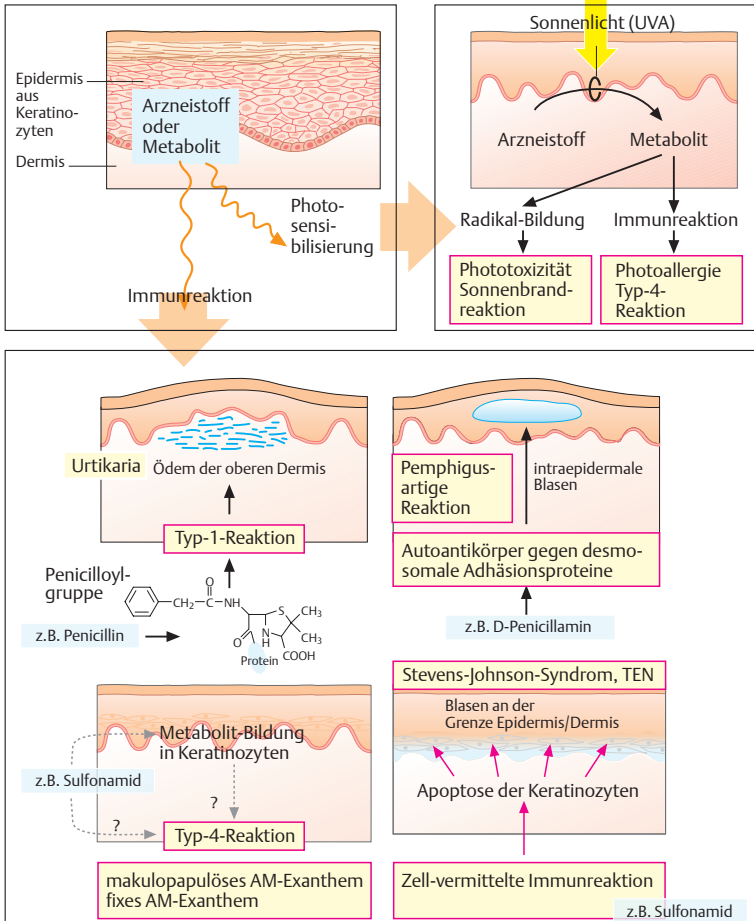
Zur Pathogenese der oben genannten Reaktionen werden folgende Mechanismen erwogen. Bei Penicillinen ist eine Öffnung der β -Lactam-Verknüpfung möglich, die entstandene Penicilloyl-Gruppe bindet sich als Hapten an ein Protein. Dies kann zu einer IgE-vermittelten **anaphylaktischen Sofortreaktion** führen, die sich an der Haut als Urticaria manifestiert.

Durch **Biotransformation** mittels Cytochromoxidasen können reaktive Produkte entstehen. Vermutlich sind auch die Keratinozyten zu solchen metabolischen Schritten

befähigt. Auf diese Weise kann die paraständige Aminogruppe von Sulfonamiden in eine Hydroxylamin-Gruppe überführt werden, die dann als Hapten fungiert und eine Typ-4-Reaktion an der Haut auszulösen vermag. Auf dieser Basis entstehen maculopapulöse, fixe Arzneimittel-Exantheme und allergische Kontaktdermatiden.

- **Pemphigus-artige** Erscheinungen mit Blasenbildung. Die Entwicklung der Hauterscheinungen ist nicht so bedrohlich wie bei SJS und TEN, die Blasen sind innerhalb der Epidermis lokalisiert. Diese Erkrankung ist durch Autoantikörper gegen Adhäsionsproteine (Desmogelin) der Desmosomen gerichtet, über welche die Keratinozyten miteinander verbunden sind. Ein Induktor für den sehr seltenen Arzneimittel-bedingten Pemphigus ist D-Penicillamin (S. 294).
- **Photosensibilisierung-Reaktionen** entstehen durch Lichteinwirkung, insbesondere durch den UVA-Anteil. Bei den **phototoxischen Reaktionen** nehmen die Pharmakon-Moleküle Lichtenergie auf und werden zu reaktiven Verbindungen umgesetzt, die am Ort ihrer Entstehung die Hautzellen schädigen. Aber auch Pflanzeninhaltsstoffe können phototoxische Reaktionen auslösen. Eine größere Anzahl von Arten aus verschiedenen Pflanzen-Familien enthält Stoffe, die unter Lichteinfluss in der Haut Zellschädigung auslösen. In diesem Zusammenhang sind Heracleum-Arten (z. B. *Heracleum sphondylium*, Wiesenbärenklau) und das Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zu nennen. Letzteres ist ja bekanntlich als Phytotherapeutikum im Gebrauch. Bei **photoallergischen Reaktionen** binden sich Umsetzungsprodukte als Haptene kovalent an Proteine und lösen allergische Reaktionen vom Typ-4 aus. Die Art und die Lokalisation der Reaktion ist schwer vorherzusagen.

A. Unerwünschte Arzneimittelwirkung: Hautreaktion



B. Zwei Beispiele



Arzneimittel-Exanthem



Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Schädigung der Frucht bzw. des Kindes durch Arzneimittelaufnahme in Schwangerschaft und Stillzeit

Von der Mutter eingenommene Wirkstoffe können auf den Fötus übertreten und bei diesem unerwünschte Wirkungen verursachen.

Schwangerschaft (A). Besonders die durch das Schlafmittel Thalidomid (Contergan®) ausgelösten Fehlbildungen der Gliedmaßen lenkten die Aufmerksamkeit darauf, dass Arzneistoffe *teratogen* sein können. Die möglichen Arzneistoff-induzierten Wirkungen beim Kind lassen sich in zwei Gruppen einteilen.

1. Wirkungen, die sich aus den Wirkstoff-typischen pharmakologischen Effekten ableiten. Beispiele sind: Vermännlichung weiblicher Feten durch androgen wirkende Hormone; Hirnblutungen durch orale Antikoagulantien; Bradykardie durch β -Blocker.

2. Wirkungen, die spezifisch am sich ausformenden Organismus entstehen und aus den sonstigen pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffes nicht vorhersagbar sind.

Bei einer Abschätzung des Risikos einer Arzneimittelaufnahme in der Schwangerschaft sind folgende Punkte zu berücksichtigen.

a) *Zeitpunkt der Arzneimittelanwendung.* Die möglichen Folgen einer Arzneimittelwirkung hängen von dem Entwicklungsstadium der Frucht ab, wie es in (A) ausgeführt ist. So ist auch die Gefährdung durch einen Arzneistoff mit spezifischer Wirkung zeitlich begrenzt; z. B. üben Tetracycline ihre Effekte auf Zähne und Knochen erst ab dem 3. Schwangerschaftsmonat aus, wenn die Mineralisation beginnt.

b) *Plazentagängigkeit.* Die meisten Pharmaka können in der Plazenta vom mütterlichen Blut in das Blut des Fötus gelangen. Die Diffusionsbarriere wird vom Synzyotrophoblasten gebildet, der durch Verschmelzung von Zytotrophoblasten-Zellen entsteht. Die Durchlässigkeit der Barriere für Substanzen ist höher, als es der Begriff „Plazentaschranke“ vermuten lässt. Vergleichsweise ist die Blut-Hirn-Schranke ein stärkeres

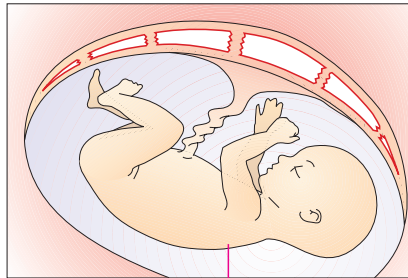
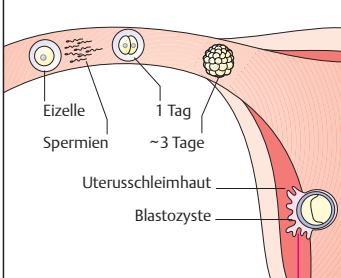
Diffusionshindernis als die Plazentaschranke. Das bedeutet, dass alle zentral wirksamen Mittel, die der Schwangeren gegeben werden, leicht den fetalen Organismus erreichen. Dies gilt z. B. für Antiepileptika, Anxiolytika, Hypnotika, Antidepressiva und Neuroleptika.

c) *Teratogenität des betreffenden Pharmakon.* Für bekannte, häufig angewandte Pharmaka liegen statistisch fundierte Risikoabschätzungen vor. Viele Pharmaka haben keine nachweisbare Fehlbildungs-erzeugende Potenz. Für neueingeführte Pharmaka ist in der Regel eine statistisch gesicherte Risikoabschätzung noch nicht möglich. Um ein Beispiel zu geben: Wenn von einem Medikament ausgesagt werden kann, dass es das Fehlbildungsrisiko um den Faktor 5 erhöht, sollte man sich (und vielleicht der werdenden Mutter) klar machen, was das bedeutet. Bei gesunden Frauen tritt etwa 1 Fehlbildung bei 1000 Geburten auf, d. h. 999 Kinder kommen ohne Fehlbildung zur Welt. Der Faktor 5 bedeutet, dass in unserem Beispiel 995 Kinder trotz der Gefährdung durch ein Medikament gesund geboren werden.

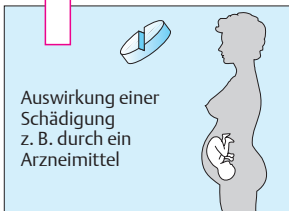
Gesichert ist eine teratogene Wirkung z. B. bei Derivaten der Vitamin-A-Säure (Acetretin, Isotretinoin). Eine besondere Form der Schädigung beim Kind kann das Estrogen-artig wirkende Diethylstilbestrol induzieren: Bei den Töchtern kommt es im Alter von ca. 20 Jahren zum gehäuftem Auftreten von Karzinomen der Cervix und Vagina.

Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung ist auch der Nutzen zu bedenken, der sich für das Kind aus einer adäquaten Behandlung der Mutter ergibt. So kann z. B. auf die Therapie mit Antiepileptika nicht verzichtet werden, weil eine unbehandelte Epilepsie das Kind mindestens ebenso gefährdet wie eventuell die Gabe von Antiepileptika.

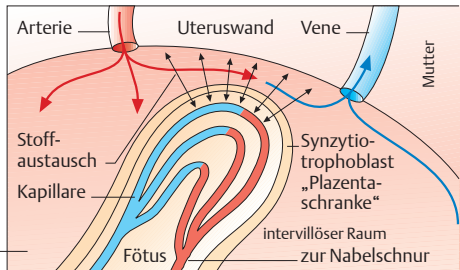
Stillzeit (B). Es besteht die Möglichkeit, dass ein im mütterlichen Organismus vorhandenes Pharmakon in die Milch übergeht und so vom Kind aufgenommen wird. Bei der Beurteilung eines Gefährdungsgrades sind die in (B) dargestellten Aspekte zu berücksichtigen. Im Zweifelsfalle ist durch Abstillen eine Gefährdung des Kindes einfach zu verhindern.

A. Schwangerschaft: Fruchtschädigung durch Medikamente

Alter der Frucht (Wochen)	1	2 1/2	12	38
Entwicklungsstadium	Einnistung des Keimbläschens	Embryo: Anlage der Organe	Fetus: Wachstum und Ausreifung	
	Fruchttod	Fehlbildung	Funktionsstörung	

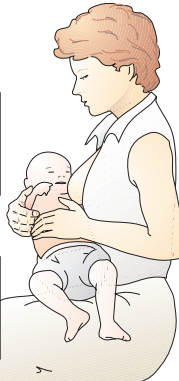


Stoffaustausch in der Plazenta

**B. Stillzeit: Medikamenten-Einnahme der Mutter**

therapeutische Wirkung bei der Mutter

unerwünschte Wirkung beim Kind

Ausmaß des Überganges des Pharmakon in Milch
→ kindliche Dosis

Verteilung des Pharmakon im Kind

Geschwindigkeit der Elimination des Pharmakon aus dem Kind

Pharmakon-Konzentration im Blut des Kindes

Empfindlichkeit des Wirkortes

Wirkung

Pharmakogenetik

Die Pharmakogenetik befasst sich mit der genetischen Variabilität der Arzneiwirkungen. Genetische Sequenzunterschiede, die im Vergleich zum „normalen“ Gen mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % auftreten, werden als **Polymorphismen** bezeichnet. **Seltene Varianten** werden bei weniger als 1 % einer Population beobachtet. Polymorphismen können entweder die Pharmakokinetik von Arzneistoffen beeinflussen (**A**) oder sie treten direkt in den Zielgenen auf, die den therapeutischen Effekt von Pharmaka vermitteln (**B**).

Genetische Varianten der Pharmakokinetik. Polymorphismen können in allen Genen auftreten, die an der Aufnahme, der Verteilung, dem Stoffwechsel und der Ausscheidung von Pharmaka beteiligt sind. Menschen, die durch einen genetischen Defekt ein Pharmakon langsamer abbauen, werden „langsame Metabolisierer“ genannt im Gegensatz zu den „normalen Metabolisierern“. Steigt die Arzneimittelkonzentration im Plasma durch den verzögerten Abbau zu stark an, können vermehrt toxische Effekte auftreten, wie das Beispiel der Immunsuppressiva Azathioprin und Mercaptopurin zeigt. Beide Arzneistoffe werden unter anderem durch das Enzym **Thiopurin-Methyltransferase** (TPMT) zu inaktiven Methyl-Thiopurinen umgewandelt. Etwa 10 % aller Patienten tragen einen genetischen Polymorphismus, der zu einer reduzierten TPMT-Aktivität führt, bei < 1 % ist keine Enzymaktivität nachweisbar. Durch den verminderten Purin-Abbau steigt der Plasmaspiegel der aktiven Substanz und damit die Gefahr einer toxischen Knochenmarksschädigung. Zur Vermeidung unerwünschter toxischer Effekte kann die TPMT-Enzymaktivität in Erythrozyten bestimmt werden, bevor die Therapie mit Mercaptopurin begonnen wird. Tatsächlich ist der TPMT-Polymorphismus der erste in der Klinik praktisch durchgeführte pharmakogenetische Test. Bei Patienten mit kompletter TPMT-Defizienz sollte die eingesetzte Azathioprin-Dosis um 90 % reduziert werden.

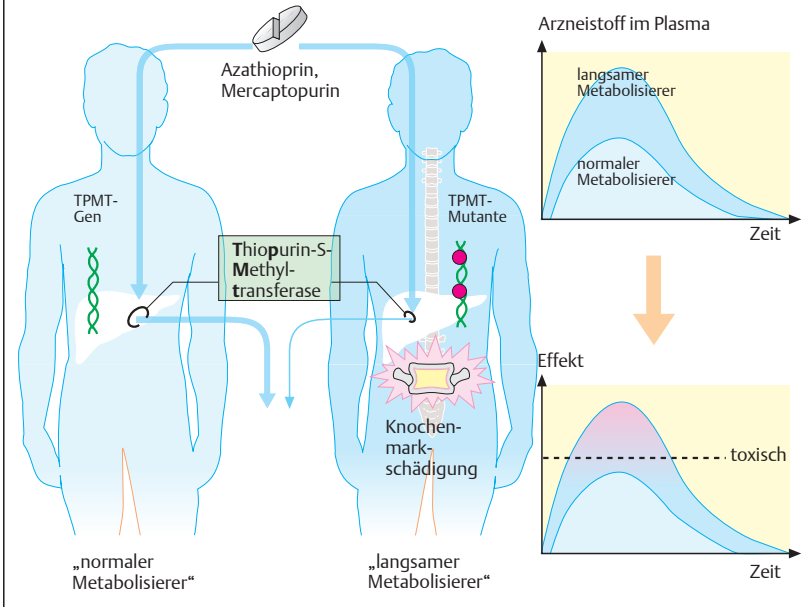
Ähnlich wie der TPMT-Polymorphismus können sich auch Varianten des Metabolis-

mus anderer Arzneistoffe auswirken: Ein Defekt der **N-Acetyltransferase 2** behindert die N-Acetylierung verschiedener Pharmaka, z. B. von Isoniazid, Hydralazin, Sulfonamiden, Clonazepam und Nitrazepam. „Langsame Acetylierer“ (50–60 % der Bevölkerung) entwickeln nach Isoniazid-Gabe häufiger toxische Effekte und eine Neuropathie als „schnelle Acetylierer“. Ein genetischer Defekt des **Cytochrom P450-Isoenzym 2D6** (nach der Erstbeschreibung „Debrisoquin-Sparteinn-Polymorphismus“ genannt) tritt bei ca. 8 % der Europäer auf und führt zu verzögerter Elimination einer ganzen Reihe von Pharmaka: Metoprolol, Flecainid, Nortriptylin, Desipramin, Amitriptylin.

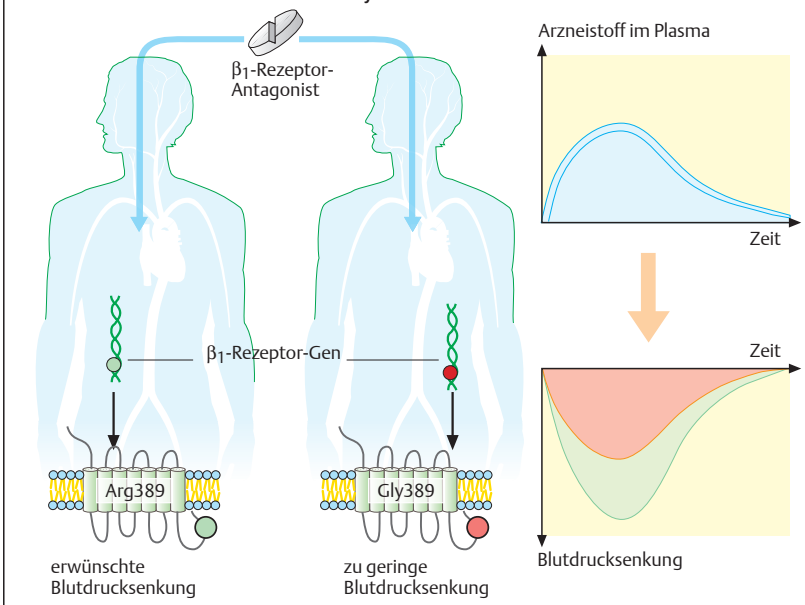
Genetische Varianten der Pharmakodynamik. Genetische Polymorphismen können auch in den Genen auftreten, die direkt oder indirekt die Wirkungen von Arzneistoffen vermitteln, die also die Pharmakodynamik verändern (**B**). In diesen Fällen wird der Plasmaspiegel eines Arzneistoffs nicht verändert, wohl aber sein biologischer Effekt. Als Beispiel seien hier die genetischen Varianten der β -adrenergen Rezeptoren erwähnt. So zeigen Hypertonie-Patienten, die an der Aminosäureposition 389 des β_1 -Rezeptors ein Arginin tragen, eine stärkere Blutdrucksenkung nach Einnahme von Metoprolol als Patienten mit einem Glycinrest an dieser Stelle. Da β_1 -Blocker aber eine relativ große therapeutische Breite haben und die Dosierung sich in der Regel nach dem Effekt (Blutdrucksenkung, Herzfrequenzsenkung) richtet, ist eine Genotypisierung von Patienten vor der Einnahme von β -Blockern nicht sinnvoll.

Es ist zu erwarten, dass in der Zukunft zahlreiche genetische Polymorphismen in Zielmolekülen von Arzneistoffen identifiziert werden. Eine genetische Untersuchung **vor Beginn der Therapie** ist insbesondere dann sinnvoll, wenn Pharmaka mit sehr geringer therapeutischer Breite oder mit langer Halbwertszeit nach einem festen Dosierungsschema eingesetzt werden.

A. Genetische Varianten der Pharmakokinetik



B. Genetische Varianten der Pharmakodynamik



Placebo

Ein Placebo (**A**) ist eine Darreichungsform ohne wirksamen Inhaltsstoff, ein Scheinmedikament. Eine Placebo-Gabe kann sowohl erwünschte (Beschwerdelinderung) als auch unerwünschte Wirkungen auslösen. Dies beruht auf einer Veränderung der seelischen Situation des Patienten als Folge der „Behandlung“ durch den Arzt.

Bewusst oder unbewusst kann der Arzt zu erkennen geben, wie sehr ihn der Patient mit seinen Kümernissen interessiert, wie sicher er sich seiner Diagnose und des Wertes seiner Therapiemaßnahmen ist. Bei einem menschliche Wärme, Kompetenz und Zuversicht ausstrahlenden Arzt wird sich der Kranke in guten Händen fühlen, Ängste verlieren und optimistisch der Heilung entgegenblicken.

Der körperliche Zustand bestimmt die seelische Lage, umgekehrt kann diese aber auch das körperliche Befinden beeinflussen. Man denke an im Kriege schwer Verwundete, die während des Kampfes um das Überleben ihre Verletzungen kaum bemerken und erst in der Sicherheit des Lazarettes heftigste Schmerzen empfinden.

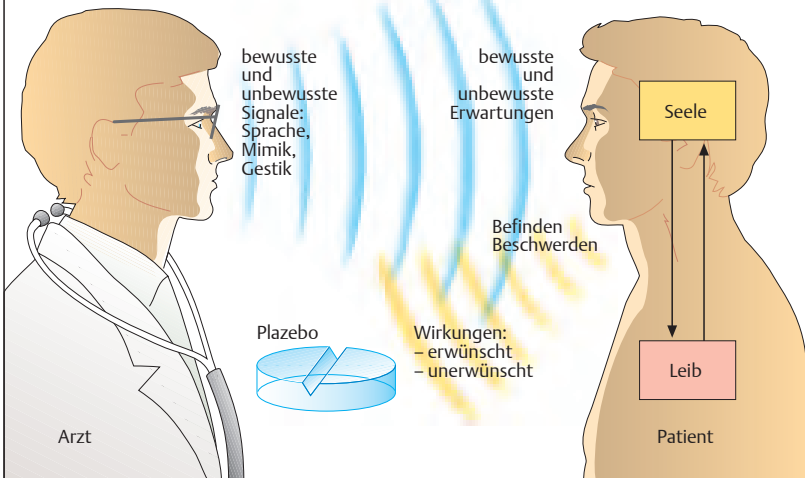
Klinische Prüfung. Im Einzelfall kann es unmöglich sein, zu entscheiden, ob für einen Therapieerfolg der Wirkstoff selbst oder die therapeutische Situation verantwortlich war. Es muss bei einer Anzahl von Patienten nach den Regeln der Statistik ein Vergleich der Wirkungen von Arzneistoff (Verum) und Placebo durchgeführt werden: *Placebo-kontrollierte Studie*. Bei schweren Erkrankungen kann die Vergleichsgruppe nicht mit einem Placebo behandelt werden, sondern muss die beste bisher bekannte Therapie erhalten. Die Verum-Gruppe, die dem neuen Wirkstoff ausgesetzt wird, muss dann ein besseres Resultat ergeben als die Vergleichsgruppe, um akzeptiert werden zu können. Vorausschauend geplant ist eine *prospektive Studie* (Retrospektiv: der Entschluss zur Analyse wird erst nach Abschluss der Behandlung gefasst). Die Patienten sind zufallsmäßig („randomisiert“) auf die zwei Gruppen zu verteilen: *Verum- und Placebo-Gruppe*. Bei einer *Doppelblind-Untersuchung* weiß neben den Patienten auch der behan-

delnde Arzt nicht, welcher Patient Verum und welcher Placebo einnimmt. Schließlich kann in einem zweiten Behandlungszyklus ein Tausch zwischen Verum und Placebo vorgenommen werden: *Überkreuz-(cross-over-)* Untersuchung. So ist der Vergleich zwischen Arzneistoff- und Placebo-Effekten nicht nur zwischen zwei Patienten-Kollektiven, sondern auch innerhalb einer Patienten-Gruppe möglich.

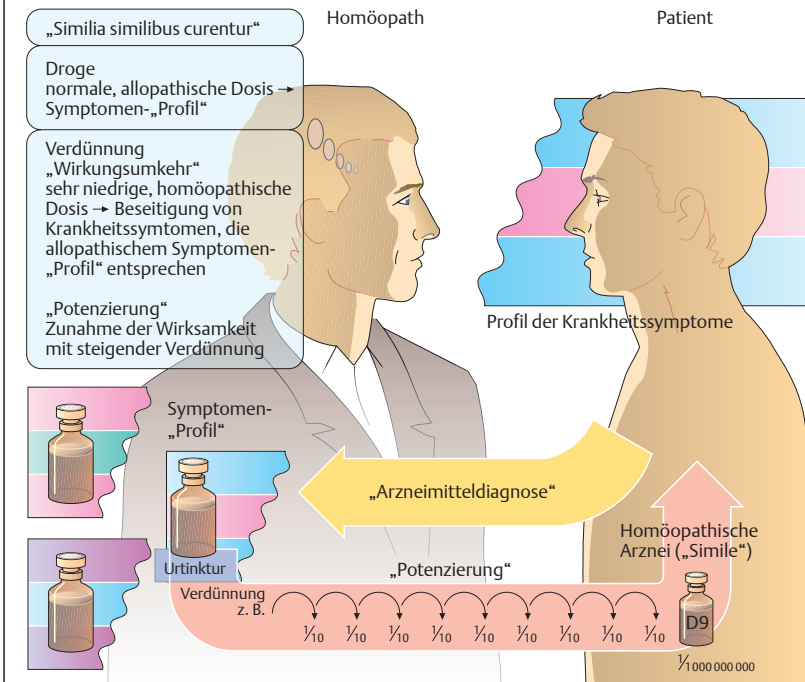
Homöopathie (B) ist eine alternative, von Samuel Hahnemann ab 1800 entwickelte Therapiemethode, die von den Fortschritten der Medizin und der Naturwissenschaften der letzten 200 Jahre keine Notiz genommen hat. Seine Vorstellung war: Eine „Droge“ (hier im Sinne von Arznei), die in normaler (schulmedizinischer, allopathischer) Dosierung ein bestimmtes Mosaik von Symptomen hervorruft, könne in sehr niedriger Dosis bei einem Patienten, dessen Krankheitssymptome gerade diesem Symptomen-„Profil“ gleichen, zur Heilung führen (*Ähnlichkeitsregel, Simile-Prinzip*). Dem Körper wohne die Kraft zur Selbstheilung inne, und diese Kraft könne durch die extrem niedrig dosierte Substanz aktiviert werden, was zur Selbst-Heilung anstoße. Bei seinem Patienten muss der Homöopath nicht die Krankheitsursache diagnostizieren, sondern die Droge finden, deren Symptomen-„Profil“ mit der Krankheitssymptomatik am besten übereinstimmt: **Arzneimitteldiagnose**. Hierzu ist eine intensive Befragung des Patienten über seine Beschwerden notwendig. Diese Droge wird dann durch ritualisiertes Schütteln in Zehner- (bzw. Hunderter-) Schritten stark verdünnt („potenziert“) angewandt.

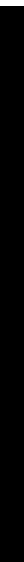
Eine direkte Wirkung auf Körperfunktionen ist für homöopathische Arzneimittel nicht nachweisbar. Die Suggestivkraft eines überzeugten Homöopathen trägt sicherlich zu seinen „Therapieerfolgen“ bei, beinhaltet aber auch die Gefahr, dass allopathisch heilbare Erkrankungen rettenden Maßnahmen entzogen oder diese zu spät angewandt werden. Als abschreckendes Beispiel sei die Behandlung eines Mammakarzinoms mit stark verdünntem Mistel-Extrakt genannt.

A. Therapeutische Wirkungen als Folge der Suggestivkraft des Arztes



B. Homöopathie: Vorstellungen und Vorgehen





Spezielle Pharmakologie

Sympathisches Nervensystem

Im Verlaufe der Evolution musste ein effizientes Steuerungssystem ausgebildet werden, um die einzelnen Organfunktionen zunehmend komplizierter Lebewesen aufeinander abzustimmen und um ihre Leistung rasch an sich ändernde Umgebungsbedingungen anpassen zu können. Dieses Steuerungssystem besteht aus dem Zentralnervensystem mit Gehirn und Rückenmark sowie zwei getrennten Wegen zur Kommunikation mit den peripheren Organen, nämlich dem somatischen und dem vegetativen Nervensystem. Das **somatische Nervensystem** (Nerven der Oberflächen- und Tiefensensibilität, der Sinnesorgane und der Skelettmuskeln) dient dazu, den Zustand der *Umwelt* zu erfassen und situationsgerechte Körperbewegungen zu steuern (Sinneswahrnehmung: Bedrohung → Reaktion: Flucht oder Angriff). Das **vegetative Nervensystem** kontrolliert zusammen mit dem endokrinen System die *Innenwelt*. Es stimmt die Funktionen der inneren Organe auf die jeweiligen Bedürfnisse des Organismus ab. Die nervale Steuerung erlaubt eine sehr rasche Anpassung, während das endokrine System den Funktionszustand langfristig regelt. Die Aktivität des vegetativen Nervensystems ist weitgehend der willkürlichen Kontrolle entzogen, es funktioniert selbstständig (daher auch **autonomes Nervensystem**). Seine zentralen Anteile liegen in Hypothalamus, Hirnstamm und Rückenmark.

Das vegetative Nervensystem hat einen **sympathischen** und einen **parasympathischen** (S. 102) Anteil. Beide Anteile führen in ihren Bahnen neben den efferenten (vom ZNS fortleitenden) auch afferente Nerven. Bei Organen, die sowohl sympathisch wie parasympathisch innerviert sind, löst die Aktivierung des Sympathikus bzw. Parasympathikus meist entgegengesetzte Reaktionen aus.

Bei Erkrankungen (Störungen von Organfunktionen) wird häufig versucht, mithilfe von Pharmaka, welche die Funktion des vegetativen Nervensystems beeinflussen, „steuernd“ so auf die Organfunktionen einzuwirken, dass diese sich normalisieren.

Der biologische Effekt von Substanzen, die hemmend oder erregend auf Sympathikus bzw. Parasympathikus wirken, lässt sich

zwanglos herleiten, wenn man sich vor Augen führt, welchem Zweck Sympathikus bzw. Parasympathikus dienen (**Folgen einer Sympathikusaktivierung, A**). Eine Aktivierung des sympathischen Teils des vegetativen Nervensystems kann vereinfachend als die Maßnahme des Körpers betrachtet werden, rasch einen Zustand höchster Leistungsfähigkeit, wie er bei Kampf oder Flucht notwendig ist, herzustellen.

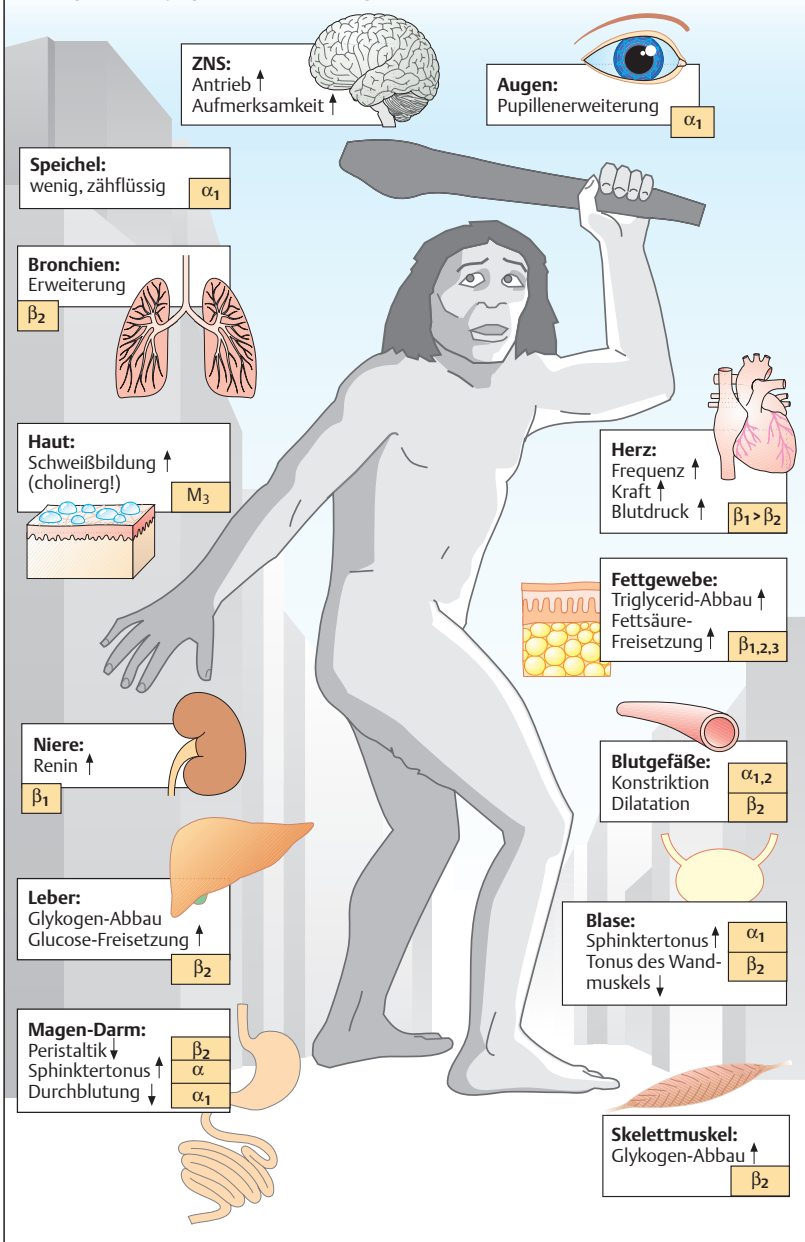
Beides erfordert eine starke Skelettmuskeltätigkeit. Den Muskeln müssen ausreichend Sauerstoff und Nährstoffe zugeführt werden, deshalb steigt die Durchblutung der Skelettmuskeln, die Frequenz und Kontraktionskraft des Herzens nehmen zu, sodass es mehr Blut in den Kreislauf pumpt. Durch Verengung der Blutgefäße für die Eingeweide wird der Blutstrom außerdem zu der Muskulatur umgeleitet. Da die Verdauung der Nahrung im Darm in diesem Zustand entbehrlich ist und nur stört, wird der Vorantransport des Darminhaltes gebremst, indem die Peristaltik abnimmt und die Schließmuskeln sich verengen. Um das Nährstoffangebot für Herz und Muskeln trotzdem zu erhöhen, müssen aus der Leber Glucose und aus dem Fettgewebe Fettsäuren in das Blut abgegeben werden. Die Bronchien sind erweitert, sodass das Atemvolumen und damit die Sauerstoff-Aufnahme in das Blut steigen kann.

Auch die Schweißdrüsen sind sympathisch innerviert (feuchte Hände bei Aufregung), sie stellen bezüglich der Überträger-substanz (Acetylcholin) eine Ausnahme dar (S. 110).

Die Lebensbedingungen des „modernen“ Menschen sind anders als die des Urmenschen. Die biologischen Funktionen haben sich nicht geändert: Zustand höchster Leistungsfähigkeit durch „Stress“, allerdings ohne begleitende Energie-verbrauchende Muskeltätigkeit.

Die vielfältigen biologischen Funktionen des sympathischen Nervensystems werden über verschiedene Rezeptoren in der Plasmamembran der Zielzellen an das Zellinnere vermittelt. Diese Rezeptoren sollen auf den folgenden Seiten im Detail vorgestellt werden. Zur Erleichterung der späteren Übersicht seien sie schon jetzt in der **Tafel A** in ihrer Kurzform (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3) erwähnt.

A. Folgen einer Sympathikus-Aktivierung



Aufbau des Sympathikus

Die efferenten sympathischen Neurone ziehen aus dem Rückenmark zum paravertebralen Grenzstrang (Aufreihung sympathischer Ganglien parallel zur Wirbelsäule). Die Ganglien stellen Anhäufungen von Kontaktstellen (Synapsen) dar zwischen den Neuronen, die aus dem Rückenmark kommen (1. oder **präganglionäres Neuron**), und Nervenzellen, die ihre Fortsätze weiter in die Körperperipherie entsenden (2. oder **postganglionäres Neuron, A**). Sie nehmen dort mit den Zellen des Erfolgsorgans in der postganglionären Synapse Kontakt auf. Daneben existieren 1. Neurone, die ihre Umschaltstelle erst im Erfolgsorgan haben, und solche, die ohne Umschaltung zum Nebennierenmark ziehen.

Überträgerstoffe im Sympathikus. Während an den Synapsen zwischen dem 1. und 2. Neuron Acetylcholin als chemische Übertragungssubstanz dient (Prinzip der cholinergen Übertragung S. 104), erfüllt an den Synapsen des 2. Neurons Noradrenalin diese Funktion (**A**). Ein 2. sympathisches Neuron kann nicht nur mit einer Zelle des Erfolgsorgans eine Synapse bilden, es verzweigt sich vielmehr, und jeder Fortsatz nimmt im Vorbeiziehen Kontakt mit mehreren Zellen auf. Im Bereich dieser Synapsen finden sich Verdickungen (**Varikositäten**), die wie die Perlen einer Kette bei jedem Kontakt des Axon mit seiner Erfolgszelle aufeinander folgen. So werden bei einer Erregung des Axon größere Zellgebiete aktiviert, obwohl die Wirkung des aus dem 2. Neuron freigesetzten Noradrenalin jeweils auf den Bereich einer Synapse beschränkt bleibt. Eine Erregung der zum Nebennierenmark ziehenden 1. Neurone löst dort mittels Acetylcholin-Freisetzung eine Ausschüttung von Adrenalin aus, das sich mit dem Blut im Körper verteilt (Hormon, **A**).

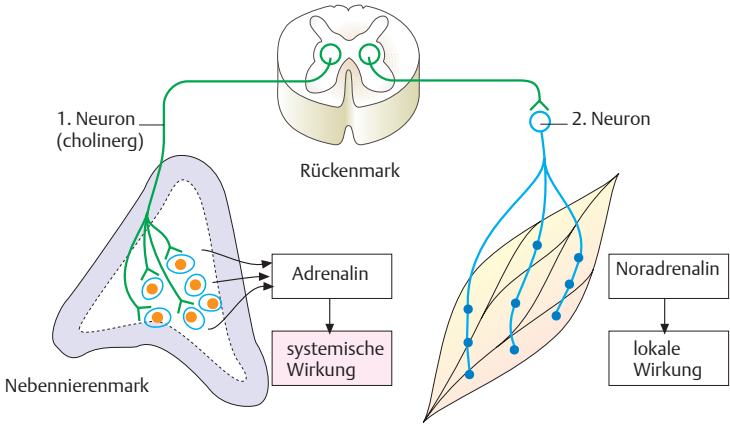
Adrenerge Synapse

Noradrenalin ist im Bereich der Varikositäten in kleinen, von einer Membran umschlossenen Vesikeln (0,05–0,2 µm große Granula) gespeichert (**B**). Noradrenalin entsteht durch schrittweise enzymatische Synthese aus der Aminosäure Tyrosin, die durch Tyro-

sinhydroxylase (TH) zu L-Dopa umgewandelt wird (s. Parkinson-Kapitel, S. 320). L-Dopa wiederum wird durch die aromatische Aminosäure-Decarboxylase (AADC) zu Dopamin decarboxyliert, welches durch den vesikulären Monoamintransporter (VMAT) in die Speichervesikel aufgenommen wird. Erst im Vesikel wird Dopamin durch die Dopamin-β-Hydroxylase (DBH) zu Noradrenalin umgewandelt. In der Nebenniere (B, Einsatz) wird der größte Teil des Noradrenalin in einem enzymatischen Schritt im Zytosol zum Adrenalin methyliert (Phenylethanolamin-N-methyl-transferase, PNMT). Bei elektrischer Erregung des sympathischen Nerven entleert ein Teil der Vesikel seinen Inhalt in den synaptischen Spalt. Das freigesetzte Noradrenalin aktiviert adrenerge Rezeptoren (neue Nomenklatur: „**Adrenozeptoren**“), die postsynaptisch an der Membran der Erfolgszelle oder auch präsynaptisch an der Membran der Varikosität vorhanden sind. Die Erregung der präsynaptischen α_2 -Rezeptoren führt zu einer Rückkopplungs-Hemmung der Noradrenalin-Freisetzung („feedback“-Hemmung). Die Wirkung des freigesetzten Noradrenalin klingt innerhalb kurzer Zeit ab: Etwa 90 % des Noradrenalin werden durch einen spezifischen Transportmechanismus (Noradrenalin-Transporter, NAT) wieder in das Zytoplasma der Varikosität und durch den vesikulären Transporter anschließend in die Speichervesikel aufgenommen (neuronal Wiederaufnahme). Der Noradrenalin-Transporter kann durch trizyklische Antidepressiva, selektive Noradrenalin-Rückaufnahme-Hemmstoffe (SNRI) und durch Cocain gehemmt werden. Außerdem wird Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt durch Transporter in die Effektorzellen aufgenommen (extraneuronaler Monoamintransporter, EMT). Ein Teil des wieder aufgenommenen Noradrenalin wird durch zwei Enzyme, die Catechol-O-Methyltransferase (COMT, im Zytosol der Effektorzellen) zu Normetanephrin und durch die Monoaminoxidase (MAO, in den Mitochondrien der Nerven und Effektorzellen) zu Dihydroxymandelsäure inaktiviert.

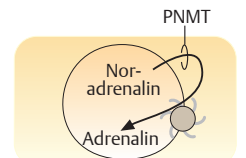
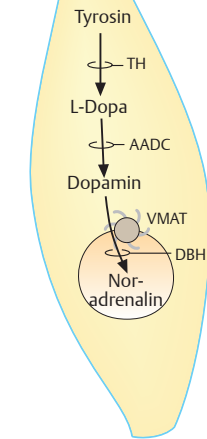
Außerhalb des sympathischen Nervensystems kommen Noradrenalin, Adrenalin und ihre Rezeptoren auch in Neuronen des ZNS vor, z. B. im Locus coeruleus.

A. Adrenalin als Hormon, Noradrenalin als Neurotransmitter

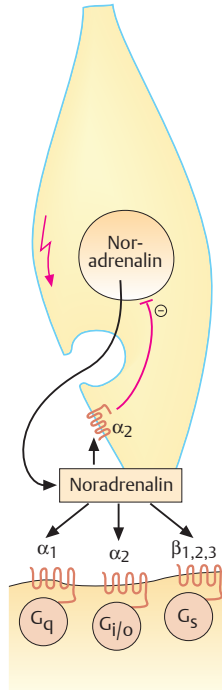


B. Zweites Neuron des Sympathikus – Noradrenalin

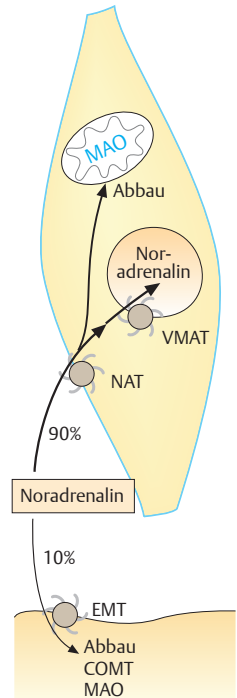
Varikosität, sympathischer Nerv



1. Synthese



2. Freisetzung, Wirkung



3. Transport, Abbau

Adrenozeptor-Subtypen und Katecholamin-Wirkungen

Die biologischen Effekte von Adrenalin und Noradrenalin werden durch neun verschiedene Adrenozeptoren vermittelt (α_{1A} , B, D, α_{2A} , B, C, β_1 , β_2 , β_3). Bisher hat aber nur die Unterteilung in α_1 , α_2 , β_1 und β_2 -Rezeptoren therapeutische Relevanz. Agonisten an Adrenozeptoren können für verschiedene Indikationen eingesetzt werden.

Wirkungen auf die glatte Muskulatur

Die gegensätzlichen Effekte der Aktivierung von α - und β -adrenergen Rezeptoren in glatten Muskelzellen beruhen auf Unterschieden in der intrazellulären Signaltransduktion (**A**). α_1 -Rezeptorstimulation bewirkt über $G_{q/11}$ -Proteine eine Stimulierung der Phospholipase C mit nachfolgender Produktion des intrazellulären Botenstoffs Inositoltriphosphat (IP_3) und vermehrter intrazellulärer Freisetzung von Calcium-Ionen. Zusammen mit dem Protein Calmodulin vermag Ca^{2+} die Myosin-Leichtketten-Kinase zu aktivieren, was über eine Phosphorylierung des Kontraktionsproteins Myosin zum Tonusanstieg der glatten Muskulatur führt. α_2 -adrenerge Rezeptoren können ebenfalls eine Kontraktion glatter Muskelzellen auslösen, indem sie über die $\beta\gamma$ -Einheiten der G_i -Proteine die Phospholipase C (PLC) aktivieren.

cAMP hemmt die Aktivierung der Myosin-Leichtketten-Kinase. β_2 -Rezeptoren vermitteln über stimulatorische G-Proteine (G_s) eine Steigerung der cAMP-Bildung. Eine nachfolgende Hemmung der Myosin-Leichtketten-Kinase führt zu einer Relaxation glatter Muskelzellen.

Vasokonstriktion und -dilatation. Eine Vasokonstriktion durch lokal applizierte α -Sympathomimetika wird genutzt beim Zusatz von Adrenalin zu Lokalanästhetika oder in Form abschwellender Nasentropfen (Naphazolin, Oxymetazolin, Xylometazolin). Systemisch angewandetes Adrenalin ist bei der Behandlung des anaphylaktischen Schocks und bei der kardialen Reanimation zur Steigerung des Blutdrucks wichtig.

Antagonisten der α_1 -adrenergen Rezeptoren finden Verwendung bei der Therapie der essenziellen Hypertonie sowie der benignen Prostatahypertrophie.

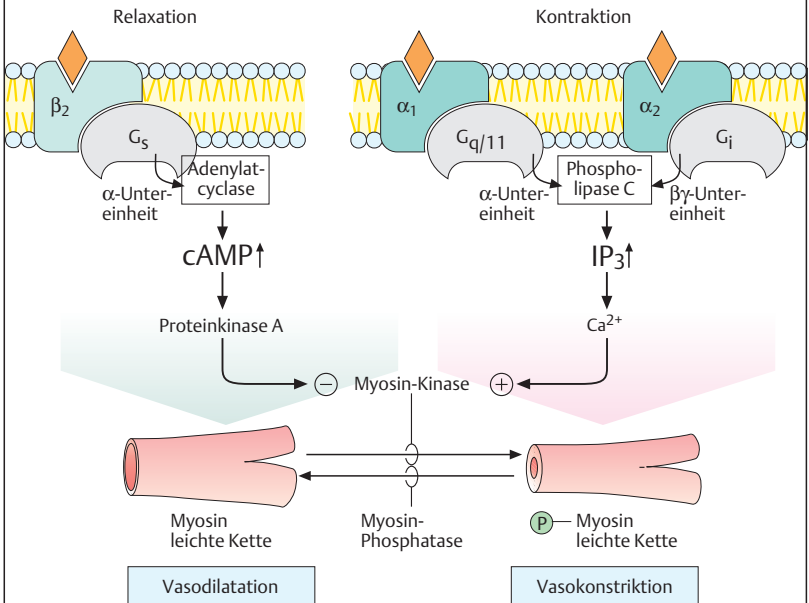
Bronchodilatation. Die über β_2 -Rezeptoren vermittelte Bronchialerweiterung (z. B. durch Fenoterol, Salbutamol, Terbutalin) ist eine der wesentlichen Behandlungsmaßnahmen bei Asthma bronchiale und chronisch obstruktiver Bronchitis. Zu diesem Zweck werden die β_2 -Agonisten in der Regel inhalativ angewandt, wobei besonders solche Substanzen geeignet sind, die eine geringe orale Bioverfügbarkeit haben (z. B. Fenoterol 2%, Terbutalin 12%).

Tokolyse. Die Hemmwirkung von β_2 -Sympathomimetika (z. B. Fenoterol) auf die Wehentätigkeit des Uterus kann zur Unterdrückung vorzeitiger Wehen (drohende Frühgeburt) genutzt werden. Eine β_2 -vermittelte Vasodilatation bei der Mutter mit drohendem Blutdruckabfall führt reflektorisch zu Tachykardie, zu der auch eine gewisse β_1 -stimulierende Wirkung der Substanzen beiträgt. Länger andauernde Stimulation von β_2 -Rezeptoren durch Tokolytika führt zu einer Abnahme der Wirksamkeit und notwendiger Dosissteigerung (s. Rezeptor-Desensibilisierung, S. 92).

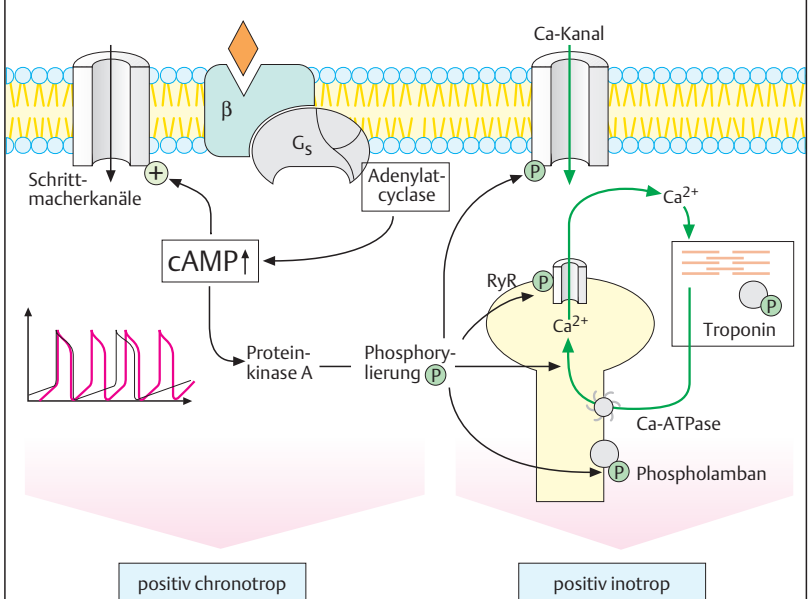
Herzwirkungen

Katecholamine steigern über β -Rezeptoren via cAMP alle Herzfunktionen: Schlagfrequenz (positiv chronotrope Wirkung), Schlagkraft (positiv inotrope Wirkung), Verkürzungs- und Erschlaffungsgeschwindigkeit, Erregungsausbreitung (dromotrope Wirkung), Erregbarkeit (bathmotrope Wirkung). Im Schrittmachergewebe werden cAMP-gesteuerte Kanäle („Schrittmacherkanäle“) aktiviert, die diastolische Depolarisation wird beschleunigt und die Schwelle für die Aktivierung eines Aktionspotentials wird eher erreicht (**B**). cAMP aktiviert die Proteinkinase A, die verschiedene Ca^{2+} -Transportproteine phosphoryliert. Auf diesem Wege wird die Kontraktion der Herzmuskelzellen beschleunigt, indem mehr Ca^{2+} durch L-Typ Ca^{2+} -Kanäle aus dem Extrazellulärraum in die Zellen fließt und die Frei- ►

A. Wirkung der Katecholamine auf die glatte Muskulatur der Gefäße



B. Herzwirkung der Katecholamine



► setzung von Ca^{2+} aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (durch Ryanodin-Rezeptoren, RyR) gesteigert wird. Die schnellere Erschlaffung von Herzmuskelzellen wird durch die Phosphorylierung von Troponin und Phospholamban (verminderte Hemmung der Ca-ATPase) bewirkt. Bei einer akuten Herzmuskelschwäche können β -Mimetika in Notfallsituationen kurzfristig eingesetzt werden, bei chronischer Insuffizienz sind sie nicht indiziert.

Stoffwechselwirkungen

Über β_2 -Rezeptoren via cAMP sowie über α_1 -Rezeptoren via $G_{q/11}$ -Signalwegen wird in der Leber und im Skelettmuskel der Abbau von Glykogen (Glykogenolyse) zu Glucose gesteigert (**A**). Aus der Leber wird Glucose in das Blut abgegeben. Im Fettgewebe werden Triglyceride gespalten und Fettsäuren freigesetzt (Lipolyse, über β_3 - unter Mitwirkung von β_1 und β_2 -Rezeptoren), welche dann in das Blut gelangen.

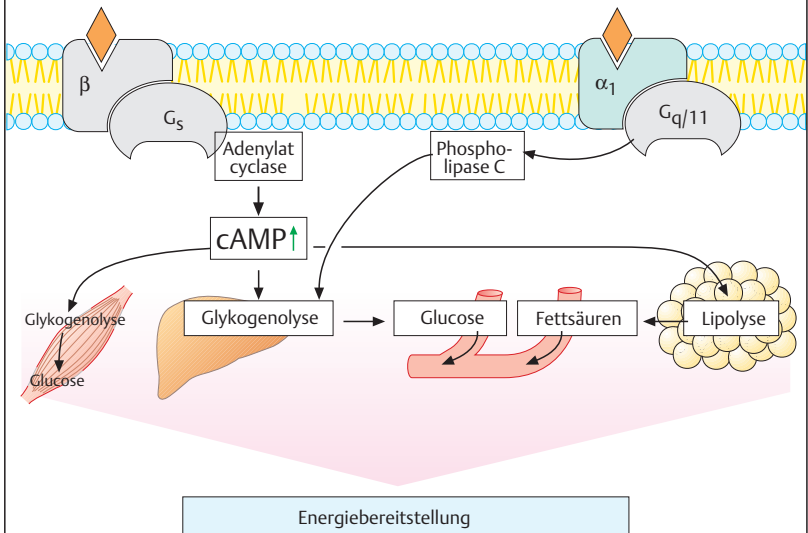
Desensibilisierung der Rezeptor-Effekte

Nach längerer Agonist-Stimulierung werden zelluläre Prozesse aktiviert, die zu einer partiellen Abschaltung („Desensibilisierung“) des Rezeptor-Signals führen (**B**). Innerhalb von Sekunden nach der Rezeptor-Aktivierung werden Kinasen (z. B. Proteinkinase A, G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Kinasen GRK) stimuliert, die intrazelluläre Rezeptor-domänen phosphorylieren und dadurch Rezeptor und G-Protein entkoppeln. Phosphorylierte Rezeptoren werden durch das Adapterprotein Arrestin erkannt, welches seinerseits intrazelluläre Signalwege aktiviert und innerhalb von Minuten die Endozytose der Rezeptoren initiiert. Durch die Endozytose werden Rezeptoren von der Zelloberfläche entfernt und in Endosomen aufgenommen. Von hier aus können die Rezeptoren entweder weiter zu Lysosomen transportiert und abgebaut werden oder sie kehren zur Plasmamembran zurück („Recycling“), wo sie von neuem für die Signalübermittlung bereit stehen. Eine längerdauernde Rezeptor-Aktivierung (Stunden) reduziert durch Be-

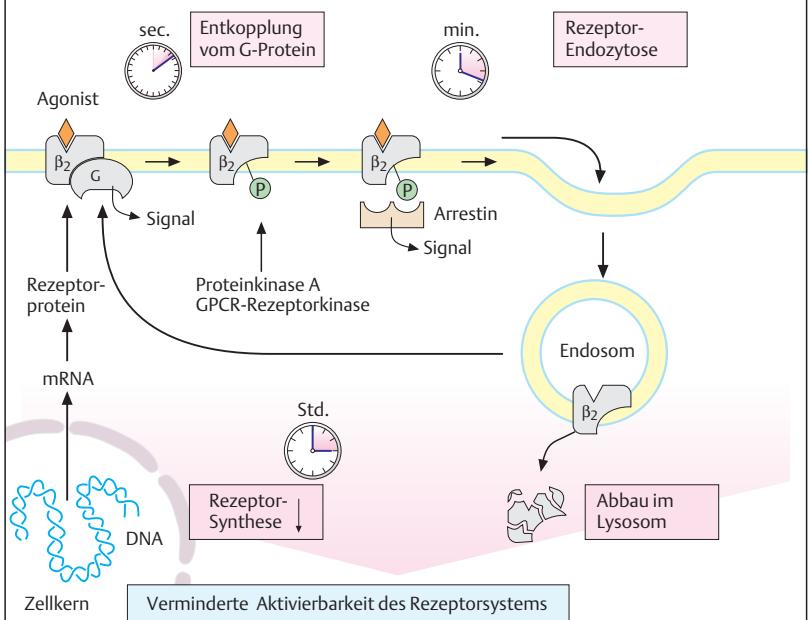
einflussung der Transkription, RNA-Stabilität und Translation auch die Synthese neuer Rezeptorproteine.

Zusammengenommen schützen die dargestellten Prozesse die Zelle vor einer Überstimulation, reduzieren andererseits aber die Wirkung von Agonisten, die als Pharmaka eingesetzt werden. Bei andauernder oder bei wiederholter Agonist-Applikation werden die erzielten Effekte kleiner (Tachyphylaxie). Bei Dauerinfusion von β_2 -Mimetika zur Hemmung vorzeitiger Wehen nimmt der tokolytische Effekt kontinuierlich ab. Durch Steigerung der Pharmakon-Dosis kann diesem Prozess meist nur kurzfristig entgegengewirkt werden, bis die zunehmende Tachykardie durch Aktivierung kardialer β -Rezeptoren eine weitere Dosiserhöhung begrenzt.

A. Stoffwechselwirkung der Katecholamine



B. Rezeptor-Desensibilisierung



Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei Sympathomimetika

Mit Adrenalin ist eine gezielte Beeinflussung eines Rezeptor-Subtyps nicht möglich, da es eine gleich hohe Affinität zu allen α - und β -Rezeptoren besitzt. Es eignet sich auch nicht für die orale Zufuhr, weil es schlecht resorbiert und präsystemisch eliminiert wird.

Das Katecholamin Noradrenalin (Katechol ist eine Trivialbezeichnung für o-Hydroxyphenol) unterscheidet sich von Adrenalin durch eine hohe Affinität zu α -Rezeptoren und eine geringe zu β_2 -Rezeptoren. Bei der synthetischen Substanz Isoprenalin sind die Verhältnisse umgekehrt (**A**):

Noradrenalin $\rightarrow \alpha, \beta_1$

Adrenalin $\rightarrow \alpha, \beta_1, \beta_2$

Isoprenalin $\rightarrow \beta_1, \beta_2$

Die Kenntnis des Zusammenhanges zwischen chemischer Struktur und Wirkung (**Struktur-Wirkungs-Beziehung**) erlaubt die Synthese von Sympathomimetika, die eine besonders hohe Affinität zu einem Subtyp der Adrenozeptoren aufweisen.

Adrenozeptoren gehören zur Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die mit sieben Transmembranhelices (**A**) in der Plasmamembran lokalisiert sind. In Analogie zum Rhodopsin reihen sich die Transmembrandomänen zu einem Kreis zusammen, der in der Mitte eine Bindungstasche für Liganden entstehen lässt. So kann Adrenalin über mehrere Interaktionsstellen (Catechol-OH-Gruppen, α -OH-Gruppe, Aminogruppe, aromatischer Ring) vom Rezeptor spezifisch erkannt werden und ihn aktivieren. Fehlen diese Interaktionsgruppen, nimmt die Affinität zum Rezeptor ab, einige Substanzen können aber weiterhin von den Transportern des adrenergen Systems erkannt und transportiert werden, sodass „indirekte Sympathomimetika“ entstehen (z. B. Amphetamin S. 96).

Das gemeinsame chemische Bauprinzip aller **direkten Sympathomimetika** (d. h. Agonisten an Adrenozeptoren) ist die *Phenylethylamin-Struktur*. Die *Hydroxy-Gruppe in der Seitenkette* ist für die Affinität sowohl zu α - wie zu β -Rezeptoren von Bedeutung. Die *Substitution am Stickstoff* lässt die Affinität zu α -Rezeptoren abnehmen und die zu β -Rezeptoren zunehmen, wobei mit einem Isopropyl-Rest bereits ein Optimum der Affinität zu β -Rezeptoren erreicht ist (Isoprenalin = Isopro-

pynoradrenalin). Die weitere Vergrößerung dieses Substituenten begünstigt eine Wirkung an β_2 -Rezeptoren (z. B. Fenoterol, Salbutamol). Beide *Hydroxy-Gruppen* am aromatischen Ring sind für die Affinität notwendig, eine hohe Affinität zu α -Rezeptoren ist an die Stellung der Hydroxy-Gruppen in 3,4-Position geknüpft, die Affinität zu β -Rezeptoren ist auch bei Derivaten gegeben, welche die Hydroxy-Gruppen in 3,5-Position tragen (Orciprenalin, Fenoterol, Terbutalin).

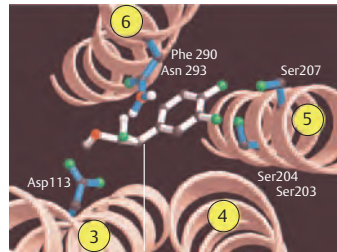
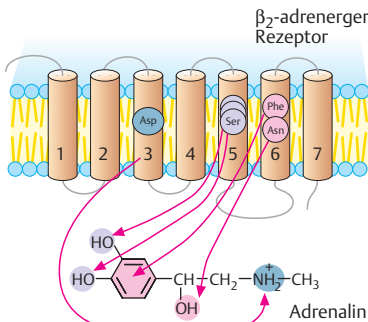
Die Hydroxy-Gruppen im Molekül der Katecholamine setzen die Lipophilie dieser Substanzen sehr stark herab. Die Polarität wird durch den bei physiologischem pH-Wert überwiegend protoniert vorliegenden Stickstoff verstärkt. Ein Verzicht auf eine oder alle Hydroxy-Gruppen bedeutet eine Verbesserung der Penetration durch Membranschranken (Darm-Blut-Schranke: Resorbierbarkeit nach oraler Anwendung; Blut-Hirn-Schranke: zentralnervöse Effekte), aber gleichzeitig einen Verlust an Rezeptoraffinität.

Das Fehlen einer oder beider Hydroxy-Gruppen ist mit einer Zunahme der **indirekten sympathomimetischen Wirkung** verbunden, worunter die Fähigkeit einer Substanz zu verstehen ist, Noradrenalin aus seinen Speichern freizusetzen, ohne selbst ein Agonist an Adrenozeptoren zu sein (S. 96).

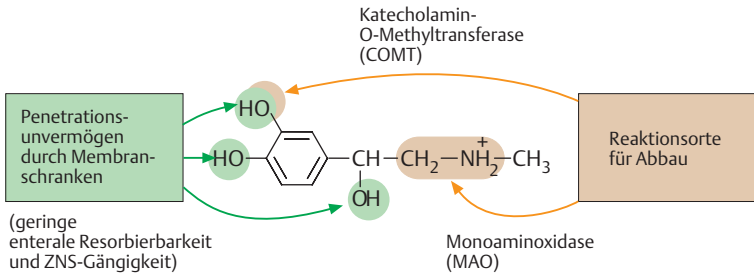
Eine Änderung der Stellung der Hydroxy-Gruppen am Ring (Orciprenalin, Fenoterol, Terbutalin) oder deren Substitution (Salbutamol) schützt vor dem Abbau durch COMT. Den Abbau durch MAO verhindert die Einführung eines kleinen Alkyl-Restes an dem dem Stickstoff benachbarten C-Atom (Ephedrin, Methamphetamin); die Substitution des Stickstoffs mit einem größeren Rest als der Methyl-Gruppe (z. B. Ethyl- bei Etil-efrin) erschwert den Abbau durch MAO.

Da sich die Anforderungen an die Struktur für eine hohe Affinität und für die Eigenschaften, die eine orale Anwendung ermöglichen, nicht decken, müssen bei der Wahl eines Wirkstoffes Kompromisse eingegangen werden. Soll die hohe Affinität von Adrenalin ausgenutzt werden, ist die Resorbierbarkeit aus dem Darm nicht gegeben; wird dagegen eine akzeptable Verfügbarkeit auch nach oraler Anwendung gewünscht, müssen Abstriche an der Affinität zu Rezeptoren hingenommen werden (Etil-efrin).

A. Interaktion von Adrenalin mit dem β_2 -adrenergen Rezeptor



B. Struktur-Wirkungs-Beziehung von Adrenalin



C. Direkte Sympathomimetika

Rezeptorsubtyp-Selektivität direkter Sympathomimetika

α_1	α_2	β_1	β_2
Adrenalin			
Noradrenalin			
Dobutamin			
Phenylephrin			
	Clonidin		Fenoterol
	Brimonidin		Salbutamol
	Naphazolin		Terbutalin
	Oxymetazolin		Salmeterol
	Xylometazolin		Formoterol

Indirekt sympathomimetisch wirkende Substanzen

Eine Steigerung der Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Raum kann erreicht werden durch

- Förderung der synaptischen Freisetzung von Noradrenalin (A)
- Hemmung der Rückaufnahme von Noradrenalin in die Nervenendigung (A)
- Hemmung des Abbaus durch Monoaminoxidase (MAO) oder Catechol-O-Methyltransferase (COMT) (B).

Verwandte des Noradrenalin ohne die Catechol- und Hydroxy-OH-Gruppen verlieren ihre Affinität für die adrenergen Rezeptoren, werden allerdings weiterhin von den Transportern der Plasmamembran (NAT) und der Vesikel (VMAT) als Substrate erkannt. Diese Wirkstoffe werden als **indirekte Sympathomimetika** (iS) im engeren Sinne bezeichnet, da sie die Freisetzung von Noradrenalin über einen nicht-exozytotischen Mechanismus fördern und damit „indirekt“ postsynaptische Effekte über Adrenozeptoren auslösen (A). Indirekte Sympathomimetika werden als Substrate über den präsynaptischen Noradrenalin-Transporter in das Axoplasma aufgenommen. Dort erhöhen sie die zytosolische Noradrenalin-Konzentration, indem sie mit Noradrenalin um dessen Aufnahme in die Speichervesikel und um den Abbau durch MAO konkurrieren. Eine Phosphorylierung am Aminoterminus von NAT scheint die Voraussetzung für die Umkehrung des Transporters und die nicht-exozytotische Noradrenalin-Freisetzung zu sein. Die Effektivität der indirekten Sympathomimetika kann rasch nachlassen (**Tachyphylaxie**).

Ephedrin ist ein sowohl direkt als auch indirekt wirkendes Sympathomimetikum, das nur noch in „Erkältungsmitteln“ Verwendung findet (C). Indirekte Sympathomimetika wie das **Amphetamin** können die Blut-Hirn-Schranke überwinden und erzeugen ein Gefühl des körperlichen Wohlbefindens, der Antrieb wird gesteigert, die Stimmung wird gehoben (Euphorie) und Hunger und körperliche Erschöpfung werden abgemildert. Verstimmung und Abgeschlagenheit nach Abklingen der Wirkung sind mitverantwortlich für das Verlangen nach erneuter Gabe (hohes Abhängigkeitspotential). Für die Sucht-för-

dernde Wirkung der Amphetamine wird die gesteigerte Freisetzung von Dopamin im ZNS verantwortlich gemacht. Um den Missbrauch zu verhindern, wurden diese Mittel der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) unterstellt.

Besonders ausgeprägt sind die psychisch stimulierenden Effekte bei der „Designerdroge Ecstasy“, die **Methylendioxy-Amphetamin** (MDMA) enthält. Dieses Derivat hemmt nicht nur die Rückaufnahme von Noradrenalin und Dopamin, sondern auch von Serotonin. Bei Überdosierung werden Todesfälle durch extreme Hyperthermie, Krämpfe, Kreislauf- und Nierenversagen beobachtet.

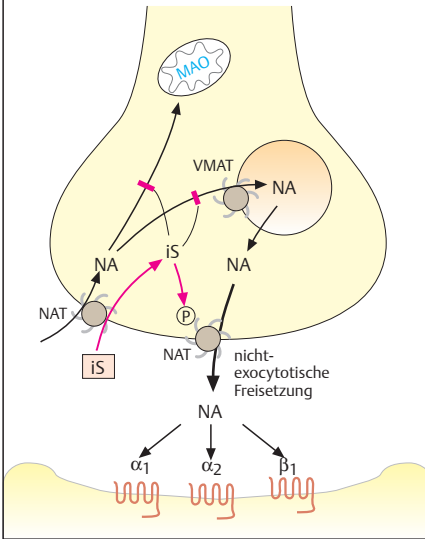
Hemmstoffe des Noradrenalin-Transporters, die nicht in das Axoplasma gelangen, sondern nur die Rückaufnahme von Noradrenalin blockieren, finden als Antidepressiva Anwendung, z. B. Desipramin, Reboxetin.

Dem Amphetamin vergleichbare Effekte ruft **Methylphenidat** hervor, das die Rückaufnahme von Noradrenalin und Serotonin blockiert. Es wird bei Kindern zur Behandlung eines Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) eingesetzt. Die Anwendung wird kritisch beurteilt. Als Alternativen zur Behandlung des ADHS stehen **Modafinil** und **Atomoxetin** (direkter NAT-Hemmstoff) zur Verfügung.

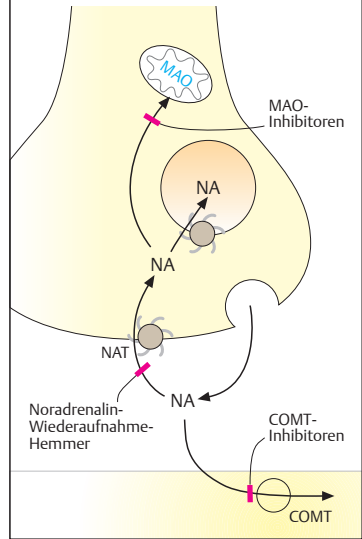
Cocain, das erste Lokalanästhetikum überhaupt, wurde noch lange in der Augenheilkunde benutzt. Es hemmt Noradrenalin-, Dopamin- und Serotonin-Transporter. Erst in hohen Konzentrationen tritt durch die Na⁺-Kanalblockade die lokalanästhetische Wirkung ein. Wegen der starken Suchtgefahr wird es heute medizinisch nur selten eingesetzt, besitzt aber eine besondere Bedeutung in der „Drogenszene“.

Hemmstoffe der Monoaminoxidase blockieren die in den Mitochondrien enthaltene MAO, welche die Noradrenalin-Konzentration im Axoplasma niedrig hält. Die Hemmung der MAO beeinflusst im ZNS neben der Speicherung von Noradrenalin auch die von Dopamin und Serotonin. So entsteht eine allgemeine Aktivierung und Antriebssteigerung. **Moclobemid** ist ein reversibler Hemmer von MAO_A; es wird als Antidepressivum verwandt. Der MAO_B-Hemmstoff **Selegilin** findet als Antiparkinson-Mittel Verwendung. Der **COMT-Inhibitor Entacapone** wird ebenfalls in der Parkinson-Therapie benutzt (S. 320).

A. Wirkmechanismus indirekter Sympathomimetika



B. Inaktivierungshemmstoffe



C. Substrate und Inhibitoren von Neurotransmitter-Transportern

	Transporter	NAT	DAT	SERT
	IS			
	Noradrenalin ↑		Dopamin ↑	Serotonin ↑
Effekte	Appetit ↓, Antrieb ↑ Blutdruck ↑ Tachykardie		Aktivität ↑ Antrieb ↑ Suchtgefahr	in hohen Dosen: Psychosen
Substrate „indirekte Mimetika“ (Förderung der Freisetzung)	Ephedrin Tyramin Amphetamin Methylendioxyamphetamin (MDMA, „Ecstasy“)			
Inhibitoren (Hemmung der Rück- aufnahme)	Atomoxetin Desipramin Reboxetin Methylphenidat Cocain			

α -Adrenozeptor-Agonisten, α -Adrenozeptor-Antagonisten

Adrenalin und Noradrenalin führen bei lokaler Applikation zu einer Vasokonstriktion und verlängern dadurch die Wirkung gleichzeitig injizierter Lokalanästhetika: Hier dominiert die α -Rezeptor-vermittelte Gefäßkonstriktion über die Dilatation, welche durch β -Rezeptoraktivierung ausgelöst werden kann. Pharmaka, die nur α -, aber keine β -Rezeptoren stimulieren, werden im folgenden vorgestellt.

α -Adrenozeptor-Agonisten

Clonidin ist ein α_2 -Agonist, der aufgrund seiner hohen Lipophilie (Dichlor-substituierter Phenylring!) die Blut-Hirnschranke überwindet (**A**). Im Hirnstamm moduliert Clonidin von den Barorezeptoren der A. carotis und des Aortenbogens eingehende Signale so, dass beim Anstieg des arteriellen Blutdrucks der Parasympathikus verstärkt aktiviert und der Sympathikotonus gesenkt wird. Daneben wird durch die Aktivierung peripherer präsynaptischer α_2 -Rezeptoren die Noradrenalin-Freisetzung aus sympathischen Nerven in Herz und Blutgefäßen vermindert. So kann Clonidin effektiv Blutdruck und Herzfrequenz senken. Neben seiner hauptsächlichsten Anwendung als Antihypertensivum (vor allem bei hypertensiver Krise) kann Clonidin auch dazu dienen, bei der Therapie von Opioid-Süchtigen vegetative Entzugssymptome abzumildern. Clonidin hat zusätzlich eine ausgeprägte analgetische und sedierende Wirkung, die in der Anästhesie nach Operationen ausgenutzt werden kann. Die Sedierung reduziert aber die Bedeutung des Clonidin in der Hypertonietherapie. Der weniger sedierende α_2 -Agonist Moxonidin kann in der Hochdrucktherapie eingesetzt werden. Clonidin-Derivate (Apraclonidin, Brimonidin) senken beim Glaukom den erhöhten Augeninnendruck (s. S. 332).

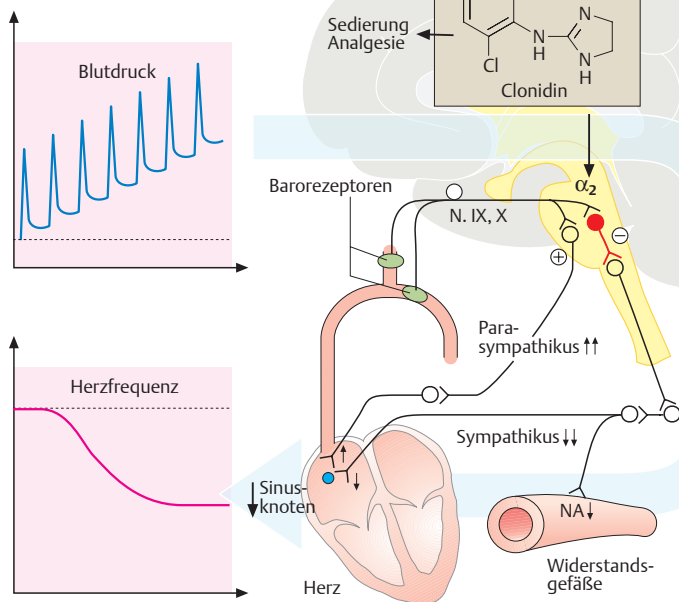
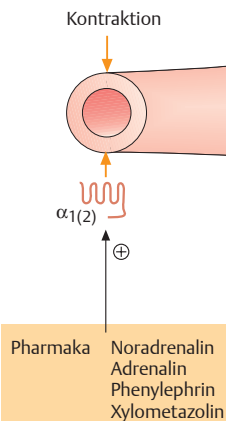
α -Sympathomimetika, die weniger gut ZNS-gängig sind, können als Vasokonstriktoren **lokal** zur Abschwellung der Nasenschleimhaut bei Erkältungskrankheiten oder an der Augenbindehaut bei allergischer oder entzündlicher Reizung eingesetzt werden (**B**), wie z. B. Phenylephrin (α_1), Xylometazolin (α_1 , α_2), Oxymetazolin (α_1 , α_2). Als

Folge der Gewebehypoxie in der Nasenschleimhaut kann es nach Abklingen der vasokonstriktorischen Wirkung zu einer reaktiven Hyperämie kommen, sodass der Patient die Nasentropfen wiederholt appliziert. Die chronische Anwendung kann zu einer irreversiblen Schädigung der Nasenschleimhaut führen. Die Anwendung abschwellender Nasentropfen ist auf 7 bis max. 14 Tage zu begrenzen.

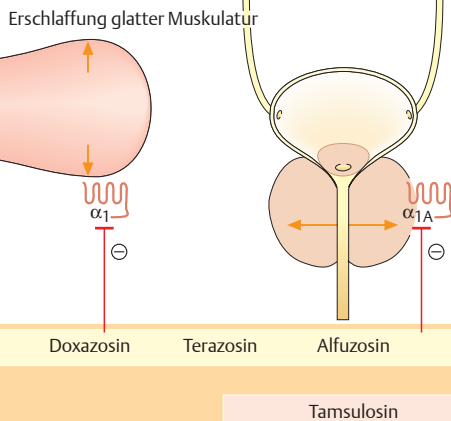
α -Adrenozeptor-Antagonisten (C)

Die Aktivierung von α -Adrenorezeptoren durch Noradrenalin lässt sich durch α -Adrenozeptor-Antagonisten (α -Sympatholytika) hemmen. Dies ist therapeutisch bei hohem Blutdruck sowie bei benigner Prostatahyperplasie nutzbar. Die ersten verfügbaren α -Antagonisten blockierten die Wirkung von Noradrenalin nicht nur an den postsynaptischen α_1 -Adrenozeptoren, sondern auch an den präsynaptischen α_2 -Rezeptoren (unspezifische α -Blocker, z. B. Phenoxybenzamin, Phentolamin).

Prazosin und die länger wirksamen α_1 -Antagonisten Doxazosin und Terazosin werden als Mittel der zweiten Wahl bei der Hypertonie eingesetzt (senken nicht die Mortalität, s. S. 308). Sie können bei Patienten mit **benigner Prostatahyperplasie** Symptome wie Harndrang und häufiges Wasserlassen reduzieren, indem sie α_1 -Rezeptoren im Blasen Hals und in der Prostata hemmen und so die Miktion erleichtern. Alfuzosin sowie Tamsulosin, welches eine höhere Affinität zu den α_{1A} -Rezeptoren in der Prostata besitzt, sind nur zur Anwendung der Prostatahyperplasie zugelassen. Ihre hypotensiven Effekte sollen geringer sein als bei Doxazosin und Terazosin. Die Blockade der α_1 -Rezeptoren bessert zwar die Symptome der Erkrankung, nicht aber das weitere Wachstum der Prostata. Um die Progression der Hypertrophie zu bremsen, sollten 5- α -Reduktase-Inhibitoren (z. B. Finasterid, s. S. 230) eingesetzt werden.

A. Barorezeptor-Reflex und α_2 -Agonisten**B. $\alpha_{1,2}$ -Agonisten**

Anwendung
Zusatz zu Lokalanästhetika,
Schleimhautabschwellung

C. α_1 -Antagonisten

Anwendung
Hypertonie

Anwendung
benigne Prostatahyperplasie

β-Adrenozeptor-Antagonisten

β-Adrenozeptor-Antagonisten blockieren („β-Blocker“) die Wirkungen von Noradrenalin und Adrenalin an den β-Rezeptoren im Körper, sie besitzen keine Affinität zu α-Rezeptoren. β-Blocker besitzen als gemeinsame chemische Grundstruktur die Seitenkette der β-Sympathomimetika (s. Seite 94) sowie einen aromatischen Substituenten (**A**). 1965 wurde mit Propranolol der erste β-Blocker in die Therapie eingeführt, inzwischen sind ca. 25 chemisch unterschiedliche β-Blocker (Analogpräparate) im Handel. Je nach ihrer Rezeptoraffinität lassen sich die β-Blocker in nicht-selektive Antagonisten (blockieren β₁ und β₂, z. B. **Propranolol**) und β₁-selektive Antagonisten (z. B. **Metoprolol**, **Bisoprolol**, **Nebivolol**, **Atenolol**) einteilen. Der β₁:β₂-Selektivitätsfaktor beträgt für die meisten „β₁-selektiven“ Antagonisten ca. 30(–60). Das bedeutet, dass β₁-vermittelte Effekte in 30(–60)fach niedrigeren Konzentrationen (oder Dosen) gehemmt werden (grüne Kurve in B) als β₂-vermittelte Wirkungen (rote Kurve). Exemplarisch ist in **Tafel B** gezeigt, dass im therapeutischen Plasmaspiegelbereich für einen β₁-Antagonisten zwischen 50 und 90% der β₁-Rezeptoren blockiert werden müssen, um z. B. die Herzfrequenz bei einem Patienten mit KHK zu senken. Bei 30facher Selektivität werden bei den gleichen Plasmaspiegeln aber schon 3–25% der β₂-Rezeptoren besetzt, was zu unerwünschten Effekten führen kann (siehe unten).

Die Mehrzahl der therapeutischen Wirkungen der β-Blocker können durch β₁-Rezeptor-Blockade erzielt werden. Manche β-Blocker haben weitere Eigenschaften. **Carvedilol** hemmt zusätzlich α₁-Rezeptoren, **Nebivolol** soll durch NO-Freisetzung vasodilatierend wirken. Früher wurde partiellen Antagonisten mit intrinsisch sympathomimetischer Aktivität (ISA) eine besondere Bedeutung zugemessen. Heute wird ISA zumindest im Rahmen der Herzinsuffizienz-Therapie als negative Eigenschaft eines β-Blockers betrachtet.

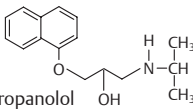
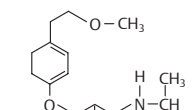
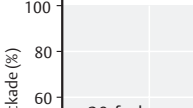
Therapeutische Wirkungen (C). β-Blocker schirmen das Herz durch die Blockade von β₁-Rezeptoren vor den Sauerstoff-zehren-

den Auswirkungen einer Erregung des Sympathikus ab, eine Steigerung der Herzarbeit ist nur begrenzt möglich („Herz im Schongang“). Dies wird bei **koronarer Herzkrankheit** ausgenutzt, um eine Belastung des Herzens zu verhindern, die einen Angina pectoris-Anfall auslösen könnte. β-Blocker dienen auch zur Senkung der Herzfrequenz bei tachykarden **Rhythmusstörungen** und schützen das **insuffiziente Herz** vor einem zu starken sympathischen Antrieb. Zu der Senkung des Blutdrucks bei **essenzieller Hypertonie** tragen verschiedene Effekte der β-Blocker bei: Zusätzlich zur Senkung von Herzfrequenz und -kontraktionskraft reduzieren sie den zentralen Sympathikotonus und vermindern die β₁-Rezeptor-vermittelte Reninfreisetzung in der Niere.

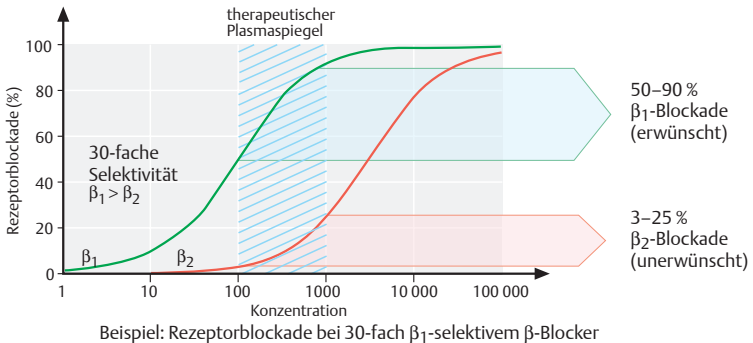
Darüber hinaus finden β-Blocker therapeutische Verwendung bei **Glaukom** (z. B. Timolol, senkt Kammerwasserproduktion), zur **Migräneprophylaxe**, bei ausgeprägter **Hyperthyreose** (Sensibilisierung des Myokards gegenüber Noradrenalin / Adrenalin). Die meisten dieser pharmakologischen Effekte werden über β₁-Rezeptoren erzielt. Bei der Therapie des essenziellen **Tremors** spielt dagegen möglicherweise die β₂-Blockade eine wesentliche Rolle.

Unerwünschte Wirkungen (C). Die Blockade von β₂-Rezeptoren steht im Vordergrund der Nebenwirkungen. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD kann die Blockade von β₂-Rezeptoren eine Bronchialkonstriktion mit schwerer, lebensbedrohlicher Atemnot auslösen (Kontraindikation!). Bei Diabetikern, die β-Blocker einnehmen, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie (Tachykardie, Zittern) verschleiert werden und die durch Adrenalin vermittelte Glucosebereitstellung aus der Leber wird verzögert. Zudem führt die Blockade vaskulärer β-Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion mit kalten Händen und Füßen sowie chronischen Durchblutungsstörungen. Unerwünschte Wirkungen durch Hemmung von β₁-Rezeptoren sind Bradykardie, Hypotonie und AV-Blockierung. Außerdem können β-Blocker Kopfschmerzen, depressive Verstimmung und Potenzstörungen auslösen.

A. Rezeptor-Selektivität ausgewählter β-Blocker

Rezeptorsubtyp	β ₁ 	β ₂ 	α ₁ 
 Propranolol			
 Carvedilol			
 Metoprolol Bisoprolol Atenolol			
 Nebivolol			

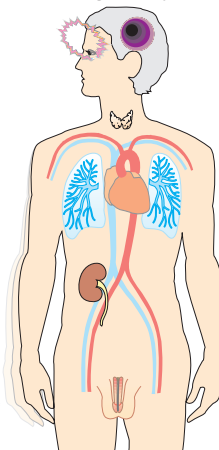
B. 30-fache Selektivität



C. Indikationen und unerwünschte Wirkungen der β-Blocker

therapeutischer Einsatz

- Migräne (Prophylaxe) →
- Glaukom →
- Hyperthyreose →
- chronische Herzinsuffizienz →
- KHK → Kraft ↓
tachykarde Arrhythmien → Frequenz ↓ → β₁ →
- essentielle Hypertonie → Renin ↓
Sympathikus ↓ → β₁ →
- Tremor →



unerwünschte Wirkungen

- Kopfschmerzen
- Depression
- β₂ → Bronchokonstriktion
- β₁ → Bradykardie
AV-Block
Blutdruckabfall
- β₂ → Hypoglykämie
- Potenzstörungen

Parasympathisches Nervensystem

Folgen einer Parasympathikus-Aktivierung. Das parasympathische Nervensystem reguliert Prozesse, die mit der Energieaufnahme (Nahrungsaufnahme, Verdauung, Resorption) und -speicherung zusammenhängen. Diese Vorgänge laufen bei körperlicher Ruhe ab, sodass ein geringes Atemvolumen (Bronchien enggestellt) und eine niedrige Herztätigkeit ausreichen. Die Sekretion von Speichel und von Darmsekreten dient der Verdauung der Nahrung, der Transport des Darminhalts wird aufgrund der gesteigerten peristaltischen Bewegungen bei erniedrigtem Tonus der Schließmuskeln beschleunigt. Zur Entleerung (Miktion) kann die Wandspannung der Harnblase erhöht und der Tonus des Blasenschließmuskels erniedrigt werden. Eine Erregung parasympathischer Nervenfasern (s. u.) führt zur Engstellung der Pupille und zur stärkeren Krümmung der Linse, sodass die Dinge in der Nähe scharf gesehen werden können (Akkommodation).

Aufbau des Parasympathikus. Die Zellkörper der präganglionären parasympathischen Fasern sind im Hirnstamm und im Sakralmark lokalisiert. Die Fasern aus dem Hirnstamm laufen

- mit dem III. Hirnnerven (N. oculomotorius) zum Ganglion ciliare (parasympathische Versorgung des Auges)
- mit dem VII. Hirnnerven (N. facialis) zum Ganglion pterygopalatinum und zum Ganglion submandibulare (Versorgung der Tränen- und Speicheldrüsen)
- mit dem IX. Hirnnerven (N. glossopharyngeus) zum Ganglion oticum (Versorgung der Ohrspeicheldrüse)
- mit dem X. Hirnnerven (N. vagus) zu den Brust- und Bauchorganen (Umschaltung innerhalb der Erfolgsorgane)

Ungefähr 75 % aller parasympathischen Fasern sind im N. vagus enthalten. Die Neurone des sakralen Parasympathikus innervieren Colon, Rektum, Harnblase und den unteren Teil des Ureters sowie die äußeren Geschlechtsorgane.

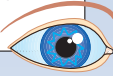
Überträgerstoff Acetylcholin. Acetylcholin (ACh) dient als Überträgersubstanz an den postganglionären Synapsen des Parasympathikus sowie an der ganglionären Synapse (von Sympathikus und Parasympathikus) und an der motorischen Endplatte (S. 174), doch trifft es in den genannten Synapsen auf unterschiedliche Rezeptoren:

Lokalisation der Rezeptoren	Agonist	Antagonist	Rezeptor-Typ
vom 2. Neuron des Parasympathikus innervierte Zellen z. B. glatte Muskulatur, Drüsen	ACh, Muscarin	Atropin	muscarinischer ACh-Rezeptor, ein G-Proteingekoppelter Rezeptor
Zellleib des 2. Neurons in Ganglien von Sympathikus und Parasympathikus	ACh, Nicotin	Trimetaphan	} ganglionärer Typ } nicotinischer ACh-Rezeptor, ein Ligand-gesteuerter Ionenkanal
motorische Endplatte, Skelettmuskulatur	ACh, Nicotin	d-Tubocurarin	

Die muscarinischen Acetylcholinrezeptoren lassen sich in fünf Subtypen (M_1 – M_5) untergliedern, die aber bisher kaum selektiv pharmakologisch beeinflussbar sind.

A. Folgen einer Parasympathikus-Aktivierung

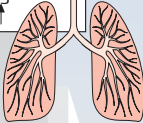
Augen:
Naheinstellung
Pupillen-
verengung

M₃

Speichel:
viel, dünnflüssig

M₃

Bronchien:
Engstellung
Sekretion ↑

M₃

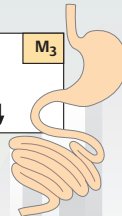
Herz:
Frequenz ↓
Blutdruck ↓

M₂

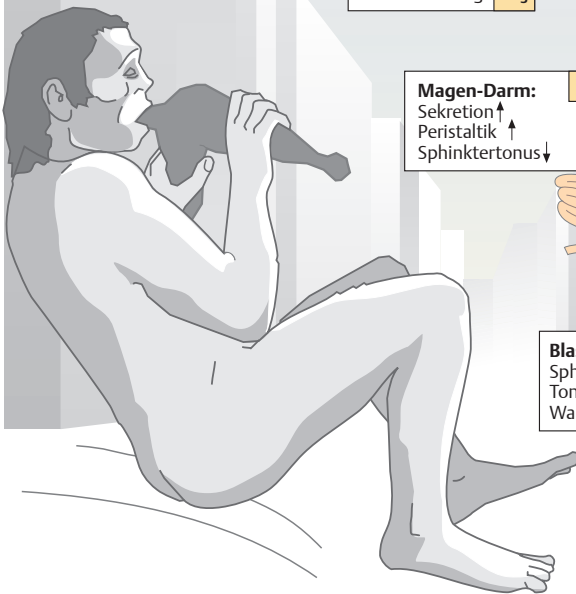
Gefäß:
Endothel,
NO-Freisetzung

M₃

Magen-Darm:
Sekretion ↑
Peristaltik ↑
Sphinktertonus ↓

M₃

Blase:
Sphinktertonus ↓
Tonus des
Wandmuskels ↑

M₃

Cholinerge Synapse

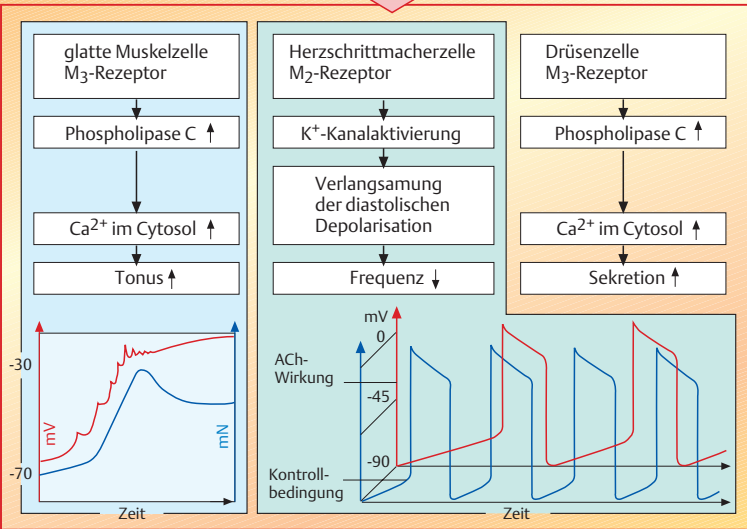
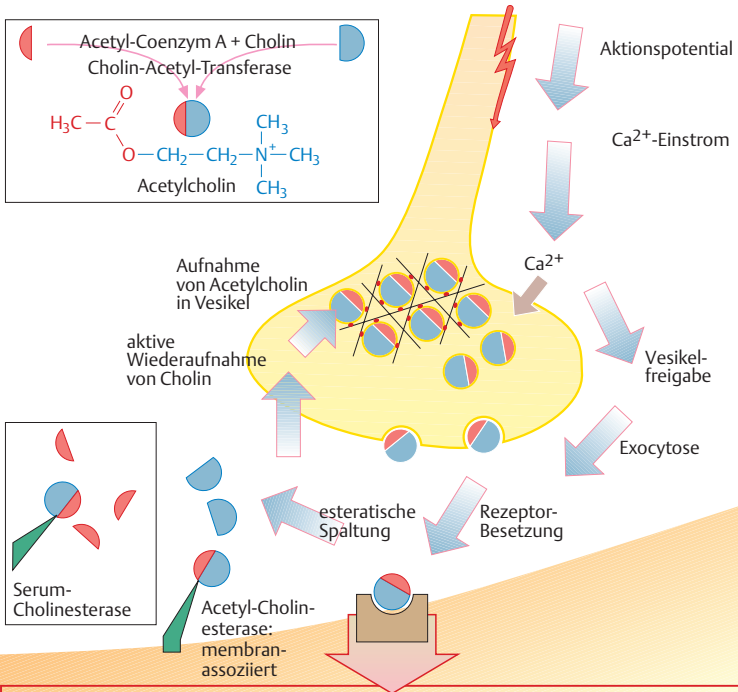
An der postganglionären Synapse des parasympathischen Nerven ist **Acetylcholin** die Überträgersubstanz. Es ist in den Vesikeln, die im Axoplasma am Nervenende in großer Dichte vorhanden sind, in hoher Konzentration gespeichert. Es entsteht aus **Cholin** und aktivierter Essigsäure **Acetylcoenzym A** unter der Einwirkung des Enzyms **Cholin-Acetyl-Transferase**. Das sehr polare Cholin wird durch ein spezifisches Transportsystem in das Axoplasma aufgenommen. Der Mechanismus der Ausschüttung ist nicht in allen Einzelheiten bekannt. Die Vesikel sind über das Protein Synapsin im Netzwerk des Cytoskeletts verankert, was ihre Konzentrierung nahe der präsynaptischen Membran erlaubt, aber ihre Fusion mit dieser Membran verhindert. Bei einer Erregung des Axon wird die axoplasmatische Ca^{2+} -Konzentration erhöht, Proteinkinasen werden stimuliert, und es kommt zu einer Phosphorylierung von Synapsin. Diese bewirkt eine Lösung membrannaher Vesikel aus ihrer Verankerung, was deren Fusion mit der präsynaptischen Membran ermöglicht. Bei der Verschmelzung schütten sie ihren Inhalt in den synaptischen Spalt aus. Acetylcholin diffundiert rasch durch den synaptischen Spalt (das Acetylcholinmolekül ist etwa 0,5 nm lang, der synaptische Spalt kann bis zu 20–30 nm eng sein). An der postsynaptischen Membran – also der Membran des Erfolgsorganes – reagiert es mit seinen **Rezeptoren**. Diese Rezeptoren können auch durch das Alkaloid Muscarin erregt werden: es handelt sich um **muscarinische (M-)Acetylcholin-Rezeptoren**. Im Gegensatz hierzu wird die Wirkung von Acetylcholin an den Rezeptoren der ganglionären Synapse und der motorischen Endplatte (S. 174) durch Nicotin initiiert: **nicotinische (N-)Acetylcholin-Rezeptoren**.

Nach der Freisetzung in den synaptischen Spalt wird Acetylcholin sehr schnell durch die ortsständige, spezifische **Acetyl-Cholinesterase**, die in der Basallamina der Muskelfasern verankert ist, und durch die im Serum und in der Interstitialflüssigkeit gelöste, weniger spezifische Serum-Cholinesterase (Butyryl-Cholinesterase) gespalten und damit vollständig inaktiviert.

M-Acetylcholin-Rezeptoren können nach ihrem molekularen Aufbau, der Art der Signaltransduktion und der Affinität verschiedener Liganden fünf unterschiedlichen Subtypen zugeordnet werden. Hier sollen die ACh-Rezeptor-Subtypen M_1 , M_2 und M_3 vorgestellt werden. M_1 -Rezeptoren finden sich an Nervenzellen, besonders im *Gehirn*. Über M_2 -Rezeptoren werden die Acetylcholineffekte am *Herzen* vermittelt: Die Öffnung von Kalium-Kanälen führt zu einer Verlangsamung der diastolischen Depolarisation und einer *Abnahme der Herzfrequenz*. M_3 -Rezeptoren spielen eine Rolle für den Tonus *glatter Muskulatur* z. B. des Darms und der Bronchien. Ihre Erregung veranlasst eine Stimulation der Phospholipase C, eine Depolarisation der Membran und eine *Tonuserhöhung* des Muskels. M_3 -Rezeptoren finden sich auch auf *Drüsenzellen*, deren Funktion ebenfalls wieder nach einer Stimulierung der Phospholipase C gesteigert wird. Im *Gehirngewebe* sind die verschiedenen Subtypen des Muscarin-Rezeptors nachgewiesen worden, sie sind dort an der Steuerung zahlreicher Funktionen beteiligt: *corticale Erregbarkeit, Gedächtnis, Lernvorgänge, Schmerzverarbeitung, Kontrolle der Aktivität im Hirnstamm*.

Eine Aktivierung von M_3 -Rezeptoren am *Gefäßendothel* kann zur Freisetzung von Stickoxid (NO) führen und so indirekt eine *Gefäßdilatation* bewirken (S. 122).

A. Acetylcholin: Freisetzung, Wirkungen, Inaktivierung



Parasympathomimetika

Acetylcholin (ACh) selbst ist aufgrund der sehr raschen Inaktivierung durch die Acetylcholinesterase (AChE) therapeutisch nicht anwendbar, seine Wirkung lässt sich aber mit anderen Substanzen, direkten oder indirekten Parasympathomimetika, imitieren.

Direkte Parasympathomimetika. Der Carbaminsäure-Cholinester *Carbachol* erregt Muscarin-Rezeptoren (direktes Parasympathomimetikum), wird jedoch von der Acetylcholinesterase nicht gespalten. Carbachol kann deshalb bei lokaler Anwendung am Auge (Glaukom) wirken. Systemisch wird es wegen seiner fehlenden Organspezifität nicht mehr angewandt.

Auch die Alkaloide *Pilocarpin* (aus *Pilocarpus jaborandus*) und *Arecolin* (aus *Areca catechu*, Betelnuss) wirken als direkte Parasympathomimetika; sie entfalten als tertiäre Amine auch zentrale Effekte. Der zentrale Effekt muscarinartiger Wirkstoffe besteht in einer belebenden, leicht stimulierenden Wirkung, die wahrscheinlich bei dem in Südasien weitverbreiteten Kauen der Betelnuss gesucht wird. Therapeutische Verwendung findet aber nur das Pilocarpin und auch dieses fast ausschließlich lokal am Auge bei Glaukom (S. 332).

Indirekte Parasympathomimetika hemmen das ortsständige Enzym Acetylcholinesterase (AChE) und steigern die ACh-Konzentration an den Rezeptoren in cholinergen Synapsen. Dies macht sich an allen Synapsen bemerkbar, an denen ACh Überträgerfunktion besitzt. Bei den Hemmstoffen handelt es sich im Wesentlichen um Ester der Carbaminsäure (**Carbamate** wie *Physostigmin*, *Neostigmin*) oder um Ester der Phosphorsäure (**Organophosphate** wie *Paraoxon* = E 600, entsteht aus *Nitrostimin* = Parathion = E 605).

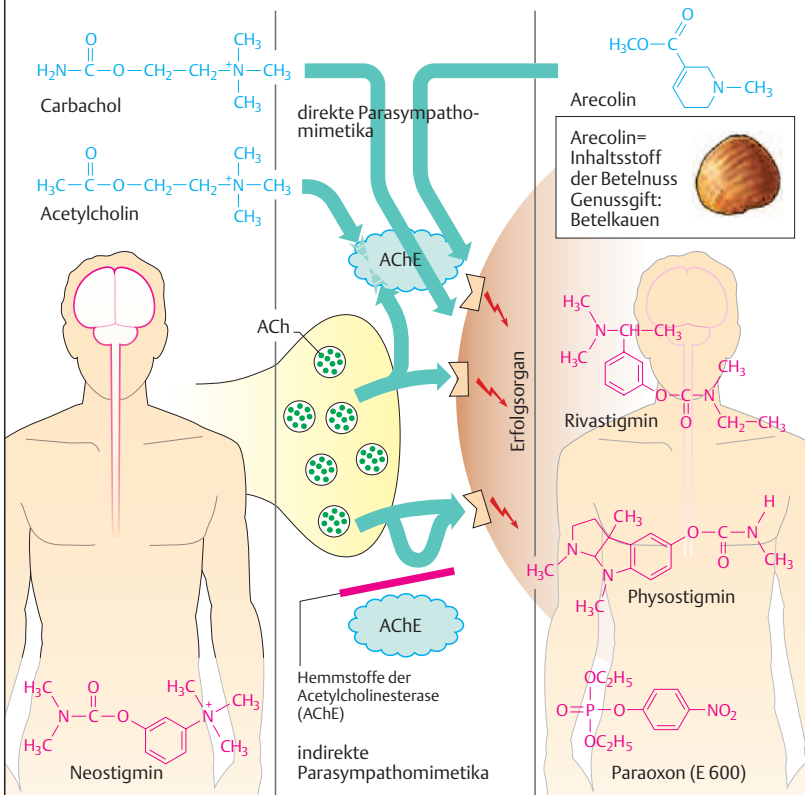
Die Vertreter beider Stoffgruppen reagieren wie ACh mit der AChE. Die Ester werden im Komplex mit dem Enzym gespalten. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Hydrolyse von ACh ist die **Deacetylierung** des Enzyms, was nur Millisekunden in Anspruch nimmt und so die hohe Wechselzahl und hohe Aktivität der AChE erlaubt.

Die **Decarbaminoylierung** des Enzyms, die bei der Hydrolyse eines Carbamates notwendig ist, erfordert Stunden. Das Enzym ist so lange blockiert. Die Abspaltung des Phosphat-Restes, die **Dephosphorylierung** des Enzyms, ist praktisch unmöglich, das Enzym ist in diesem Fall irreversibel blockiert.

Anwendung. Das quartäre Carbamat *Neostigmin* wird als indirektes Parasympathomimetikum nicht mehr eingesetzt. Es wird genutzt, um den relativen ACh-Mangel an der motorischen Endplatte bei einer Myasthenia gravis auszugleichen oder um die muskelrelaxierende Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien (S. 178) zu verkürzen (Aufhebung der Curarisierung vor Beendigung einer Narkose). In gleicher Weise wird Pyridostigmin verwendet. Das tertiäre, ZNS-gängige Carbamat *Physostigmin* kann als Antidot bei Vergiftungen mit *Atropin-artig wirkenden Substanzen* eingesetzt werden, da es auch die AChE im Zentralnervensystem erreicht. Carbamate und Organophosphate werden auch als Insektizide genutzt. Sie zeichnen sich zwar durch eine hohe akute Toxizität für den Menschen, aber auch durch einen im Vergleich zu DDT raschen chemischen Zerfall nach dem Ausbringen aus.

In den frühen Stadien der **Alzheimer-Erkrankung** können die kognitiven Fähigkeiten mancher Patienten vorübergehend gebessert und eine Verschlechterung des Zustandes verlangsamt werden durch die Gabe von zentral wirkenden Hemmstoffen der Acetylcholinesterase. Geeignete Medikamente sind **Rivastigmin**, **Donepezil** und **Galantamin**, die langsam ansteigend dosiert werden müssen. Die peripheren Nebenwirkungen (Hemmung des Acetylcholin-Abbaus) begrenzen die Therapie. Donepezil und Galantamin sind keine Carbaminsäure-Ester und haben eine andere molekulare Hemmwirkung. Galantamin wird zusätzlich eine allosterische Förderung des Acetylcholin-Effekts an nicotinischen Rezeptoren zugeschrieben.

A. Direkte und indirekte Parasympathomimetika



Parasympatholytika

Die Erregung des **Parasympathikus** führt an den Synapsen, die das 1. Neuron mit dem 2. Neuron verbindet, zu einer Freisetzung von Acetylcholin. Die Auswirkungen sind in der Tafel zusammengefasst (blaue Pfeile). Bei Anwendung von Parasympathomimetika werden einige der Wirkungen therapeutisch genutzt (S. 106).

Substanzen, die am muscarinischen Acetylcholin-Rezeptor antagonistisch wirken, heißen **Parasympatholytika** oder **Muscarinrezeptor-Antagonisten** (Musterbeispiel: das Alkaloid **Atropin**: Wirkung in der Tafel rot markiert).

Ihre therapeutische Anwendung wird durch die mangelhafte Organselektivität erschwert. Möglichkeiten für eine gezielte Beeinflussung sind:

- lokale Anwendung
- Wahl von Wirkstoffen mit günstiger Membrangängigkeit
- Gabe von Rezeptor-Subtyp-spezifischen Wirkstoffen.

Parasympatholytika können therapeutisch genutzt werden zur

1. Hemmung der Drüsensekretion:

Hemmung der Bronchialsekretion. Die **Prämedikation** mit Atropin vor einer Inhalationsnarkose bremst eine mögliche Hypersekretion von Bronchialschleim, der während der Narkose nicht abgehustet werden kann.

Atropin hat an allen Muscarin-Rezeptoren-Typen eine etwa gleich starke Affinität, sodass eine Organspezifität fehlt. Eine bevorzugte Affinität zum M_1 -Rezeptor-Typ weist die Substanz Pirenzepin auf. Sie wurde zur Hemmung der Salzsäure-Produktion in der Magenschleimhaut angewandt, hat sich aber nicht bewährt, weil die notwendigen Dosen doch zu starke Atropin-artige Nebenwirkungen auslösen und weil es bessere pharmakologische Wege gibt, die HCl-Produktion zu drosseln (H_2 -Antihistaminika, Protonen-Pumpen-Hemmer) (S. 168).

2. Erschlaffung glatter Muskulatur:

Bei **chronischer obstruktiver Bronchitis** ist die inhalative Zufuhr eines Parasympatholytikums in der Regel gut wirksam. *Ipratropium*

wirkt verhältnismäßig kurz, es müssen im Allgemeinen den 4 Aerosol-Stöße pro Tag gegeben werden. Die neu eingeführte Substanz *Tiotropium* raucht auf Grund ihrer „Haftfestigkeit“ nur einmal am Tag appliziert zu werden. Tiotropium ist bei chronischer obstruktiver Bronchitis gut wirksam, während es bei Asthma bronchiale nicht indiziert ist.

Spasmolytisch bei **Gallen-** oder **Nierenkolik** wirkt N-Butylscopolamin (S. 128). Wegen des quartären N-Atoms ist es nicht ZNS-gängig, und es muss parenteral appliziert werden. N-Butylscopolamin wirkt offenbar besonders gut spasmolytisch, weil es zusätzlich ganglienblockierend und direkt muskelerschlaffend ist.

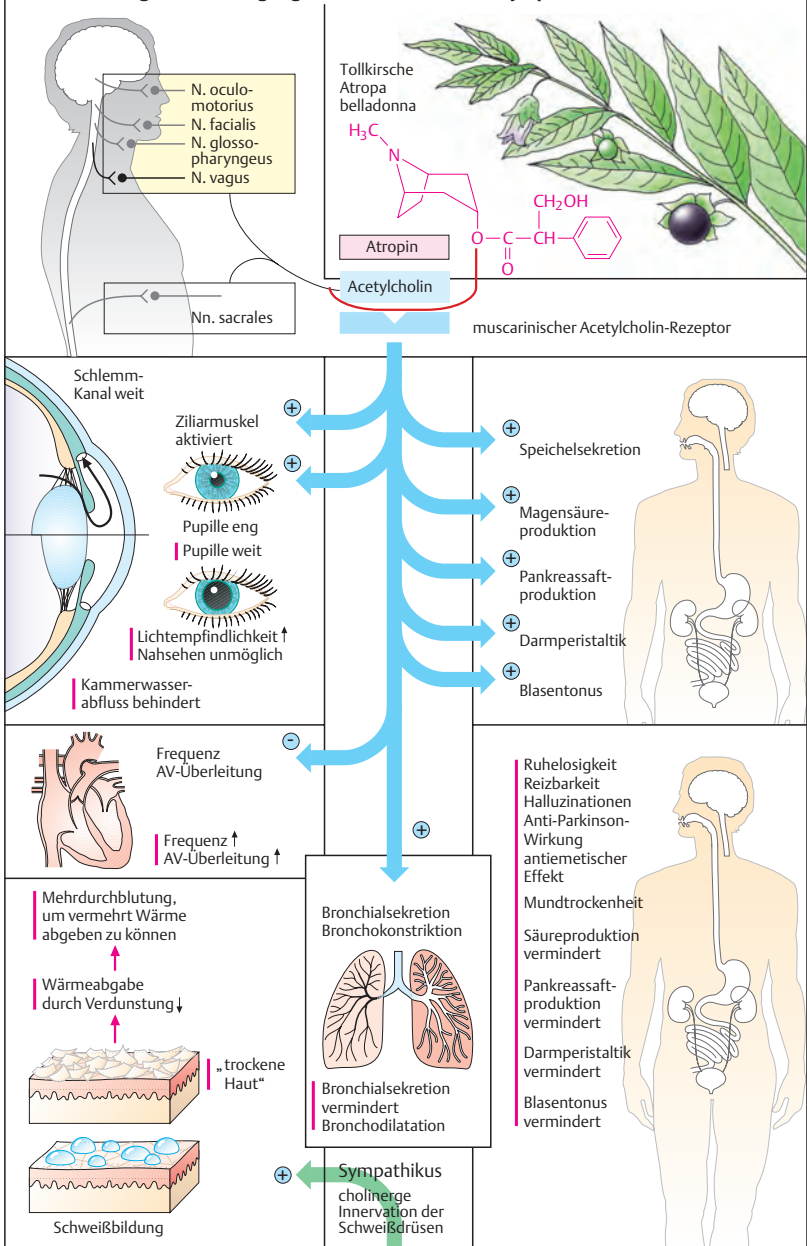
Tonussenkung des *M. sphincter pupillae* und Weitstellung der Pupille durch lokale Gabe von Tropicamid (**Mydriatika**), um den Augenhintergrund untersuchen zu können. Für den diagnostischen Eingriff ist nur eine kurzfristige Pupillenerweiterung erforderlich. Der Effekt klingt im Vergleich zum Effekt von lokal appliziertem Atropin (der über Tage anhalten kann) rasch ab (S. 332).

Muscarin-Rezeptor-Antagonisten, die eine gewisse Selektivität für M_3 -Rezeptoren besitzen, können bei **Drang-Inkontinenz** (Spasmus des Blasenwandmuskels) und verstärktem Harndrang hilfreich sein. Der ACH-vermittelte Tonus des Detrusormuskels der Harnblase kann durch *Tolteridin*, *Darifenacin* und *Solifenacin* reduziert werden. Auf Grund ihrer Präferenz für M_3 -Rezeptoren sollen ihre unerwünschten anticholinergen Effekte geringer sein als bei den nicht-selektiven Antagonisten. Davon zu trennen ist die **Belastungsinkontinenz**, bei der ein insuffizienter Blasenverschlussmechanismus in Situationen erhöhten intraabdominellen Drucks (Niesen, Husten), offenkundig wird. Hier soll *Duloxetine* über eine Wirkung im Sakralmark den Sphinktertonus steigern. Es ist ein Hemmstoff der Noradrenalin- und Serotonin-Rückaufnahme, der auch als Antidepressivum dient (S. 212).

3. Beschleunigung der Herzaktion:

Ipratropium wird gelegentlich angewandt, um bei Bradykardie die **Herzfrequenz** zu steigern oder um bei einem AV-Block die **Erregungsüberleitung** im Herzen zu fördern. Als quartäre Ammonium-Verbindung dringt es ▶

A. Auswirkungen einer Erregung bzw. Blockade des Parasympathikus



► nicht in das Gehirn ein, sodass die Gefahr von ZNS-Störungen herabgesetzt ist, aber nicht von peripheren Nebenwirkungen. Deshalb wird ein Herzschrittmacher bevorzugt.

Durch Gabe von Atropin lässt sich ein reflektorischer **Herzstillstand** vermeiden, wie er auftreten kann infolge einer N.-vagus-Erregung z. B. bei Narkose-Einleitung, Magenspülung, endoskopischen Eingriffen.

4. Dämpfung im Zentralnervensystem:

Zur *Prophylaxe einer Kinetose* (Bewegungs-krankheit, „**Seekrankheit**“ (S. 328), dient Scopolamin (meist transcutan in Form eines Pflasters appliziert). Scopolamin ($pK_a = 7,2$) durchdringt die Blut-Hirn-Schranke schneller als Atropin ($pK_a = 9$), da ein größerer Anteil in der ungeladenen, membrangängigen Form vorliegt.

Sedierung bei Erregungszuständen (Agitiertheit) mit Scopolamin. Es hat im Gegensatz zu Atropin eine sedierende Wirkung, die auch vorteilhaft bei seiner Anwendung zur Prämedikation vor einer Narkose genutzt werden kann.

Zurückdrängen der Symptome bei Parkinsonscher Erkrankung, die mit dem relativen Überwiegen von ACh im Corpus striatum zusammenhängen, z. B. mittels Benzatropin (S. 320). Die als Antiparkinson-Mittel eingesetzten Anticholinergika durchdringen die Blut-Hirn-Schranke gut. Bei gleicher zentraler Wirkung sind die peripheren Wirkungen weniger ausgeprägt als bei Atropin, aber dennoch erheblich.

Kontraindikationen für Parasympatholytika. *Engwinkel-Glaukom:* Da bei erschlafftem M. sphincter pupillae der Abfluss des Kammerwassers behindert ist, steigt der Augeninnendruck.

Miktionsstörungen bei Prostatavergrößerung, da die Schwächung der parasympathisch gesteuerten Blasenmuskulatur die Harnentleerungsstörung verstärkt.

Atropin-Vergiftung. Die selten lebensgefährliche Vergiftung mit Atropin ist durch die folgenden peripheren und zentralen Effekte gekennzeichnet:

Periphere Effekte: **Tachykardie, Mundtrockenheit;** Erhöhung der Körpertemperatur

(**Hyperthermie**) als Folge der Hemmung der Schweißsekretion. Die Erregungsübertragung erfolgt auch in den Schweißdrüsen cholinerg, obwohl diese vom Sympathikus innerviert werden. Die Hemmung der Schweißsekretion nimmt dem Körper die Möglichkeit, im Stoffwechsel erzeugte Wärme durch Verdunstung von Schweiß abzuführen: Verdunstungskälte. Kompensatorisch kommt es zu einer Weitstellung der Hautgefäße (**Hautrötung**), um Wärme über eine vermehrte Hautdurchblutung abzugeben. Als Folge der verminderten Darmperistaltik tritt eine **Obstipation** auf.

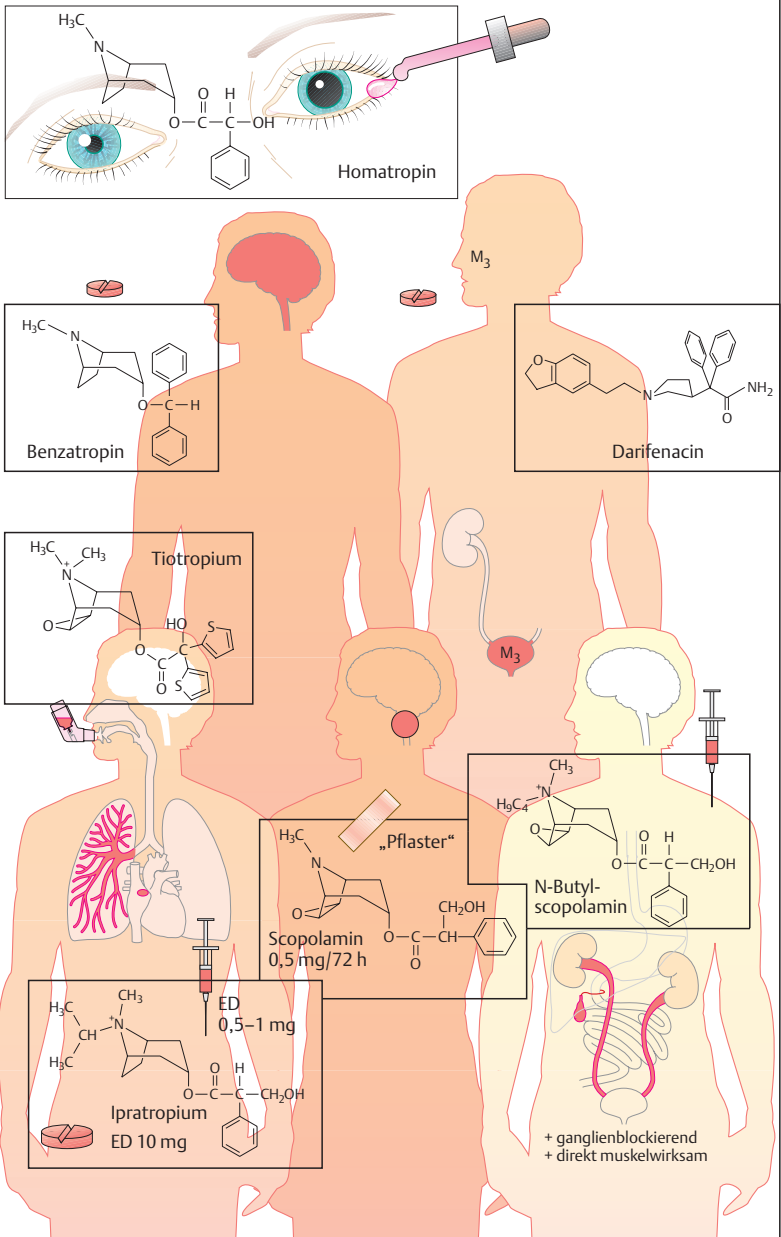
Zentrale Effekte: Motorische Unruhe, die sich bis zu Tobsuchtsanfällen steigern kann, psychische Störungen, **Verwirrheitszustände** und **Halluzinationen** (deutscher Name der Stammpflanze von Atropin: **Tollkirsche**).

Die Empfindlichkeit, insbesondere gegenüber den zentralen Vergiftungserscheinungen, ist bei älteren Menschen erhöht. Man bedenke die Vielzahl von Arzneistoffen mit Atropin-artigen Nebenwirkungen: trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika, Antiarrhythmika, Antiparkinson-Mittel.

Die Therapie der schweren **Atropin-Vergiftung** umfasst neben allgemeinen und symptomatischen Maßnahmen (Magenspülung, Wärmeableitung durch kalte Bäder) die Gabe des indirekten Parasympathomimetikum Physostigmin (S. 106), das im Gegensatz zu Neostigmin ZNS-gängig ist.

„Atropin“-Vergiftungen können vorkommen z. B. durch Aufnahme der beerenähnlichen Früchte der Tollkirsche (Kinder). Ein ähnliches Bild kann bei Überdosierung von z. B. trizyklischen Antidepressiva in suizidaler Absicht auftreten.

A. Therapeutische Anwendung von Parasympatholytika



Dopamin

Dopamin ist ein biogenes Amin. *Biogene Amine* sind Substanzen, die im Organismus durch Decarboxylierung von Aminosäuren entstehen. Neben Dopamin und dem daraus gebildeten (Nor)Adrenalin zählen viele andere Botenstoffe wie Histamin, Serotonin und γ -Aminobuttersäure dazu.

Dopamin-Wirkungen und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit (A). Dopamin dient als Überträgersubstanz im ZNS, Dopamin-Rezeptoren sind aber auch in der Peripherie vorhanden. Neuronal freigesetztes Dopamin kann auf verschiedene Rezeptor-subtypen treffen, die alle G-Protein-gekoppelt sind: die Familie der D_1 -artigen Rezeptoren mit den Subtypen D_1 und D_5 und die D_2 -artigen Rezeptoren mit den Subtypen D_2 , D_3 und D_4 . Die Subtypen weisen verschiedene Signaltransduktionswege auf, so wird die Synthese von cAMP durch die D_1 -artigen Rezeptoren stimuliert und durch die D_2 -artigen Rezeptoren gehemmt.

Freigesetztes Dopamin kann durch neuronale Rückaufnahme (spezifischer D-Transporter, DAT) und erneute vesikuläre Speicherung (unspezifischer vesikulärer Monoamintransporter VMAT) wieder verwendet werden oder es wird durch die Enzyme COMT und MAO wie die anderen körpereigenen Katecholamine abgebaut (s. S. 88).

Verschiedene Arzneistoffe werden therapeutisch angewandt, um dopaminerge Übertragungswege zu beeinflussen.

Antiparkinson-Mittel. Beim Morbus Parkinson degenerieren dopaminerge Neurone, deren Axone von der Substantia nigra zum Corpus striatum ziehen. Um den Dopamin-Mangel zu kompensieren, können L-Dopa als Dopamin-Vorstufe oder D_2 -Rezeptoren-Agonisten angewandt werden (Näheres S. 320).

Prolaktin-Hemmer. Aus hypothalamischen neurosekretorischen Nervenzellen freigesetztes Dopamin hemmt im Hypophysenvorderlappen die Inkretion von Prolaktin (s. S. 220). Prolaktin fördert die Milchbildung in der Laktationsperiode; außerdem hemmt es die Inkretion von Gonadorelin. D_2 -Rezeptor-Agonisten vermindern die Pro-

laktin-Inkretion und können zum Abstillen und auch zur Behandlung einer weiblichen Sterilität infolge einer Hyperprolaktinämie verwendet werden.

Die D_2 -Agonisten unterscheiden sich in ihrer Wirkdauer und damit in ihrer Dosierungsfrequenz; z. B. Bromocriptin 3× tgl. p.o., Quinagolid 1× tgl., Cabergolin 1–2× wöchentlich.

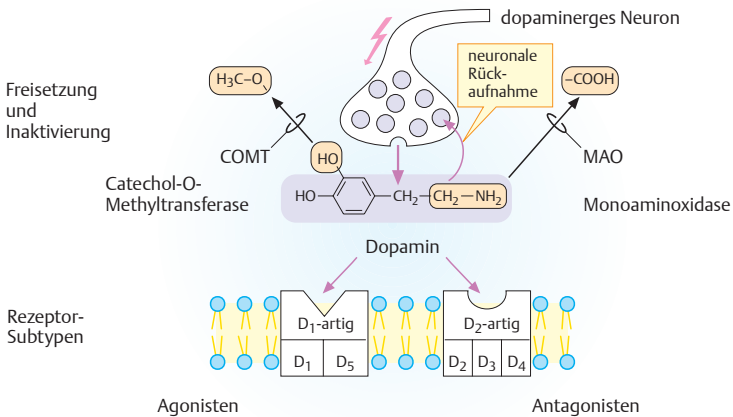
Antiemetika. Die Erregung von Dopamin-Rezeptoren in der Area postrema kann Erbrechen auslösen. Die Area postrema liegt am Boden des 4. Hirnventrikels und besitzt Kapillaren ohne Blut-Hirn-Schranken-Funktion. D_2 -Rezeptor-Antagonisten wie Metoclopramid und Domperidon (S. 328) werden als Antiemetika verwendet. Neben ihrem Effekt an der Area postrema wirken sie fördernd auf die Magenentleerung in den Dünndarm.

Neuroleptika. Verschiedene ZNS-gängige Wirkstoffe mit einem therapeutischen Effekt bei Schizophrenie weisen in ihrem Wirkbild eine antagonistische Wirkung an D_2 -Rezeptoren auf, so die Phenothiazin- und die Butyrophenon-Neuroleptika (S. 216).

Dopamin als Therapeutikum (B). Wird Dopamin infundiert, kommt es durch die Erregung von D_1 -Rezeptoren zu einer Erweiterung der Nieren- und Mesenterialarterien. Dies senkt die Nachlast des Herzens und fördert die Nierendurchblutung. Daraus ergibt sich die Anwendung von Dopamin bei kardiogenem Schock und drohendem Nierenversagen. Dopamin vermag in höheren Konzentrationen β_1 - und bei noch höheren Konzentrationen zusätzlich α_1 -Rezeptoren des Sympathikus zu stimulieren. Besonders die α -vermittelte Vasokonstriktion kann therapeutisch unerwünscht sein (durch Warnschild symbolisiert).

Apomorphin ist ein Dopaminagonist mit einem „bunten“ Anwendungsbild: parenteral gegeben als nicht ungefährliches (Blutdruckabfall, Atemdepression) Mittel zum Auslösen von Erbrechen bei Vergiftungen und als Reservemittel bei akinetischen motorischen Störungen, peroral angewandt stand es vorübergehend gegen erektile Dysfunktion zur Verfügung.

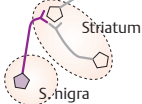
A. Dopamin-Wirkungen und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit



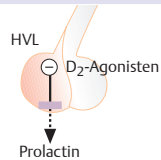
Agonisten

Antagonisten

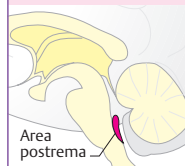
Antiparkinson-Mittel

L-Dopa Dopamin-D₂-Agonisten

Inkretions-Hemmer



Antiemetika



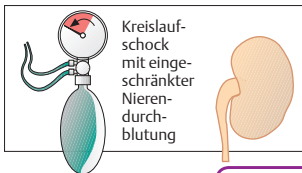
Neuroleptika

D₂-Antagonisten

gegen Schizophrenie



B. Dopamin als Therapeutikum



Dosis

Rezeptoren

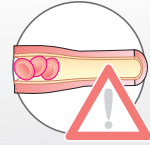
D₁β₁α₁

Wirkung

Durchblutung ↑

Stimulation

Vasokonstriktion



Histamin

Histamin-Wirkungen und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit

Funktionen. Im Zentralnervensystem dient Histamin als **Neurotransmitter**, unter anderem fördert es den Wachzustand. In der Magenschleimhaut wirkt es als **Mediatorsubstanz**. Es wird aus enterochromaffin-artigen Zellen (ECL-Zellen) freigesetzt und stimuliert die benachbart liegenden Belegzellen zur **Magensäure-Sekretion** (S. 168). In Blut- und Gewebsmastzellen gespeichertes Histamin spielt, ebenfalls als Mediatorsubstanz, eine Rolle bei **IgE-vermittelten allergischen Reaktionen** (S. 74). Der Tonus der glatten Bronchialmuskulatur wird durch Histamin gesteigert, was einen Asthma bronchiale-Anfall auszulösen vermag. Im Darm fördert es die Peristaltik, so kann es beispielsweise im Rahmen von Nahrungsmittelallergien zu Durchfall kommen. An den Blutgefäßen erhöht Histamin die Permeabilität: im Bereich der Venolen entstehen Lücken zwischen den Endothelzellen, durch welche Plasmaflüssigkeit in das Gewebe ausströmt (z. B. Quaddelbildung). Blutgefäße werden weitgestellt, indem Histamin am Gefäßendothel die Freisetzung des vasodilatierenden Stickstoffmonoxid (S. 122) induziert und indem es direkt an der Gefäßmuskulatur angreift. Über eine Einwirkung auf sensible Nervenendigungen in der Haut kann Histamin Juckreiz auslösen.

Rezeptoren. Histamin-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt. Der H_1 - und der H_2 -Rezeptorsubtyp sind Zielstrukturen für antagonistisch wirkende Arzneistoffe. Der H_3 -Rezeptor ist auf Nervenzellen lokalisiert und vermag die Freisetzung von verschiedenen Überträgersubstanzen, u. a. auch von Histamin selbst zu hemmen. Danach wurde noch ein weiterer Subtyp, H_4 , entdeckt, der sich auf bestimmten Entzündungszellen befindet.

Stoffwechsel. Die Histamin-speichernden Zellen bilden das Amin aus der Aminosäure Histidin durch Decarboxylierung. Freigesetztes Histamin wird abgebaut, ein neuronales Rückaufnahmesystem wie für Nor-

adrenalin, Dopamin und Serotonin existiert nicht.

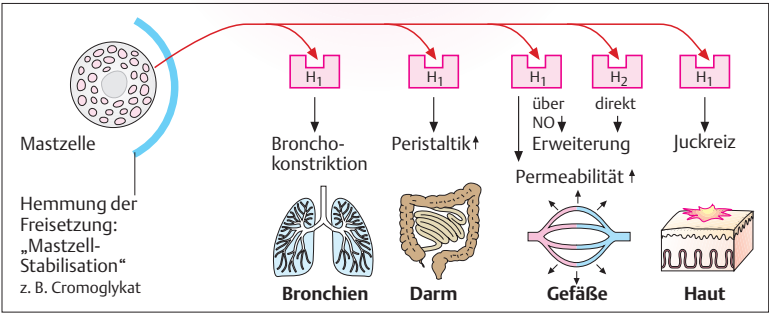
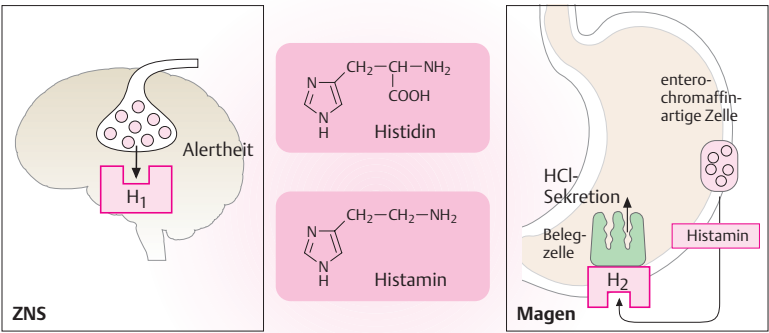
Antagonisten. Die H_1 - und H_2 -Rezeptoren können durch selektive Antagonisten blockiert werden.

H_1 -Antihistaminika. Ältere Substanzen dieser Gruppe („1. Generation“) sind recht unspezifisch und blockieren auch andere Rezeptoren, z. B. muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren. Diese Stoffe werden als Antiallergika angewandt (z. B. Bamipin, Clemastin, Dimetinden); als Antiemetika (Meclozin, Dimenhydrinat; S. 328); als (rezeptfreie) Sedativa und Schlafmittel (S. 330). Promethazin bildet den Übergang zu den Psychopharmaka vom Typ der Phenothiazin-Neuroleptika (S. 216). Unerwünschte Wirkungen sind Müdigkeit (eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit) und Atropin-artige Effekte (z. B. Mundtrockenheit, Obstipation). Neuere Substanzen („ H_1 -Antihistaminika der 2. Generation“) gelangen nicht in das ZNS und wirken deshalb nicht sedierend. Sie werden durch P-Glykoprotein im Endothel der Blut-Hirn-Schranke in das Blut zurücktransportiert. Weiterhin haben sie kaum noch Atropin-artige Begleiteffekte. In diese Gruppe gehören Cetirizin (ein Racemat) und sein aktives Enantiomer Levocetirizin sowie Loratadin und sein wirksamer Hauptmetabolit Desloratadin. Fexofenadin ist der wirksame Metabolit von Terfenadin, welches bei zu langsamer Biotransformation (über CYP3A4) überhöhte Blutspiegel erreichen und dann Herzarrhythmien (Verlängerung der QT-Zeit) auslösen kann. Weiterhin sind Ebastin und Mizolastin zu nennen.

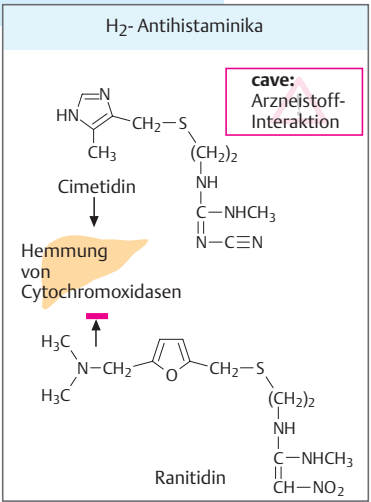
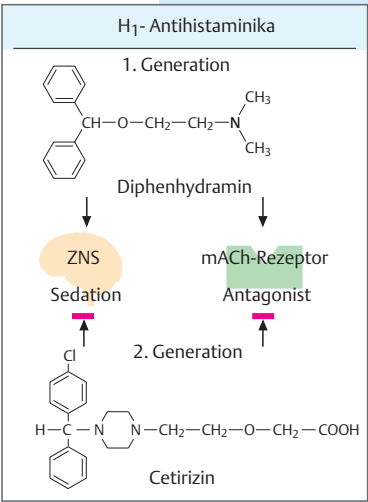
H_2 -Antihistaminika hemmen die Magensäure-Produktion und können als Ulcusterapeutika dienen (S. 168). Der erste Vertreter dieser Gruppe, Cimetidin, kann zu Arzneistoff-Interaktionen führen, weil er in der Leber Cytochromoxidasen hemmt. Die Nachfolgesubstanzen, z. B. Ranitidin, sind in dieser Hinsicht kaum bedenklich.

„Mastzell-Stabilisatoren“. Cromoglycat und Nedocromil hemmen auf nicht näher bekannte Weise die Freisetzung von Histamin und anderen Mediatorstoffen aus Mastzellen im Rahmen allergischer Reaktionen. Sie werden lokal appliziert (S. 340).

A. Histamin-Wirkungen und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit



Rezeptor-Antagonisten



Serotonin

Vorkommen und Funktionen

Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin, 5-HT) wird aus L-Tryptophan synthetisiert. Als **Neurotransmitter im ZNS** ist Serotonin in eine Vielzahl zentralnervöser Funktionen eingebunden. Daneben dient es als **Botenstoff in der Peripherie**. Im *Darm* wird es a) als Neurotransmitter von Neuronen des Plexus myentericus ausgeschüttet und b) als Lokalhormon von enterochromaffinen Zellen (EC-Zellen) des Darmepithels freigesetzt. Es steigert die vorantreibende Propulsivmotorik des Darmes. Die EC-Zellen können indirekt auch zentralnervöse und Kreislauf-Funktionen beeinflussen. Angeregt durch peroral aufgenommene toxische Darminhaltsstoffe (z. B. Zytostatika zur Krebs-Chemotherapie) vermögen sie *Erbrechen* zu induzieren, indem sie über freigesetztes Serotonin die Endigungen afferenter Fasern des Nervus vagus erregen. Außerdem dienen sie Thrombozyten als „Serotonin-Tankstelle“, denn Blutplättchen können ihr Serotonin nicht selbst herstellen. Das *Thrombozyten-Serotonin* ist an Thrombusbildung und Blutgerinnung beteiligt. Die glatte Muskulatur von *Blutgefäßen* kann von Serotonin über zwei Wege gegensätzlich beeinflusst werden. An intakten Endothelzellen fördert es die Abgabe vasodilatierender Botenstoffe (NO, Prostacyclin), durch direkten Angriff an der glatten Gefäßmuskulatur wirkt es vasokonstriktorisch.

Serotonin-Rezeptoren. Der Organismus verfügt über eine beeindruckende Zahl unterschiedlicher Serotonin-Rezeptor-Subtypen. Pharmakotherapeutisch wichtig sind 5-HT₁, 5-HT₂ (jeweils mit Untertypen), 5-HT₃ und 5-HT₄. Die meisten Rezeptortypen sind G-Protein-gekoppelt. Der Subtyp 5-HT₃ ist ein nichtselektiver Kationenkanal (Ligand-gesteuerter Ionenkanal S. 66).

Inaktivierung. Analog den biogenen Aminen Noradrenalin und Dopamin wird aus Nervenzellen freigesetztes Serotonin hauptsächlich durch neuronale Rückaufnahme inaktiviert. Hierzu dient ein spezifischer plasmalemaler Serotonin-Transporter (SERT). Die Aufnahme in Speichervesikel besorgt der unspezifische vesikuläre Monoamin-Transporter VMAT. Alternativ kann Serotonin intrazellulär durch Monoaminoxidasen abgebaut werden.

Förderer von Serotonin-Wirkungen

„Tryptane“ gegen Migräne-Anfälle. *Sumatriptan* war das erste Migräne-Therapeutikum zur Anfallsbehandlung, welches an 5-HT_{1D}-Rezeptoren und daneben auch an 5-HT_{1B}-Rezeptoren als Agonist wirkt (S. 326). Es ruft eine Konstriktion kraneller Gefäße hervor, dies mag auf einer Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden beruhen, die eine „neurogene Entzündung“ induzieren, oder auf einer direkten Gefäßwirkung. Ein Engegefühl in der Brust kann auftreten und auf eine Koronarkonstriktion hindeuten. Das Wirkprinzip hat sich als sehr nützlich erwiesen, viele weitere Tryptane sind auf den Markt gekommen.

Antidepressiva. Viele Vertreter dieser Wirkstoffgruppe wirken hemmend auf die neuronale Rückaufnahme von 5-HT (vergl. S. 212). *Fluoxetin* ist die Leitsubstanz der Untergruppe der selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI, S. 213).

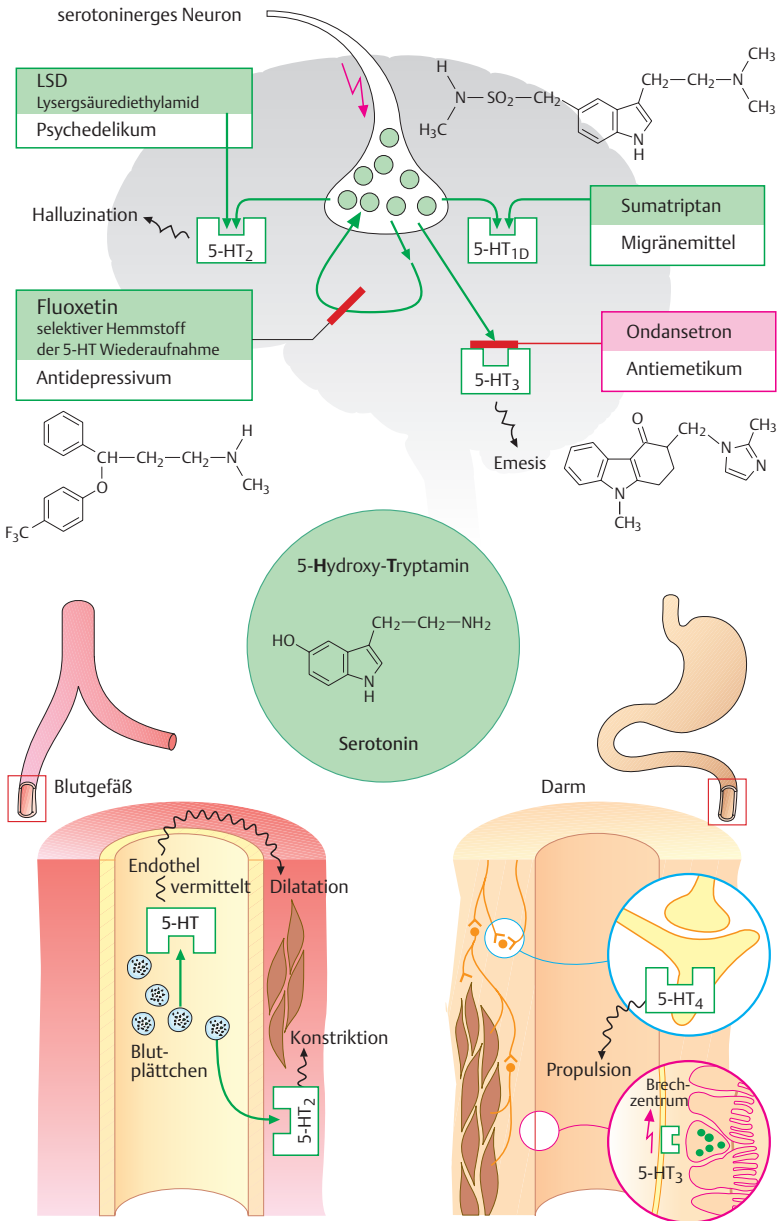
Verschiedene. *Sibutramin*, ein Hemmstoff der neuronalen Rückaufnahme von Serotonin und Noradrenalin, wird als Adipositas-Therapeutikum angeboten (S. 329). *Duloxetine*, ebenfalls die neuronale Noradrenalin- und Serotonin-Rückaufnahme hemmend, wurde als Mittel gegen die Belastungs-Harninkontinenz bei Frauen eingeführt, später auch als Antidepressivum.

LSD und andere Psychedelika (Psychotomimetika) wie *Mescaline* und *Psilocybin* können eine Veränderung der Bewusstseinslage, Halluzinationen und Angstvorstellungen, möglicherweise unter Vermittlung von 5-HT-Rezeptoren, auslösen.

Hemmer von Serotonin-Wirkungen

„Setrone“ gegen Zytostatika-induziertes Erbrechen. *Ondansetron* besitzt eine eindrucksvolle Schutzwirkung gegen das Erbrechen nach Gabe von Zytostatika. Es ist ein Antagonist am 5-HT₃-Rezeptor, der sich in der Darmschleimhaut auf afferenten vagalen Nervenfasern befindet und im Gehirn u. a. in der Area postrema. An beiden Orten können zelltoxische Substanzen detektiert und so der Brechvorgang eingeleitet werden. Nachfolgesubstanzen sind z. B. *Tropisetron* und *Granisetron*.

A. Serotonin-Wirkungen und ihre pharmakologische Beeinflussbarkeit



Substanz P

Substanz P (SP) gehört zu den Tachykininen, sie ist ein Peptid aus 11 Aminosäuren, das vesikulär gespeichert in Axonenden vorliegt. Freigesetzte SP bindet sich an spezielle Rezeptoren, die als Neurokinin (NK)-Rezeptoren bezeichnet werden. Es gibt drei Subtypen, die alle G-Protein gekoppelt sind.

SP kommt an verschiedenen Stellen im Organismus vor (**A**):

1. In der **Darmwand** sind peptiderge Neurone vorhanden. Freigesetzte SP steigert den Tonus der Darmmuskulatur und regt die Sekretion der Schleimhaut an.
2. Im **viscero-sensiblen System**. Peptiderge Neurone ziehen von der Darmwand zum Nucleus tractus solitarius, von wo die ankommenden Informationen an verschiedene Hirnabschnitte weitergeleitet werden: Corpus striatum, Hypothalamus, Brechzentrum.
3. In den **nozizeptiven Neuronen** der sensorischen Ganglien. Bei Reizung wird SP freigesetzt (a) als Transmitter von den Axonenden im Hinterhorn des Rückenmarkes mit exzitatorischer Wirkung auf die nachgeschalteten Neurone (Vorderseitenstrang = Vermittlung von Schmerzen); (b) an den nozizeptiven Endigungen in der Peripherie mit der Folge einer lokalen Vasodilatation, bis hin zu einer neurogenen Entzündung.

Mittels Pharmaka die NK-Rezeptoren zu beeinflussen, ist bisher nur in beschränktem Ausmaß gelungen. Der NK₁-Rezeptor, der im Brechzentrum durch Bindung von SP Erbrechen auslöst, kann gezielt mit **Aprepitant** blockiert werden. Dieser antagonistische Effekt ist besonders wirksam bei einem Erbrechen, das durch die Gabe von Zytostatika ausgelöst wird (S. 328). Andere SP-abhängige Übertragungen, wie die Aktivierung der spinothalamischen Bahn, werden von Aprepitant nicht gehemmt: keine analgetische Wirkung.

Eine Eigenart der somatosensiblen peptidergen Axonenden sei kurz erwähnt. Die periphere Endigung enthält einen Rezeptor, der **Capsaicin** bindet und auch auf das Endocannabinoid **Anandamid** und Wärme anspricht. Diese Reize depolarisieren das Nervenende und lösen damit zentralwärts fortgeleitete Aktionspotentiale aus. Scharf schmeckende Gewürze wie Paprika üben ihren Effekt über diesen Mechanismus aus.

Aminosäuren

Im ZNS beeinflussen zwei Aminosäuren die neuro-neuronale Impulsübertragung: 1) Eine Erregung der postsynaptischen Membran wird durch **Glutaminsäure** (Glutamat) ausgelöst und 2) die Impulsübertragung wird von **γ -Aminobuttersäure** (GABA) gehemmt.

Dem **Glutamat** stehen verschiedene Rezeptor-Typen zur Bindung zur Verfügung (**B**): Drei Typen sind Ionenkanäle. Sie werden als NMDA-, Kainat- und AMPA-Rezeptoren bezeichnet*. Die Anlagerung von Glutamat hat nur einen sehr kurz anhaltenden Effekt (Millisekunden-Bereich). Glutamat wird nach seiner Freisetzung sofort vom präsynaptischen Neuron und vor allem von den dicht anliegenden Astrozyten aufgenommen, die Glutamat zu **Glutamin** umwandeln und damit inaktivieren. Ein vierter Glutamat-Rezeptor (metabotroper R.) ist G-Protein-gekoppelt, seine Besetzung steigert die intrazelluläre Inositol-triphosphat-Konzentration (lang anhaltende Wirkung).

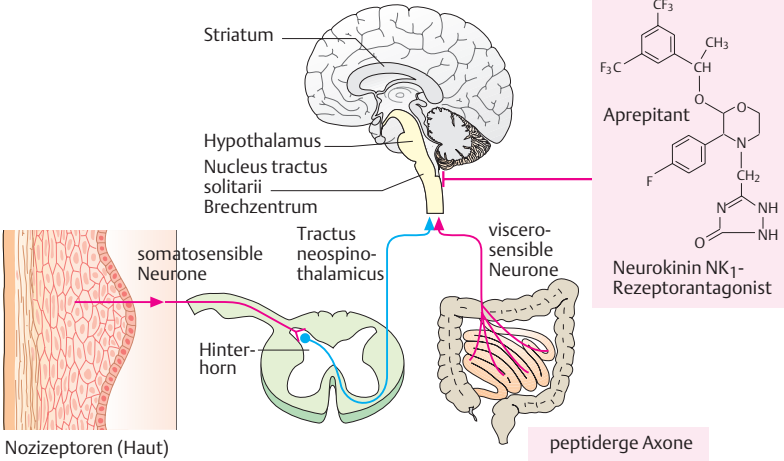
Die **γ -Aminobuttersäure** (GABA) hemmt die neuronale Impulsübertragung (**C**). Es werden zwei GABA-Rezeptor-Typen unterschieden: GABA_A-Rezeptor mit einer Ionen-Pore für Chlorid und ein GABA_B-Rezeptor, der G-Protein gekoppelt ist und eine Hemmung der cAMP-Bildung auslöst. Die Folge ist eine Zunahme der K⁺-Leitfähigkeit (Hyperpolarisation) und Verminderung der Ca²⁺-Permeabilität. Die freigesetzte GABA wird schnell aus dem synaptischen Spalt durch Rückaufnahme entfernt. Im Rückenmark wird die Aufgabe von GABA zum Teil von der Aminosäure Glycin ersetzt. Eine Störung dieses Systems liegt der Tetanus-Toxin-Vergiftung und der Wirkung des Krampfgiftes Strychnin zu Grunde.

Der GABA_A-Rezeptor ist für die Arzneimitteltherapie wichtig, denn die Benzodiazepine (s. S. 206) beeinflussen spezifisch diesen Rezeptor als allosterische Verstärker der GABA-Wirkung.

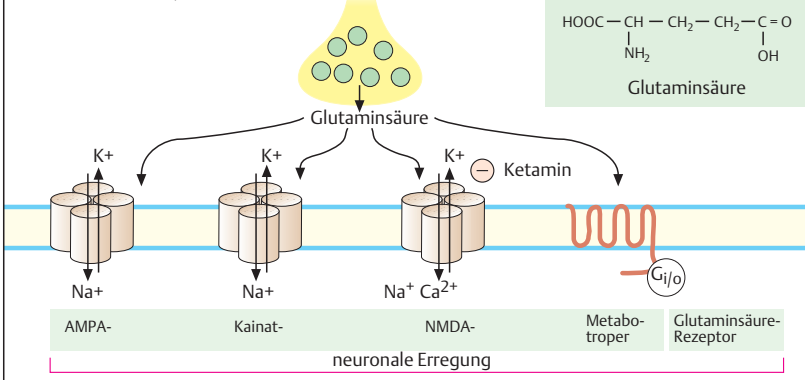
Der GABA_B-Rezeptor wird durch **Baclofen** erregt, das als Myotonolytikum dient (S. 174).

* NMDA = N-Methyl-D-aspartat Kaininsäure, einzyklisches Glutaminsäure-Analog. AMPA = α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-izoxazol-propionsäure

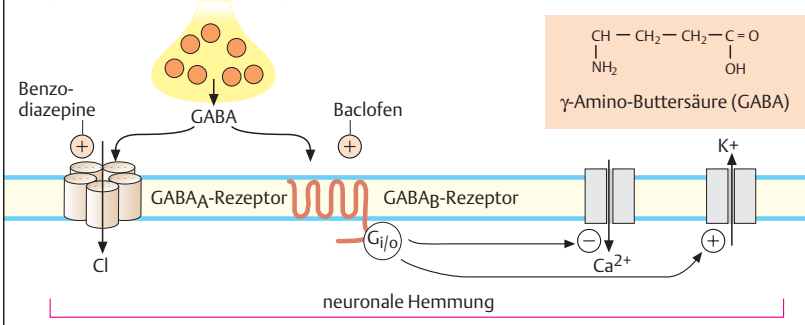
A. Substanz P, ein Neurokinin



B. Glutaminsäure, ein exzitatorischer Transmitter



C. γ-Amino-Buttersäure (GABA), ein inhibitorischer Transmitter



Vasodilantien – Übersicht

Die Gefäßweite reguliert die Verteilung des Blutes im Kreislauf. Die Weite des venösen Strombettes bestimmt das Blutangebot an das Herz, d. h. Schlagvolumen und Herzminutenvolumen (HMV). Die Weite der arteriellen Gefäße bestimmt den peripheren Widerstand. HMV und peripherer Widerstand sind für den arteriellen Blutdruck entscheidend (S. 308).

In (A) sind die therapeutisch wichtigen Vasodilantien aufgeführt. Einige der Pharmaka beeinflussen den venösen und den arteriellen Schenkel des Kreislaufs mit unterschiedlicher Wirksamkeit (Breite des Balkens).

Anwendungsmöglichkeiten. *Vasodilantien des arteriellen Schenkels:* Blutdrucksenkung bei Hypertonie (S. 308), Verminderung der Herzarbeit bei Angina pectoris (S. 310), Senkung des Auswurfwiderstandes bei Herzinsuffizienz (S. 316). *Vasodilantien des venösen Schenkels:* Reduktion des Blutangebotes an das Herz bei Angina pectoris (S. 310) oder bei Herzinsuffizienz (S. 316). Die praktische therapeutische Anwendung wird bei den einzelnen Wirkstoffgruppen genannt.

Gegenregulation bei Blutdruckabfall durch Vasodilantien (B). Durch *Sympathikus*-Aktivierung erreicht der Organismus mittels einer Zunahme der Herzfrequenz („Reflex tachykardie“) bzw. des HMV einen Blutdruckanstieg. Die Patienten bemerken „Herzklopfen“. Die Aktivierung des *Renin-Angiotensin-Aldosteron* (RAA)-Systems mündet in eine Zunahme des Blutvolumens (Gewichtszunahme, ggf. Ödeme) und damit ebenfalls des HMV.

Die Gegenregulationsvorgänge lassen sich pharmakologisch hemmen (β -Blocker, Renin-Hemmstoff, ACE-Hemmstoffe und Angiotensin-II-Antagonisten, Diuretika).

Wirkungsmechanismus. Der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur kann auf verschiedene Weise herabgesetzt werden.

Schutz vor vasokonstriktorischem Botenstoff: Renin- und ACE-Hemmstoffe sowie Angiotensinrezeptor-Antagonisten schützen vor Angiotensin II (S. 126), α -Adrenozeptor-Antagonisten (S. 98) interferieren mit

(Nor)Adrenalin. Antagonisten an den Rezeptoren für Endothelin (ET) können dessen vasokonstringierende Wirkung aufheben: *Bosentan* blockiert ET_A- und ET_B-, *Sitaxentan* selektiv die ET_A-Rezeptoren.

Substitution vasodilatatorischer Botenstoffe: Analoga des Prostacyclin aus dem Gefäßendothel wie Iloprost und des Prostaglandin E₁ wie Alprostadil stimulieren die entsprechenden Rezeptoren, organische Nitrate (S. 122) substituieren endotheliales NO.

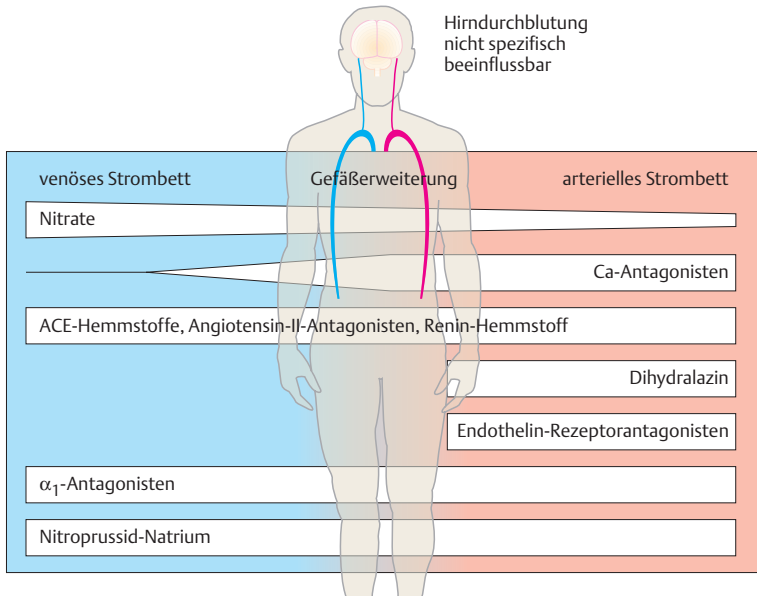
Direkte Beeinflussung glatter Gefäßmuskulzellen: Auf der Ebene von Kanalproteinen wirken Ca-Kanalblocker (S. 124) und K-Kanalöffner (Diazoxid, Minoxidil), die einer Membrandepolarisation und Erregung von Gefäßmuskulzellen entgegenwirken. Phosphodiesterase (PDE)-Hemmstoffe bremsen den Abbau des intrazellulären cGMP, das den Gefäßtonus senkt. Es gibt mehrere PDE-Isoenzyme unterschiedlicher Lokalisation und Funktion. *Cilostazol* ist ein PDE-3-Hemmer, der die Gehstrecke bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit verlängern soll.

Im Folgenden sind spezielle Aspekte betrachtet.

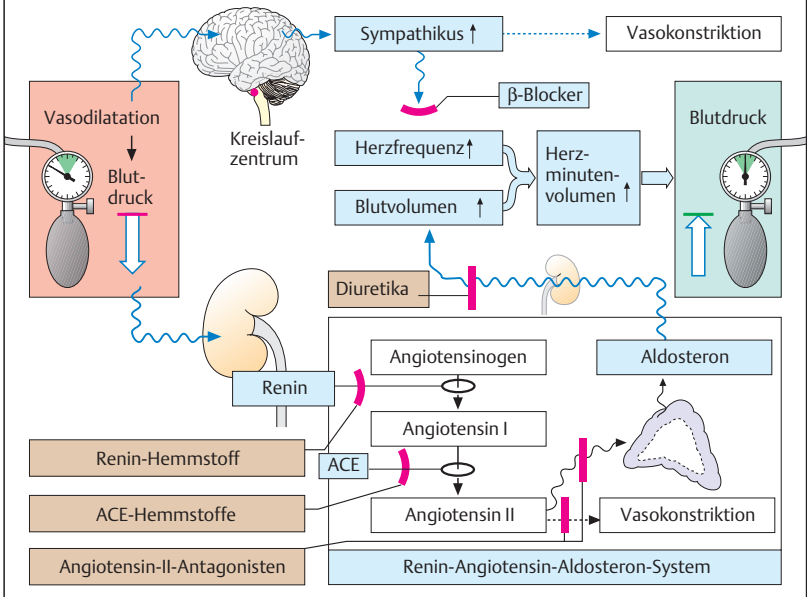
Erektile Dysfunktion. *Sildenafil*, *Vardenafil* und *Tadalafil* sind Hemmstoffe der Phosphodiesterase PDE-5 und dienen als Erektionsförderer. Bei sexueller Erregung wird im Schwellkörper des Penis aus Nervenendigungen NO freigesetzt, das in der glatten Gefäßmuskulatur die Bildung von cGMP anregt. Das cGMP wird im Schwellkörper durch die an diesem Gewebe wichtige PDE-5 abgebaut, was der Erektion entgegenwirkt. Blocker der PDE-5 „konservieren“ das cGMP. Sildenafil wird inzwischen auch bei der pulmonalen Hypertonie therapeutisch eingesetzt.

Pulmonale Hypertonie. Es handelt sich um eine Einengung der pulmonalen Strombahn meist unklarer Genese. Die Erkrankung ist häufig progredient, geht mit einer Rechts-herzüberlastung einher und ist mit konventionellen Vasodilantien kaum behandelbar. Endothelin-Rezeptorantagonisten sowie Sildenafil oder inhalatives Iloprost können eine deutliche klinische Besserung bewirken.

A. Gefäßweiternde Pharmaka (Vasodilantien)



B. Gegenregulation bei Blutdruckabfall durch Vasodilantien



Organische Nitrate

Verschiedene Ester der Salpetersäure (HNO_3) mit mehrwertigen Alkoholen wirken erschlaffend auf glatte Gefäßmuskulatur, so Glyceroltrinitrat und Isosorbiddinitrat. Der Effekt ist im venösen Strombett stärker als im arteriellen.

Therapeutisch genutzt werden die Folgen, die diese Kreislauffekte für das Herz haben. Die Abnahme von venösem Blutangebot und (arteriellem) Auswurfwiderstand entlastet das Herz (Senkung von Vor- und Nachlast, S. 310). Dadurch bessert sich die Sauerstoff-Bilanz. Krampfartige Verengungen der größeren Koronararterien (Koronar-spasmen) werden verhindert.

Indikation ist meist die *Angina pectoris* (S. 310), seltener eine schwere Form der chronischen oder der akuten Herzinsuffizienz. Bei regelmäßiger Zufuhr höherer Dosierungen mit konstanten Blutspiegeln schwindet die Wirksamkeit im Sinne einer Gewöhnung des Organismus: Erhöhung der Toleranz. Die „Nitrat-Toleranz“ ist vermeidbar, wenn täglich ein „Nitrat-freies Intervall“ eingehalten wird, z. B. nachts.

Als **unerwünschte Wirkung** kommen am Beginn der Therapie häufig Kopfschmerzen vor, wohl bedingt durch die Erweiterung von Gefäßen im Kopfbereich. Gegenüber diesem Effekt tritt ebenfalls eine Gewöhnung ein, auch bei Einhaltung der täglichen „Nitrat-Pause“. Bei zu hoher Dosis drohen Blutdruckabfall, Reflextachykardie (die ihrerseits Anlass zu einem Angina-pectoris-Anfall sein kann), Kollaps.

Wirkungsmechanismus. Die Tonussenkung der glatten Gefäßmuskelzelle beruht auf einer Aktivierung der Guanylatcyclase mit Erhöhung des zellulären cGMP-Gehaltes. Die Aktivierung kommt durch freigesetztes Stickstoffmonoxid zustande. NO kann physiologischerweise als Botenstoff von Endothelzellen an die umliegenden glatten Muskelzellen abgegeben werden („endothelium derived relaxing factor“, EDRF). Die organischen Nitrate benutzen somit einen physiologischen Weg, was ihre hohe Wirksamkeit erklärt. Die enzymatisch, offenbar über eine mitochondriale Aldehyddehydrogenase, vermittelte Freisetzung von NO aus

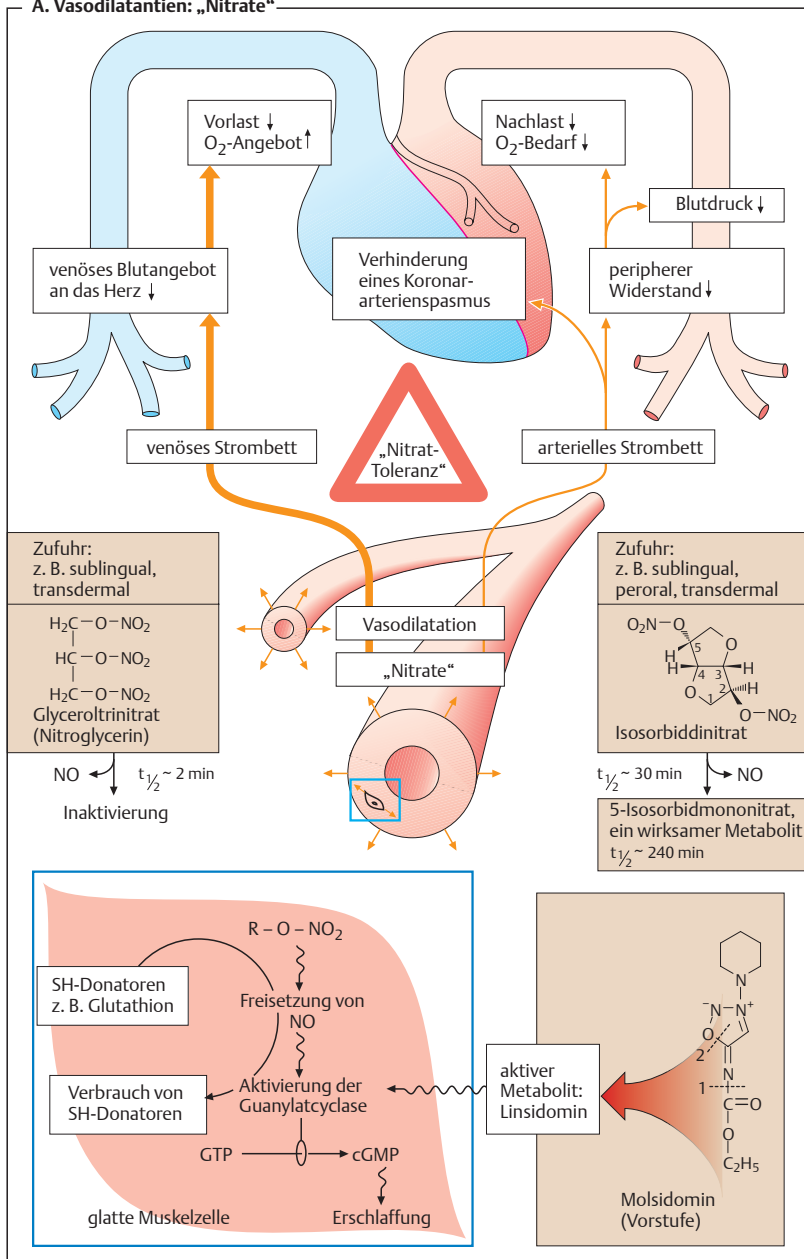
organischen Nitraten erfolgt in der Gefäßmuskelzelle unter Verbrauch von Sulfhydryl-(SH)-Gruppen; die „Nitrat-Toleranz“ könnte mit einer Verarmung der Zelle an SH-Donatoren zusammenhängen.

Glyceroltrinitrat (GTN; Nitroglycerin) zeichnet sich durch eine hohe Membrangängigkeit und eine sehr geringe Stabilität aus. Es ist Mittel der Wahl zur Behandlung von Angina-pectoris-Anfällen. Hierzu wird es über die Mundschleimhaut (Zerbeißkapsel, Spray) zugeführt; die Wirkung tritt innerhalb von 1–2 min ein! Wegen einer nahezu vollständigen präsystemischen Elimination ist es für eine perorale Zufuhr schlecht geeignet. Die transdermale Zufuhr („Nitrat-Pflaster“) erlaubt ebenfalls die Umgehung der Leber. **Isosorbiddinitrat (ISDN)** ist gut membrangängig, stabiler als GTN und wird zum Teil zu dem schwächer, aber viel länger wirksamen 5-Isosorbidmononitrat (ISMN) abgebaut. Auch ISDN kann sublingual appliziert werden, seine Hauptanwendung ist jedoch die perorale Zufuhr zum Zwecke einer länger anhaltenden Wirkung. **Isosorbidmononitrat (ISMN)** eignet sich wegen höherer Polarität und langsamerer Resorption nicht zur sublingualen Gabe. Peroral zugeführt wird es resorbiert und nicht präsystemisch eliminiert.

Molsidomin selbst ist unwirksam. Nach oraler Zufuhr wird es im Körper protrahiert in die Wirkform Linsidomin umgesetzt. Die Wirksamkeit im venösen und arteriellen Strombett ist nicht so unterschiedlich wie bei den zuvor genannten Wirkstoffen. Anders als bei diesen ist eine „Nitrat-Toleranz“ weniger zu befürchten. Die Unterschiede im Wirkbild scheinen auf einem unterschiedlichen Mechanismus der NO-Freisetzung zu beruhen. Dies gilt auch für die folgende Substanz.

Nitroprussid-Natrium enthält eine NO-Gruppe, ist aber kein Ester. Es erweitert gleichermaßen die venöse und die arterielle Strombahn. Unter Intensivüberwachung wird es zur kontrollierten Blutdrucksenkung infundiert. Zur Inaktivierung von Cyanid-Gruppen, die aus dem Nitroprussid freigesetzt werden, kann Natriumthiosulfat dienen (S. 296).

A. Vasodilantien: „Nitrate“



Calcium-Antagonisten

Bei einer elektrischen Erregung der Zellmembran von Herzmuskelzellen sowie von glatten Muskelzellen fließen verschiedene Ionenströme, u. a. ein Ca-Einwärtsstrom. Als Ca-Antagonisten werden Wirkstoffe bezeichnet, die den Einstrom von Ca^{2+} -Ionen hemmen, andere Ionenströme, wie z. B. den Na^+ -Einstrom oder den K^+ -Ausstrom, hingegen nicht oder nur sehr wenig beeinflussen. Sie heißen auch *Ca-Einstrom-Blocker* oder *Ca-Kanal-Blocker*. Die therapeutisch verwendeten Ca-Antagonisten sind hinsichtlich ihrer Wirkung auf Herz und Gefäße in zwei Gruppen zu unterteilen.

I. Dihydropyridin-Derivate. Die Dihydropyridine, z. B. *Nifedipin*, sind ungeladene, hydrophobe Substanzen. Sie bewirken besonders eine *Erschlaffung* der glatten Gefäßmuskulatur im *arteriellen Strombett*. Ein Effekt auf die Herzfunktion tritt bei therapeutischer Dosierung praktisch nicht in Erscheinung. Therapeutisch imponieren sie als *vasoselektive Ca-Antagonisten*. Als Folge der Erweiterung von Widerstandsgefäßen sinkt der Blutdruck. Am Herzen vermindert sich die Nachlast (S. 310) und damit der Sauerstoff-Bedarf. Spasmen der Coronararterien werden verhindert.

Indikation: Langsam freisetzende Formen von Nifedipin können bei der chronischen Angina pectoris und bei essenzieller Hypertonie eingesetzt werden. Wegen der ausgeprägten Reflex tachykardie sollten schnell freisetzen-de Nifedipin-Formen nur noch bei hypertensiven Notfällen eingesetzt werden. **Nebenwirkungen** sind Tachykardie (wegen des Blutdruckabfalls, u. U. erhöhtes Herzinfarktrisiko), Kopfschmerzen sowie prätibiale Ödeme.

Die Nachfolge-Substanzen haben im Prinzip die gleichen Wirkungen, aber unterschiedliche Kinetiken (langsame Elimination), daher gleichmäßiger Wirkspiegel.

Nitrendipin, *Isradipin* und *Felodipin* dienen zur Hypertonie-Behandlung. *Nicardipin* und *Nisoldipin* werden auch bei Angina pectoris angewandt. *Nimodipin* soll nach subarachnoidaler Blutung zur Prophylaxe von Vasospasmen günstig wirken. *Amlodipin* besitzt am Dihydropyridin-Ring eine Seitenkette mit einem protonierbaren Stickstoff und kann da-

her auch in positiv geladener Form vorliegen. Dies hat Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften; Amlodipin besitzt eine sehr lange Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$ etwa 40 h).

II. Verapamil und andere katamphiphile Ca-Antagonisten. Verapamil enthält ein beim physiologischen pH-Wert positiv geladenes Stickstoff-Atom und stellt damit ein *kationisches amphiphiles Molekül* dar. Es wirkt beim Patienten nicht nur hemmend auf die *glatte arterielle Gefäßmuskulatur*, sondern auch auf die *Herzmuskulatur*. Am Herzen ist ein Ca-Einwärtsstrom wichtig für die Depolarisation im Sinusknoten (Bildung elektrischer Erregung) und im AV-Knoten (Überleitung der Erregung von den Vorhöfen auf die Kammer) sowie im Arbeitsmyokard für die elektromechanische Kopplung. Verapamil wirkt daher negativ chronotrop, negativ dromotrop und negativ inotrop!

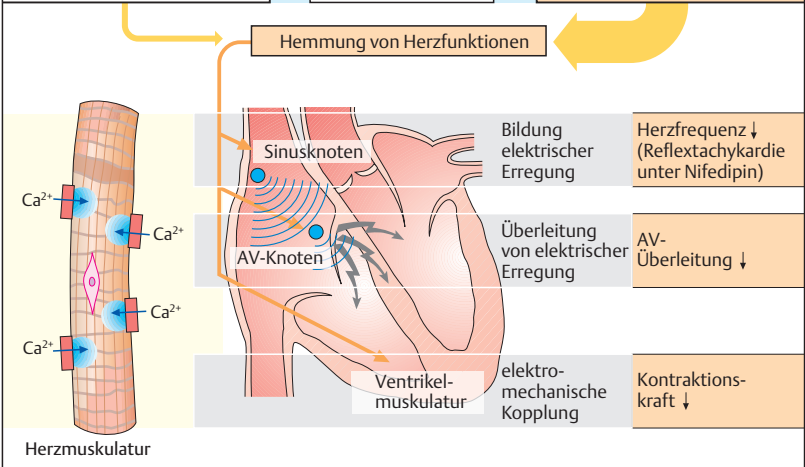
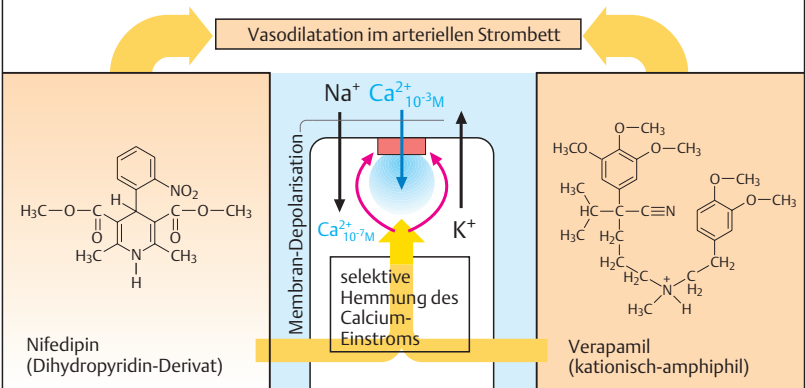
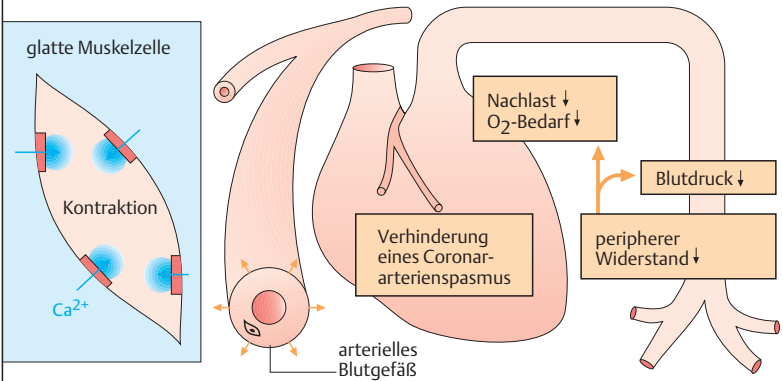
Indikationen. Verapamil dient als *Antiarhythmikum* bei supraventrikulär bedingten Tachyarrhythmien. Bei Vorhofflattern oder -flimmern reduziert es dank seiner Hemmung der AV-Überleitung die Folgefrequenz der Ventrikel. Verapamil wird auch zur Prophylaxe von *Angina-pectoris-Anfällen* (S. 312) verwandt sowie als *Antihypertensivum* (S. 308).

Nebenwirkungen. Wegen des Effektes auf den Sinusknoten wird die Blutdrucksenkung nicht mit einer ReflEXTachykardie beantwortet; die Frequenz ändert sich kaum, oder es kommt gar zur Bradykardie. Ein AV-Block oder eine Myokardinsuffizienz können auftreten. Häufig klagen Patienten über eine Obstipation, weil Verapamil auch die Darmmuskulatur hemmt. Im Gegensatz zu den Dihydropyridinen darf Verapamil nicht mit β -Blockern kombiniert gegeben werden (Gefahr des AV-Blocks).

Gallopamil (= Methoxy-Verapamil) steht strukturell und hinsichtlich seiner biologischen Wirkungen dem Verapamil sehr nahe.

Diltiazem ist ein Benzothiazepin-Derivat, katamphiphil und durch ein ähnliches Wirkbild wie Verapamil gekennzeichnet.

A. Vasodilantien: Calcium-Antagonisten



Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System reguliert den Blutdruck sowie die Na^+ - und Wasser-Homöostase des Körpers (**A**).

Renin stammt aus spezialisierten glatten Muskelzellen des Vas afferens der Nierenglomeruli (juxtaglomerulärer Apparat). Stimuli für die Renin-Ausschüttung sind: Abfall des renalen Perfusionsdruckes, Sympathikus bedingte Aktivierung von β_1 -Adrenozeptoren in juxtaglomerulären Zellen. Sobald Renin in das Blut sezerniert wird, spaltet es dort von dem aus der Leber stammenden Angiotensinogen das Decapeptid Angiotensin I ab. Aus diesem bildet das Enzym ACE das biologisch wirksame Angiotensin II.

ACE zirkuliert im Plasma und ist auf der Oberfläche von Endothelzellen lokalisiert. Es ist eine unspezifische Peptidase, die von verschiedenen Peptiden C-terminale Dipeptide abzuspalten vermag (Dipeptidyl-Carboxypeptidase). So trägt ACE zur Inaktivierung von Kininen, z. B. Bradykinin, bei.

Angiotensin II kann zwei verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aktivieren, AT_1 - und AT_2 -Rezeptoren. Die wichtigsten Herz-Kreislauf-Wirkungen von Angiotensin II werden über AT_1 -Rezeptoren vermittelt (**A**). Angiotensin II steigert den Blutdruck auf verschiedenen Wegen: 1) Vasokonstriktion im arteriellen, aber auch im venösen Schenkel der Strombahn, 2) Stimulation der Aldosteron-Inkretion, so dass die renale Rückresorption von NaCl und Wasser und damit das Blutvolumen zunehmen, 3) zentrale Anhebung des Sympathikotonus, peripher Förderung der Noradrenalin-Freisetzung und -Wirkung. Chronisch erhöhte Konzentrationen von Angiotensin II können an Herz und Arterien zu einer Hypertrophie der Muskelzellen und Vermehrung des Bindegewebes (Fibrose) Anlass geben.

ACE-Hemmstoffe wie **Captopril** und **Enalaprilat** besetzen das aktive Zentrum des Enzyms, so dass die Spaltung des Angiotensin I kompetitiv gehemmt wird. Indikationen sind Hypertonie und chronische Herz-muskel-Insuffizienz. Die Senkung des erhöhten Blutdrucks beruht vorwiegend auf der Verhinderung der Angiotensin-II-Bildung. Eine Hemmung des Abbaus von Ki-

nen, die u. a. gefäßerweiternd wirken, kann zum Effekt beitragen.

Bei der **Herzmuskel-Insuffizienz** steigt nach Gabe eines ACE-Hemmstoffes die Pumpleistung des Herzens, weil aufgrund der Verminderung des peripheren Widerstandes die Nachlast für das Herz abnimmt. Die Blutstauung vor dem Herzen geht zurück und die Aldosteron-Inkretion sinkt ebenso wie der Tonus der venösen Kapazitätsgefäße.

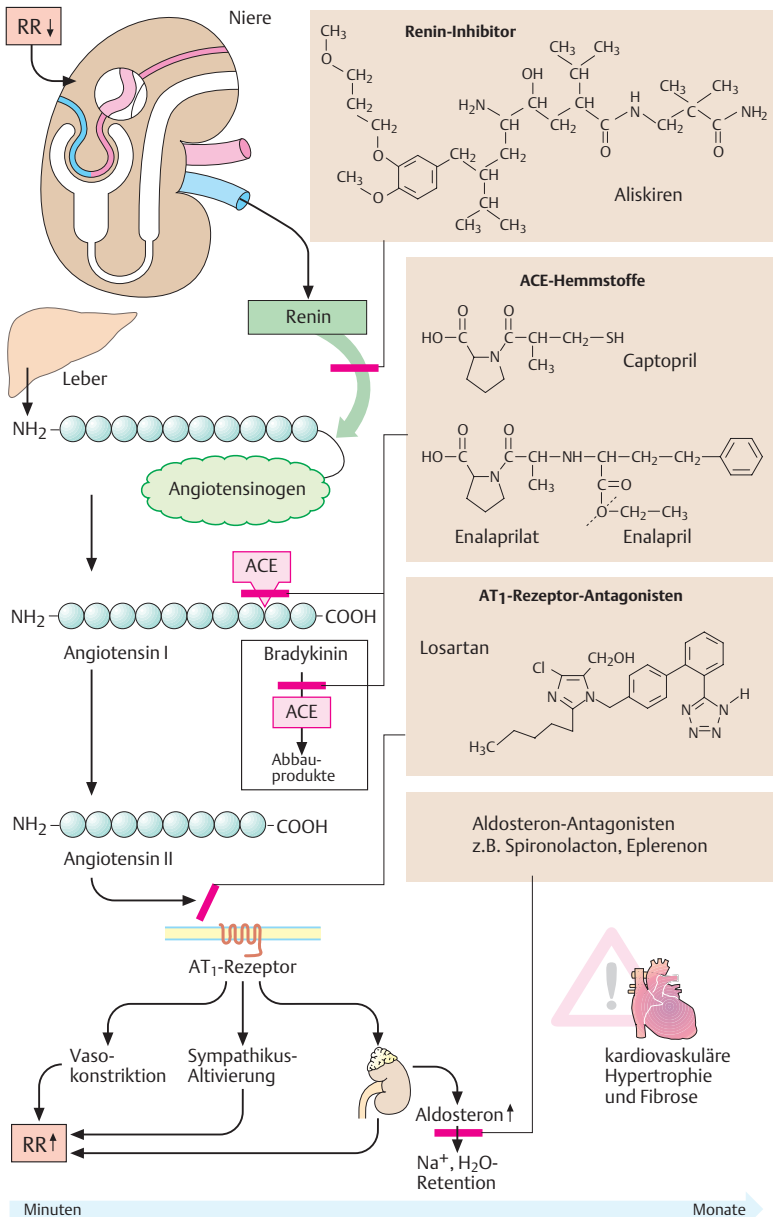
Unerwünschte Effekte. Bei Salz- und Wasserverlust, z. B. infolge vorangegangener Diuretikum-Gabe, bei Herzinsuffizienz, bei Nierenarterien-Stenose ist das RAA-System aktiviert, und ACE-Hemmer können dann bei Therapie-Beginn einen starken Blutdruck-Abfall hervorrufen. Trockener Reizhusten ist eine häufige Nebenwirkung (> 10%). Als Ursache wird ein verminderter Abbau von Kininen in der Bronchialschleimhaut angenommen. Eine Kombination der ACE-Hemmstoffe mit Kalium-sparenden Diuretika kann zu einer Hyperkaliämie führen. Meistens erweisen sich die ACE-Hemmstoffe als gut verträglich und gut wirksam.

Als Nachfolge-Substanzen von Enalapril können z. B. Lisinopril, Ramipril, Quinapril, Fosinopril, Benazepril genannt werden.

Antagonisten an AT_1 Angiotensin II-Rezeptoren („Sartane“). Eine Besetzung des AT_1 -Rezeptors durch einen Antagonisten unterdrückt ebenfalls die Wirkung von Angiotensin II, die erste dieser Substanzgruppe war **Losartan**. Auch für diese Gruppe (als **Sartane** bezeichnet) wurden schnell Nachfolge-Substanzen entwickelt. Zu nennen sind Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Olmesartan, Telmisartan und Valsartan. Haupt- und Nebenwirkungen entsprechen weitgehend denen der ACE-Hemmstoffe, jedoch lösen sie keinen Husten aus, da der Abbau der Kinine nicht gestört ist.

Renin-Inhibitor. Seit 2007 steht ein direkter Hemmstoff des Renin zur Verfügung (**Aliskiren**), der zur Behandlung einer Hypertonie verwendet werden kann. Dieser Wirkstoff wird nach peroraler Gabe nur gering resorbiert (3% bioverfügbar) und sehr langsam ausgeschieden (Halbwertszeit 40 Stunden). Sein Wirkungsbild gleicht dem nach Gabe von AT_1 -Rezeptor-Antagonisten.

A. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Hemmstoffe



Pharmaka zur Beeinflussung glattmuskulärer Organe

Wirkstoffe zur Bronchialerweiterung.

Eine Engstellung der Bronchien erhöht den Atemwegwiderstand, z. B. bei Asthma bronchiale oder bei „spastischer Bronchitis“. Als *Bronchodilatoren* dienen einige Substanzen, deren Eigenschaften an anderer Stelle näher beschrieben sind: die β_2 -*Sympathomimetika* (S. 94; Inhalation, oral oder parenteral), das Methylxanthin *Theophyllin* (S. 340, Gabe parenteral oder oral) sowie Parasympatholytika (*Ipratropium*, *Tiotropium*) (S. 108).

Wirkstoffe zur Spasmolyse. Bei schmerzhaften Krämpfen (Koliken) der Gallenwege oder der Harnleiter wird *N-Butylscopolamin* (S. 108) verwandt. Wegen der schlechten Resorbierbarkeit (quartäres N!, Resorptionsquote < 10%) ist es parenteral zuzuführen. Da der therapeutische Effekt meist schwach ist, wird häufig zusätzlich ein stark wirksames Analgetikum gegeben, z. B. das Opioid *Pethidin*. Angemerkt sei, dass bei manchen Spasmen intestinaler Muskulatur auch organische Nitrate (z. B. bei Gallenkolik) oder Nifedipin (z. B. bei Achalasie: Spasmen der Speiseröhre) wirksam sind.

Wirkstoffe zur Wehenhemmung (Toko-lyse). β_2 -*Sympathomimetika* wie z. B. *Fenoterol* eignen sich bei drohendem Abort oder bei gefährlichen Komplikationen während der Geburt, die einen Kaiserschnitt notwendig machen, zur Unterbrechung der Wehentätigkeit (Zufuhr parenteral, ggf. oral). Nebenwirkung ist eine Tachykardie (reflektorisch wegen β_2 -vermittelter Vasodilatation, außerdem gewisse Stimulation der kardialen β_1 -Rezeptoren). Mit *Atosiban* steht auch ein strukturverändertes *Oxytocin*-Derivat zur Verfügung, das am *Oxytocin*-Rezeptor antagonistisch wirkt. Es wird parenteral zugeführt, hat nicht die kardiovaskulären Nebenwirkungen der β_2 -*Sympathomimetika*, ruft aber häufig Übelkeit und Erbrechen hervor.

Wirkstoffe zur Wehenauslösung. Das Hypophysenhinterlappen-Hormon *Oxytocin*

(S. 220) wird zur Einleitung, während oder nach der Geburt parenteral (ggf. auch nasal oder buccal) angewandt, um Uteruskontraktionen auszulösen oder zu verstärken. Ein langwirksames Analogon ist *Carbetocin*, es dient zur Uterustonisierung nach einer Schnittentbindung. Mit bestimmten *Prostaglandinen* (S. 182, $F_{2\alpha}$: *Dinoprost*, E_2 : *Dinoproston*, *Sulproston*) ist jederzeit eine rhythmische Wehentätigkeit sowie eine „Muttermund-Erweichung“ induzierbar. Sie dienen meist zum Schwangerschafts-Abbruch (lokale oder parenterale Applikation).

Secale-Alkaloide sind Inhaltsstoffe von *Secale cornutum* (*Mutterkorn*), der Wuchsförm eines auf Getreideähren schmarotzenden Pilzes. Die Ernährung mit Mehl aus dem kontaminierten Getreide führte früher zu massenhaften Vergiftungen (*Ergotismus*) mit Durchblutungsstörungen und Absterben (Gangrän) von Füßen und Händen sowie *ZNS-Störungen* (z. B. Halluzinationen).

Die *Secale-Alkaloide* sind Derivate der *Lysergsäure* (s. Formel). Die therapeutische Bedeutung der nativen *Alkaloide* ist stark zurückgegangen. Das vorwiegend auf die Uterus-Muskulatur stimulierend wirkende **Ergometrin** wird nicht mehr zur Wehensteigerung verwandt, da es zu leicht einen Tetanus uteri auslöst: akute Gefährdung der Leibesfrucht. Die Methylierung dieses Alkaloids, also *Methylergometrin*, ergibt ein Uterus-stimulierendes Pharmakon, das benutzt werden kann, um **nach der Geburt** den Tonus einer ungenügend kontrahierten Gebärmutter zu erhöhen.

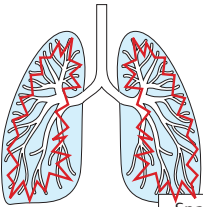
Neben *Ergometrin* enthält das *Mutterkorn* noch *Ergotamin* und verschiedene *Ergotoxin-Alkaloide*. Die einzige Anwendung eines nativen *Secale-Alkaloids* findet noch **Ergotamin** zur kurzfristigen Gabe bei Therapie-resistenten Migräne-Anfällen (S. 326).

Einige halbsynthetische *Lysergsäure-Derivate* besitzen spezifische Rezeptor-Affinitäten und können therapeutisch verwendet werden, so der Dopamin-Agonist **Bromocriptin** (S. 112).

Eine besondere Bedeutung hat das einfache Diethylamid der *Lysergsäure* (*LSD*), das in Dosen von nur 0,02–0,4 mg per os eine „Modellpsychose“ auszulösen vermag (S. 298).

A. Pharmaka zur Beeinflussung glattmuskulärer Organe

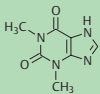
Asthma bronchiale



Spasmus
glatter Muskulatur

Bronchialerweiterung

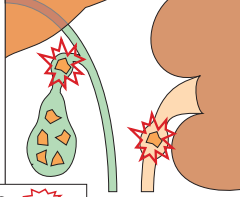
β_2 -Sympathomimetika
z. B. Salbutamol



Theophyllin

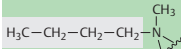
Tiotropium

Gallenstein/Ureterstein-
Kolik



Spasmolyse

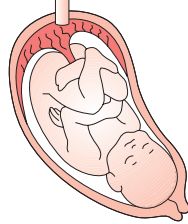
N-Butylscopolamin



Scopolamin

Nitrate
z. B. Nitroglycerin

O₂



Wehenhemmung

β_2 -Sympathomimetika
z. B. Fenoterol

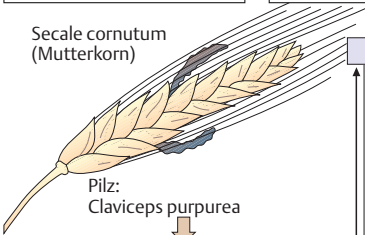
Oxytocin-Antagonist
Atosiban

Wehenauslösung

Oxytocin

Prostaglandine
F_{2α}, E₂

Secale cornutum
(Mutterkorn)

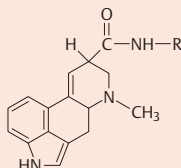
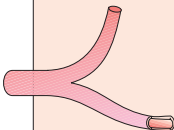


Pilz:
Claviceps purpurea

Secale Alkaloide

Beeinflussung der
Gefäßmuskulatur

z. B. Ergotamin



Dauerkontraktion des Uterus

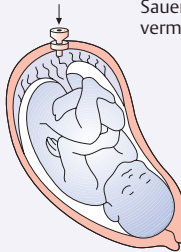
z. B. Ergometrin

Sauerstoff-Versorgung
vermindert

Kontraindikation:
vor der Geburt

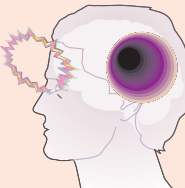
Indikation:

nach der Geburt
bei Uterusatonie



Indikation:

Therapie-
resistente
Migräneanfälle



Herzwirksame Pharmaka

Möglichkeiten zur Beeinflussung der Herzfunktion (A). Die Pumpleistung des Herzmuskels ist von verschiedenen Faktoren abhängig: mit steigender Schlagfrequenz nimmt die Kontraktionskraft zu („positive Treppe“), das Ausmaß der diastolischen Füllung reguliert die Kontraktionsamplitude (Starling-Prinzip). Der Sympathikus mit dem Überträgerstoff Noradrenalin und dem Hormon Adrenalin fördert die Kontraktionsleistung (aber auch den O_2 -Verbrauch) und steigert die Schlagfrequenz und die Erregbarkeit (S. 90). Der Parasympathikus senkt die Frequenz, da Acetylcholin hemmend auf die Schrittmacherzellen wirkt (S. 104).

Aus dem Einfluss des vegetativen Nervensystems ergibt sich, dass alle sympatho- bzw. parasympatholytischen und -mimetischen Pharmaka die Herzmuskelfunktion entsprechend beeinflussen können. Von diesen Möglichkeiten wird therapeutisch Gebrauch gemacht: β -Blocker zur Unterdrückung eines zu starken Antriebs durch den Sympathikus (S. 100), Ipratropium bei einer Sinusbradykardie (S. 108) etc. Eine unerwünschte Aktivierung des sympathischen Systems kann zentral durch Angst, Schmerzen und andere psychische Erlebnisse ausgelöst werden. In diesen Fällen kann das Herz durch Psychopharmaka wie Benzodiazepine (Diazepam und andere) vor dem schädlichen Antrieb geschützt werden (wichtig bei einem Herzinfarkt).

Die Herzarbeit ist weiterhin sehr stark abhängig von der Kreislauf-Situation: Körperliche Ruhe oder körperliche Arbeit erfordern angepasste kardiale Leistung; die Höhe des mittleren Blutdrucks ist eine weitere entscheidende Größe. Ein ständig erhöhter Auswurfwiderstand führt in die Herzmuskelsuffizienz. Daher sind alle blutdrucksenkenden Medikamente wichtig für die therapeutische Beeinflussung des Herzmuskels. Gefäßerweiternde Substanzen (z. B. Nitratre) senken das venöse Blutangebot und/oder den peripheren Widerstand und beeinflussen damit eine Angina pectoris oder eine Herzinsuffizienz im günstigen Sinne.

Die Herzmuskelzellen können auch direkt erreicht werden. So binden sich die Herzglykoside an die Na-K-ATPase (S. 132), die Ca-

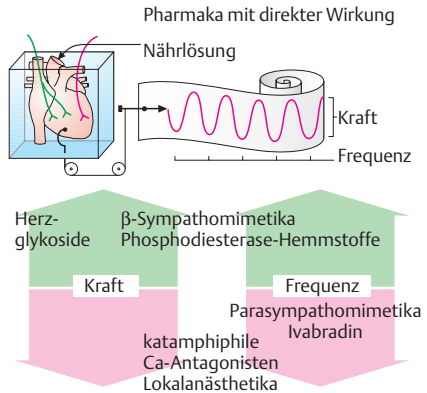
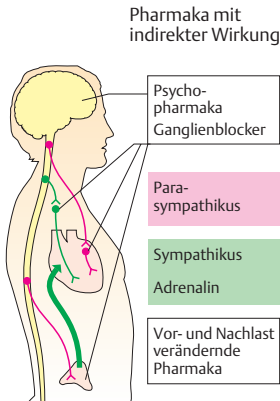
Antagonisten an die Ca-Kanäle (S. 124) und die Antiarrhythmika vom lokalanästhetischen Typ an die Na-Kanäle des Plasmalemm (S. 136).

Hemmend auf den Sinusknoten wirkt Ivabradin. Die Geschwindigkeit der diastolischen Depolarisation – und damit die Herzfrequenz – wird durch einen speziellen Schrittmacherstrom (I_f) gesteuert. Der zuständige unspezifische Kationenkanal lässt Na-Ionen eintreten. Er wird bei negativem Membranpotential aktiv, seine Öffnungsbereitschaft wird durch cAMP gesteigert (HCN-Kanal: hyperpolarisation activated, cyclic nucleotide gated).

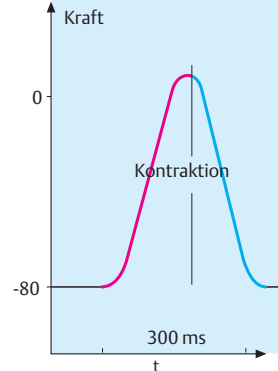
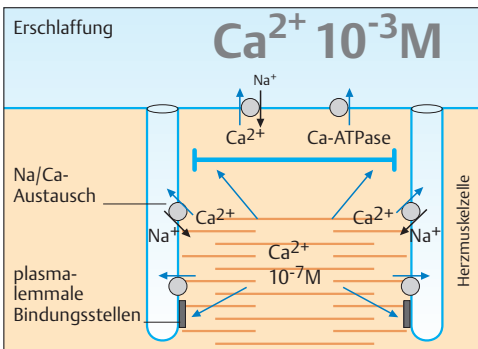
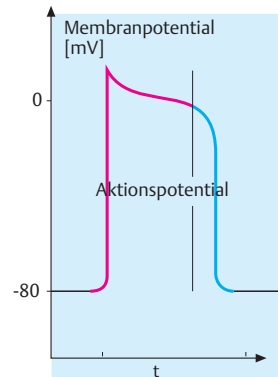
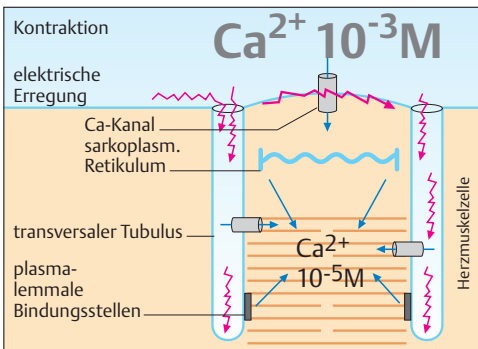
Vorgänge bei Kontraktion und Erschlaffung (B). Signal zur Kontraktion ist ein vom Sinusknoten ausgesandtes, fortgeleitetes Aktionspotential (AP). Die Depolarisation des Plasmalemm löst einen raschen Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol aus, was die Kontraktion veranlasst (**elektromechanische Kopplung**). Die Höhe der erreichten Ca^{2+} -Konzentration bestimmt das Ausmaß der Verkürzung bzw. die Kraft der Kontraktion. Quellen von Ca sind: a) extrazelluläres Ca, welches durch geöffnete Ca-Kanalproteine in die Zelle eindringt; b) im sarkoplasmatischen Retikulum (SR) gespeichertes Ca; c) an plasmalemmlen Bindungsstellen auf der Innenseite der Membran gebundenes Ca. Das Plasmalemm der Herzmuskelzellen reicht in Form vieler schlauchartiger Einstülpungen (transversale Tubuli) in die Tiefe der Zellen.

Signal zur Erschlaffung ist die Rückkehr des Membranpotentials zum Ruhewert. Während der Repolarisation fällt die Ca^{2+} -Konzentration unter den Schwellenwert für die Aktivierung der Myofilamente (3×10^{-7} M): Die plasmalemmlen Bindungsstellen erlangen ihr Ca-Bindungsvermögen zurück; Ca^{2+} werden in das Lumen des SR zurückgepumpt und die im Plasmalemm vorhandenen Ca-ATPasen befördern unter Energieaufwand die in der Systole eingeströmten Ca^{2+} wieder aus der Zelle heraus. Daneben wird Ca im Austausch gegen Na aus der Zelle hinaus transportiert (Na^+/Ca^{2+} -Austausch).

A. Möglichkeiten zur Beeinflussung der Herzfunktion



B. Vorgänge bei Kontraktion und Erschlaffung



Herzglykoside

Aus verschiedenen Pflanzen lassen sich zuckerhaltige Verbindungen (Glykoside) mit einem Steroidgerüst gewinnen (Strukturformeln A), die die Kontraktionskraft von Herzmuskulatur steigern: *herzwirksame Glykoside* (kurz Herzglykoside), *Cardiosteroide* oder „*Digitalis*“.

Wird die kraftsteigernde, „therapeutische“ Dosis nur wenig überschritten, kommt es zu Vergiftungserscheinungen: Arrhythmie und Kontraktur (**B**). Die *geringe therapeutische Breite* erklärt sich aus der Wirkungsweise.

Herzglykoside (HG) binden sich von außen an die *Na/K-ATPasen* der Herzmuskelzellen und hemmen deren Enzymaktivität. Die ATPasen bewahren die transmembranalen Konzentrationsgradienten für K^+ und Na^+ , das negative Ruhemembranpotential und die normale elektrische Erregbarkeit der Zellmembran. Wird ein Teil der *Na/K-ATPasen* von HG besetzt und gehemmt, können die unbesetzten Enzyme durch Steigerung ihrer Aktivität den Na^+ - und K^+ -Transport aufrechterhalten. Mit der teilweisen Inaktivierung der *Na/K-ATPasen* steigt gleichzeitig die systolisch freigesetzte Ca^{2+} -Menge („*Kopplungs- Ca^{2+}* “) und damit die Kontraktionskraft.

Der positiv-inotrope Effekt von Herzglykosiden wird häufig durch folgendes Modell erklärt: Die Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase führt zunächst zu einem geringen Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration in der Nähe der Zellmembran. Hierdurch wird der Na^+ -Gradient über der Zellmembran kleiner, der als treibende Kraft für den Na^+/Ca^{2+} -Austausch-Transporter dient, und weniger Ca^{2+} -Ionen werden aus der Herzmuskelzelle heraus befördert. Als unmittelbare Folge steigt die Kontraktionskraft.

Die hohe Affinität der Herzglykoside zur *Na/K-ATPase* ist übrigens nur in dem Augenblick vorhanden, in dem dieses Enzym einen Transport-Zyklus durchläuft. Ruhende ATPasen sind keine Bindungspartner.

Die Ödemausschwemmung (Gewichtsverlust) und die Senkung der Herzfrequenz sind einfache, aber entscheidende Kriterien zur Beurteilung der optimalen Dosierung. Sind zu viele *Na/K-ATPasen* blockiert, ent-

gleist die K^+ - und Na^+ -Homöostase, das Membranpotential sinkt, *Arrhythmien* treten auf. Die intrazelluläre Überflutung mit Ca^{2+} verhindert die Erschlaffung während der Diastole: *Kontraktur*.

Ebenfalls auf der Bindung an *Na/K-ATPasen* beruhen die Wirkungen der HG im ZNS (**C**). Durch Erregung des N. vagus nehmen Herzfrequenz und Geschwindigkeit der atrioventrikulären (AV) Überleitung ab. Bei einem herzinsuffizienten Patienten trägt auch die Verbesserung der Kreislauf-Situation zur Herzfrequenz-Reduktion bei. Eine Erregung der Area postrema führt zu Übelkeit und Erbrechen. Farbsehstörungen lassen sich nachweisen.

Als **Indikationen** für HG ergeben sich:

1. chronische Herzmuskelsuffizienz
2. *Vorhof-Flimmern, -Flattern*;
auf Grund der Hemmwirkung auf die AV-Überleitung sinkt die Folgefrequenz der Herzkammern, so verbessert sich die Pumpfunktion (**D**).

Vergiftungssymptome sind:

1. *Herzarrhythmien*, u. U. lebensbedrohlich, z. B. Sinusbradykardie, AV-Block, ventrikuläre Extrasystolie, Kammerflimmern.
2. *ZNS-Störungen*. Charakteristisch: „Gelbsehen“; daneben z. B. Müdigkeit, Verwirrtheit, Halluzinationen.
3. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe.
4. Niere: Salz- und Wasser-Verlust; hiervon zu trennen ist die bei therapeutischer Dosis auftretende Ausschwemmung von Ödemflüssigkeit, die sich beim Herzinsuffizienten wegen der Stauung vor dem Herzen eingelagert hatte.

Medikamentöse Therapie der Vergiftung: Zufuhr von K^+ , das u. a. die HG-Bindung vermindert. Gabe eines Antiarrhythmikum wie *Phenytoin* oder *Lidocain* (S. 134).

Die entscheidende Maßnahme ist die Injektion von *Antikörper(Fab-)*Fragmenten, die Digitoxin und Digoxin binden und somit inaktivieren. Vorteile der Fragmente gegenüber kompletten Antikörpern sind raschere Penetration ins Gewebe, renale Eliminierbarkeit, geringere Antigenität.

Wirkstoffe zur Behandlung von Herzarrhythmien

Der elektrische Impuls für die Kontraktion, das fortgeleitete Aktionspotential (S. 136), wird von den Schrittmacherzellen des Sinusknotens ausgesandt und breitet sich im Herzgewebe über Vorhöfe, Atrioventrikular(AV)-Knoten und die sich anschließenden Teile des Erregungsleitungssystems auf die Herzkammern aus (A). Unregelmäßigkeiten des Herzschlags können die Pumpfunktion des Herzens gefährlich beeinträchtigen.

I. Wirkstoffe zur gezielten Beeinflussung von Sinus- bzw. -AV-Knoten. Bei einigen Arrhythmieformen können Pharmaka verwandt werden, welche die Funktion von Sinus- und AV-Knoten recht gezielt zu fördern (grüner Pfeil) bzw. zu hemmen (roter Pfeil) vermögen.

Sinusbradykardie. Die zu geringe Impulsfrequenz des Sinusknotens (< 60 Schläge/min) ist durch *Parasympatholytika* steigerbar. Das quartäre *Ipratropium* besitzt gegenüber Atropin den Vorzug der fehlenden ZNS-Gängigkeit (S. 108). Sympathomimetika wirken ebenfalls positiv chronotrop; ihr Nachteil ist, allgemein die Erregbarkeit des Myokard zu erhöhen, sodass andere Myokardzellen in Vorhof oder Ventrikel zusätzlich Impulse aussenden können (Neigung zur Extrasystolie). Bei **Herzstillstand** kann durch i.v. Gabe von *Adrenalin* kombiniert mit Herzmassage, versucht werden, erneut Herzaktionen auszulösen.

Sinustachykardie (Frequenz in Ruhe > 100 Schläge/min). β -Blocker verhindern den Sympathikus-Einfluss und senken die Herzfrequenz. Die Schrittmacher-Zellen besitzen einen individuellen K^+-Na^+ -Kanal (HCN-Kanal, S. 130) der durch *Ivabradin* spezifisch gehemmt werden kann. Es ist bei Angina pectoris mit zu hoher Herzfrequenz indiziert, wenn β -Blocker kontraindiziert sind.

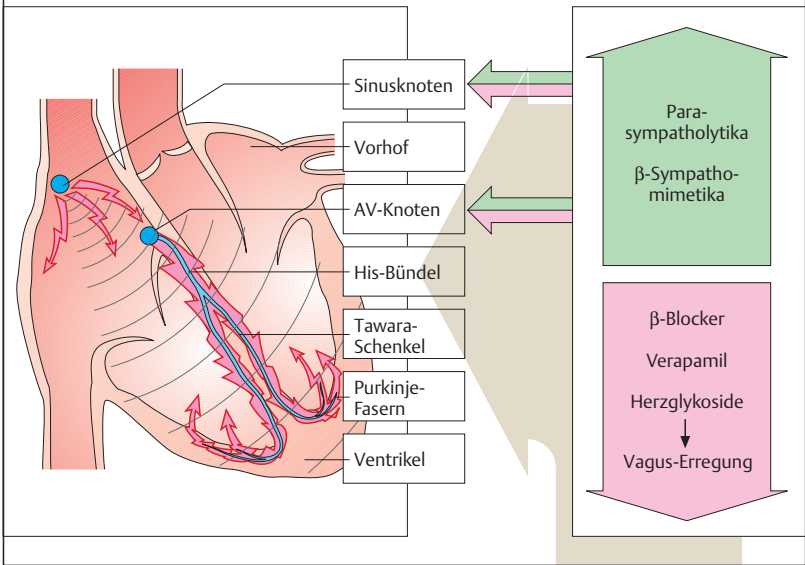
Vorhofflattern oder -flimmern. Eine zu hohe Folgefrequenz der Herzkammern kann durch *Verapamil* (Vorsicht negativ inotrop-Effekt) oder *Herzglykoside* herabgesetzt werden. Sie hemmen die Fähigkeit des AV-Kno-

tens zur Impuls-Überleitung, sodass weniger Impulse die Ventrikel erreichen. Unabhängig davon, welche Ursache einem Vorhofflattern zu Grunde liegt, kann sich im Vorhof ein Thrombus bilden, denn das Blut stagniert in den Herzohren. Von diesem Thrombus kann sich ein Embolus ablösen und dieser wird dann bevorzugt in den Hirnkreislauf gelangen: Schlaganfall! Es ist daher unbedingt notwendig, bei *Vorhofflattern* eine *gerinnungshemmende Behandlung* durchzuführen. Sofort wirksam sind Heparin-Präparate, dann kann übergegangen werden auf die Vit.K-Antagonisten, z.B. Phenprocoumon. Diese Therapie muss beibehalten werden, so lange Episoden von Vorhofflattern auftreten.

II. Unspezifische Beeinflussung von Erregungsbildung und -fortleitung. Bei manchen Arrhythmieformen werden zur Therapie bzw. Prophylaxe Antiarrhythmika vom lokalnästhetischen **Na-Kanal blockierenden Typ** verwandt. Diese Substanzen blockieren den Na-Kanal, der für die schnelle Depolarisation von Nerven- und Muskelgewebe verantwortlich ist: Die Auslösung eines Aktionspotentials wird erschwert und die Erregungsleitung verlangsamt. Dieser Effekt wird sich bei manchen Arrhythmieformen günstig auswirken, kann jedoch auch selbst arrhythmogen wirken. Die Antiarrhythmika vom Na-Kanal-blockierenden Typ sind leider in zweifacher Hinsicht nicht spezifisch genug: 1) Auch andere Ionenkanäle wie die K - und die Ca -Kanäle des Herzmuskels werden beeinträchtigt (abnorme QT-Zeit-Verlängerung) und 2) die Wirkung ist nicht auf Herzmuskelgewebe beschränkt, sondern betrifft auch Nervengewebe und Hirnzellen. Nebenwirkungen am Herzen sind arrhythmogene Effekte sowie Senkung von Frequenz, AV-Überleitung, Kraft. Die zentralnervösen Nebenwirkungen machen sich durch Schwindel, Benommenheit, Verwirrtheit, motorische Störungen usw. bemerkbar.

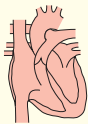
Ein Teil der Antiarrhythmika wird im Organismus schnell durch Spaltung abgebaut (s. Pfeile in B); diese Substanzen sind für eine orale Therapie nicht brauchbar, sondern müssen intravenös zugeführt werden (z.B. Lidocain).

A. Erregungsbildung und -fortleitung im Herzen



B. Antiarrhythmika vom Na-Kanal-blockierenden Typ

Hauptwirkung
antiarrhythmischer
Effekt



Nebenwirkungen

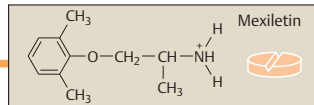
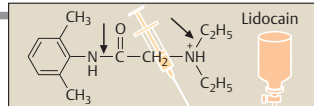
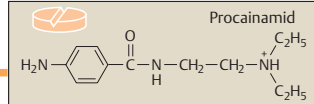
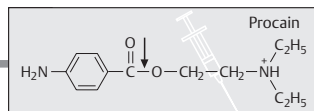
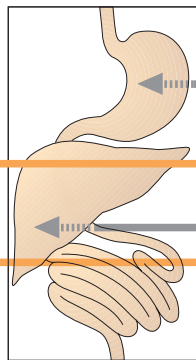


ZNS-Störungen



Arrhythmie
Kardiodepression

Antiarrhythmika vom lokalnästhetischen
(Na-Kanal-blockierenden) Typ:
Hemmung von Erregungsbildung und -fortleitung



Elektrophysiologische Wirkungen der Antiarrhythmika vom Na-Kanal-blockierenden Typ

Aktionspotential und Ionenströme. Mittels einer intrazellulären Mikroelektrode ist die elektrische Spannung (das Potential) über der Zellmembran einer Herzmuskelzelle messbar. Bei einer elektrischen Erregung verändert sich das Membranpotential charakteristisch: Aktionspotential (AP). Ursache sind phasenhaft ablaufende Ionenströme. Während der *raschen Depolarisation* (Phase 0) herrscht kurzfristig ein Na^+ -Einstrom durch die Membran. Anschließend wird die Depolarisation durch einen zeitweiligen Einstrom von Ca^{2+} - (sowie auch Na^+ -) Ionen aufrechterhalten (Phase 2, *Plateau* des AP). Ein K^+ -Ausstrom sorgt für die Rückkehr des Membranpotentials (Phase 3, *Repolarisation*) auf den Ruhewert (Phase 4). Die Geschwindigkeit, mit der die Depolarisation vonstatten geht, bestimmt, mit welcher Geschwindigkeit das Aktionspotential über die miteinander verbundenen Herzmuskelzellen entlangläuft.

Die transmembranalen Ionenströme erfolgen durch *Ionenkanäle*: Na -, Ca -, K -Kanäle. In (A) ist symbolisiert, wie sich der Funktionszustand der Na-Kanäle im Verlauf eines Aktionspotentials phasenhaft verändert.

Na-Kanal-blockierende Antiarrhythmika vermindern die Neigung der Na-Kanalproteine, sich auf eine elektrische Erregung hin zu öffnen („Membranstabilisierung“). Dies kann zur **Folge** haben (A, unten): a) Die *Depolarisationsgeschwindigkeit sinkt* und damit auch die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Erregung im Myokard. Eine „falsche“ Erregungsausbreitung wird erschwert. b) Eine *Depolarisation bleibt gänzlich aus*. Eine pathologische Erregungsbildung, z. B. in der Randzone eines Infarktes, wird unterdrückt. c) Die Zeitdauer bis zur Auslösbarkeit einer erneuten Depolarisation, die *Refraktärperiode*, nimmt zu. Eine Verlängerung des Aktionspotentials (s. u.) trägt zur Zunahme der Refraktärperiode bei. Als Folge wird eine vorzeitige Erregung mit der Gefahr eines Flimmerns verhindert.

Wirkungsmechanismus. Die Na-Kanal-blockierenden Antiarrhythmika sind wie die meisten Lokalanästhetika kationische amphiphile Moleküle (S. 188; außer Phenytoin, S. 322). Die möglichen molekularen Mechanismen ihrer Hemmwirkung auf die Na-Kanal-Funktion sind auf S. 188 ausführlicher erläutert. Die geringe strukturelle Spezifität spiegelt sich in einer geringen Spezifität der Wirkungen wider: Nicht nur das Na-Kanal-Protein, sondern auch *Ca-Kanal-Proteine* und *K-Kanal-Proteine* können in ihrer Funktion beeinträchtigt werden. Dementsprechend beeinflussen die kationisch amphiphilen Antiarrhythmika nicht nur die Depolarisations-, sondern auch die Repolarisationsphase. Je nach Substanz kann die Aktionspotentialdauer zunehmen (Klasse IA), abnehmen (Klasse IB) oder gleich bleiben (Klasse IC). Antiarrhythmika dieser Art sind:

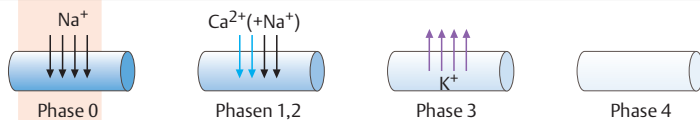
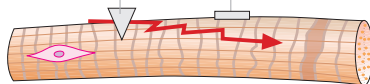
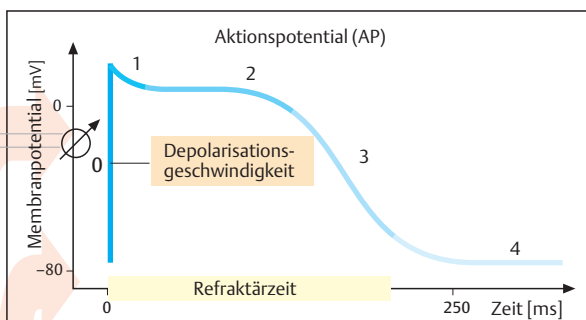
IA: Chinidin, Ajmalin, Disopyramid; IB: Lidocain, Mexiletin, Tocainid; IC: Flecainid, Propafenon.

K-Kanal-blockierende Antiarrhythmika. Einer Klasse III zugeordnet werden die Wirkstoffe Amiodaron sowie der β -Blocker Sotalol, die bei geringerem Effekt auf die Depolarisationsgeschwindigkeit eine auffällige Verlängerung des AP hervorrufen.

Angemerkt sei, dass man unter Klasse II-Antiarrhythmika die β -Blocker versteht und unter Klasse IV die Ca-Antagonisten Verapamil und Diltiazem.

Therapeutische Anwendung. Wegen der *geringen therapeutischen Breite* werden Antiarrhythmika nur angewandt, wenn Rhythmusstörungen so ausgeprägt sind, dass die Pumpfunktion des Herzens leidet, oder wenn andere Komplikationen drohen. Alle Antiarrhythmika haben die Potenz, **arrhythmogen** zu wirken. Einige Substanzen, z. B. Amiodaron, sind Spezialfällen vorbehalten. Diese Jod-haltige Substanz hat ungewöhnliche Eigenschaften: die Eliminationshalbwertszeit beträgt 50–70 Tage, Amiodaron wird je nach Ladungszustand an apolare und polare Lipide gebunden, im Gewebe gespeichert (Cornea-Trübung, Lungen-Fibrose) und interferiert mit der Schilddrüsen-Funktion.

A. Wirkungen der Antiarrhythmika vom Na-Kanal-blockierenden Typ



„schneller Na⁺-Einstrom“

langsamer Ca²⁺-Einstrom

Ionenströme während eines Aktionspotentials



offen („aktiviert“)

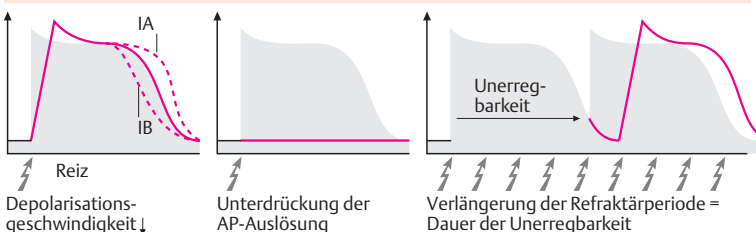
geschlossen, Öffnung nicht möglich („inaktiviert“)

geschlossen, Öffnung möglich („ruhend“, „aktivierbar“)

Zustände des Na-Kanals während eines Aktionspotentials

verzögerte Öffnung des Na-Kanals

Antiarrhythmika vom Na-Kanal-blockierenden Typ



Wirkstoffe zur Behandlung von Anämien

Anämie bedeutet einen verminderten Gehalt des Blutes an roten Blutkörperchen bzw. an dem in diesen enthaltenen Blutfarbstoff Hämoglobin.

Erythropoiese (A). Die Blutkörperchen entwickeln sich unter mehrfacher Zellteilung aus Stammzellen. Dann erfolgt die Synthese von Hämoglobin und zuletzt die Ausstoßung des Zellkerns.

Die Erythropoiese wird durch das Hormon *Erythropoietin* (ein Glykoprotein) stimuliert, welches die Nieren ausschütten, wenn der O_2 -Partialdruck im Gewebe abfällt. Eine nephrogene Anämie kann durch die parenterale Zufuhr von rekombinantem Erythropoietin (**Epoetin**) oder hyperglykolisiertem Erythropoietin (**Darbepoetin**, längere Halbwertszeit als Epoetin) gebessert werden.

Auch bei gesunden Menschen wird die Bildung von Erythrozyten durch Gabe von Erythropoietin gesteigert und damit die Sauerstoff-Transportkapazität des Blutes vermehrt. Dieser Effekt entspricht einem Höhenstraining von Leistungssportlern und wird als Doping-Methode angewandt.

Nach intravenöser Zufuhr wird Erythropoietin mit einer Halbwertszeit von ca. 5 Stunden, nach subcutaner Injektion mit einer $t_{1/2}$ von mehr als 20 Stunden durch Abspaltung der Zucker biologisch inaktiviert.

Bei ausreichender Erythropoietinbildung kann eine **Störung** der Erythropoiese im Prinzip zwei Ursachen haben.

1. Die **Zellvermehrung** ist **gehemmt**, weil die DNA-Synthese nicht ausreicht. Dies ist der Fall bei einem **Mangel an Vitamin B_{12} oder Folsäure** (makrozytäre hyperchrome Anämie). 2. Die **Hämoglobin-Synthese** ist **gestört**. Dies tritt bei einem **Eisen-Mangel** auf (mikrozytäre hypochrome Anämie).

Vitamin B_{12} (B)

Vit. B_{12} (**Cyanocobalamin**) wird von Bakterien gebildet. Das im Dickdarm entstehende Vit. B_{12} ist aber nicht resorbierbar. Reich an Vit. B_{12} sind Leber, Fleisch, Fisch, Milchprodukte, Eier. Der **Minimalbedarf** liegt bei $1 \mu\text{g}/\text{Tag}$. Vit. B_{12} benötigt für die Aufnahme aus dem Darm den sog. „**intrinsic factor**“

aus den Belegzellen des Magens. Als Komplex mit diesem Glykoprotein wird es im Ileum endozytotisch aufgenommen. Gebunden an das Transportprotein Transcobalamin gelangt Vit. B_{12} dann in das Speicherorgan Leber oder zu den Körperzellen.

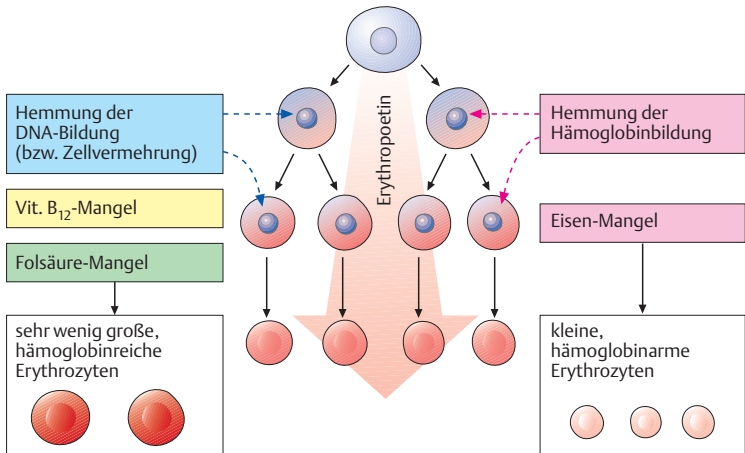
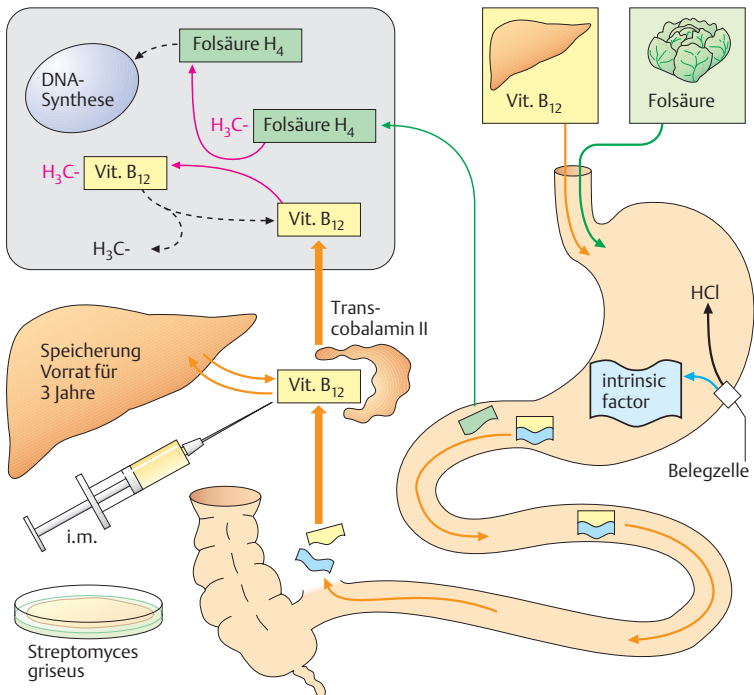
Ursache für einen Vit.- B_{12} -Mangel ist meist eine Resorptionsstörung bei atrophischer Gastritis mit einem **Mangel an „intrinsic factor“**. Neben einer megaloblastären Anämie treten Schleimhautschäden und Störungen der Nervenfunktionen wegen Degeneration der Myelinscheiden auf (**perniziöse Anämie**). Die **Therapie** besteht in der **parenteralen Zufuhr** von **Cyanocobalamin** oder **Hydroxocobalamin** (Vit. B_{12a} , Austausch der -CN gegen eine -OH-Gruppe).

Folsäure (B)

Reich an Folsäure (FS) sind Blattgemüse und Leber. Der **Minimalbedarf** beträgt ca. $50 \mu\text{g}/\text{Tag}$. Die mit der Nahrung zugeführte Polyglutamin-FS wird vor der Resorption in Monoglutamin-FS umgewandelt. **Ursache eines Mangels** sind: ungenügende Zufuhr, Resorptionsstörung (Nebenwirkung mancher Pharmaka), erhöhter Bedarf in der Schwangerschaft. Innerhalb der ersten Wochen einer Gravidität kann ein FS-Mangel eine schwere Störung beim Embryo auslösen: Fehlbildungen, die vom Neuralrohr ausgehen (bis hin zu unverschlossenem Wirbelkanal). Daher hat eine FS-Prophylaxe sofort nach der Konzeption zu beginnen. In späteren Stadien kann ein derartiger Defekt nicht mehr durch FS-Gabe günstig beeinflusst werden. **Symptome** des Mangels sind ansonsten megaloblastäre Anämie und Schleimhautschäden. Die **Therapie** besteht in oraler Zufuhr von **Folsäure**.

FS-Gabe kann einen Vit.- B_{12} -Mangel verschleiern. Vit. B_{12} führt Methyl-Tetrahydro-FS in die für die DNA-Synthese wichtige Tetrahydro-FS zurück (**B**). Eine Hemmung dieser Reaktion als Folge eines Vit.- B_{12} -Mangels ist durch vermehrte FS-Zufuhr kompensierbar. Die Vit.- B_{12} -Mangelanämie bleibt aus. Die Nervenschädigung schreitet dagegen ungehindert voran, ihre Ursache ist wegen des Fehlens der Blutbildveränderung nun aber schwer zu diagnostizieren. Die unkritische Anwendung von FS-haltigen Multivitamin-Präparaten kann also schädlich sein.

A. Erythropoese im Knochenmark

B. Vitamin B₁₂- und Folsäure

Eisenmangel-Anämie

Das mit der Nahrung aufgenommene Eisen liegt in verschiedenen Formen vor: als dreiwertiges Fe^{III} , das nicht von der Dünndarmschleimhaut resorbiert werden kann; als zweiwertiges Fe^{II} , das im Prinzip resorbierbar ist und schließlich als gebundenes Häm-Eisen. Dieser Eisenkomplex (Hämoglobin, Myoglobin) wird besonders effektiv enteral aufgenommen und stellt wohl die in der Menschheitsgeschichte physiologische Eisenversorgung dar, bevor in der „Eisenzeit“ anorganische Eisenverbindungen in die Küche vordrangen.

Für das Häm-Fe gibt es ein spezielles **Häm-Transporter-Protein** in der apikalen Enterozytenmembran. Nach der Endozytose dieses Komplexes wird durch eine **Häm-Oxygenase** Fe^{II} freigesetzt, das dann durch den Transporter **Ferroportin** basolateral die Zelle verlassen kann.

Für die Resorption von Fe^{II} -Ionen steht apikal ein **divalenter Metall-Transporter** zur Verfügung, mit dessen Hilfe Fe^{II} ins Zytosol geschafft wird und – wie das aus Häm stammende Fe^{II} – ebenfalls mittels Ferroportin den Enterozyten wieder verlässt. An der Membran-Oberfläche erfolgt eine Oxidation zu Fe^{III} durch **Hephaestin** mit anschließender Bindung an **Transferrin**, der Fe-Transport-Form im Körper.

Die enterale Resorption von Fe unterliegt einer negativen Rückkopplung: es wird jeweils nur soviel Fe resorbiert wie nötig ist. Der kontrollierende Schritt ist die Menge an Ferroportin, die für den Export aus dem Enterozyten zur Verfügung steht. Diese wird bestimmt durch **Hepcidin**, das die Anzahl verfügbarer Ferroportin-Einheiten erhöht oder vermindert: dadurch kommt es zum sogenannten **Mukosablock** (Schutz vor einer oralen Eisenvergiftung).

Ursache eines Eisenmangels ist häufig ein chronischer Blutverlust (z. B. bei Magen/Darm-Ulcera oder -Tumoren). 1 l Blut enthält 500 mg Eisen. Trotz einer erheblichen Steigerung der Resorptionsquote hält die Resorption mit dem Verlust dann nicht Schritt, und der Eisenbestand des Körpers sinkt. Der Eisenmangel führt zur Störung der Hämoglobin-Synthese: **Eisenmangel-Anämie**.

Therapie der Wahl (nach Aufspüren und Beseitigung einer Blutungsursache) ist die **orale** Gabe von **Fe^{2+} -Verbindungen**. Die Auffüllung des Eisen-Bestands kann Monate in Anspruch nehmen. Die orale Zufuhr hat aber den Vorteil, dass eine Überladung des Körpers mit Eisen bei intakter Schleimhaut wegen der bedarfsgesteuerten Resorption („Mukosablock“) nicht möglich ist.

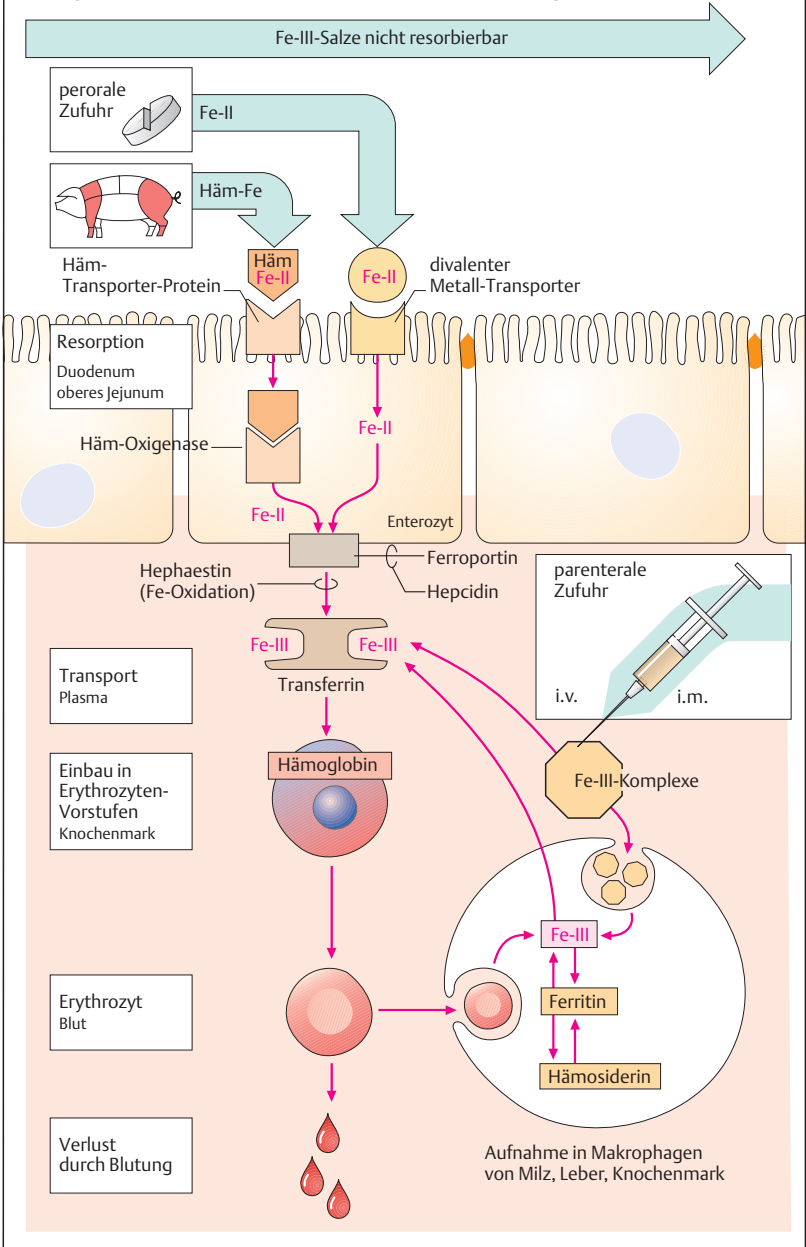
Nebenwirkungen. Die häufigen gastrointestinalen Beschwerden (Oberbauchschmerzen, Diarrhoe, Obstipation) erfordern meist die Gabe zu den Mahlzeiten, obwohl die Resorbierbarkeit auf „nüchternen Magen“ besser ist.

Wechselwirkungen. Antazida hemmen die Eisen-Resorption. Die Kombination mit Ascorbinsäure (Vit. C) zum Schutz des Fe^{2+} vor Oxidation zum Fe^{3+} erscheint theoretisch sinnvoll, ist aber praktisch nicht notwendig.

Die **parenterale Zufuhr** in Form von **Fe^{3+} -Verbindungen** kommt nur in Frage, wenn eine ausreichende orale Substitution nicht möglich ist. Es besteht die Gefahr der Überdosierung mit Eisenablagerung im Gewebe (**Häm siderose**). Die Eisen-Bindungskapazität des Transferrin ist begrenzt, und freies Fe^{3+} ist toxisch. Daher werden Fe^{3+} -Komplexe verwendet, die Fe^{3+} entweder direkt an Transferrin abgeben oder aber von Makrophagen phagozytiert werden, sodass das Eisen in den Ferritin-Vorrat gelangt. Mögliche **Nebenwirkungen** sind bei i. m. Injektion anhaltende Schmerzen am Injektionsort sowie Hautverfärbungen, bei i. v. Gabe Hitzegefühl, Blutdruckabfall, anaphylaktischer Schock.

Es sei hier ein praktischer Gesichtspunkt erwähnt, der bei der Behandlung einer Eisenmangel-Anämie mit oral verabreichten Fe-Präparaten beachtet werden muss. Die benötigte tägliche Dosierung beträgt **100–200 mg Fe^{2+}** . Das Eisen kann nicht als isoliertes Ion angeboten werden, sondern liegt immer in gebundener Form vor, z. B. Fe-sulfat, Fe-succinat, Fe-gluconat usw. An dem Gewicht solcher Eisenverbindungen ist Fe^{2+} nur als kleiner Partner beteiligt. Im Fe^{2+} -sulfat und Fe^{2+} -succinat trägt Fe^{2+} etwa ein Drittel, beim Fe^{2+} -gluconat nur etwa ein Achtel zum Gewicht des Wirkstoffes bei. Wenn also 100 mg Fe^{2+} benötigt werden, müssen 300 mg Eisensulfat oder 800 mg Eisengluconat verordnet werden.

A. Möglichkeiten der Zufuhr von Eisen und sein Schicksal im Organismus



Prophylaxe und Therapie von Thrombosen

Nach einer Gefäßverletzung wird das Gerinnsel aktiviert, um aus Thrombozyten und Fibrin-Molekülen einen „Pfropf“ entstehen zu lassen, der die Verletzung abdichtet und die Blutung zum Stehen bringt. Die unnötige Bildung eines Gerinnsels in einem Gefäß, eine **Thrombose**, kann lebensgefährlich sein: Entsteht das Gerinnsel auf einer arteriosklerotischen Veränderung einer Koronararterie, droht ein Herzinfarkt; ein Thrombus in einer tiefen Beinvene kann sich ablösen, in Lungenarterien geschwemmt werden und durch deren Verstopfung zu einer Lungenembolie führen; bei Vorhofflimmern können sich Thromben in den Herzhöhlen bilden, die in Gehirnarterien gespült werden und damit einen Schlaganfall auslösen.

Zur **Prophylaxe** von Thrombosen dienen Pharmaka, die die *Gerinnbarkeit des Blutes* herabsetzen sowie Hemmstoffe der *Aggregation von Thrombozyten*, welche besonders in Arterien an der Thrombus-Bildung beteiligt sind (S. 150). Zur **Therapie** von Thrombosen sind Pharmaka einzusetzen, die das Fibringerinnsel auflösen: *Fibrinolytika* (S. 148).

Die Gerinnungskaskade kann auf zwei Wegen in Gang kommen (**A**): 1. innerhalb des Gefäßes an Stellen, die nicht von Endothel bedeckt sind, durch Umwandlung des Faktors XII in den aktiven Faktor XIIa (intrinsisches System); 2. unter dem Einfluss eines aus dem Gewebe stammenden Lipoproteins (Gewebsthrombokinase) durch Umwandlung von VII in VIIa (extrinsisches System). Beide Wege münden beim Faktor X in eine gemeinsame Endstrecke.

Die **Gerinnungsfaktoren** sind Protein-Moleküle. „Aktivierung“ bedeutet für die meisten Faktoren Abspaltung von Protein-Bruchstücken und (außer bei Fibrin) Umwandlung in proteinspaltende Enzyme (*Proteasen*). Einige aktivierte Faktoren benötigen für ihre proteolytische Aktivität die Gegenwart von Phospholipiden (PI) und von Ca^{2+} -Ionen. Möglicherweise bewirken die Ca^{2+} -Ionen die Anheftung eines Faktors an eine Phospholipid-Oberfläche wie in (**B**) dargestellt. Phospholipide sind enthalten a) im Thrombozytenfaktor 3 (TF_3), der aus aggre-

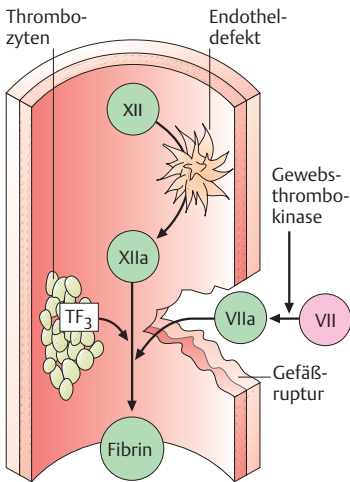
gierten Blutplättchen freigesetzt wird, und b) in der Gewebsthrombokinase (**A**). Die hintereinander geschaltete Aktivierung mehrerer Enzyme sorgt dafür, dass die oben genannten auslösenden Reaktionen lawinenartig verstärkt werden (in **C** symbolisiert durch die zunehmende Teilchen-Zahl) und schließlich zu einer massiven Bildung von Fibrin führen.

Ca-Komplexbildner (B) verhindern die enzymatische Aktivität Ca^{2+} -Ionen-abhängiger Faktoren; es sind $-\text{COO}^-$ -haltige Substanzen, die Ca^{2+} -Ionen binden. **Citrat** und **EDTA** (Ethylendiamintetraessigsäure) bilden mit Ca^{2+} lösliche Komplexe, **Oxalat** fällt mit Ca^{2+} als unlösliches Ca-Oxalat aus. Die Ca-Komplexierung ist in vivo nicht therapeutisch nutzbar, weil die Ca^{2+} -Konzentration so stark gesenkt werden müsste, dass es mit dem Leben nicht vereinbar ist (hypocalcämische Tetanie). Diese Verbindungen werden daher nur verwendet (z. B. als Na-Salze), um Blut außerhalb des Körpers (in vitro) ungerinnbar zu machen. Dieser Effekt kann jederzeit durch Zusatz von Ca^{2+} -Ionen rückgängig gemacht werden.

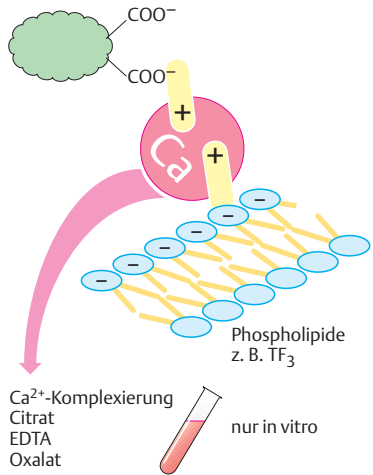
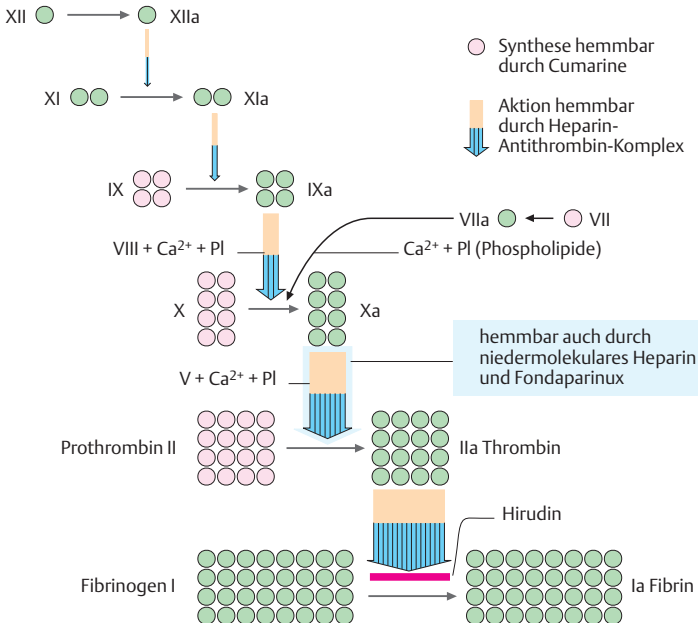
Der Ablauf der Gerinnungskaskade kann in vivo folgendermaßen gehemmt werden (**C**):

1. **Cumarin-Derivate** vermindern die Blutkonzentration γ -carboxylierter, aktivierbarer Faktoren II, VII, IX und X, indem sie deren Carboxylierung in der Leber hemmen (S. 144);
2. der Komplex aus **Heparin** und Antithrombin III hebt die Protease-Wirkung aktivierter Faktoren auf. Im Gegensatz zum *Standardheparin* hemmen *niedermolekulare Heparinfragmente* sowie die „minimale Heparin-Grundeinheit“ *Fondaparinux* im Komplex mit Antithrombin III nur den aktivierten Faktor Xa.
3. **Hirudin** und seine Derivate blockieren das aktive Zentrum von Thrombin.

Bei der Therapie von Thrombosen ist es notwendig, zwischen arteriellen und venösen Thromben zu unterscheiden. Arterielle Thromben sind Thrombozyten-Aggregationen auf Wanddefekten, venöse Thromben Fibrin-Netzwerke, die an Stellen entstehen, an denen das Blut zu langsam fließt oder stagniert.

A. Aktivierung der Gerinnung**B. Gerinnungshemmung durch Ca²⁺-Entzug**

Gerinnungsfaktor

**C. Hemmbarkeit der Gerinnungskaskade in vivo**

Vitamin-K-Antagonisten und Vitamin K (A)

Vitamin K fördert in der Leber die Anknüpfung von Carboxyl-Gruppen an Glutaminsäure-Reste in den Vorstufen der Faktoren II, VII, IX, X; die -COOH -Gruppen sind für die Ca^{2+} -vermittelte Bindung an Phospholipide nötig. Es gibt verschiedene Vit.-K-Derivate unterschiedlicher Herkunft: Vit. K_1 (Phytomenadion) in Grünpflanzen, Vit. K_2 von Darmbakterien, Vit. K_3 (Menadion) chemisch hergestellt. Alle sind hydrophob und benötigen Gallensäure zur Resorption.

Orale Antikoagulantien. Die mit Vit. K strukturell verwandten **4-Hydroxycumarine** greifen als „falsches Vit. K“ in dessen Reaktionsweg ein. Im Rahmen der Carboxylierungsreaktion wird Vit. K zum Vit.-K-Epoxyd umgewandelt. Hydroxycumarine interferieren mit dessen Regeneration zu Vit. K und erzeugen so einen Mangel an aktivem Vit. K.

Cumarine werden nach oraler Gabe gut resorbiert. Ihre Wirkungsdauer unterscheidet sich erheblich. Die Gerinnungsfaktorsynthese hängt von dem in den Leberzellen herrschenden Konzentrationsverhältnis zwischen Vit. K und den Cumarinen ab. Die für eine ausreichende Gerinnungshemmung notwendige Dosis muss für jeden Patienten individuell gefunden werden. Die Überwachung der Therapie erfolgt durch Kontrolle des INR-Wertes: International Normalized Ratio, hat den früher verwendeten Quickwert abgelöst.

Indikationen. Hydroxycumarine dienen zur Thromboembolie-Prophylaxe bei entsprechender Gefährdung, z. B. bei Vorhofflimmern oder nach Herzklappenersatz.

Die **wichtigste unerwünschte Wirkung** ist eine **Blutung**. Bei dieser kann den Cumarinen durch Vit.- K_1 -Gabe entgegengewirkt werden; die Gerinnbarkeit des Blutes normalisiert sich jedoch erst nach Stunden oder Tagen, wenn die von der Leber wieder aufgenommene Synthese carboxylierter Gerinnungsfaktoren einen ausreichenden Anstieg der Blut-Konzentration nach sich gezogen hat. In dringlichen Fällen müssen daher die fehlenden Gerinnungsfaktoren zugeführt

werden (z. B. als Frischblut oder Faktoren [Prothrombin]-Konzentrat).

Andere bemerkenswerte Nebenwirkungen sind: hämorrhagische Hautnekrosen am Beginn der Therapie sowie Haarausfall; während der Schwangerschaft gegeben, können sie beim Föten Knorpel- und Knochenbildung stören und ZNS-Schäden (infolge Blutungen) auslösen; ferner besteht die Gefahr von retroplazentaren Blutungen.

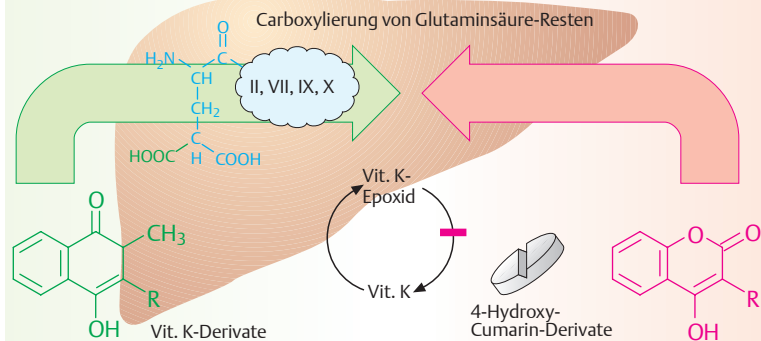
Interferenzmöglichkeiten (B)

Die Einstellung eines Patienten auf ein Hydroxycumarin ist eine Gratwanderung zwischen der Blutungsgefahr bei zu starker Wirkung und der Thrombose-Gefahr bei zu geringem Effekt. Nach erfolgreicher Einstellung auf eine bestimmte Dosierung kann ein „Absturz“ in die eine oder andere Richtung erfolgen, wenn Störfaktoren nicht berücksichtigt werden. Ändert der Patient seine Ernährungsgewohnheiten und verzehrt vermehrt Grüngemüse, so bekommt Vit. K ein Übergewicht gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten. Besonders reich an Vit.-K-Äquivalenten sind Kohlsorten, wie der „Grünkohl“ (*Brassica crissa*), der von Gerinnungsspezialisten ironisch als „Vit.-K-Bombe“ bezeichnet wird. Werden die Vit.-K-produzierenden Darmbakterien im Rahmen einer antibakteriellen Therapie geschädigt, kann der Vit.-K-Antagonist Überhand gewinnen. Arzneistoffe, die die hepatische Biotransformationskapazität im Sinne der Enzyminduktion (S. 38) erhöhen, können die Elimination eines Hydroxycumarin beschleunigen und so seinen Blutspiegel senken. Hemmstoffe der hepatischen Biotransformation (z. B. das H_2 -Antihistaminikum Cimetidin) steigern die Hydroxycumarin-Wirkung. Neben den pharmakokinetischen Interferenzen sind pharmakodynamische Wechselwirkungen zu beachten. So ist Acetylsalicylsäure für den Patienten kontraindiziert, denn erstens wirkt sie als Hemmstoff der Thrombozytenaggregation verzögernd auf die Blutstillung und zweitens kann sie zu einer Schädigung der Magenschleimhaut mit Gefäßarrosionen führen.

A. Vitamin-K-Antagonisten vom Cumarin-Typ und Vitamin K

	$R = \text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---CH}_3$ Phytomenadion
	$R = \text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---CH(CH}_3\text{)---CH}_2\text{---CH}_3$ 1-12
	$R = \text{H}$ Menadion

Wirkungsdauer (Tage)	
	Phenprocoumon
	Warfarin
	Acenocumarol



B. Interferenzmöglichkeiten

Thrombose-Gefahr	optimale Einstellung	Blutungs-Gefahr
Vermehrte Aufnahme Vit. K-reicher Nahrungsmittel Steigerung Vit. K-Wirkung Verminderung Hemmung der enteralen Cumarin-Resorption durch Adsorbentien, z.B. Antazida, Carbo medicinalis Förderung des hepatischen Cumarin-Metabolismus: Enzyminduktion, z. B. durch Carbamazepin, Rifampicin		Schädigung der Vit. K-produzierenden Darmbakterien durch Antibiotika Verminderung Hydroxycumarin-Wirkung Steigerung Hemmung des hepatischen Cumarin-Metabolismus, z. B. durch Cimetidin, Metronidazol

Heparin (A)

Herkunft und Struktur. Heparin kann aus der Darmmukosa von Schweinen gewonnen werden. Dort liegt es (zusammen mit Histamin) in den Vesikeln von Mastzellen gespeichert vor. Heparin-Moleküle sind Ketten aus Aminosackern, die -COO^- und -SO_3^- -Gruppen tragen. Die Kettenlänge ist nicht konstant, die gerinnungshemmende Wirksamkeit hängt jedoch von der Kettenlänge ab. Zur Standardisierung wird die Wirksamkeit unter Bezug auf ein Vergleichspräparat in internationalen Einheiten (I. E.) angegeben. Das Molekulargewicht liegt bei *unfraktioniertem Standardheparin* zwischen 4000 und 40 000 mit einem Häufigkeitsgipfel um 15 000. Das *niedermolekulare, fraktionierte Heparin* lässt sich durch Spaltung von nativem Heparin herstellen, die Molekülgröße ist weniger heterogen, das mittlere Molekulargewicht beträgt 5000 (z. B. Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin). Das synthetische *Fondaparinux* (Mol.-Gew. 1728) gleicht dem für die Wirkung essentiellen Pentasaccharid-Grundbaustein von Heparin. Die zahlreichen negativen Ladungen sind in mehrfacher Hinsicht wichtig: 1. Sie tragen zur Komplexbildung mit Antithrombin III bei, worauf die gerinnungshemmende Wirkung beruht; 2. Die negativen Ladungen sind an der Zusammenlagerung mit dem Inaktivator Protamin beteiligt (polykationisches Protein aus Lachs-Sperma); 3. Wegen seiner schlechten Membrangängigkeit muss Heparin injiziert werden.

Wirkungsmechanismus. *Antithrombin III* (AT III) ist ein im Blut kreisendes Glykoprotein, das aktivierte Gerinnungsfaktoren zu hemmen vermag. AT III besetzt und blockiert irreversibel dessen aktives Zentrum. Heparin wirkt gerinnungshemmend, weil es die Geschwindigkeit der Anlagerung von AT III an den aktiven Gerinnungsfaktor um mehr als das 1000fache steigert. Zur Inaktivierung von Thrombin muss das Heparin-Molekül gleichzeitig mit dem Faktor und AT III in Kontakt treten. Bei Faktor Xa hingegen reicht die Kontaktaufnahme zwischen Heparin und AT III aus, um die Beschleunigung der Inaktivierung zu erzielen. Oral wirksame, direkte Xa-Inhibitoren werden entwickelt, z. B. Rivaroxaban.

Indikationen. Heparin dient zur Prophylaxe und Therapie von Thrombosen. Zur Prophylaxe genügen niedrige Dosierungen, die subcutan injiziert werden. Standardheparin muss etwa 3 × tgl. gespritzt werden, bei fraktioniertem Heparin und Fondaparinux kann 1 × tgl. ausreichen. Bei vorhandener Thrombose muss Heparin in einer höheren Tagesdosis intravenös infundiert werden.

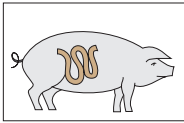
Nebenwirkungen. Bei einer Heparin-bedingten Blutung kann die Heparin-Wirkung durch die Injektion von Protamin sofort aufgehoben werden. Gegenüber fraktioniertem Heparin und Fondaparinux wirkt Protamin schwächer oder nicht. Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II („HIT II“) ist eine gefährliche Nebenwirkung. Sie beruht auf der Bildung von Antikörpern, die sich mit dem gebundenen Heparin auf Blutplättchen niederschlagen. Die Thrombozyten aggregieren und führen zu Gefäßverschlüssen. Wegen der Thrombozytopenie können Blutungen hinzukommen. Das Risiko für eine HIT II ist nach Anwendung unfractionierter Heparine etwa 10-fach größer als nach niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux.

Das **Heparinoid** Heparansulfat liegt im Arzneistoff Danaparoid vor. Es handelt sich um Ketten, die aus dem farbig unterlegten Teil des Heparin-Moleküls aufgebaut sind. Die Wirkung ist AT-III-vermittelt.

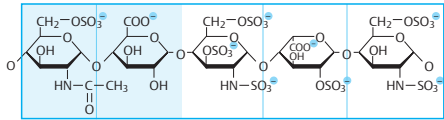
Hirudin und Derivate (B)

Das Polypeptid Hirudin im Speichel des Blutegels (*Hirudo medicinalis*) hemmt die Gerinnung seines „Nahrungsmittels“ durch Blockade des aktiven Zentrums von Thrombin. Die Wirkung ist unabhängig von AT III und somit auch bei Patienten mit AT III-Mangel vorhanden. *Lepirudin* und *Bivalirudin* sind gentechnisch hergestellte Analoga. Sie können bei Patienten mit HIT II bzw. bei akutem Koronarsyndrom gegeben werden. Zur direkten Hemmung des aktivierten Thrombins können *Argatroban* intravenös oder *Dabigatran* peroral angewendet werden.

A. Heparine. Herkunft, Struktur, Wirkungsmechanismus



Mastzelle

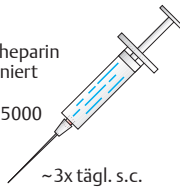


Pentasaccharid-Grundbaustein (Fondaparinux)



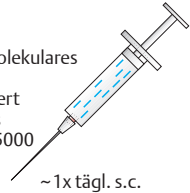
Antidot Protamin

Standardheparin
unfraktioniert
mittleres
MW ca. 15000

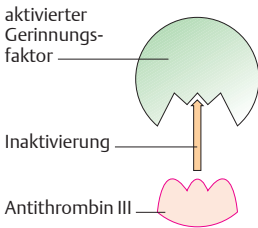


~3x tägl. s.c.

niedermolekulares
Heparin
fraktioniert
mittleres
MW ca. 5000



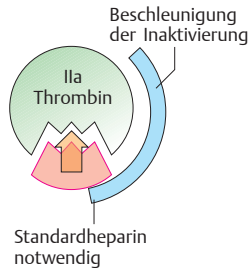
~1x tägl. s.c.



aktivierter
Gerinnungs-
faktor

Inaktivierung

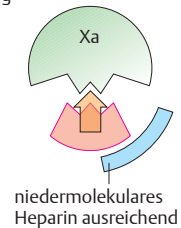
Antithrombin III



Beschleunigung
der Inaktivierung

IIa
Thrombin

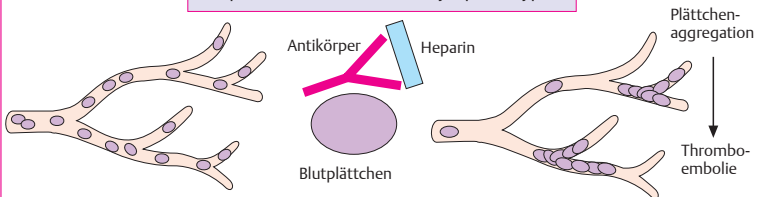
Standardheparin
notwendig



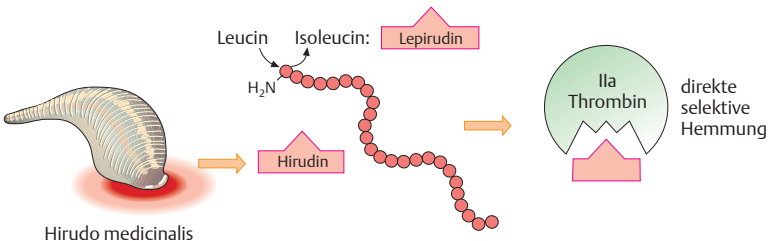
Xa

niedermolekulares
Heparin ausreichend

heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II



B. Hirudin und Derivate



Hirudo medicinalis

Leucin

Isoleucin:

Lepirudin

H₂N

Hirudin

IIa
Thrombin

direkte
selektive
Hemmung

Fibrinolytika

Das Fibrinnetzwerk eines Blutgerinnsels kann durch Plasmin gespalten werden. Plasmin ist eine Protease, die nicht nur Fibrin, sondern auch Fibrinogen und andere Proteine spalten kann. Plasmin entsteht aus der im Blut vorhandenen Vorstufe Plasminogen. Unter physiologischen Bedingungen wird eine Spezifität der Plasmin-Wirkung für Fibrin unter anderem dadurch erreicht, dass die Aktivierung bevorzugt am Fibringerinnsel stattfindet.

Der **Gewebs-Plasminogen-Aktivator** („tissue plasminogen activator“ = t-PA) wird von Endothelzellen bei einem Stocken des Blutflusses in die Blutbahn abgegeben. Diese Protease besitzt neben dem katalytischen Zentrum weitere funktionelle Domänen, darunter solche für die Anbindung an Fibrin. Im Kontakt mit Fibrin ist die Aktivität zur Umwandlung von Plasminogen in Plasmin vielfach höher als im strömenden Blut. Auch Plasminogen enthält eine Domäne zur Bindung an Fibrin.

Als Fibrinolytika werden die therapeutisch verfügbaren **Plasminogen-Aktivatoren** bezeichnet. Sie werden intravenös angewandt bei Herzinfarkt, Schlaganfall, tiefen Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und anderen thrombotischen Gefäßverschlüssen. Eine Eröffnung des verschlossenen Gefäßes ist umso besser zu erreichen, je rascher nach eingetretener Thrombose mit der Behandlung begonnen wird.

Mit der erwünschten Wirkung ist als wichtigste **Nebenwirkung** die Blutungsgefahr verbunden, denn neben dem intravasalen Fibringerinnsel, das den Thrombus bildet, werden auch Fibringerinnsel, die dem Verschluss von Gefäßwanddefekten dienen, aufgelöst. Darüber hinaus besteht unter der Gabe von Fibrinolytika die Gefahr der Spaltung des im Blut kreisenden Fibrinogens und anderer Gerinnungsfaktoren („systemischer lytischer Zustand“).

Streptokinase ist das am längsten verfügbare Fibrinolytikum. Sie ist selbst nicht enzymatisch wirksam; erst nach Bindung eines Plasminogen-Moleküls entsteht ein Plasminogen-aktivierender Komplex. Streptokinase stammt aus Streptokokken. Streptokinase-Antikörper können als Folge von früher

durchgemachten Streptokokken-Infektionen vorhanden sein und zu Unverträglichkeitsreaktionen führen. Ein schon vorgefertigter Plasminogen-Streptokinase-Komplex steht als Medikament zur Verfügung: **Anisostreptase**, das durch eine längere Wirkungsdauer ausgezeichnet ist.

Urokinase ist ein körpereigener Plasminogen-Aktivator, der in verschiedenen Organen vorkommt. Die therapeutisch angewandte Urokinase wird aus menschlichen Nierenzellkulturen gewonnen. Zirkulierende Antikörper sind nicht zu erwarten. Die Substanz ist teurer als Streptokinase und ebenfalls in ihrer Wirkung nicht Fibrin-abhängig.

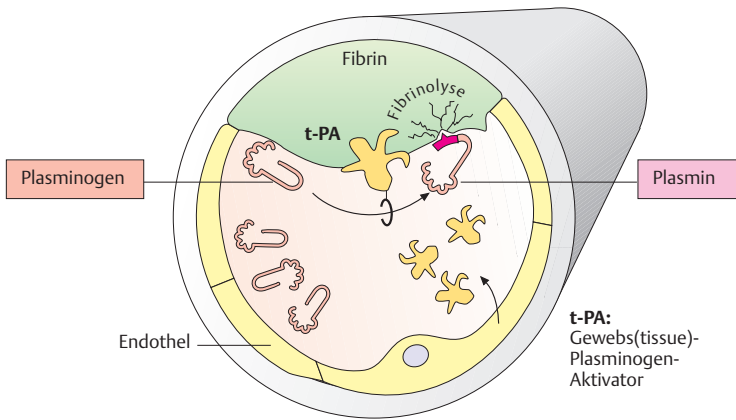
Alteplase ist ein gentechnisch hergestellter, rekombinanter Gewebs-Plasminogen-Aktivator (rt-PA). Wegen der Herstellung in (den eukaryonten) Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) sind wie bei der nativen Substanz Kohlenhydratreste vorhanden. Die therapeutisch angewandte Dosis ist so hoch, dass Alteplase seine „Fibrin-Abhängigkeit“ der Wirkung verliert und auch zirkulierendes Plasminogen aktiviert. Alteplase scheint bei frischem Herzinfarkt zu besseren Ergebnissen zu führen als Streptokinase.

Tenecteplase ist eine Variante der Alteplase, die durch 6 Punktmutationen so verändert wurde, dass die Plasma-Halbwertszeit erheblich verlängert ist (HWZ Tenecteplase 20 min, Alteplase 3–4 min). Tenecteplase wird nach dem Körpergewicht dosiert und in einer intravenösen Bolusinjektion appliziert.

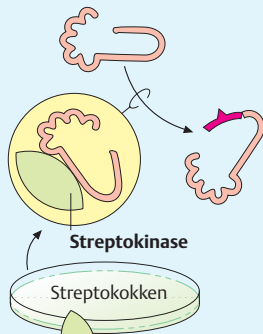
Retepase ist eine Deletionsvariante von t-PA, welcher Fibrinbindedomänen fehlen und die (wegen der Herstellung im prokaryonten *E. coli*) auch keine Oligosaccharid-Seitenketten besitzt. Sie wird langsamer eliminiert als Alteplase. Während Alteplase infundiert wird, kann Reteplase deshalb in Form von zwei Bolusinjektionen im Abstand von 30 min zugeführt werden.

Plasmin-Inhibitoren. ϵ -Aminocapronsäure sowie Tranexamsäure und p-Aminomethylbenzoesäure (PAMBA) sind Plasmin-Inhibitoren, die bei Blutungskomplikationen vorteilhaft sein können. Sie entfalten einen Hemmeffekt über die Besetzung der Fibrinbindestelle von Plasminogen bzw. Plasmin.

A. Fibrinolytika

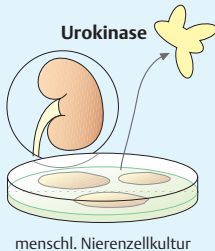


Plasminogen-Aktivatoren



Y Antikörper
von früheren
Infektionen

Fieber, Schüttelfrost,
Inaktivierung



Plasmin-Inhibitor



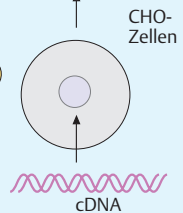
ϵ -Aminocapronsäure



Blockade der Fibrin-
bindestelle von
Plasminogen/Plasmin



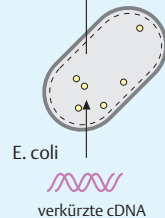
Alteplase =
rekombinanter t-PA



Tenecteplase =
t-PA mit
6 Aminosäure-
Mutationen



Reteplase =
nichtglykosylierte
Variante des t-PA



Hemmstoffe der Thrombozyten-aggregation (A)

Bei einer Verletzung der Gefäßwand oder bei einer Funktionsbeeinträchtigung des Endothels (z. B. durch Hypertonie, erhöhte LDL-Spiegel im Plasma, unbehandelter Diabetes mellitus, Rauchen) können Thrombozyten aggregieren. Durch die Interaktion mit von Willebrand-Faktor und Kollagen haften die Thrombozyten an der Gefäßwand (Adhäsion) und werden aktiviert. Diese Aktivierung löst eine Formveränderung der Thrombozyten aus und bewirkt die Sekretion der in den intrazellulären Granula gespeicherten Substanzen (z. B. ADP, Serotonin). Zusätzlich wird die Cyclooxygenase COX-1 stimuliert, sodass aus Arachidonsäure Thromboxan A_2 gebildet wird. Freigesetztes ADP und Thromboxan A_2 aktivieren G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (P2Y₁₂ bzw. TP-Rezeptoren), die schließlich eine Konformationsänderung des Glykoproteins GP IIb/IIIa in der Plättchenmembran auslösen. So gewinnt das Glykoprotein Affinität für Fibrinogen und kann Thrombozyten miteinander vernetzen. Es bildet sich über einem Endotheldefekt ein Thrombus, der den Blutfluss behindert oder sogar das Gefäß verschließt (z. B. beim Herzinfarkt oder Hirninfarkt).

Die Neigung der Plättchen zur Aggregation kann durch verschiedene pharmakologische Maßnahmen vermindert werden: **Acetylsalicylsäure** (ASS) schaltet die COX-1-vermittelte Thromboxan-Synthese aus. Niedrige Tagesdosierungen (75–100 mg) können ausreichen. Indikationen sind z. B. die Re-Infarkt-Prophylaxe nach einem Herzinfarkt und die Vorbeugung eines Hirninfarktes. Nebenwirkungen wie Magen-Schleimhaut-Schäden oder Provokation von Asthma-Anfällen sind trotz der niedrigen Dosierung nicht ausgeschlossen.

Als Alternative zu ASS stehen die **ADP-Rezeptor-Antagonisten** Ticlopidin und Clopidogrel zur Verfügung, die auch peroral anwendbar sind. Ähnlich wie ASS hemmen sie die Thrombozytenfunktion irreversibel. Beide Substanzen sind inaktive Vorstufen, die in der Leber durch Cytochrom P450 in einen aktiven Metaboliten umgewandelt werden, der sich kovalent an den P2Y₁₂-Rezeptor bindet. Dadurch wird die durch ADP aus-

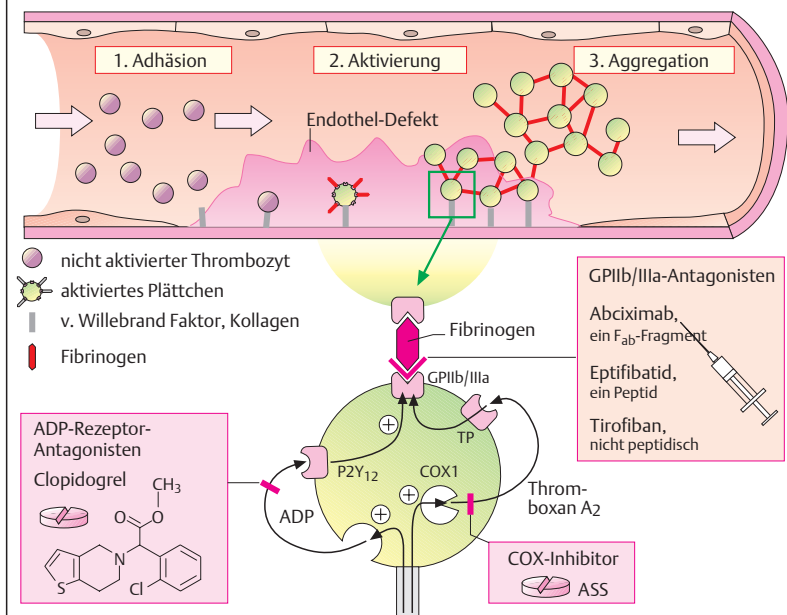
gelöste Thrombozytenaggregation für die Lebensdauer der Thrombozyten (ca. 7–10 Tage) verhindert. Ticlopidin kann schwere Nebenwirkungen auslösen, u. a. eine Neutropenie und eine Thrombopenie. Die Nachfolgesubstanz Clopidogrel ist besser verträglich.

Antagonisten am Integrin Glykoprotein IIb/IIIa. Die verfügbaren Stoffe eignen sich nur für die parenterale Zufuhr und werden unter klinischen Bedingungen bei einer perkutanen koronaren Ballondilatation sowie bei instabiler Angina pectoris angewandt. Sie blockieren das Fibrinogen-Bindeprotein und vermindern damit unabhängig von der auslösenden Ursache die Vernetzung der Thrombozyten untereinander mittels des Fibrinogens. **Abciximab** ist ein chimäres F_{ab}-Antikörperfragment gegen GP IIb/IIIa-Protein. Kompetitive Antagonisten an der Fibrinogen-Bindungsstelle sind Tirofiban und Eptifibatid. Da Abciximab lange an GP IIb/IIIa haftet, dauert es Tage, bis die Plättchenaggregation wieder möglich ist. Die Effekte von Eptifibatid und Tirofiban sind hingegen innerhalb weniger Stunden abgeklungen. Da die GPIIb/IIIa-Antagonisten die gemeinsame Endstrecke der Plättchenaktivierung hemmen, besteht die Gefahr der Auslösung von Blutungen während der Therapie.

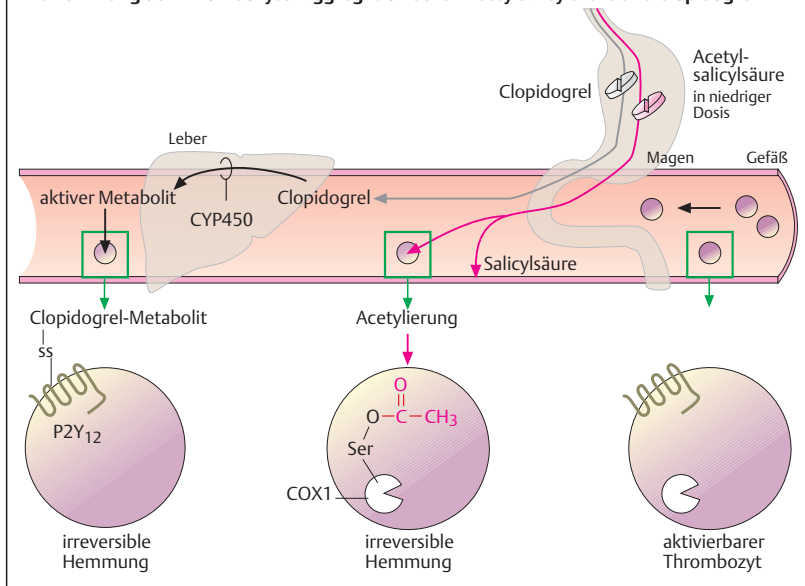
Präsystemische Wirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) (B)

Die Hemmung der Plättchenaggregation durch ASS entsteht durch eine Acetylierung und damit Blockade der thrombozytären Cyclooxygenase (COX-1) (B). Die Spezifität dieser Reaktion kommt dadurch zustande, dass die irreversible Acetylierung dieses Enzyms bereits im Blut des Splanchnikus-Gebietes, also vor dem Erreichen der Leber, stattfindet. Da ASS einer ausgeprägten präsystemischen Deacetylierung unterliegt, werden die Cyclooxygenasen, die posthepatisch lokalisiert sind (wie z. B. in den Endothelzellen), kaum beeinträchtigt. Die Beschränkung der Acetylierung auf die Cyclooxygenase der Plättchen wird noch weiter dadurch verstärkt, dass normale kernhaltige Zellen das Enzym nachsynthetisieren, die kernlosen Thrombozyten dies jedoch nicht können.

A. Hemmstoffe der Thrombozytenaggregation



B. Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Acetylsalicylsäure und Clopidogrel



Plasmaersatzmittel

Bei einem größeren Blutverlust droht ein Kreislaufversagen, der Schock. Gefährlich ist zunächst weniger der Verlust von Erythrozyten, d. h. von Sauerstoff-Trägern, als vielmehr die Abnahme des Blutvolumens.

Um die Schockgefahr zu beheben, ist die Auffüllung des Kreislaufs erforderlich. Bei nicht zu großem Blutverlust genügt die Zufuhr einer Plasmaersatzlösung. Das Blutplasma besteht im Prinzip aus Wasser, Salzen und Plasmaproteinen. Eine Plasmaersatzlösung braucht jedoch keine **Plasma-proteine** zu enthalten. Als **Ersatz sind Makromoleküle** („Kolloide“) geeignet, welche wie die Plasmaproteine 1. die *Blutbahn nicht schnell verlassen* und auch in der Niere nur *schlecht glomerulär filtrierbar* sind und 2. auf Grund ihrer *kolloidosmotischen Wirkung* Wasser und darin gelöste Salze binden. Das erste brauchbare Plasmaersatzmittel war **Dextran**, ein Polymer aus atypisch verknüpften Glucose-Molekülen, das von einer Bakterien-Art gebildet wird. Der Nachteil von Dextran war seine allergisierende Wirkung, außerdem störte es auch die Blutgerinnung. Dextran konnte den Körper durch renale Ausscheidung und metabolischen Abbau der größeren Dextran-Moleküle wieder verlassen. Im Gegensatz zu Dextran konnte das allererste rein synthetische Volumenersatzmittel **Polyvinylpyrrolidon** (*Periston®*) vom Körper nicht eliminiert werden. Es war Metabolismus-resistent und wurde von Phagozyten gespeichert. Beide Substanzen werden nicht mehr verwendet. Zur Therapie eines Volumenmangels werden jetzt die gut verträglichen Polymere **Hydroxyethylstärke** und vernetzte **Gelatine**-Bruchstücke verwendet.

Die **Hydroxyethylstärke** ist ein verzweigtes Polysaccharid, dessen Glucose-Bausteine eine Hydroxyethylgruppe in 2-Stellung tragen. Als Infusionslösungen sind Zubereitungen mit unterschiedlichen mittleren Molekulargewichten erhältlich: 70 000, 130 000 und 200 000 Dalton. Im Blut werden die Moleküle langsam in kleinere Bruchstücke zerlegt, die renal ausgeschieden werden können. Die Hydroxyethylstärke hat bei längerer Anwendung eine merkwürdige Nebenwirkung. Es tritt ein Juckreiz auf, der Mo-

nate dauern kann und schwer behandelbar ist.

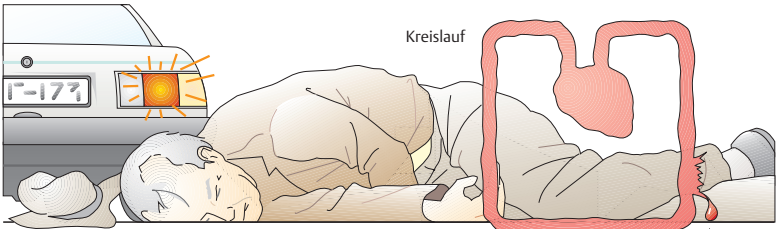
Die **Gelatine-Polymerisate** werden durch teilweisen Abbau von Gelatine-Molekülen und durch Vernetzung der Bruchstücke mittels Succinatbrücken erzeugt. Diese Polymerisate haben ein mittleres Molekulargewicht von 35 000 Dalton und werden mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Stunden eliminiert. Als Nebenwirkung wird gelegentlich eine anaphylaktische Reaktion beobachtet.

Bei der **praktischen Anwendung** derartiger Kolloid-Lösungen ist zu beachten, dass die Makromoleküle in den einzelnen Präparaten in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen und Elektrolyte enthalten. Meistens handelt es sich um eine isotone Natriumchlorid-Lösung, aber auch andere Ionen (K^+ , $Lactat^-$) oder Glucose können vorhanden sein. Die Wahl des Präparates wird sich nach dem Zustand des hypovolämischen Patienten richten.

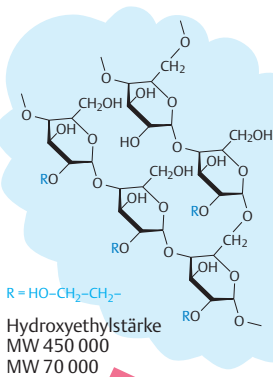
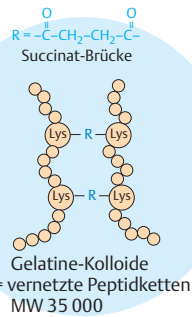
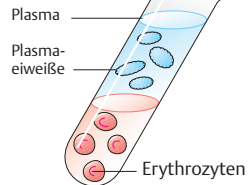
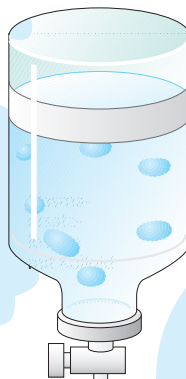
Ein **akuter Volumenmangel** lässt sich natürlich auch durch eine Infusion von Bluteiweiß-Körpern bessern, so sind Humanalbumin- und Human-Serum als Präparate erhältlich. Abgesehen vom hohen Preis ist die Gabe mit einem zwar sehr niedrigen, aber immerhin bedenklichen Risiko behaftet, nämlich der Übertragung von Hepatitis- oder AIDS-Viren. Präparate mit unbegrenzter Haltbarkeit sind **Trockenplasma-Konserven**, die für spezielle Fälle gedacht sind (Eiweiß-Substitution, Eiweiß-Mangelzustände).

Ist ein Blutverlust so schwer, dass sich nicht nur ein Kreislaufchock ausbildet, sondern auch die Sauerstoff-Versorgung des Gewebes durch den Erythrozyten-Mangel unzureichend ist, ist unbedingt eine **Bluttransfusion** notwendig.

A. Plasmaersatzmittel

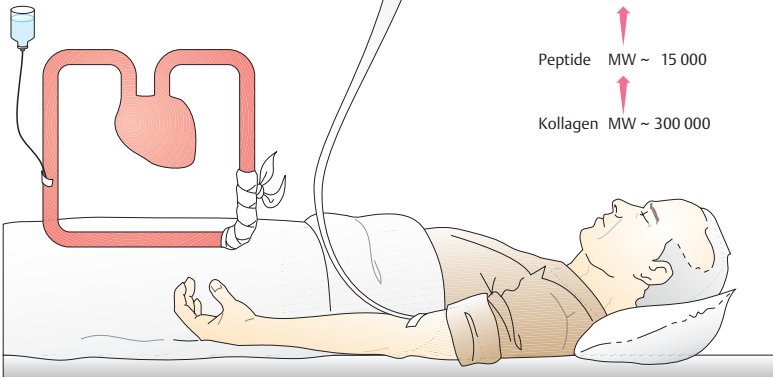


Blutverlust → Schockgefahr


 Hydroxy-
ethylierte Stärke


Peptide MW ~ 15 000

Kollagen MW ~ 300 000



„Lipidsenker“

Triglyceride und Cholesterin sind essenzielle Bestandteile des Organismus. Triglyceride stellen u. a. eine Energiespeicherform dar, Cholesterin ist notwendig als Baustein biologischer Membranen. Beide Lipide sind wasserunlöslich und müssen, um in den wässrigen Medien Lymphe und

Blut transportfähig zu sein, „verpackt“ werden. Zu diesem Zweck werden kleine Lipidmengen mit einer Schicht aus Phospholipiden umgeben, in welche zusätzlich Proteine – die Apolipoproteine – eingelagert sind (**A**). Nach der Menge und dem Verhältnis der gespeicherten Lipide sowie nach der Natur der Apolipoproteine können unterschieden werden:

	Bildungsort	Dichte	Verweilzeit im Plasma (h)	Größe Ø (nm)
Chylomikron	Darmepithel	> 1,006	0,2	500 (oder mehr)
VLDL-Partikel	Leber	0,95–1,006	3	100–200
LDL-Partikel	(Blut)	1,006–1,063	50	25
HDL-Partikel	Leber	1,063–1,210		5–10

Lipoprotein-Stoffwechsel. Die Darmepithelzellen geben die resorbierten Lipide in Form der Triglycerid-reichen Chylomikronen hauptsächlich in die Lymphe ab. Diese gelangen so unter Umgehung der Leber in die Blutbahn, wo sie in verschiedenen Geweben unter der Einwirkung der Endothel-ständigen Lipoprotein-Lipase Fettsäuren abgeben. Die Restpartikel gelangen in die Leber und speisen diese mit dem aus der Nahrung stammenden Cholesterin.

Die Leber deckt ihren Cholesterin-Bedarf zum größten Teil (60 %) durch die de novo-Synthese aus Acetyl-Coenzym-A. Die Geschwindigkeit wird auf der Stufe von Hydroxy-methyl-glutaryl-CoA (HMG CoA) zu Mevalonsäure (S. 157 A) durch die Aktivität einer Reduktase, der HMG-CoA-Reduktase, reguliert.

Die Leber benötigt Cholesterin für die Bildung von VLDL-Partikeln und für die Synthese von Gallensäuren. Die Triglycerid-reichen VLDL-Partikel werden in die Blutbahn abgegeben und versorgen ähnlich wie Chylomikronen andere Gewebe mit Fettsäuren. Übrig bleiben LDL-Partikel, die entweder zur Leber zurückkehren oder der Cholesterin-Versorgung der extrahepatischen Gewebe dienen.

LDL-Partikel tragen das Apolipoprotein B100, über das sie an die Rezeptoren gebunden werden, welche die LDL-Aufnahme in die Zellen (auch in den Hepatozyten) vermitteln (Rezeptor-vermittelte Endozytose S. 26).

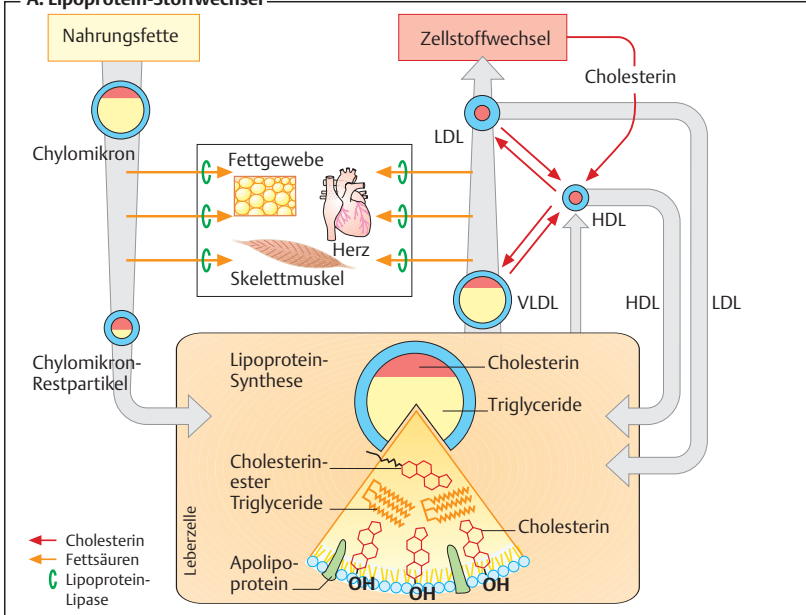
HDL-Partikel sind in der Lage, Cholesterin von Zellen abzunehmen und an LDL-Partikel weiterzugeben. Auf diesem Wege wird Cholesterin von den Geweben der Leber zugeführt.

Hyperlipoproteinämien können genetisch bedingt sein (primäre H.) oder bei Überernährung oder im Gefolge von Stoffwechselerkrankungen (sekundäre H.) auftreten. Eine erhöhte LDL-Cholesterin-Konzentration im Blut geht mit einem Anstieg des Arteriosklerose-Risikos einher, besonders wenn zugleich die HDL-Konzentration erniedrigt ist (Zunahme des LDL/HDL-Quotienten).

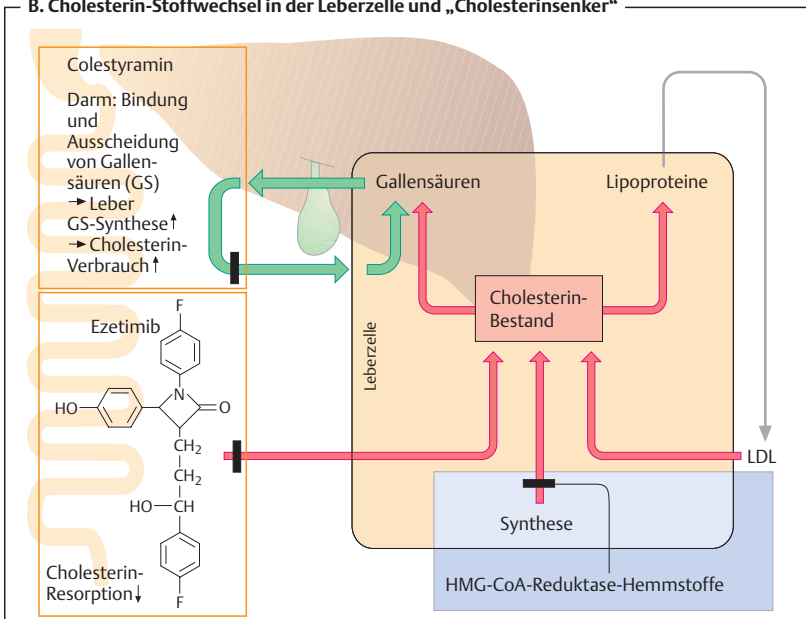
Behandlung. Zur Senkung erhöhter Lipidspiegel stehen verschiedene Pharmaka mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus und Effekt auf LDL (Cholesterin) und VLDL (Triglyceride) zur Verfügung. Sie sind zur Behandlung der primären H. indiziert. Bei der sekundären H. sollte zunächst angestrebt werden, den Lipidspiegel durch Diät und/oder Behandlung der Grunderkrankung zu senken.

Wirkstoffe. Die Austauschharze *Colestyramin* und *Colesevelam* binden im Darmlumen Gallensäuren (GS), entziehen diese so ihrem enterohepatischen Kreislauf und fördern auf diese Weise den Verbrauch von Cholesterin zur GS-Neusynthese. Die Dosie- ►

A. Lipoprotein-Stoffwechsel



B. Cholesterin-Stoffwechsel in der Leberzelle und „Cholesterinsenker“



► rungen liegen im Gramm-Bereich und können störende intestinale Nebenwirkungen auslösen.

Ezetimib hemmt die enterale Cholesterinaufnahme, indem es einen Sterol-Transporter im Bürstensaum der Enterozyten blockiert. Die tägliche Dosierung beträgt nur 10 mg und senkt den Cholesterin-Spiegel im Blut um ca. 20%. Ein Nachweis des Nutzens von *Ezetimib* in Bezug auf arteriosklerotische Erkrankungen steht noch aus.

Die Statine *Lovastatin* und *Fluvastatin* hemmen die HMG-CoA-Reduktase. Sie weisen einen dem physiologischen Substrat der HMG-CoA-Reduktase chemisch ähnlichen Molekülteil auf (**A**). *Lovastatin* liegt in einer Laktatform vor, welche nach oraler Zufuhr rasch resorbiert, beim ersten Durchgang durch die Leber weitgehend extrahiert und dort zu dem wirksamen Metaboliten gespalten wird. *Fluvastatin* liegt bereits in der wirksamen Form vor und wird als Säure über einen für die Leberzelle spezifischen Anionentransporter (zuständig für die Aufnahme von Gallensäuren aus dem Blut und u. a. auch verantwortlich für die selektive Anreicherung des Knollenblätterpilzgiftes *Amanitin*) aktiv aufgenommen (**A**). Die hohe hepatische Extraktion – normalerweise als präsystemische Elimination bezeichnet – wird im Falle der Statine genutzt, um die Wirkung auf die Leber zu beschränken. Trotz der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase sinkt der Cholesterin-Gehalt der Hepatozyten nicht, da bei einem Absinken der Cholesterin-Konzentration kompensatorisch von den Hepatozyten (neben der Reduktase) vermehrt LDL-Rezeptor-Protein gebildet wird. Da auch die neu gebildete Reduktase in Gegenwart der Statine gehemmt wird, deckt der Hepatozyt dann seinen Cholesterin-Bedarf allein über die LDL-Aufnahme aus dem Blut (**B**). Die Konzentration des zirkulierenden LDL sinkt. So nimmt auch die Verweildauer von LDL im Plasma ab und es vermindert sich das Risiko der Oxidation zu dem proarteriosklerotisch wirksamen oxidierten LDL.

Weitere Statine sind Simvastatin (als Laktone eine Vorstufe) und Pravastatin, Atorvastatin (ringoffene Wirkform).

Bei Kombination eines Statins mit einem Hemmstoff der Cholesterin-Resorption wie

Ezetimib kann die LDL-Konzentration noch stärker vermindert werden.

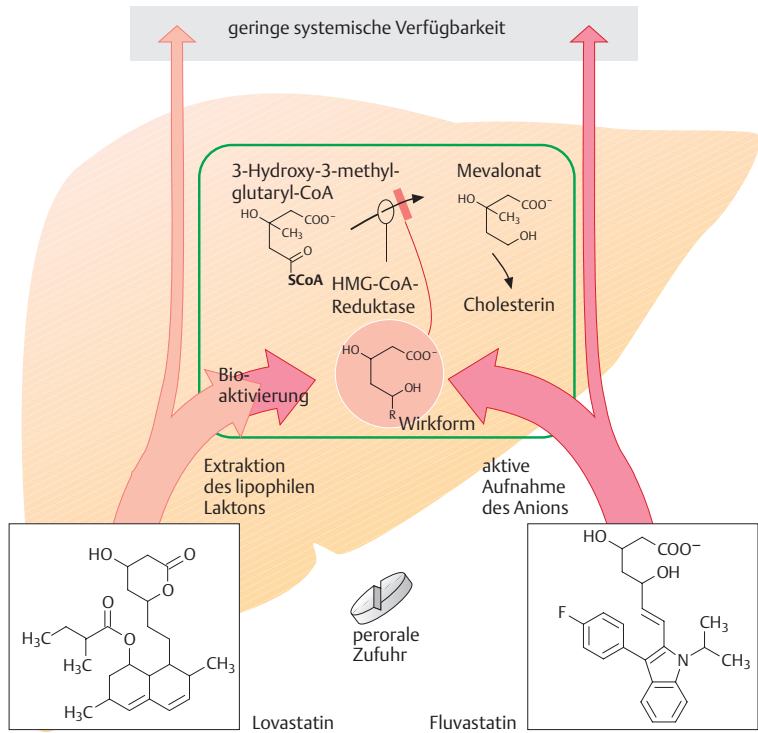
Eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung der Statine besteht in einer Schädigung der Skelettmuskulatur (Rhabdomyolyse). Das Risiko ist bei Kombination mit Fibraten (s. u.) erhöht. *Cerivastatin* hat sich als besonders toxisch erwiesen. Neben der Muskelschädigung mit Myoglobinnämie und Nierenversagen sind auch schwere Leberschäden aufgetreten. Die Substanz ist zurückgezogen worden.

Die Statine sind die therapeutisch wichtigsten „Cholesterin-Senker“. Ihr guter kardiovaskulärer Schutzeffekt scheint aber noch auf zusätzlichen Wirkungen zu beruhen als nur einer LDL-Senkung.

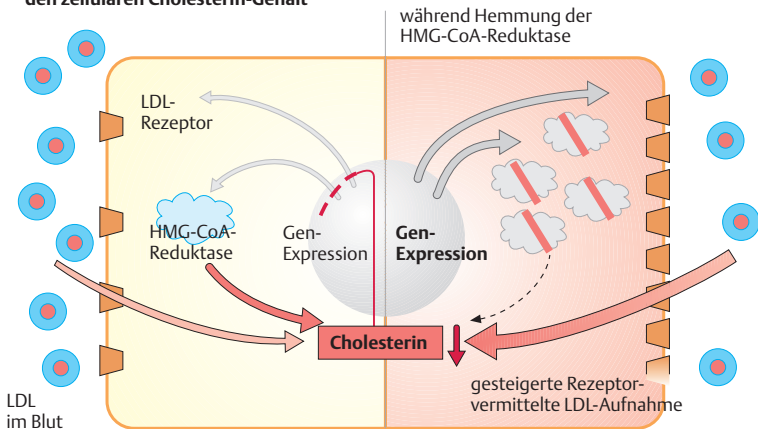
Nicotinsäure in einer täglichen Dosierung von 3 bis 6 g senkt die Konzentration von Fettsäuren, der Triglyzeride und des Cholesterin im Plasma. Diese Wirkung beruht auf Hemmung der Fett-Mobilisierung und eine Aktivierung einer Lipoprotein-Lipase auslöst. Die Nebenwirkungen sind sehr ausgeprägt: regelmäßige Flush-Symptome, häufig Blutdruck-Abfall, gastrointestinale Beschwerden, selten Leberfunktions-Störungen (vor allem bei längerem Gebrauch). Die Compliance der Patienten bei diesem Medikament ist verständlicherweise schlecht. Durch gleichzeitige Einnahme von COX-Inhibitoren (z. B. Acetylsalicylsäure) kann die Prostaglandin-vermittelte Vasodilatation und Flush-Symptomatik nach Nicotinsäure deutlich gemindert werden.

Clofibrat und Derivate (*Bezafibrat*, *Etofibrat*, *Gemfibrozil*) senken die Konzentration von VLDL (Triglyceriden) und daneben auch von LDL (Cholesterin). Sie können u. a. Schädigungen der Leber und der Skelettmuskulatur (Myoalgie, Myopathie, Rhabdomyolyse mit Myoglobinnämie und Nierenversagen) verursachen. Der Wirkmechanismus der Fibrate ist nicht völlig geklärt. Sie binden sich an einen Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR- α) und beeinflussen dadurch Gene, die in den Lipidstoffwechsel involviert sind.

A. Anreicherung und Wirkung der HMG-CoA-Reduktase Hemmstoffe in der Leber



B. Regulation der Menge an HMG-CoA-Reduktase und an LDL-Rezeptoren durch den zellulären Cholesterin-Gehalt



Diuretika – Übersicht

Diuretika (Saluretika) rufen eine vermehrte Urinausscheidung (Diurese) hervor. Im engeren Sinne handelt es sich um solche Pharmaka, die direkt auf die Nieren einwirken. Vorwiegend aufgrund einer Hemmung der Rückresorption von NaCl und Wasser steigern sie die Urinausscheidung.

Die wichtigsten **Anwendungsgebiete** für Diuretika sind:

Ödemausschwemmung (A): Ödeme sind Gewebeschwellungen aufgrund eines überhöhten Gehaltes an Flüssigkeit, die sich meist im Extrazellulärraum (Interstitialraum) befindet. Nach Gabe eines Diuretikums sinkt wegen der vermehrten renalen Ausscheidung von Na und Wasser das Plasmavolumen, das Blut wird „eingedickt“. Infolgedessen steigt im Blut die Proteinkonzentration und damit der kolloidosmotische Druck. Da dieser eine flüssigkeitsanziehende Kraft darstellt, strömt im Kapillarbett vermehrt Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn. So sinkt der Flüssigkeitsgehalt des Gewebes, Ödeme gehen zurück. Die Abnahme von Plasmavolumen und Interstitialvolumen bedeutet eine Verminderung des Extrazellulärvolumens (EZV). Je nach Krankheitsbild werden angewandt: Thiazide, Schleifen-Diuretika, Aldosteron-Antagonisten, Osmodiuretika.

Blutdrucksenkung: Diuretika sind Medikamente der ersten Wahl zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks (S. 308). Schon in niedriger Dosis senken sie (ohne nennenswerte Reduktion des EZV) den peripheren Widerstand und vermindern somit den Blutdruck.

Behandlung einer Herzinsuffizienz: Die Diuretika-induzierte Senkung des peripheren Widerstandes erleichtert dem Herzen das Auswerfen des Blutes (Nachlast-Senkung, S. 316), das Herzminutenvolumen und die körperliche Leistungsfähigkeit steigen. Als Folge der vermehrten Flüssigkeitsausscheidung nehmen das EZV und damit auch das Blutangebot an das Herz ab (Vorlast-Senkung). Die Symptome der Blutstauung vor dem Herzen wie Knöchelödeme und Leberschwellung bilden sich zurück. Angewandt werden meist Thiazide (ggf. kombiniert mit Kalium-sparenden D.) oder Schleifen-Diuretika.

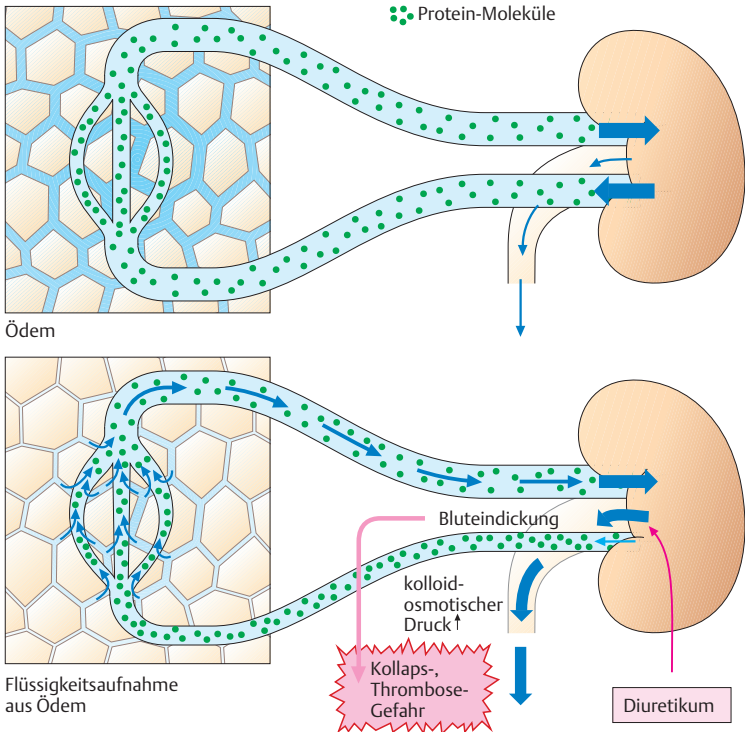
Prophylaxe einer Schockniere: Bei einem Kreislaufversagen (Schock), z. B. als Folge einer massiven Blutung, besteht die Gefahr, dass die Niere ihre Harnproduktion einstellt (Anurie). Mittels Diuretika wird versucht, den Harnfluss aufrechtzuerhalten. Indiziert sind Osmo- oder auch Schleifendiuretika.

Als **Nebenwirkungen (A)** bei massiver Anwendung von Diuretika:

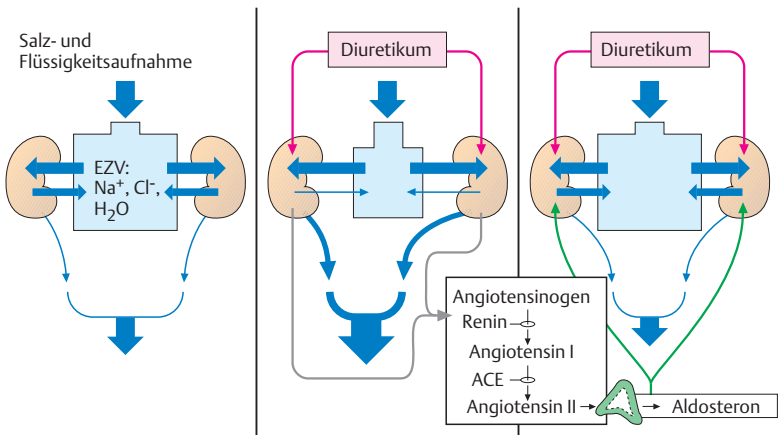
1. Die Abnahme des Blutvolumens kann zu Blutdruckabfall und *Kollaps* führen.
2. Durch Erhöhung der Erythrozyten- und Thrombozyten-Konzentration nimmt die Blutviskosität zu, und es wächst die Gefahr einer intravasalen Blutgerinnung, einer *Thrombose*.

Kommt es unter der Einwirkung eines Diuretikums zu einer Verarmung an NaCl und Wasser bzw. Abnahme des EZV, besitzt der Organismus als **Gegenregulationsmöglichkeit (B)** die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (S. 126): Wegen der Verminderung des Blutvolumens droht die Nierendurchblutung abzusinken. Dies führt zur Ausschüttung des Hormons Renin aus den Nieren, welches als Enzym im Blut die Bildung von Angiotensin I stimuliert. Angiotensin I wird unter Einwirkung des „angiotensin converting enzyme“ (ACE) zu Angiotensin II umgewandelt. Dieses fördert u. a. die Freisetzung von Aldosteron. Das Mineralocorticoid erhöht in der Niere die Rückresorption von NaCl und Wasser und wirkt so dem Effekt des Diuretikums entgegen. ACE-Hemmstoffe und Angiotensin-II-Antagonisten (S. 126) behindern diese Gegenregulation und verstärken die Wirksamkeit von Diuretika.

A. Mechanismus der Ödemausschwemmung durch Diuretika



B. Gegenregulationsmöglichkeit des Organismus bei Dauertherapie mit Diuretika



NaCl-Rückresorption in der Niere (A)

Die kleinste Funktionseinheit der Niere ist das **Nephron**. In den Glomerulus-Schlingen wird Wasser aus dem Plasma durch den Harnfilter in die Bowman-Kapsel abgepresst, der Primärharn entsteht. Im proximalen Tubulus werden NaCl und Wasser in etwa gleichem Ausmaß rückresorbiert, etwa 70 % des filtrierten Volumens werden hier schon aus dem Tubulus-Lumen entfernt. Weiter abwärts im dicken Teil des aufsteigenden Schenkels der Henle-Schleife wird nur NaCl heraustransportiert, Wasser kann nicht folgen. Die unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Schenkel der Henle-Schleifen sind zusammen mit den parallel liegenden Vasa recta die Voraussetzung für das **Gegenstrom-Multiplikations-Prinzip**, welches die Ursache für die ungewöhnlich hohe NaCl-Konzentration im Nierenmark ist. Im Verbindungstubulus und im Sammelrohr wird wieder Na^+ rückresorbiert. Damit verbunden erfolgt kompensatorisch eine Sekretion von K^+ . Im Sammelrohr und im Verbindungstubulus erhöht Adiuretin (ADH) die Wasserpermeabilität durch Einbau von Aquaporin-Molekülen in das luminale Plasmalemm. Die treibende Kraft für den Wasserdurchtritt ist der hohe osmotische Druck im Interstitium des Markes. Auf diese Weise bleibt dem Körper Wasser erhalten und es kann ein hypertonischer Harn die Niere verlassen. Aus 150–180 Liter Primärharn/Tag werden durch die effektiven Resorptionsmechanismen ca. 1,5 Liter Endharn/Tag.

Der **Na-Transport durch die Tubuluszellen** verläuft in allen Abschnitten des Nephron prinzipiell gleich. Die intrazelluläre Na^+ -Konzentration ist erheblich niedriger als die Konzentration im Primärharn, weil die Na/K-ATPase der basolateralen Plasmamembran ständig Na^+ -Ionen aus der Zelle ins Interstitium pumpt. Entlang dem Gradienten von luminal nach intrazellulär werden Na^+ -Ionen mittels eines in der luminalen Membran lokalisierten Transport-Mechanismus der Durchtritt durch die Zellmembran ermöglicht. Alle Diuretika hemmen die Na^+ -Rückresorption, zwei Mechanismen können dem Effekt zu Grunde liegen: entweder wird der Einstrom vermindert oder der Auswärts-Transport beeinträchtigt.

Aquaporine (AQP)

Zellmembranen sind von ihrem Aufbau her wasserundurchlässig, daher sind besondere Poren in die Membran eingebaut, die einen Durchtritt von Wasser möglich machen. Sie bestehen aus Proteinen, die als **Aquaporine** bezeichnet werden. Diese sind im Pflanzen- und Tierreich notwendigerweise weit verbreitet und weisen eine große Variabilität auf. In der menschlichen Niere kommen vor:

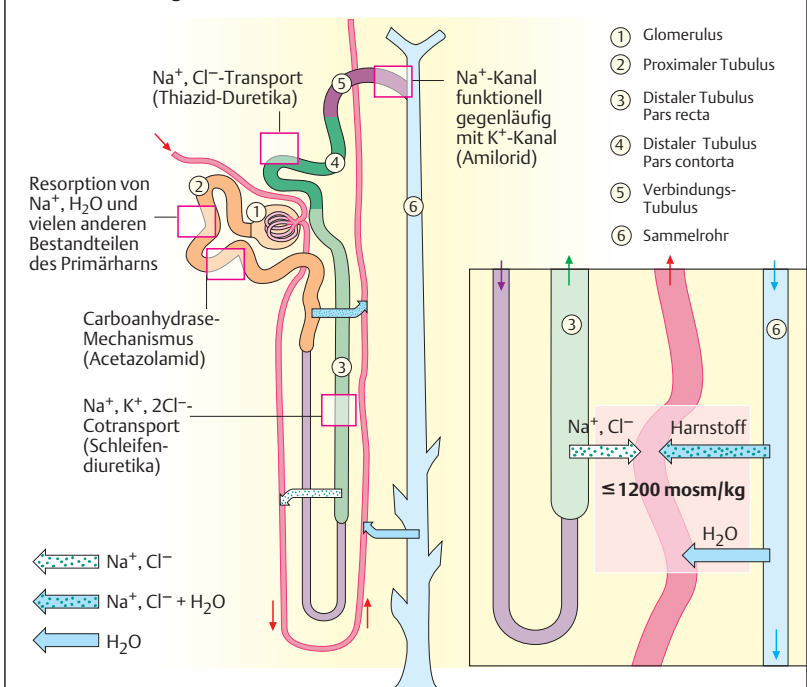
- der AQP-1-Typ im proximalen Tubulus und im absteigenden Schenkel der Henle-Schleife,
- der AQP-2-Typ im Verbindungstubulus und Sammelrohr, seine Dichte im luminalen Plasmalemm wird von Adiuretin gesteuert und
- die AQP-3- und AQP-4-Typen in den basolateralen Plasmalemm-Abschnitten, durch die das Wasser in das Interstitium gelangen kann (B).

An dieser Stelle muss die renale Wirkung von **Aldosteron** beschrieben werden. Dieses NN-Rinden-Hormon stimuliert die Synthese von Na-K-ATPasen sowie von Na- u. K-Kanälen. Das Resultat ist eine vermehrte Wasser- und Na^+ -Rückaufnahme. Ein Antagonist wie Spironolacton oder Eplerenon wird dementsprechend diuretisch wirken.

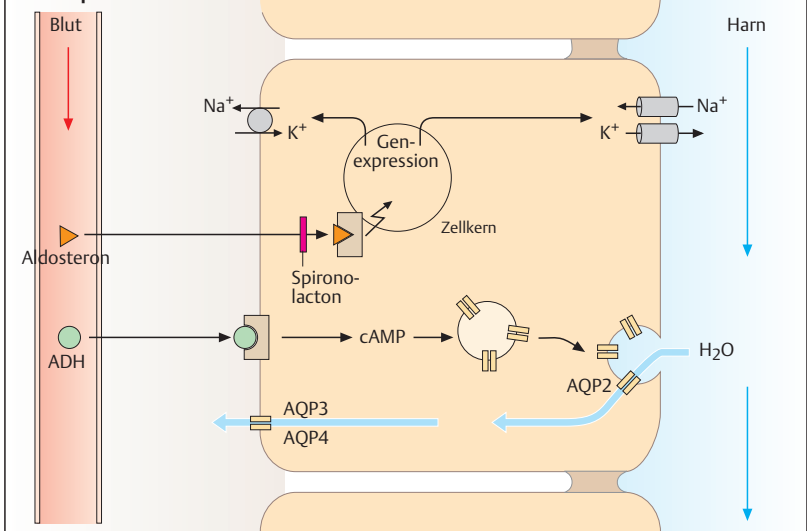
Osmotische Diuretika

Die Wirkstoffe Mannit(ol) und Sorbit(ol) verhindern im proximalen Tubulus die Wasserresorption, weil diese Zuckeralkohole nicht resorbiert werden können und damit ein entsprechendes Wasservolumen binden. Die Körperzellen besitzen für diese Zuckeralkohole keine Transportsysteme, so können sie auch nicht vom Darmepithel resorbiert, sondern müssen intravenös infundiert werden. Das Resultat einer therapeutischen Zufuhr ist ein großes Volumen verdünnten Harnes – wie bei einem dekompensierten Diabetes mellitus. Um eine wirksame osmotische Diurese auszulösen, können, intravenös appliziert, 0,5–2 Liter einer 10 % Mannit-Lösung notwendig sein. Dies ist eine schwere Belastung des Herzens und des Kreislaufsystems (Lungenödem), die in einem Hyperinfusionssyndrom enden kann.

A. Niere: Wirkung von Saluretika



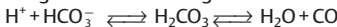
B. Hauptzelle im Sammelrohr



Diuretika vom Sulfonamid-Typ

Diese Wirkstoffe enthalten den Sulfonamid-Rest $-SO_2NH_2$. Sie eignen sich für die orale Anwendung. In der Niere werden sie zusätzlich zur glomerulären Filtration tubulär sezerniert. Ihre Konzentration im Harn ist höher als im Blut. Sie wirken auf die Tubuluszellen von der luminalen Seite aus. Am stärksten wirksam sind die Schleifen-Diuretika. Am häufigsten angewandt werden die Thiazide. Die Carboanhydrase-Hemmstoffe dienen heute nicht mehr als Diuretika, haben aber in anderem Zusammenhang therapeutische Bedeutung (s. S. 332). Daher wird ihr Wirkungsmechanismus hier besprochen.

Ein **Carboanhydrase-Hemmstoff** ist *Acetazolamid*. Es wirkt vorwiegend im proximalen Tubulus. Sein Wirkungsmechanismus kann folgendermaßen zusammengefasst werden. Die Na-Resorption wird vermindert, weil für den Na^+/H^+ -Antipporter weniger H^+ -Ionen verfügbar sind. Ergebnis: Vermehrte Na- und H_2O -Ausscheidung. Die Carboanhydratase (CAH) beschleunigt die Gleichgewichtseinstellung der Reaktion:



CAH fördert in den Tubuluszellen die Bereitstellung von H^+ , welches im Austausch gegen Na^+ in den Harn transportiert wird. Dort fängt es ein HCO_3^- ein. Durch die in der luminalen Membran lokalisierte Carboanhydratase entsteht wiederum H_2O und CO_2 , das die Zellmembran leicht durchdringen kann. In der Zelle bilden sich wieder H^+ und HCO_3^- . Bei der Hemmung des Enzyms verlaufen diese Reaktionen zu langsam, und aus dem rasch vorbeiströmenden Primärharn werden weniger Na^+ , HCO_3^- und Wasser rückresorbiert. Der HCO_3^- -Verlust führt zur Azidose. Die diuretische Wirksamkeit der CAH-Hemmstoffe klingt bei längerer Zufuhr ab. Die Carboanhydrase ist auch bei der Produktion von Kammerwasser im Auge beteiligt. Heute bestehen für Substanzen dieser Gruppe noch folgende Indikationen: Glaukom-Anfall, Epilepsie sowie Höhenkrankheit.

Dorzolamid eignet sich für die lokale Anwendung am Auge und dient bei Glaukom zur Senkung des Augeninnendrucks (S. 332).

Schleifen-Diuretika sind *Furosemid*, *Piretanid*, *Torasemid* und andere. Nach oraler Zu-

fuhr von Furosemid setzt eine kräftige Diurese innerhalb einer Stunde ein, hält jedoch nur ca. vier Stunden an. Wirkort ist der aufsteigende Schenkel der Henle-Schleife. Hier hemmen sie einen Na^+ -, K^+ -, Cl^- -Cotransport. Als Folge werden diese Elektrolyte zusammen mit Wasser vermehrt ausgeschieden. Auch die renale Exkretion von Ca^{2+} und Mg^{2+} nimmt zu. Besondere **Nebenwirkungen** sind: (reversibler) Hörverlust; Steigerung der Wirksamkeit nierentoxischer Pharmaka. **Indikationen:** Lungenödem (bei Linksherzversagen außerdem vorteilhaft: unmittelbar nach i.v. Injektion kommt es zur Erweiterung venöser Kapazitätsgefäße, Vorlast-Senkung!); Unwirksamkeit von Thiazid-Diuretika, z. B. bei Niereninsuffizienz mit einer Einschränkung der Kreatinin-Clearance (< 30 ml/min); Prophylaxe der Schockniere.

Thiazid-Diuretika (Benzothiadiazin-Diuretika) sind z. B. *Hydrochlorothiazid* sowie *Xipamid*, *Indapamid*. Ein langwirksames Thiazid-Analogon ist *Chlorthalidon*. Die Substanzen beeinflussen das distale Konvolut. Ihr molekularer Angriffsort ist ein Na^+ , Cl^- -Cotransport in der luminalen Zellmembran der Tubuluszellen. Sie hemmen die Resorption von NaCl und Wasser. Die renale Exkretion von Ca^{2+} nimmt ab, die Elimination von Mg^{2+} zu. **Indikationen** sind Hypertonie, Herzinsuffizienz, Ödemausschwemmung. Häufig werden sie mit den K^+ -sparenden Diuretika Triamteren oder Amilorid kombiniert (S. 164).

Unerwünschte Wirkungen der Diuretika vom Sulfonamid-Typ können sein: a) *Hypokaliämie* als Folge einer gesteigerten K^+ -Sekretion im Verbindungsstück und im Sammelrohr, da vermehrt Na^+ zum Austausch gegen K^+ anfallen; b) *Hyperglykämie*; c) Anstieg der Harnsäure-Konzentration im Blut (*Hyperurikämie*) mit der Gefahr eines Gichtanfalls bei prädisponierten Patienten, denn Sulfonamid-Diuretika konkurrieren mit Harnsäure um das Säure-Sekretionssystem. Weiterhin kommen vor: Hypovolämie, Hyponatriämie, Abnahme von Plasma- Mg^{2+} und Cl^- . Thiazide hemmen die renale Ca^{2+} -Elimination, Schleifendiuretika fördern sie. Lipidspiegel können ansteigen.

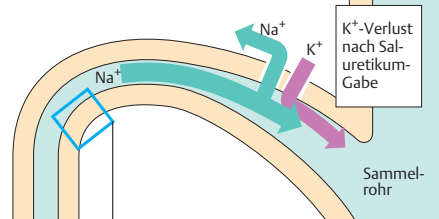
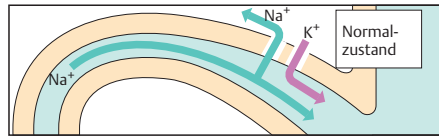
A. Diuretika vom Sulfonamid-Typ

Sulfonamid-Diuretika

Säure-Sekretions-system

Harnsäure

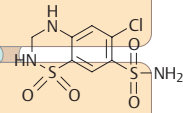
Gicht



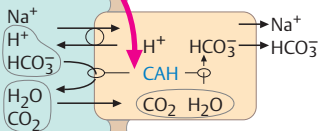
Thiazide

Na⁺ Cl⁻

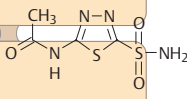
z. B. Hydrochlorothiazid



Carboanhydrase-Hemmstoffe



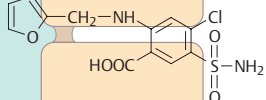
z. B. Acetazolamid



Schleifen-Diuretika

Na⁺ K⁺ 2 Cl⁻

z. B. Furosemid



Kalium-sparende Diuretika (A)

Diese Substanzen wirken im Verbindungstubulus und im proximalen Teil des Sammelrohrs, wo Na^+ rückresorbiert und K^+ sezerniert werden. Die diuretische Wirksamkeit ist relativ gering. Im Gegensatz zu den Sulfonyl-Diuretika (S. 162) kommt es nicht zur gesteigerten K^+ -Exkretion, vielmehr besteht die Gefahr der Hyperkaliämie. Sie eignen sich für die perorale Zufuhr.

a) *Triamteren* und *Amilorid* werden zusätzlich zur glomerulären Filtration im proximalen Tubulus sezerniert; sie wirken von der Harnseite auf die Tubuluszellen ein. Beide hemmen den Eintritt von Na^+ in die Zellen, wodurch die K^+ -Sekretion vermindert wird. Sie werden meist in Kombination mit Thiazid-Diuretika (z. B. Hydrochlorothiazid) verwendet, weil die gegensätzlichen Effekte auf die K^+ -Ausscheidung einander kompensieren, während sich die Wirkungen auf NaCl - und Wasser-Exkretion ergänzen.

b) *Aldosteron-Antagonisten*. Das Mineralocorticoid Aldosteron steigert die Synthese von Na-Kanal-Proteinen und von Na-K-ATPasen in den Epithelzellen, damit fördert es die Rückresorption von Na^+ (Cl^- und Wasser folgen), was gleichzeitig die Sekretion von K^+ erhöht. *Spironolacton* sowie sein im Organismus entstehender *Metabolit Canrenon* sind Antagonisten an Aldosteron-Rezeptoren und schwächen die Aldosteron-Wirkung ab. Der diuretische Effekt von Spironolacton bildet sich erst nach mehrtägiger Zufuhr voll aus. Ein Nachteil von Spironolacton ist seine mangelnde Spezifität für den Aldosteron-Rezeptor. So findet auch eine Bindung an die Rezeptoren für die Geschlechtshormone statt, was zu hormonellen Störungen führen kann: Gynäkomastie, Amenorrhöen. Daher ist es ein Vorteil, dass jetzt ein Aldosteron-Antagonist entwickelt worden ist, der spezifisch an den Aldosteron-Rezeptor gebunden wird: **Eplerenon**. Dieser Wirkstoff ruft keine hormonellen Nebenwirkungen hervor. Die Indikationen sind Ödeme bei der Leberzirrhose und bei der chronischen Herzmuskel-Insuffizienz. In niedriger Dosierung haben die Aldosteron-Antagonisten auch eine günstige Wirkung bei der Herzmuskel-Insuffizienz, die ohne Ödembildung abläuft (Lebensverlängerung nachgewiesen).

Adiuretin (ADH) und Derivate (B)

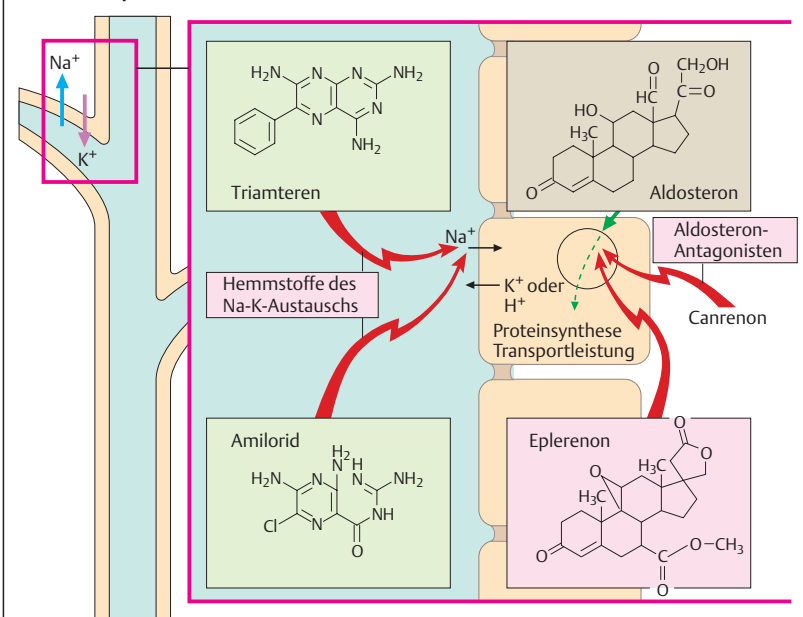
ADH, ein Peptid aus 9 Aminosäuren, wird vom Hypophysen-Hinterlappen freigesetzt und fördert die Wasserrückresorption in der Niere („antidiuretisches Hormon“). Dieser Effekt wird durch Vasopressin-Rezeptoren vom V_2 -Subtyp vermittelt. Adiuretin erhöht die Permeabilität des Verbindungstubulus- und des Sammelrohr-Epithels für Wasser (nicht aber Salze) auf folgende Weise: Wasser-Kanal-Proteine (Aquaporine-Typ 2) sind in der Tubulus-Epithelzelle in Form von Vesikeln gespeichert (S. 161). Bei Bindung von Adiuretin an die V_2 -Rezeptoren verschmelzen diese Vesikel mit der luminalen Zellmembran und lassen Wasser entlang des osmotischen Gradienten (die Markzone ist hyperosmolar) einströmen. Adiuretin veranlasst damit eine Verminderung des Harnvolumens, das an dieser Stelle des Nephrons noch um 15 Liter/Tag beträgt, auf das Endvolumen von ca. 1,5 Liter/Tag. Dieser Aquaporin-Typ kann nach Internalisierung in die Zelle wieder verwendet werden. Nicotin steigert, Ethanol erniedrigt die Adiuretin-Freisetzung. In höheren als den zur Antidiurese notwendigen Konzentrationen erregt ADH glatte Muskulatur, u. a. auch die der Gefäße („**Vasopressin**“). Dieser Effekt wird durch V_1 -Rezeptoren vermittelt. Der Blutdruck steigt; eine Konstriktion der Koronararterien kann zu Angina pectoris führen.

Derivate des ADH zeigen nur noch eine der beiden Wirkungen.

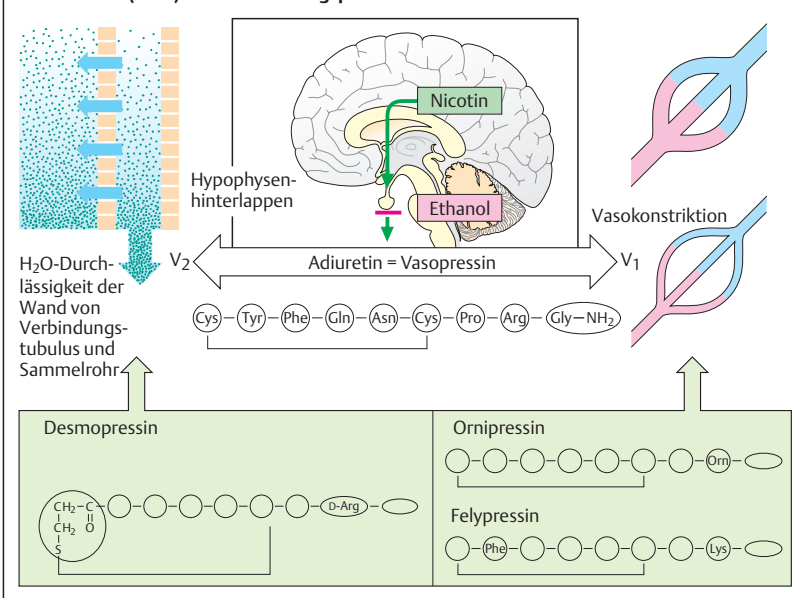
Desmopressin dient zur Behandlung des Diabetes insipidus (ADH-Mangel); es wird durch Injektion oder über die Nasenschleimhaut zugeführt („geschnupft“).

Felypressin oder *Ornipressin* dienen als vaskokonstriktorisches Zusatz zu Lokalanästhetika (S. 190).

A. Kalium-sparende Diuretika



B. Adiuretin (ADH) und Abwandlungsprodukte



Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts

Die beiden Erdalkali-Atome Natrium und Kalium liegen als Ionen in großer Menge im Organismus vor. Ihr Gehalt im Extra- und Intrazellulärraum muss präzise eingestellt sein, um einen normalen Ablauf der Körperfunktionen zu gewährleisten.

Störungen der Na^+ -Homöostase

Na^+ und Cl^- binden über ihre osmotische Kraft Wasser und bestimmen damit das Volumen der Extrazellulärflüssigkeit (EZF). Vom **extrazellulären Volumen** (EZV) hängen das Blutvolumen und von diesem der Blutdruck ab. Eine Änderung des **Na^+ , Cl^- -Bestandes** des Körpers hat primär eine Änderung des EZV zur Folge. Die **Na^+ , Cl^- -Konzentration** bzw. die **Osmolalität** (Teilchenzahl pro kg Lösungsmittel) der EZF ändert sich hingegen bei Störungen des **Wasserbestandes** des Körpers. Das EZV wird besonders über das **Renin-Angiotensin-Aldosteron-System** (RAAS) reguliert, indem Aldosteron die renale Rückresorption von Na^+ , Cl^- und, diesen folgend, H_2O anregt (S. 126). Die Osmolalität wird durch das **antidiuretische Hormon** (ADH, Vasopressin; S. 164) gesteuert, welches die renale H_2O -Rückresorption fördert. Die ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen wird von der EZF-Osmolalität bestimmt. Aber auch eine stärkere Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens und des arteriellen Blutdrucks fördert die ADH-Freisetzung.

Hyponatriämie (Serum- $\text{Na}^+ < 135$ mmol/l). Drei Situationen lassen sich unterscheiden. 1.: Es kommt primär zum Verlust EZF-isotoner Flüssigkeit mit Minderung des EZV (Hypovolämie). Stehen dem Körper zur Kompensation nur Flüssigkeiten mit unzureichendem Na^+ , Cl^- -Gehalt zur Verfügung, greift die Aktivierung des RAAS nicht ausreichend und es dominiert der ADH-Effekt. 2.: Krankheiten mit Ödembildung, bei denen der arterielle Blutdruck erniedrigt ist, was die ADH-Inkretion erhöht – häufigste Ursache. 3.: Übermäßige ADH-Inkretion (z. B. Schwartz-Bartter-Syndrom, neuropsychiatrische Erkrankungen, starke Schmerzen, einige Arzneimittel) oder zu hohe (parente-

rale) Wasserzufuhr. Therapie: wenn möglich Ursache beseitigen; ansonsten wie in Tafel skizziert. Antagonisten am V_2 -Subtyp des ADH(Vasopressin)-Rezeptors (S. 164) werden entwickelt, z. B. Tolvaptan.

Hypernatriämie (Serum- $\text{Na}^+ > 150$ mmol/l). 1. **H_2O -Mangel**. Entweder ist die **H_2O -Aufnahme** zu gering (Durstempfinden herabgesetzt, z. B. bei alten Menschen oder bewusstseinsgestörten Patienten) oder die **H_2O -Ausscheidung** ist zu hoch (ADH-Mangel oder renale ADH-Resistenz, hypophysärer bzw. nephrogener Diabetes insipidus). Letzteres kann unter einer Therapie der Cyclothymie (S. 214) mit Lithium-Salzen auftreten. In all diesen Fällen ist das EZV vermindert. 2. **Na^+ -Überladung** geht ohne eine Verminderung des EZV einher (z. B. parenterale Zufuhr von Penicillin G als Na^+ -Salz).

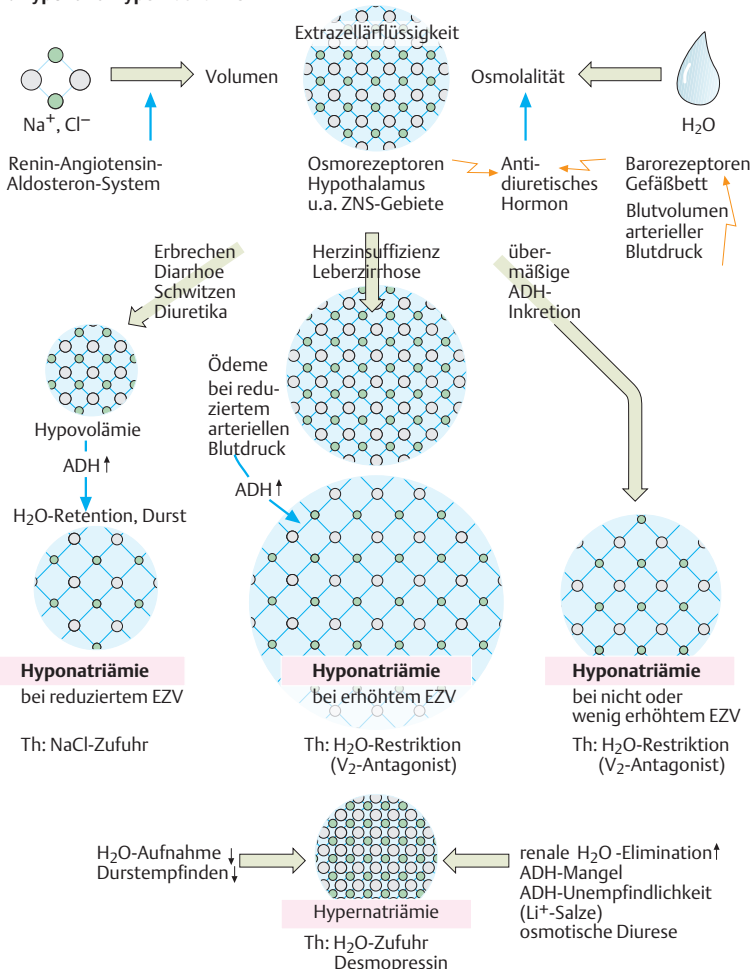
Störungen der K^+ -Homöostase

Über 95 % des Körperkaliums befinden sich intrazellulär. Mit Hilfe von Ionenkanälen vermag es – seinem Konzentrationsgradienten folgend – Zellen zu verlassen. Mittels der Na^+/K^+ -ATPase wird es wieder zurückgepumpt. Veränderungen des Kaliumhaushalts sind besonders wegen der Gefahr von Herzfunktionsstörungen sehr ernst zu nehmen.

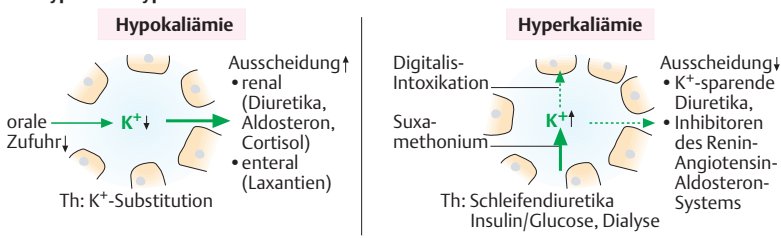
Hypokaliämie (Serum- $\text{K}^+ < 3,5$ mmol/l). Entweder ist die orale Zufuhr zu gering oder wichtiger, es geht dem Körper K^+ verloren, sei es über die Nieren (Diuretika, Amphotericin B, Herzglykosid-Überdosierung) oder den Gastrointestinaltrakt (Zytostatika-induziertes Erbrechen, Laxantienabusus). Therapie: Ursache beseitigen, K^+ -Substitution (cave: Hyperkaliämie bei parenteraler Gabe).

Hyperkaliämie (Serum- $\text{K}^+ > 5,5$ mmol/l). Die renale Elimination kann vermindert sein (z. B. K-sparende Diuretika, Hemmstoffe des RAAS) oder aus dem zellulären Kompartiment tritt vermehrt K^+ in die EZF über (Ionenkanalöffnung durch Suxamethonium, S. 176, Hemmung der zellulären Rücknahme durch Herzglykoside). Therapie: Ursache beseitigen, sonst Schleifendiuretika (Förderung der renalen Elimination), Insulin/Glucose-Gabe (Förderung der zellulären K^+ -Aufnahme), Dialyse.

A. Hypo- und Hypernatriämie



B. Hypo- und Hyperkaliämie



Therapie von Magen- und Zwölffingerdarm-Geschwüren

Therapie der Hyperacidität

An der Oberfläche der Magenschleimhaut und im Magensaft herrscht unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewicht in der Säure- und der Basen-Konzentration. In der Schleimschicht liegt etwa ein neutraler pH-Wert vor, im Magensaft ist eine hohe Protonen-Konzentration vorhanden. Ist dieses Gleichgewicht gestört, in dem sich eine Hyperacidität ausbildet, treten mehr oder minder schwere Schädigungen der Magenschleimhaut auf: von der Gastritis bis hin zu Ulcus-Bildung mit entsprechenden Verdauungsstörungen und Schmerzen. Therapeutisch gibt es folgende Möglichkeiten zur Behandlung:

a) **Pharmaka zur Säureneutralisierung: Antacida.** Für eine vorübergehende Hyperacidität (nach Ernährungsfehlern, nach Genuss zu starken Kaffees oder konzentrierter Alkoholika) wird von medizinischen Laien häufig Natriumhydrogencarbonat (Bullrich-Salz) eingenommen. Es wirkt sofort, setzt Kohlendioxyd frei (provoziert Aufstoßen) und belastet den Körper mit Natrium. Protrahierter wirksam und ohne Na-Belastung wirken CaCO_3 , Mg(OH)_2 und Al(OH)_3 . Ein günstiges Kombinationspräparat ist $\text{Mg(OH)}_2 + \text{Al(OH)}_3$ = Magaldrat. Denn Mg(OH)_2 allein angewandt würde laxierend wirken, Al(OH)_3 hingegen obstipierend – in der Kombination gleichen sich die Effekte aus.

b) Bei länger bestehender Hyperacidität und bei Ulcus-Bildung ist eine **Hemmung der Säureproduktion** notwendig. Für diesen Zweck stehen zwei Prinzipien zur Verfügung: **H_2 -Antihistaminika und Protonenpumpen-Hemmstoffe.** Die Antihistaminika hemmen die Histamin-bedingte Stimulation der HCl-Produktion in den Belegzellen, zu nennen sind die Wirkstoffe **Ranitidin** und **Famotidin**. Der erste Vertreter der Gruppe, Cimetidin, hemmt den Abbau anderer Arzneistoffe und ist weniger günstig. Die Einführung dieser Inhibitoren der HCl-Produktion war ein wesentlicher Fortschritt. Inzwischen hat sich eine noch wirksamere Methode ergeben, nämlich die **direkte Hemmung der H^+/K^+ -ATPase** der Belegzellen. Der erste spezifische Hemmstoff

war **Omeprazol**, jetzt sind weitere Analogsubstanzen verfügbar. Nach oraler Zufuhr in magensaftresistenten Kapseln gelangt es über die Blutbahn zu den Belegzellen. Dort entsteht im sauren Milieu ein aktiver Metabolit, der durch kovalente Bindung die Pumpe hemmt. *Lansoprazol*, *Pantoprazol* und *Rabeprazol* wirken gleichartig. Omeprazol ist ein Razemat; das jetzt verfügbare S-Omeprazol (*Esomeprazol*) stellt, auf die Dosis bezogen, das stärker wirkende Enantiomer dar, was aber keinen therapeutischen Vorteil bietet. Dosisabhängig kann mit diesen Substanzen eine abgestufte Verminderung des Säuregrades des Magensaftes erreicht werden.

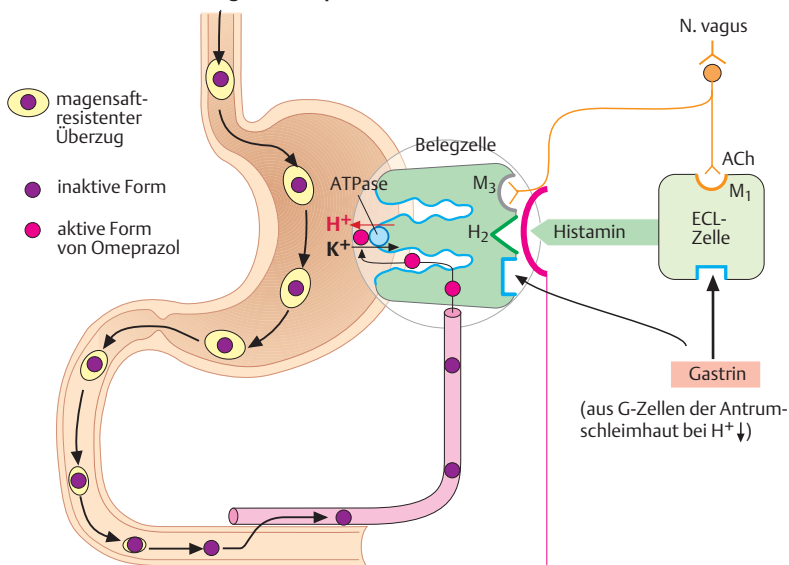
c) Ist eine Hyperacidität und Ulcuskrankheit nur so lange zu unterdrücken, wie Omeprazol oder ähnliche Wirkstoffe gegeben werden, besteht der Verdacht, dass eine Besiedelung der Magenschleimhaut durch das Bakterium ***Helicobacter pylori*** vorliegt. Dann ist eine spezifische Therapie gegen diesen Keim notwendig. Wie in **(B)** dargestellt ist, wird eine Kombination von zwei Antibiotika mit einem Hemmstoff der Protonenpumpe für 7 Tage dem Kranken zugeführt. Die Erfolgsquote liegt bei 90 % oder darüber. Eine Neuinfektion scheint im Erwachsenen-Alter kaum vorzukommen.

Laxantien

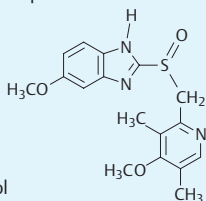
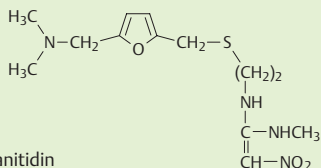
Die Dehnung der Darmwand durch den Darminhalt löst die vorantreibende Bewegung, die Peristaltik aus (S. 171, **A**). Die Dehnung wird durch Rezeptoren aufgenommen und führt über die Nerven-Plexus der Darmwand zu einer koordinierten Motorik. Eine Anregung der Darmperistaltik kann auch über eine Reizung der Darmschleimhaut durch Reizstoffe zu stande kommen (z. B. Darmirritierende Laxantien).

Die Häufigkeit, mit der Defäkationen auftreten, hängt bei gesundem Darm von der Menge an unverdaulichen Ballaststoffen in der Nahrung ab. Von einer Obstipation spricht man, wenn die Defäkationsfrequenz zu niedrig ist oder die Defäkation mit Mühen (zu harter Stuhl) verbunden ist. Bevor Abführmittel genommen werden, sollte eine ärztliche Überprüfung der möglichen Ursache vorgenommen werden. ►

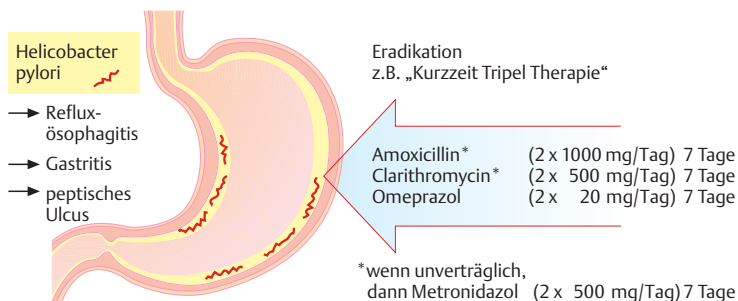
A. Wirkstoffe zur Senkung der Säureproduktion



Protonenpumpen-Hemmstoff

H₂-Antihistaminikum

B. Helicobacter-Eradikation



► Indikationen für die Anwendung von Laxantien sind: 1) Akute Entleerung des gesamten Darmes bei oralen Vergiftungen, um die Kontaktzeit zur Resorption des Giftes zu verkürzen; 2) Akute Reinigung des Darmes vor diagnostischen und operativen Maßnahmen; 3) Zur Verminderung der notwendigen Bauchpresse während der Defäkation bei schweren Erkrankungen (nach Herzinfarkt und großen Operationen); 4) Chronische Gabe bei Analeiden oder bei Hernien; 5) Zur Kompensation von obstipierend wirkenden Arzneimitteln (z. B. Opia-ten).

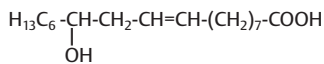
Die Selbstmedikation mit Abführmitteln, die bei Laien auf Grund einer Diskrepanz zwischen moderner Ballast-armen Ernährung und alt hergebrachten Vorstellungen über die Defäkationsfrequenz herrscht, sollte von ärztlicher Seite sicher häufiger unterbrochen werden, als dass Laxantien verordnet werden.

Die Arzneimittelgruppe der Laxantien kann unterteilt werden in 1) **Füllungspersistaltik auslösende Mittel** und 2) **Darmirritierende Mittel**.

Zu der ersten Gruppe gehören **Ballaststoffe** wie Cellulose-haltige Getreideprodukte und Leinsamen, ferner **Quellstoffe** wie Agar-Agar und Macrogol. Aber der ausschließliche Verzehr von grobkörnigem Brot tut auch das seinige. Die Füllungspersistaltik kann sehr stark angeregt werden durch **osmotisch wirksame, nicht resorbierbare Salze**: Na-sulfat (Glaubersalz) und Mg-sulfat (Bittersalz), die eine isotonische Menge Wasser im Darmlumen festhalten. Die Dosierung reicht von einer kleinen Menge (tägliche Trinkkuren) bis hin zu ca. 20 g zur drastischen Säuberung des gesamten Darmes. Besonders erwähnt werden muss das nicht resorbierbare und deshalb osmotisch wirksame Disaccharid **Lactulose**, das milde laxierend wirkt, im Dickdarm von Bakterien vergoren wird und so durch Säuerung des Darminhaltes die Bakterienzahl reduziert (s. Therapie der Leberzirrhose, S. 304).

Die Gruppe der **darmirritierenden Laxantien** bilden die Ricinolsäure (Dünndarm-wirksam) und die Anthrachinon-Derivate (Dickdarm-wirksam). Das **Ricinusöl** ist in den Samen der Christpalme (*Ricinus communis*) enthalten. Es ist ein Triglycerid, das

nach oraler Zufuhr gespalten wird. Das wirksame Agens ist die Ricinolsäure



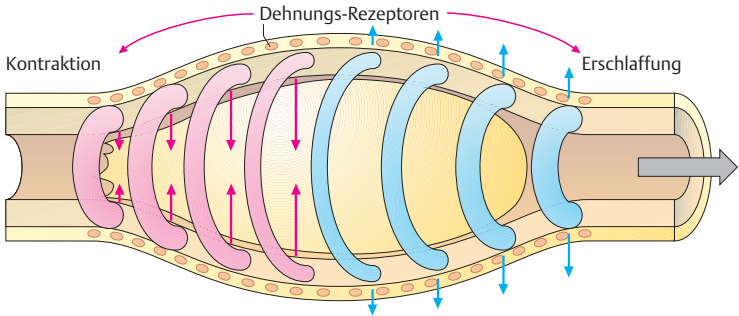
Nach Gabe von 10–20 ml Ricinusöl tritt 1–4 Stunden später eine Entleerung des gesamten Darmes auf. Ricinusöl ist nur indiziert, wenn ein akuter Grund diesen drastischen Effekt erfordert. Die Verträglichkeit ist gut. Es ist kein Medikament zur Behandlung einer chronischen Verstopfung.

Die **Dickdarm-wirksamen Anthrachinon-Glykoside** (Tafel 173 A) sind immer dann indiziert, wenn bei einem Menschen Bedingungen vorliegen, die weiche Fäces und leichte Defäkationen erfordern. Diese Substanzen kommen in einer Reihe von Pflanzen vor: Sennes-Blättern, Faulbaum, einer Rhabarber-Art. Das Anthrachinon-Gerüst ist in diesen Drogen an einen Zucker gebunden, der nach oraler Gabe im Dickdarm abgespalten wird, es erfolgt dann noch eine weitere chemische Umwandlung, bis die eigentlichen Wirkstoffe entstanden sind: **Emodine**. Diese hemmen die Wasser- und Elektrolyt-Resorption, so dass eine Defäkation von weichem Stuhl eintritt. Die Emodine sind gut verträglich, zwischen Einnahme und Wirkung vergehen ca. 6–8 Stunden.

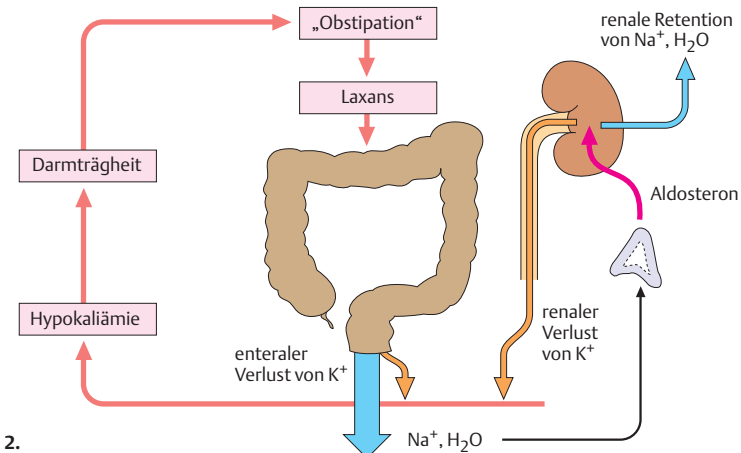
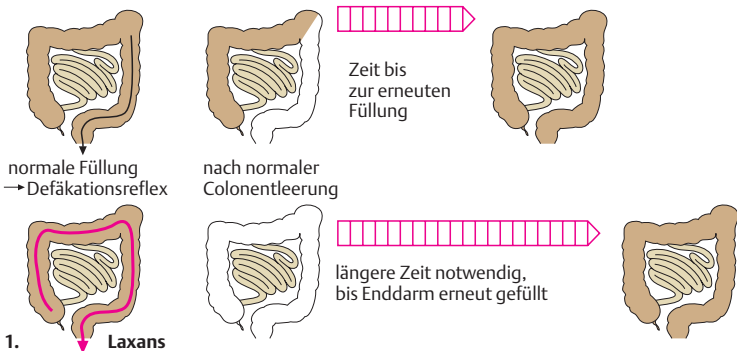
Einen vergleichbaren Wirkungsmechanismus wie die Anthrachinon-Derivate besitzen auch bestimmte **Diphenolmethan-Derivate**: Bisacodyl und Na-picosulfat, die ebenfalls nach einer längeren Latenz wirken. Sie sind gut verträglich. Auch nach ihrem Gebrauch geht dem Körper Kalium und Wasser verloren.

Der **chronische Gebrauch** von Abführmitteln kann zu einer **Abhängigkeit** führen, die auf einem Fehlschluss des Betreffenden beruht. Da nach einer forcierten Entleerung der Dickdarm leer ist (171 B), dauert es bei normaler moderner Ernährung einige Tage, bis der Dickdarm so weit gefüllt ist, dass eine Defäkation möglich ist (171 B). Diese Latenz wird verkannt und wieder als Verstopfung gedeutet. Dementsprechend wird wieder ein Dickdarm-stimulierendes Laxans eingenommen. Jetzt entwickelt sich eine echte Schädigung des Betreffenden: er verliert enteral und über den kompensatorisch einsetzenden Aldosteron-Mechanismus

A. Anregung der Peristaltik durch Darmfüllung



B. Ursachen für Laxantien-Abhängigkeit



► mus renal sowie Kalium, dass sich eine Hypokaliämie ausbildet. Die Kalium-Verarmung führt unter anderem zu einer Darmträgheit, die erneut die Einnahme eines Laxans „erzwingt“. Es entsteht eine **unnötige Arzneimittel-Nebenwirkung** durch ungenügendes Wissen des Patienten. Eine fachkundige Beratung heilt diesen Zustand.

Antidiarrhoika

Eine **Diarrhoe** ist Folge einer zu schnellen Passage des Darminhaltes, so dass die Resorption von Wasser und Elektrolyten unzureichend ist (173 B). Dieser Zustand kann verschiedene Ursachen haben: 1) Bakterielle oder virale Infektionen, die entzündliche Prozesse auslösen. Bestimmte Keime bilden Toxine, die gezielt Funktionen des Darmepithels hemmen, so den $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Cotransport. 2) Vegetative Fehlsteuerung mit Überwiegen der Propulsionsmotorik über die Pendelbewegungen (kann psychisch bedingt sein), dann als Arzneimittel-Nebenwirkung, beim Zustand des Colon irritabile. 3) Funktionsstörung des Darmes, wahrscheinlich genetisch bedingte Defekte in der Infekt-Abwehr beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. 4) Stoffwechselstörungen wie Pankreas-Insuffizienz, Steatorrhoe.

Eine Diarrhoe kann eine gelegentlich auftretende harmlose Störung sein (z. B. Reisediarrhoe), kann aber besonders in den Entwicklungsländern bei unterernährten Kindern zum tödlichen Ende beitragen oder eine Begleiterscheinung eines jahrelangen Leidens sein (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).

Folgende therapeutische Möglichkeiten stehen zur Verfügung; ihre Anwendung richtet sich nach der Ursache des Einzelfalles:

a) Ersatz der verlorenen Wasser- und Salz-Mengen: **Rehydrationslösungen**. Glucosehaltige Na^+ - und K^+ -Lösungen gleichen die Verluste beim exsikkotischen Patienten aus, da der Na^+ -Glucose-Cotransport funktionsfähig bleibt, auch bei bakteriellen Enterotoxin-Vergiftungen, dies ist z. B. besonders wichtig bei der Cholera-Erkrankung.

b) Gabe eines Chemotherapeutikums oder Antibiotikums, wenn als Ursache einer Diarrhoe eine bakterielle Infektion festgestellt ist, z. B. Cotrimoxazol.

c) Hemmung der Propulsiv-Motorik des Darmes durch ein Opioid, das über spezifische Rezeptoren in der Darmwand den Weitertransport des Darminhaltes verlangsamt.

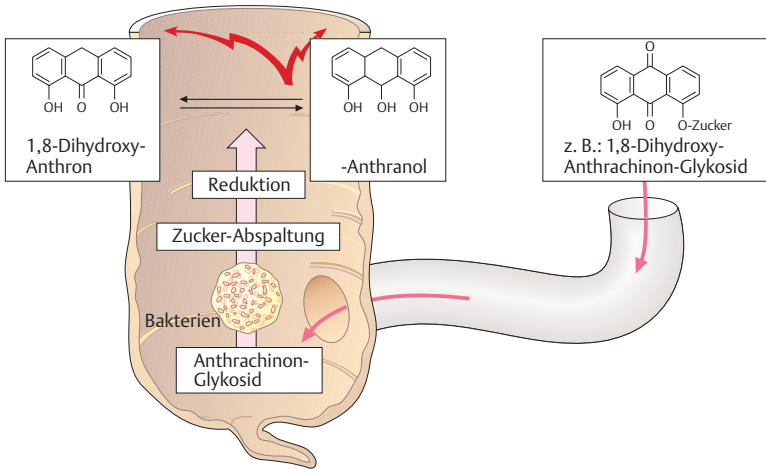
Ein altes Mittel ist die Opium-Tinktur. Dabei wurde die störende Nebenwirkung dieses analgetischen Prinzips, nämlich die obstipierende Wirkung, ausgenutzt. Diese Therapie ist wegen der zentralen „Nebenwirkungen“ heute völlig verlassen.

Es sind neue Wirkstoffe entwickelt worden, die über eine Bindung an die Opioid-Rezeptoren der Darmwand die Propulsions-Motorik hemmen, aber keine zentralen Wirkungen besitzen. Eine derartige Substanz ist **Loperamid** (Einzeldosis 2 mg, Eliminationshalbwertszeit ca. 10 Stunden). Die Frage, warum Loperamid bei seiner hohen Affinität zu Opioid-Rezeptoren keine zentralen Wirkungen auslöst, findet eine interessante Antwort: Die Loperamid-Moleküle, die die Blut-Liquor-Schranke überschreiten, werden mit hoher Effektivität von den P-Glykoproteinen zurück ins Blut transportiert, sodass sich keine Wirkkonzentration im Liquor aufbauen kann.

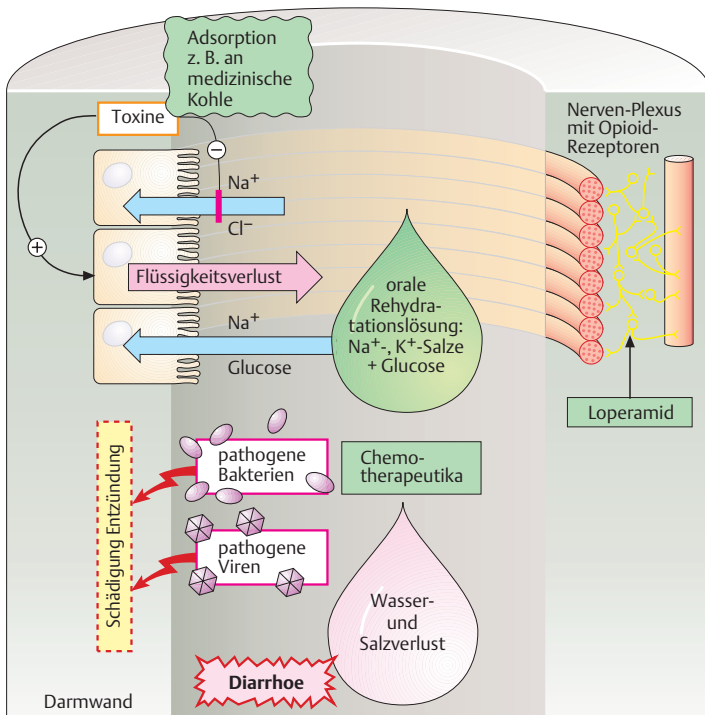
Wird in der Darmwand der Abbau der endogenen Enkephaline gehemmt, resultiert ebenfalls eine Verlangsamung der Propulsionsmotorik. Ein Hemmstoff der Enkephalinase, das **Racecadotril** ist zur Diarrhoe-Behandlung bei Säuglingen und Kleinkindern geeignet.

d) Der Versuch, Bakterien-Toxine oder andere Giftstoffe durch **Adsorption** unschädlich zu machen. Dann müssten hohe Mengen eines Adsorbens oral verabreicht werden: Medizinische Kohle (30 g oder mehr täglich) oder Al-silikat (Tonerde 50–100 g täglich). Dies gelingt kaum. Die Erfolge sind zweifelhaft. Bei chologischen Diarrhoen wird das Gallensäure-bindende Colestyramin gegeben.

A. Dickdarm-irritierende Laxantien: Anthrachinon-Derivate



B. Antidiarrhoika und ihre Angriffspunkte



Substanzen zur Beeinflussung des Motorischen Systems

Zum zentralen Teil des **motorischen System** zählen u. a. verschiedene Areale der Endhirnrinde, die Basalganglien, das Kleinhirn, verschiedene Kerngebiete des Hirnstamms und das Rückenmark. Zum peripheren Anteil gehören der periphere motorische Nerv, die afferenten Nerven aus den Muskelspindeln, die motorische Endplatte und schließlich die Skelettmuskeln. Im vorliegenden Kapitel soll der Einfluss von Pharmaka und Giften auf Vorgänge im Rückenmark und in der Peripherie dargestellt werden. Störungen des motorischen Systems, die in höheren Zentren des ZNS ausgelöst werden wie bei der Epilepsie und dem Morbus Parkinson werden an anderer Stelle erörtert (S. 320, S. 322).

Myotonolytika und Toxine

Im Rückenmark geschieht die Umschaltung der von zentral oder peripher ankommenden Nervenimpulse auf die Motoneurone. Deren Perikaryen liegen im Vorderhorn des Rückenmarkes, ihre Neuriten verlassen das Rückenmark durch die Vorderwurzeln und ziehen zu den Muskeln. Die **Motoneurone** erhalten ihre Information über absteigende Bahnen aus supraspinalen Zentren sowie über die Axone der Spinalganglien aus der Peripherie. Die Informations-Übertragung kann direkt oder durch Vermittlung von Interneuronen geschehen. Daneben gibt es inhibitorische **Interneurone**, durch die die Erregbarkeit der Motoneurone auf das physiologisch sinnvolle Niveau gesenkt wird. Das Rückenmark besitzt so ein komplexes Netz aus stimulierenden Interneuronen (Transmitter: Glutamat) und hemmenden Interneuronen (Transmitter: GABA, Glycin).

Die Impulsübertragung im Rückenmark kann durch Pharmaka und Gifte beeinflusst werden. Der **GABA_A-Rezeptor** wird durch Benzodiazepine, die allosterische Agonisten sind (s. S. 206), in seiner Empfindlichkeit gesteigert (Wirkstoff-Beispiel **Clonazepam**), dadurch verstärkt sich die Wirkung der inhibitorischen Interneurone (Ergebnis: Senkung eines erhöhten Muskeltonus). Einen ähnlichen Effekt besitzt **Baclofen**, das als γ -Aminobuttersäure-Derivat agonistisch am GABA_B-Rezeptor wirkt. Man fasst die ge-

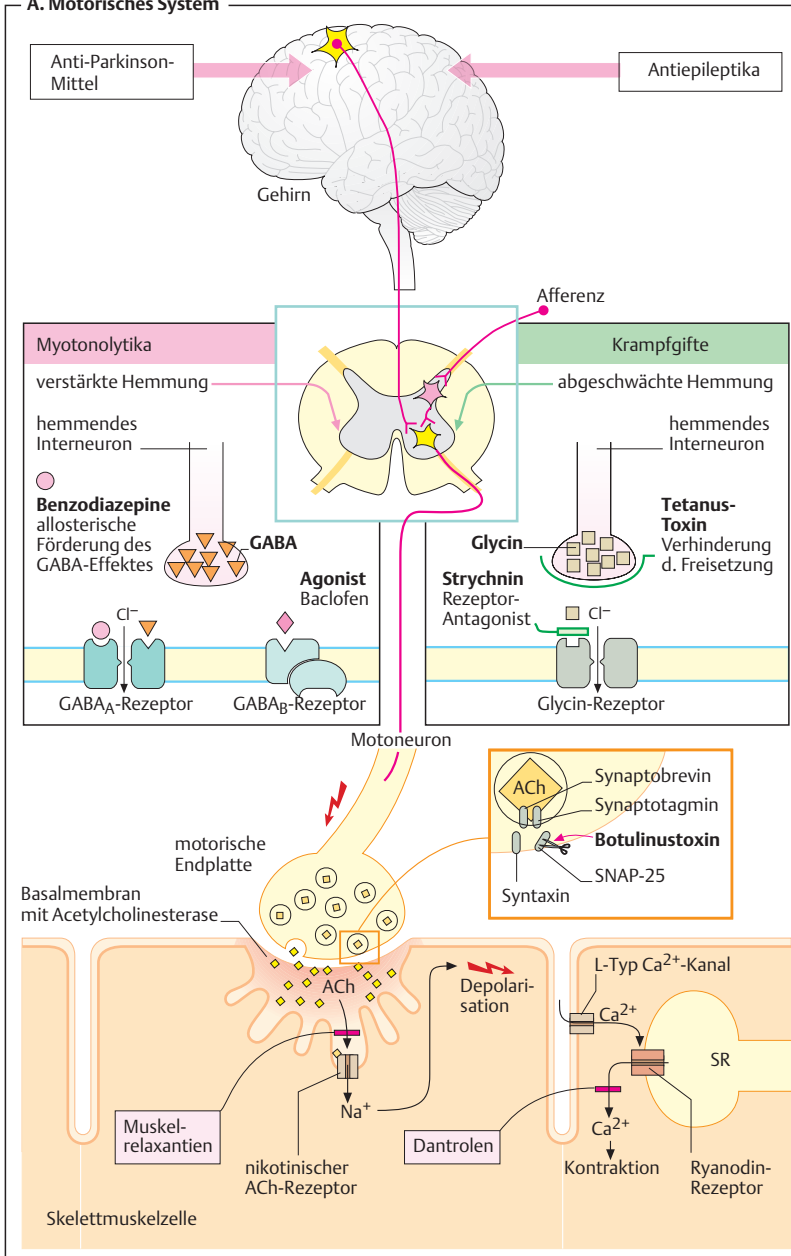
nannten Wirkstoffe unter dem Begriff **Myotonolytika** zusammen oder bezeichnet sie auch als zentrale Muskelrelaxantien. Die **Indikation** für ihre Anwendung sind schmerzhafte Muskelverspannungen oder Muskelkrämpfe, wie sie bei der Multiplen Sklerose und nach spinalen Verletzungen auftreten können.

Andere inhibitorische Interneurone benutzen **Glycin** als Überträgersubstanz, dazu gehören auch die Renshaw-Zellen. Die Freisetzung von Glycin wird durch die Anwesenheit von **Tetanus-Toxin** unterdrückt, womit die physiologisch notwendige Dämpfung der Motoneurone aufgehoben wird. Das Resultat sind tetanische Krämpfe (Wundstarrkrampf). Das Alkaloid **Strychnin** ist ein direkter Antagonist am Glycin-Rezeptor. Auch dieser Mechanismus führt zu einer Enthemmung der Motoneurone und damit zu Krämpfen.

In den Axonenden der motorischen Nerven wird mittels des Enzyms ACh-Synthetase Acetylcholin synthetisiert und in Vesikeln gespeichert, die sich nahe der präsynaptischen Membran ansammeln. Die Membran-nahen Vesikel sind an Bindungsproteine geknüpft, die eine Verschmelzung mit dem Plasmalemm verhindern. Erst wenn ein Aktionspotential das Nervenende erreicht, ermöglichen die einströmenden Ca-Ionen, dass die Vesikel mit dem Plasmalemm verschmelzen und ihr Acetylcholin (ACh) freisetzen. Botulintoxin zerstört enzymatisch eines der Exozytose-Proteine (SNAP-25): Folge ist eine Lähmung der Skelettmuskulatur.

Die postsynaptische Membran der Muskelfaser ist zwecks Oberflächenvergrößerung stark gefaltet. Die Oberfläche ist mit ACh-Rezeptoren vom Nicotin-Typ (s. S. 104) besetzt. In der Basallamina, die den synaptischen Spalt ausfüllt, sind die ACh-Esterase-Moleküle verankert. Das durch Nervenimpuls freigesetzte ACh besetzt kurzfristig die ACh-Rezeptoren und wird sofort durch Esterspaltung biologisch unwirksam gemacht. Daraus ergibt sich, dass die ACh-Wirkung bereits nach wenigen Millisekunden beendet ist. Die Besetzung der ACh-Rezeptoren senkt das Membranpotential für 1–2 msec und ruft dadurch ein fortgeleitetes Aktionspotential hervor, das über die gesamte Muskelfaser hinweg läuft und die Kontraktion auslöst.

A. Motorisches System



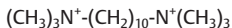
Muskelrelaxantien

Erst in der modernen Medizin ist das Bedürfnis aufgetreten, eine schlaffe Lähmung der Skelettmuskulatur auszulösen. Es setzt nämlich die Möglichkeit der künstlichen Beatmung voraus. Eine längere Narkose ist heute ohne Muskelrelaxierung und Beatmung nicht mehr denkbar.

Die Funktion der motorischen Endplatte kann auf Rezeptorebene durch zwei Mechanismus reversibel unterbrochen werden: a) Durch einen Agonisten, der nach der Bindung ein einmaliges Aktionspotential in der benachbarten Membran auslöst, dann aber weiter gebunden oder länger erhalten bleibt und die Endplatten-Membran depolarisiert hält: **Depolarisierende Muskelrelaxantien**. b) Durch die Besetzung des ACh-Rezeptors mit einen Antagonisten: **Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien**.

a) Depolarisierende Muskelrelaxantien

Die einfachste chemische Substanz, die den Muskel durch langdauernde Depolarisation lähmt, ist **Dekamethonium**



also eine Kohlenwasserstoff-Kette mit 2 positiv geladenen Stickstoff im Abstand von ca 1 nm. Das Stoffwechsel-stabile Dekamethonium wurde in der Narkosetechnik angewandt, wegen seiner ungünstiger Pharmakokinetik aber wieder verlassen. Es zeigt die für alle Muskelrelaxantien typische Grundstruktur. Diese besitzt auch das Suxamethonium (Succinyl-dicholin).

Suxamethonium kann als verdoppeltes ACh aufgefasst werden. Es hat zwar Affinität zum nicotinischen ACh-Rezeptor, kann aber nicht von der spezifischen Acetylcholin-Esterase abgebaut werden. Die unspezifische Serum-Cholinesterase spaltet Suxamethonium langsam, so dass eine Wirkkonzentration im synaptischen Spalt für 5–10 Minuten aufrecht erhalten wird (vergleiche Wirkdauer von ACh = 1–2 msec.)

Die Depolarisation der Endplatte ruft in der umgebenden Muskelzellmembran zunächst ein forgeleitetes Aktionspotential mit Kontraktion der Muskelfaser hervor:

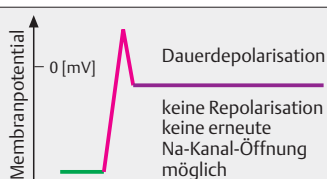
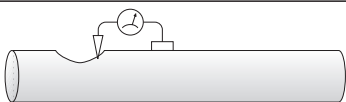
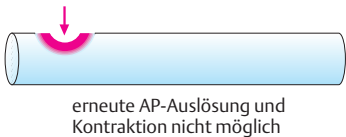
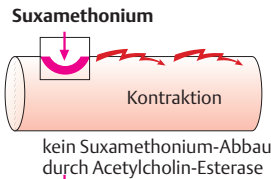
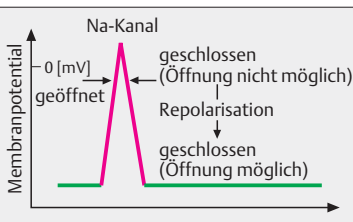
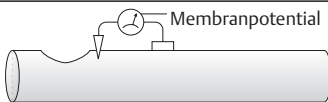
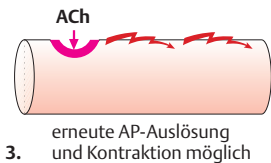
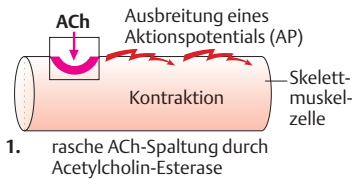
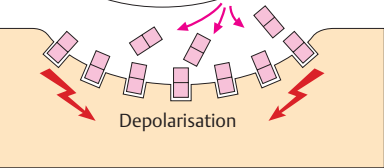
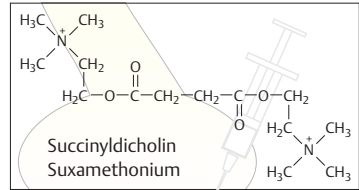
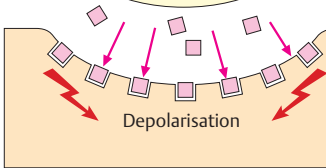
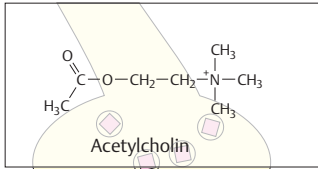
nach i.v. Injektion lassen sich kurzfristig feine Muskelzuckungen beobachten.

Die erneute Auslösung eines AP in der Umgebung der Endplatte ist nur möglich, wenn diese zwischenzeitlich unerregt war und repolarisieren konnte. Das AP beruht auf der Öffnung der Na-Kanal-Proteine, wodurch Na-Ionen die Muskelfaser-Membran passieren und diese depolarisieren. Nach wenigen Millisekunden schließen sich die Na-Kanäle automatisch („Inaktivierung“), das Membranpotential kehrt zum Ausgangswert zurück, und das AP ist beendet. Solange sich das Membranpotential dem Ruhewert nicht ausreichend genähert hat, ist eine erneute Öffnung der Na-Kanäle und damit ein weiteres AP nicht möglich. Im Falle des freigesetzten ACh tritt wegen des raschen Abbaus durch die Acetylcholinesterase schnell eine Repolarisation der Endplatte und eine Wiederkehr der Na-Kanal-Erregbarkeit in der umgebenden Membran auf. Bei Succinylcholin dagegen bleibt die Depolarisation der Endplatte und damit auch der umgebenden Membranbezirke bestehen. Die Na-Kanäle verharren im inaktivierten Zustand, deshalb ist in der umgebenden Membran kein AP auslösbar.

Nebenwirkungen von Suxamethonium sind: Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration mit ev. Folgen für die Herzfunktion, durch ganglionäre Stimulation bedingter Blutdruck-Anstieg und Tachykardie. Die Tonusfasern der äußeren Augenmuskeln reagieren auf Suxamethonium mit einer Kontraktur, was zu einer Druckerhöhung im Bulbus führt. Daher darf Suxamethonium nicht vor einer Bulbus-eröffnenden Operation benutzt werden. Ferner gehen chronisch denervierte Muskeln in eine Kontraktur über, weil nach einer Nervendurchtrennung auf der gesamten Oberfläche der denervierten Skelettmuskel-Fasern ACh-Rezeptoren entstehen. Diese Kontraktur mit entsprechenden Kalium-Verlusten kann bei „Nachoperationen“ von verunglückten Patienten vorkommen.

Der **Vorteil** von Suxamethonium ist der sehr schnelle Eintritt der Wirkung. Da sich unter den „Nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien“ neuerdings auch Wirkstoffe mit schnell einsetzender Wirkung befinden, ist der Gebrauch von Suxamethonium zu-

A. Wirkung des depolarisierenden Muskelrelaxans Succinylcholin



► rückgegangen. Für Notfall-Intubationen bleibt es das wichtigste Relaxans.

b) Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

In der Menschheitsgeschichte haben Muskel-lähmende Gifte schon lange eine Rolle gespielt: die Pfeilgifte südamerikanischer Eingeborenen töteten die getroffenen Tiere durch eine muskuläre Paralyse. Das Fleisch der Beutetiere konnte jedoch gefahrlos verspeist werden, weil die Muskelgifte enteral nicht resorbiert werden.

Diese Muskelrelaxantien sind chemisch komplizierter aufgebaut als Dekamethonium. Die Nicht-depolarisierenden Relaxantien besitzen zwar ebenfalls die zwei entscheidenden positiv geladenen Stickstoffe, die aber in Ringsysteme eingebunden sind. Die zwei N-haltigen Ringe sind entweder durch eine lange aliphatische Kette oder ein Steroid-Gerüst miteinander verbunden. In den Formelbeispielen sind zwei Beispiele für die synthetischen Muskelrelaxantien abgebildet (**A**). Diese großen Moleküle binden sich zwar mit hoher Affinität an den nicotinischen ACh-Rezeptor, sind aber ohne jede intrinsische Wirksamkeit, also reine Antagonisten.

Der Inhaltsstoff von Curare, d-Tubocurarin, wird nicht mehr in der Narkose-Technik verwendet, weil es unangenehme Nebenwirkungen auslösen kann: Histamin-Freisetzung mit Blutdruck-Abfall, Bronchospasmen und Sekretsteigerung im Bronchialbaum, zusätzlich macht sich eine Ganglien-Blockade bemerkbar. Die neuen synthetischen Relaxantien sind besser verträglich. Sie unterscheiden sich untereinander durch ihre **pharmakokinetischen Eigenschaften**: Schnelligkeit des Wirkungseintrittes, Dauer der Wirkung. In der operativen Medizin sind folgende Wirkstoffe im Gebrauch: **Pancuronium** (lang wirksam), **Vecuronium** (mittellang wirksam), **Mivacurium** (kurz wirksam), **Rocuronium** (schneller Wirkungseintritt), **Atracurium** (zerfällt nach Gabe spontan, bedarf keines metabolischen Abbaus, wichtig z. B. für Leber-Kranke).

Durch die Gabe eines Hemmstoffs der ACh-Esterase (s. S. 106) kann die Wirkung der Nicht-depolarisierenden Relaxantien verkürzt werden, z. B. durch Neostigmin. Das in der Endplatte freigesetzte ACh wird

nicht mehr abgebaut und kumuliert im synaptischen Spalt. Das Verhältnis von Antagonist zu Agonist wird zu Gunsten der Überträger-Substanz verbessert.

Abschließend sei darauf hingewiesen, dass die Muskelrelaxantien nicht in das ZNS einzudringen vermögen, das bedeutet: der „relaxierte“ Mensch wäre hellwach, bekäme durch die Lähmung der Atemmuskulatur sofort einen dramatischen Sauerstoff-Mangel und könnte in keiner Weise Kontakt mit der Umwelt aufnehmen, da eine totale Paralyse der gesamten Körpermuskulatur vorliegt. **Eine Narkose sowie künstliche Beatmung sind Vorbedingung für jede Anwendung von Muskelrelaxantien.**

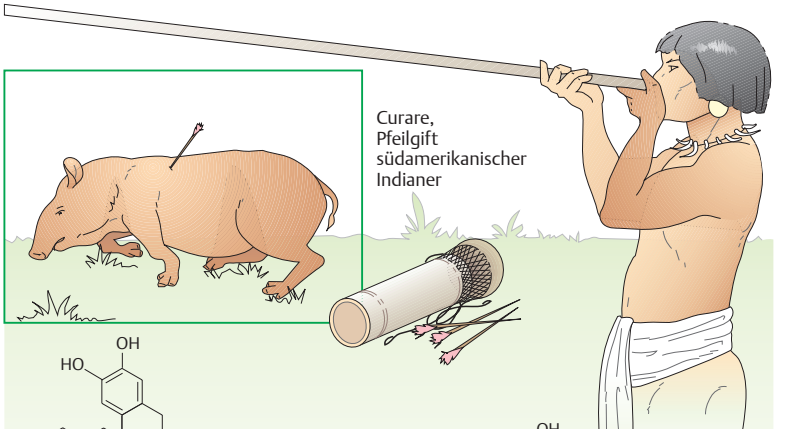
Bei der Besprechung der Muskelrelaxantien muss ein Gift genannt werden, das durch die Hemmung der ACh-Freisetzung in der motorischen Endplatte zu einer Muskellähmung führt: **Botulinus-Toxin** aus Clostridium botulinum. Es inaktiviert nach Durchtritt durch die präsynaptische Membran den Verschmelzungsprozess der ACh-Vesikel mit der Membran (S. 174). Botulinus-Toxin ist ein ausserordentlich wirksames Gift. Die Wirkung hält lange an, da die betroffene Endplatte endgültig geschädigt ist. Es muss durch Auswachsen eines neuen Axonendes eine Neu-Innervation erfolgen.

Dieses Toxin wird als Arzneimittel angewandt. Bei schmerzhaften Muskelkrämpfen kann es in den betreffenden Muskel injiziert werden z. B. beim Lidkrampf (Blepharospasmus). Aber auch in der Kosmetik wird es lokal gebraucht zum „face lifting“, eine Mode-Epidemie.

Beeinflussung des kontraktile Systems

Das Aktionspotential depolarisiert das Plasmalemma der Muskelzelle einschliesslich der tubulären Strukturen kurzfristig. Dabei werden Ca^{2+} aus den Transversal-Tubuli freigesetzt, die dann die Verkürzung des Aktomyosin veranlassen: **elektromechanische Kopplung**. Dieser Kopplungsprozess kann durch die Substanz **Dantrolen** gehemmt werden. Es wird eingesetzt bei schmerzhaften Muskelverspannungen und der malignen Hyperthermie.

A. Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien

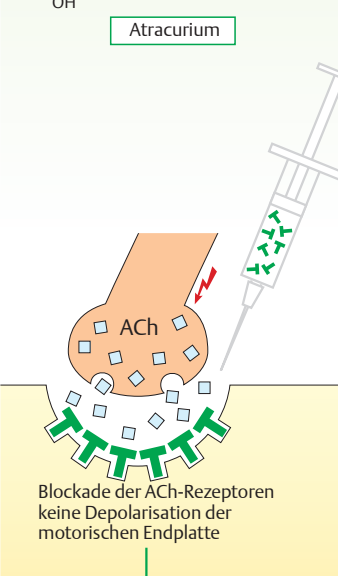


Curare, Pfeilgift südamerikanischer Indianer

Atracurium

CC1(C)CC(=O)OCCCCOC(=O)CCN2(C)CCc3cc(O)c(O)cc3CC2

Pancuronium

CC(=O)OC12CCC3(C)CC4(C)CC5(C)CC6(C)CC(C1)N(C6)C(C2)C3


Blockade der ACh-Rezeptoren
keine Depolarisation der motorischen Endplatte

Erschlaffung der Skelettmuskeln
(Atmung nicht möglich)

künstliche Beatmung notwendig
(sowie Narkose!)

Gegenmittel:
Cholinesterase-Hemmstoffe
z. B. Neostigmin

Schmerzentsstehung und -leitung

Schmerz ist die Bezeichnung für ein Spektrum von Empfindungen, die nach ihrem Charakter höchst unterschiedlich sein können und nach ihrer Intensität von unangenehm bis unerträglich reichen. Schmerzreize werden durch die morphologisch am wenigsten differenzierten physiologischen Rezeptoren (Sensoren), nämlich freie Nervenendigungen aufgenommen. Die Zelleiber der bipolaren, afferenten Neurone liegen im Spinalganglion. An der Schmerzleitung sind marklose Fasern (C-Fasern, Leitungsgeschwindigkeit 0,5–2 m/s) und myelinisierte Fasern (A δ -Fasern, 10–30 m/s) beteiligt. Die freien Nervenendigungen der A δ -Fasern sprechen auf starken Druck oder Hitze an, während die Nervenendigungen der C-Fasern empfindlich auf chemische Reize (H⁺, K⁺, Histamin, Bradykinin u. a.) reagieren, die in der Folge eines Gewebeschadens auftreten. Unabhängig davon, ob es sich um einen chemischen, mechanischen oder thermischen Reiz handelt, kann er in Gegenwart von Prostaglandinen erheblich verstärkt werden (S. 182).

Chemische Reize liegen auch den Schmerzen infolge einer Entzündung oder einer Durchblutungsstörung zugrunde (Angina pectoris, Herzinfarkt). Die starken Schmerzen, die bei einer Überdehnung oder spastischen Erregung glattmuskulärer Organe im Bauchraum auftreten, werden durch eine sich im Spasmus entwickelnde Hypoxie unterhalten (viszerale Schmerzen).

A δ - und C-Fasern treten über die Hinterwurzel in das Rückenmark ein; nach Umschaltung auf ein Folgoneuron und einem Seitenwechsel zieht die Bahn im Vorderseitenstrang zum Gehirn. Nach dem Entwicklungsgeschichtlichen Alter werden Tractus neo- und palaeospinothalamicus unterschieden. Thalamische Kerngebiete, in denen Fasern des T. neospinothalamicus enden, entsenden Impulse in definierte Areale des Gyrus postcentralis. Über diese Bahn geleitet, wird ein Reiz als scharfer und eindeutig lokalisierbarer Schmerz empfunden. Im Falle der „alten“, vom T. palaeospinothalamicus innervierten Kerngebiete des Thalamus ist die Projektion auf den Gyrus postcentralis diffus, sodass diese Bahn für die

Leitung von Reizen in Betracht kommt, die zu Schmerzen von dumpfem, bohrendem, brennendem Charakter führen und die vom Individuum nicht eindeutig lokalisiert werden können.

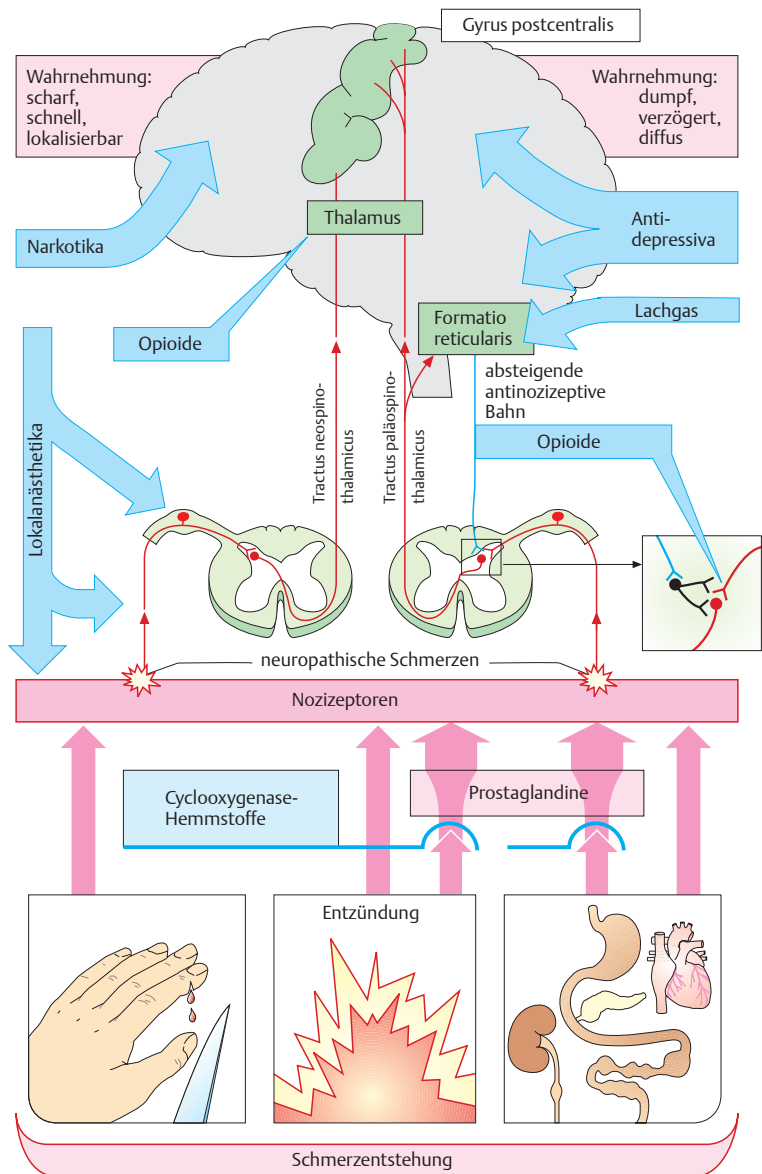
Die Umschaltung des 1. afferenten Neurons der neospinothalamischen Bahn auf das 2. aufsteigende Neuron im Hinterhorn des Rückenmarkes erfolgt durch den Neurotransmitter Substanz P. Diese Synapse wird nicht vom absteigenden antinozeptiven System beeinflusst (scharfer, akuter Schmerz von der Körperoberfläche). Hingegen wird die Umschaltung der paleospinothalamischen Bahn vom absteigenden antinozeptiven System über ein Interneuron moduliert. Dieses Interneuron wird durch die Überträgersubstanz Serotonin erregt (**absteigende antinozeptive Bahn**) und hemmt seinerseits durch Freisetzung von Enkephalin (ein endogenes Opioid) die Substanz P-erge Synapse. Hier liegt der spinale Wirkort von Morphin und den anderen Opiaten.

Die **Schmerzempfindung** kann folgendermaßen beeinflusst werden:

- Ausschaltung der Schmerzursache,
- Herabsetzung der **Empfindlichkeit der Nozizeptoren** (antipyretische Analgetika, Lokalanästhetika),
- Unterbrechung der **nozeptiven Leitung** (Lokalanästhetika),
- Unterdrückung der **Umschaltung von Schmerzimpulsen** im Rückenmark (Opiode),
- Hemmung der **Schmerzwahrnehmung** (Opiode, Narkotika) und
- Beeinflussung der **Schmerzverarbeitung** (Antidepressiva als Co-Analgetika).

Neuropathische Schmerzen sind schwerwiegend, chronisch und sprechen auf übliche Analgetika kaum an. Sie kommen z. B. als Folge eines Diabetes mellitus, eines Herpes zoster oder als Phantomschmerz vor. Bekannt ist, dass an afferenten C-Fasern nach einer Traumatisierung neue (embryonale) und überaktive Na-Kanäle auftreten können, die spontan fortgeleitete Erregungen generieren. Helfen kann eine kombinierte Dauerbehandlung mit Antidepressiva (z. B. Amitriptylin), Antikonvulsiva (z. B. Gabapentin) und evtl. einem Opioid (Tramadol) in niedriger Dosis.

A. Schmerzentstehung und -leitung



Eicosanoide

Aus der Arachidonsäure* entstehen unter dem Einfluss von Cyclooxygenasen (COX 1 und COX 2) aus der gestreckten Säure Verbindungen, die einen zentralen Ring mit zwei langen Substituenten enthalten: Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxane. Eine Lipoxygenase vermag aus der Arachidonsäure Leukotriene zu bilden, bei denen kein Ringschluss in der Mitte des Moleküls auftritt (A). Die aus der Arachidonsäure gebildeten Substanzen werden sehr rasch inaktiviert, es sind **Lokalhormone**. Die Gruppen der Prostaglandine und der Leukotriene umfassen jeweils eine große Anzahl nahe verwandter Verbindungen. Im vorliegenden Zusammenhang können nur die wichtigsten **Prostaglandine** und ihre konstitutiven Wirkungen angeführt werden: **PGE₂** hemmt die Magensäure-Bildung und steigert die Magenschleim-Produktion (Schleimhaut-protektiver Effekt). **PGF_{2α}** steigert die Uterus-Motilität. **PGI₂** (Prostacyclin) wirkt Gefäß-erweiternd und steigert die renale Na-Ausscheidung. Hinzu kommen die von der COX 2 synthetisierten Prostaglandine, die am Entzündungsgeschehen teilnehmen. Sie sensibilisieren die Nozizeptoren, erniedrigen damit die Schmerzschwelle, fördern den entzündlichen Prozess und sie rufen Fieber hervor.

Prostacyclin entsteht im Gefäßendothel und spielt für das Gefäßsystem eine Rolle. Es wirkt vasodilatatorisch und verhindert die Thrombozyten-Aggregation (funktioneller Antagonist zum Thromboxan).

Thromboxan ist ein Lokalhormon der Thrombozyten, es fördert deren Aggregation. Kleine Defekte der Gefäß- oder Kapillarwand lösen die Thromboxan-Bildung aus.

Leukotriene** entstehen vorwiegend aus den Leukozyten und Mastzellen. Die primär gebildeten Leukotriene können an

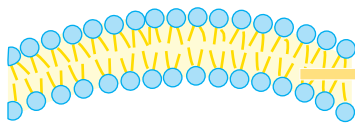
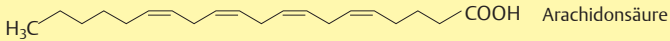
Glutathion gebunden werden. Von diesem Komplex werden dann wieder Glutaminsäure und Glycin abgespalten, sodass eine größere Anzahl von Lokalhormonen entsteht. Die Leukotriene fördern entzündliche Prozesse, sie stimulieren die Einwanderung von Leukozyten und steigern deren Aktivität. Bei anaphylaktischen Reaktionen wirken sie Gefäß-erweiternd, erhöhen die Permeabilität der Gefäße und rufen eine Bronchokonstriktion hervor.

Therapeutische Anwendung künstlicher Eicosanoide. Der Versuch, stabile Prostaglandin-Derivate herzustellen und sie therapeutisch anzuwenden, hat bisher keinen großen Erfolg gehabt. Dinoproston, Gemeprost und Sulprostan sind Uterus-stimulierende Mittel (s. S. 128). Misoprostol soll Magenschleimhaut-protektiv wirken, hat aber ausgeprägte systemische Nebenwirkungen. Den genannten Substanzen mangelt es an Organspezifität.

* Eicosatetraen-Säure, Name abgeleitet von griechisch eikosi = zwanzig für die Anzahl der C-Atome, tetra = vier für die Anzahl von Doppelbindungen.

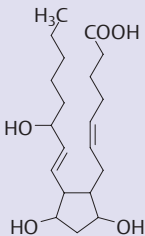
** Leukotriene, Änderung der chemischen Nomenklatur. Triene (drei = tri), obwohl sie 4 Doppelbindungen besitzen, weil nur die in Konjugation stehenden Doppelbindungen jetzt berücksichtigt werden.

A. Herkunft und Wirkung von Prostaglandinen

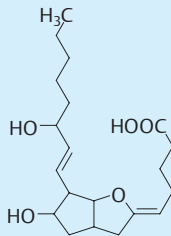
Phospholipase A₂

Cyclooxygenasen

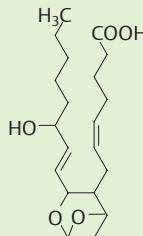
Lipoxygenasen

Prostaglandin F_{2α}
und andereMagen
[H⁺] ↓
Schleim ↑Niere
Durchblutung ↑
Anpassung an:
Salzbelastung
H₂O-MangelUterus
Motilität
ImplantationNozizeption
Empfindlichkeits-
steigerung
Entzündungs-
prozesse
gesteigertWärmezentrum
Fieber erzeugend

Prostacyclin

Blutplättchen
Aggregations-
hemmung

Vasodilatation

Thromboxan A₂Blutplättchen
Aggregations-
förderung

Vasokonstriktion

Leukotrien A₄
und andereentzündliche
Prozesse
gefördert,
Gefäß-
permeabilität
erhöht,
Broncho-
konstriktion

konstitutiv

induziert

Analgetika

Die große und wichtige Arzneimittelgruppe zur Behandlung von Schmerzen, entzündlichen Vorgängen und Fieberzuständen muss unterteilt werden in zwei Gruppen, die sich in ihrem Wirkungsmechanismus und ihrem Wirkspektrum unterscheiden:

1) **Antipyretische Analgetika** und 2) **Nicht-steroidale Antiphlogistika**.

1) Antipyretische Analgetika

Diese Analgetika wirken vor allem gut analgetisch und antipyretisch, ihr Wirkungsmechanismus ist bisher nicht richtig verstanden. In diese Gruppe gehören Paracetamol, Phenazon und Metamizol.

Paracetamol ist bei banalen Schmerzen wie Zahn- und Kopfschmerzen gut wirksam, weniger gut werden entzündliche und viscerale Schmerzen beeinflusst. Es wirkt stark antipyretisch. Die Dosierung für den Erwachsenen beträgt 0,5–1,0 g bis zu 4 × täglich, die Eliminations- $t_{1/2}$ liegt bei 2 Stunden. Paracetamol wird nach Kopplung mit Schwefel- und Glucuronsäure renal eliminiert. Ein kleiner Teil der Paracetamol-Dosis wird in der Leber durch CYP 450 in einen reaktiven Metaboliten umgewandelt, der durch Kopplung an Glutathion entgiftet werden muss. Bei suizidalen oder akzidentellen Vergiftungen mit Paracetamol (> 10 g) muss der verbrauchte SH-Gruppenvorrat der Leber durch Gabe von Acetylcystein möglichst schnell ersetzt werden. Diese Maßnahme kann lebensrettend sein. Bei vorgeschädigter Leber ist Paracetamol niedriger zu dosieren. Eine langdauernde Therapie mit reinen Paracetamol-Präparaten ruft keine Nierenschädigung hervor, wie sie früher nach Gabe von stimulierenden Kombinations-Präparaten auftraten. Gegen eine fixe Kombination von Paracetamol mit Codein ist kaum etwas einzuwenden (z. B. *Ge-lonida*®, *Titretta*®-Tabletten).

Metamizol ist ein Pyrazolon-Derivat. Es wirkt stark analgetisch, auch bei Kolikschmerzen, zusätzlich hat es einen spasmolytischen Effekt. Der antipyretische Effekt ist ausgeprägt. Die übliche Dosierung liegt bei 500 mg per os. Um Spasmen der Gallenwege zu durchbrechen, sind höhere Dosen

notwendig (bis zu 2,5 g i. v.). Die Normdosis wirkt etwa 6 Stunden lang.

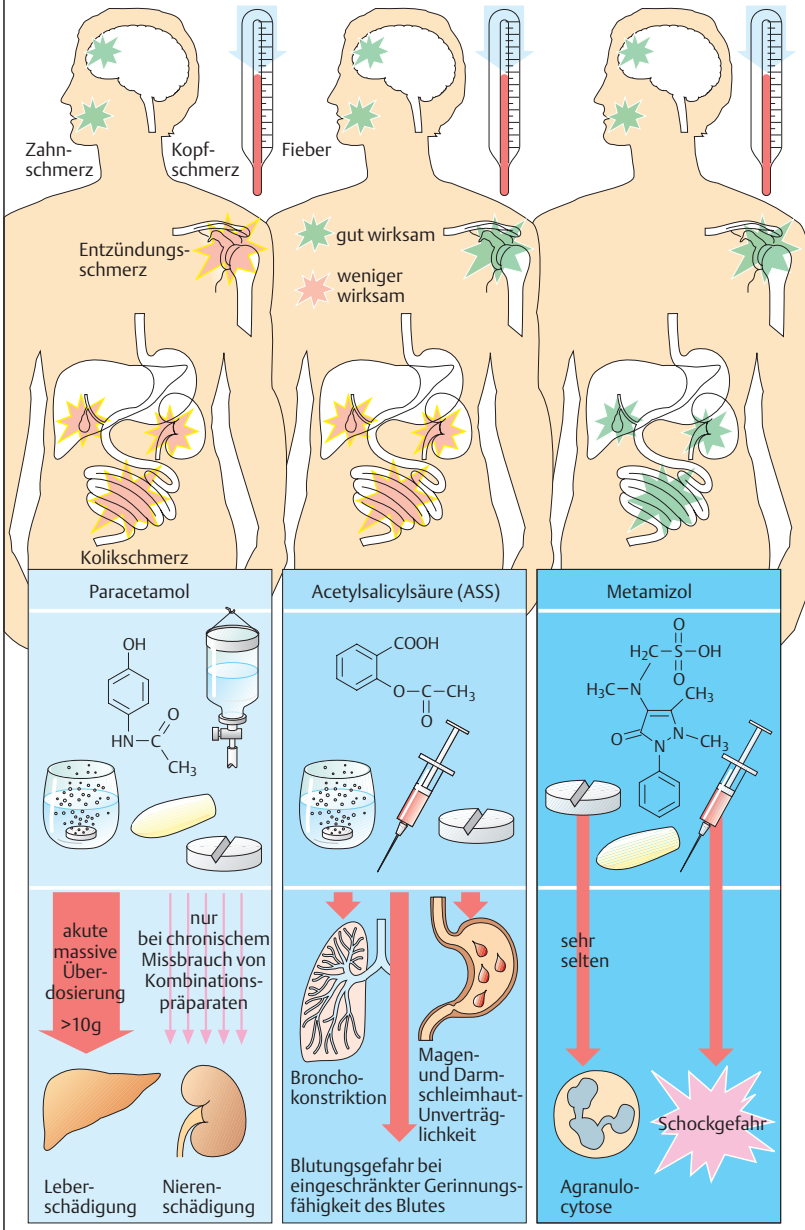
Die **Anwendung** dieses stark wirksamen antipyretischen Analgetikum ist durch eine sehr seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkung belastet. Es kann sich eine Knochenmarks-Depression entwickeln. Die Häufigkeit der Agranulozytose wird kontrovers diskutiert, wahrscheinlich kommt ein Fall auf mehr als 100 000 Anwendungen. Bei rascher intravenöser Gabe kann ein Kreislaufschock eintreten.

Metamizol ist **kein Routinemedikament**, die kurzfristige Anwendung wird aber für entsprechende Einzelfälle empfohlen.

2) Nicht-steroidale Antiphlogistika

Unter diesem Begriff werden Arzneimittel zusammengefasst, die chemisch durch eine Säuregruppe (bis auf die COX 2-Inhibitoren) verbunden mit einem Aromaten gekennzeichnet sind, und über eine Hemmung der Cyclooxygenasen Entzündungshemmend, Schmerz-lindernd und Fieber-senkend wirken. Die Cyclooxygenasen sind am endoplasmatischen Retikulum lokalisierte Enzyme, die aus der Arachidonsäure die lokalen Wirkstoffe Prostaglandine, Prostacyclin und Thromboxan bilden. Die Säureantiphlogistika sind reversible (außer ASS) Hemmstoffe der Cyclooxygenasen (COX). Diese Enzyme besitzen eine langgestreckte Pore, in die sich das Substrat, die Arachidonsäure einlagert und dort zu einem Wirkstoff umgewandelt wird. Die Antiphlogistika dringen in diese Pore ein, finden dort eine Bindungsstelle und verhindern damit die Einlagerung der Arachidonsäure: das Enzym wird reversibel blockiert.

A. Vergleich antipyretischer Analgetika mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum



Es existieren **zwei Isoformen** der Cyclooxygenasen:

1) COX 1 ist konstitutiv, d. h. immer vorhanden und aktiv, sie trägt zur physiologischen Arbeitsweise der Organe bei. Ihre Hemmung löst zwangsläufig unerwünschte Wirkungen wie Schleimhautschädigungen, Nieren-Funktionsstörungen, hämodynamische Veränderungen und Störungen der Uterus-Funktion aus.

2) COX 2 wird induziert durch entzündliche Vorgänge und produziert Prostaglandine, die Nozizeptoren sensibilisieren, Fieber auslösen und Entzündungsfördernd durch Vasodilatation und Permeabilitäts-Steigerung wirken. Allerdings ist COX 2 in einigen Organen auch konstitutiv (Niere, Gefäßendothel, ZNS, Uterus).

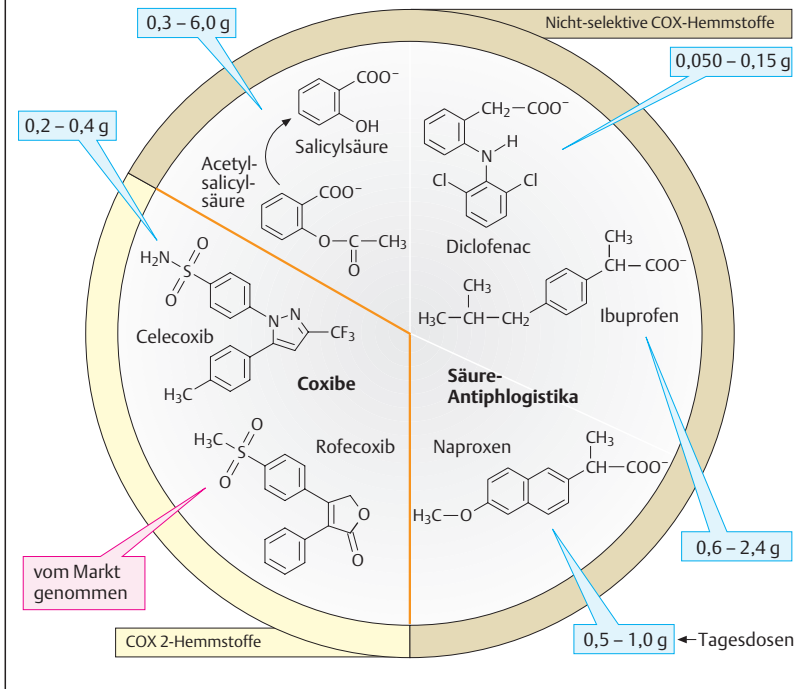
Die **nicht selektiven COX-Hemmstoffe** sind aus einer Säure (Essig- oder Propionsäure), die an einen Aromaten gebunden ist, aufgebaut. Die wichtigsten Pharmaka aus dieser Gruppe sind neben der Acetylsalicylsäure (ASS) Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac und Indometacin. Sie besitzen ein weites Indikationsfeld: rheumatische Erkrankungen, Schmerzen aller Art, sie wirken fiebersenkend und entzündungshemmend. Ibuprofen und Naproxen sind am besten verträglich, Diclofenac ist die am stärksten wirksame Substanz.

Acetylsalicylsäure kann für dieselbe Indikation wie die andere nicht-steroidalen Antiphlogistika verwendet werden. Sie bedarf noch eines besonderen Kommentars. Durch die Acetylierung der Salicylsäure wird die Schleimhaut-schädigende Wirkung erheblich reduziert. Nach der Resorption wird der Essigsäure-Rest mit einer Halbwertszeit von 15–20 Minuten abgespalten, sodass dann in vivo Salicylsäure vorliegt. Die Dosierung von Acetylsalicylsäure zur antiphlogistischen Therapie liegt über 3 g täglich. Für die Therapie einfacher Schmerzen wird eine Menge von etwa 500 mg benötigt. In kleinen Dosen (100–200 mg täglich) wird nach Resorption im Portalkreislauf die COX 1 vermittelte Thromboxan-Synthese der Thrombozyten langfristig dadurch ausgeschaltet, dass eine irreversible Acetylierung des Enzyms eintritt. Die Thrombozyten sind nicht in der Lage, neue COX-Moleküle zu synthetisieren, da sie kernlose Zellfragmente darstellen.

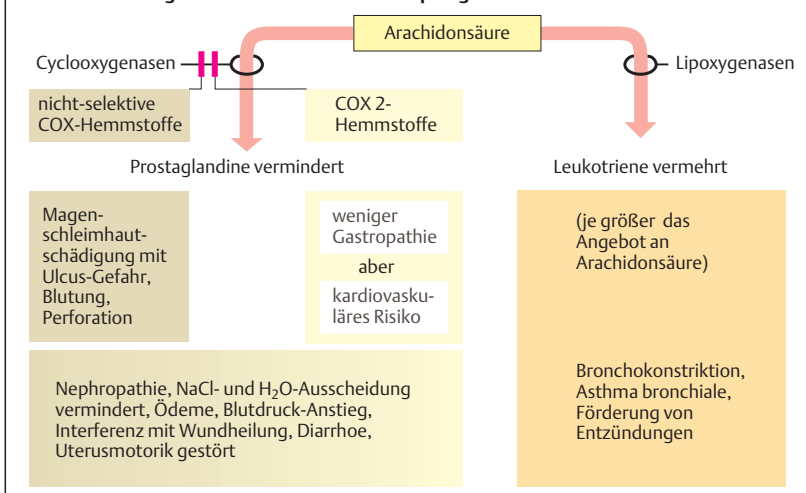
Die Acetylsalicylsäure kann Nebenwirkungen hervorrufen, die zu beachten sind. Sie reizt die Magenschleimhaut, bei disponierten Patienten kann ein Analgetikum-Asthma ausgelöst werden. ASS darf nicht mit Phenprocumon kombiniert werden (überadditiver Effekt) und sollte nicht gegen Ende der Schwangerschaft eingenommen werden: Wehenschwäche, Blutungsgefahr für Mutter und Kind, vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus Botalli beim Kind.

An die **COX 2-Hemmstoffe** wurden große Erwartungen geknüpft, weil die Magen-Verträglichkeit entscheidend besser sein sollte, da nur die COX 2 gehemmt wird. Die COX 2-Inhibitoren wurden dann auch in großer Menge verordnet, bis sich herausstellte, dass die Nebenwirkungen doch erheblich sind. So musste ein Teil der neueren Verkaufsfrenner (wie *Rofecoxib* = *Vioxx®*) vom Markt genommen werden. Nach längerer Anwendung von Rofecoxib wurden vermehrt thromboembolische Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) beobachtet. Wahrscheinlich beruhen diese auf einem Überwiegen der Produktion von Thromboxan A₂ durch COX 1 in Thrombozyten bei gleichzeitiger Hemmung der COX 2-vermittelten Prostacyclin-Bildung im Endothel. Zurückgezogen wurden auch Lumaricoxib (Leberschädigung) und Valdecocix (Hautreaktionen). Gegenwärtig (Stand 2008) stehen mit Einschränkungen noch drei COX 2-Hemmer zur Verfügung: Celecoxib und Etoricoxib zur peroralen Behandlung degenerativer und rheumatischer Gelenkschmerzen sowie Parecoxib zur i.v.-Gabe bei postoperativen Schmerzen. Das Nutzen-Risiko-Profil dieser COX 2-Hemmer sollte auch in Zukunft mit Sorgfalt beobachtet werden.

A. Nicht-steroidale Antiphlogistika



B. Nebenwirkungen der Nicht-steroidalen Antiphlogistika



Lokalanästhetika

Lokalanästhetika hemmen die Bildung und Leitung von elektrischen Erregungen in Nerven reversibel. Eine derartige Wirkung ist an sensiblen Nerven erwünscht, wenn eine mit Schmerzen verbundene Maßnahme durchzuführen ist, z. B. chirurgische oder zahnärztliche Eingriffe.

Wirkungsmechanismus. Die Fortleitung der Erregung im Axon geschieht in Form des Aktionspotentials. Der Depolarisation liegt ein rascher einwärts gerichteter Einstrom von Na-Ionen zu Grunde (**A**). Dieser erfolgt durch ein Kanalprotein in der Membran, das im geöffneten (aktivierten) Zustand Na-Ionen rasch entlang dem chemischen Gradienten ($[Na^+]_{\text{außen}} \text{ ca. } 150 \text{ mM}$, $[Na^+]_{\text{innen}} \text{ ca. } 7 \text{ mM}$) von außen nach innen strömen lässt. Dieser schnelle Na^+ -Einstrom kann durch Lokalanästhetika gehemmt werden; die Bildung und Fortleitung der Erregung ist blockiert (**A**).

Die meisten Lokalanästhetika liegen z. T. in kationisch amphiphiler Form vor (s. auch S. 192). Die physikochemische Eigenschaft fördert eine Einlagerung in Interphasen zwischen polarem und apolarem Milieu. Diese finden sich in Phospholipidmembranen und auch in Ionenkanalproteinen. Es spricht einiges dafür, dass die Na-Kanal-Blockade aus der Einlagerung der Lokalanästhetika in das Kanalprotein resultiert. Sicher ist, dass der Wirkort vom Cytosol aus erreicht wird, das Pharmakon also zunächst die Zellmembran durchdringen muss (S. 190).

Auch ungeladene Substanzen wirken lokalanästhetisch; hier ist der Bindungsort in apolaren Bereichen des Kanalproteins oder der umgebenden Lipidmembran zu suchen.

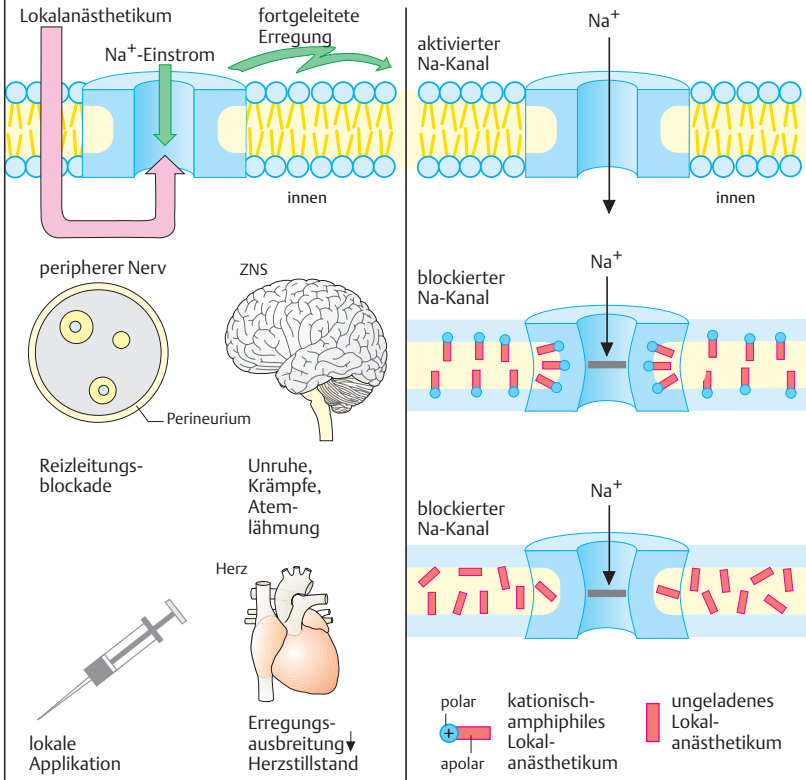
Mechanismus-spezifische Nebenwirkungen. Da der Na^+ -Einstrom nicht nur am sensiblen Nerven, sondern an allen erregbaren Geweben durch Lokalanästhetika blockiert werden kann (**A**), erfolgt ihre Anwendung lokal. Die bei einer Lokalanästhesie unerwünschte Hemmung von Erregungsvorgängen im Herzen kann bei einer Herzarrhythmie eventuell therapeutisch genutzt werden (S. 136).

Formen der Lokalanästhesie. Die Applikation eines Lokalanästhetikums kann geschehen durch eine Infiltration in das zu betäubende Gewebe (**Infiltrationsanästhesie**) oder durch Injektion an den Nerven, der die sensiblen Fasern aus der zu betäubenden Region vereinigt (**Leitungsanästhesie** am Nerven, **Spinalanästhesie** am Rückenmark) oder durch Auftragen des Wirkstoffs auf die Haut oder Schleimhaut (**Oberflächenanästhesie**). In jedem Falle muss das Lokalanästhetikum aus einem im Gewebe oder auf der Haut gesetzten Depot an den zu betäubenden Nerven diffundieren.

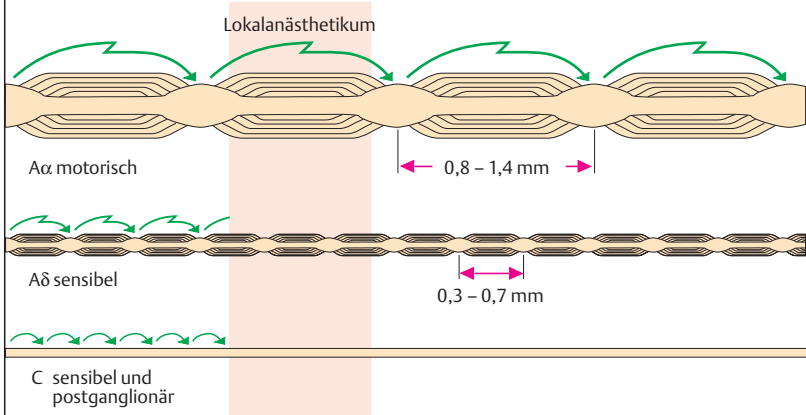
Hohe Empfindlichkeit sensibler, geringe Empfindlichkeit motorischer Nerven. Die Erregung sensibler Nerven wird bereits bei kleineren Konzentrationen gehemmt als die der motorischen Nerven. Dies mag auf einer höheren Impulsfrequenz und einer längeren Aktionspotentialdauer der sensiblen Fasern beruhen. Oder es hängt mit der Dicke der sensiblen und motorischen Nerven zusammen und mit dem Abstand der Ranvier'schen Schnürringe. Bei der saltatorischen Impulsleitung wird nur die Membran an den Schnürringen depolarisiert. Da die Induktion einer Depolarisation auch bei der Blockade von 3 oder 4 Schnürringen noch erfolgt, muss bei motorischen Nerven der Bezirk größer sein, in dem eine für die Blockade ausreichend hohe Konzentration des Lokalanästhetikums herrscht (**B**).

Dieser Zusammenhang mag erklären, warum sensible Reize, die über die myelinisierten Nerven vom A-Typ geleitet werden, später und weniger empfindlich auf die Gabe eines Lokalanästhetikum reagieren als Reize, die über die marklosen C-Fasern vermittelt werden. Da die vegetativen postganglionären Fasern keine Myelinscheide tragen, werden auch sie bei einer Lokalanästhesie blockiert. Dies hat im anästhesierten Bereich eine Gefäßdilatation zur Folge, da der durch den Sympathikus unterhaltene Gefäßtonus abnimmt. Die lokale Gefäßdilatation ist bei einer Lokalanästhesie unerwünscht. ▶

A. Wirkung der Lokalanästhetika



B. Hemmung der Erregungsleitung in verschiedenen Nervenfasertypen



► **Diffusion und Wirkung.** Bei der Diffusion vom Injektionsort – also dem Interstitialraum des Bindegewebes – an das Axon des sensiblen Nerven muss das Lokalanästhetikum das **Perineurium** überwinden. Das mehrschichtige Perineurium wird von Bindegewebszellen gebildet, die untereinander durch *Zonulae occludentes* (S. 22) verbunden sind, sodass es eine geschlossene lipophile Barriere darstellt.

Bei den gebräuchlichen Lokalanästhetika handelt es sich um tertiäre Amine, die beim pH-Wert der Körperflüssigkeit zum Teil in Form der lipophilen Base (symbolisiert durch Teilchen mit zwei roten Punkten), zum Teil in der positiv geladenen, kationisch amphiphilen Form vorliegen (Teilchen mit einem blauen und einem roten Punkt). Die nichtgeladene Form vermag das Perineurium zu überwinden und gelangt in den **Endoneuralraum**, wo ein Teil der Wirkstoffmoleküle entsprechend dem dort herrschenden pH-Wert wieder eine Ladung aufnimmt. Der gleiche Vorgang wiederholt sich bei der Penetration eines Lokalanästhetikum durch die Membran des Axon (Axolemma) in das **Axoplasma** (Wirkung auf den Na-Kanal vom Axoplasma aus!), und bei der Diffusion aus dem Endoneuralraum über das ungefensterte Endothel der Kapillaren in das Blut.

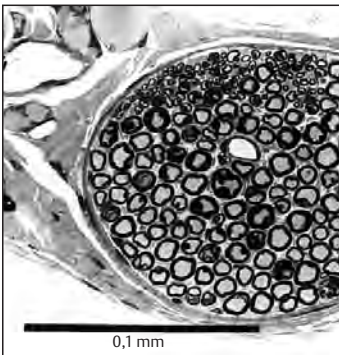
Die Konzentration des Lokalanästhetikum am Wirkort wird demnach bestimmt von der Geschwindigkeit der Penetration in den Endoneuralraum und in das Axoplasma und der Geschwindigkeit des Abwanderns in das Kapillarblut. Um den Wirkstoff mit einer genügend großen Geschwindigkeit am Wirkort anfluten zu lassen, muss ein ausreichend hoher Konzentrationsgradient zwischen dem im Bindegewebe gesetzten Depot und dem Endoneuralraum bestehen. Die Injektion von Lösungen mit geringer Konzentration bleibt wirkungslos, zu hohe Konzentrationen aber müssen wegen der Gefahr eines zu raschen Übertritts in das Blut und einer systemischen Vergiftung ebenfalls vermieden werden.

Um eine ausreichend lang anhaltende lokale Wirkung bei geringer systemischer Wirkung zu gewährleisten, wird versucht, das Lokalanästhetikum am Ort der Wirkung –

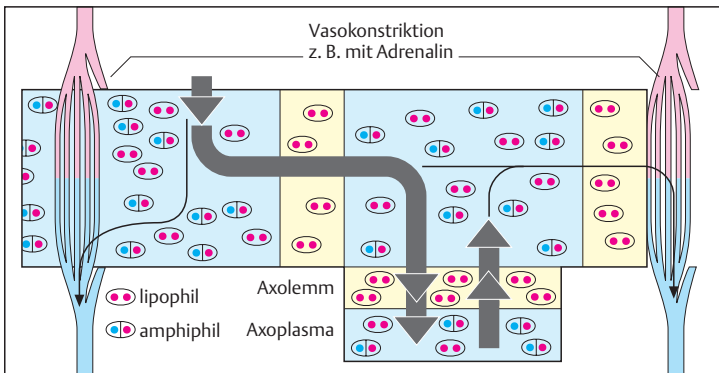
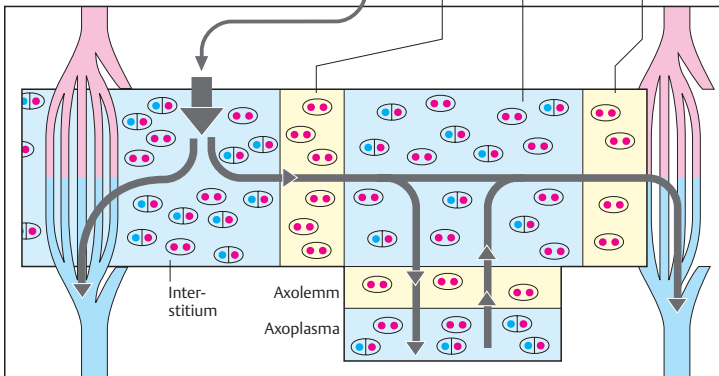
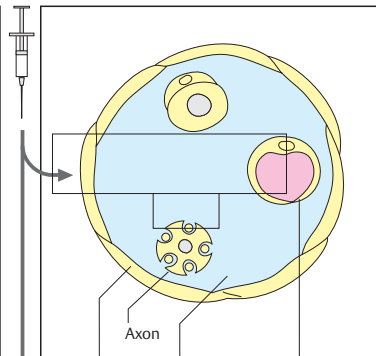
also am Axon des sensiblen Nerven – zu halten, indem es zusammen mit einem **Vasokonstriktor** (Adrenalin, seltener Noradrenalin oder Vasopressin-Derivate) angewandt wird. Das Abwandern aus dem Endoneuralraum in das Kapillarblut wird bei gedrosselter Durchblutung vermindert. Der Zusatz eines Vasokonstriktors hat den häufig willkommenen Effekt einer relativen Blutleere im Operationsbereich. Als Nachteil der Vasokonstriktoren vom Katecholamin-Typ kann sich die reaktive Hyperämie im Operationsbereich nach Abklingen der konstriktorischen Wirkung erweisen sowie die erregende Wirkung auf das Herz, wenn Adrenalin in das Blut eindringt. Anstelle von Adrenalin kann das Vasopressin-Derivat Felypressin als vasokonstriktorisches Zusatz verwendet werden (reaktive Hyperämie weniger stark ausgeprägt, keine arrhythmogene Wirkung, aber auch Gefahr der Koronararterien-Verengung). Vasokonstriktoren dürfen nicht bei einer Lokalanästhesie an den Akren (z. B. Finger, Zehen) angewandt werden.

Merkmale der chemischen Struktur. Lokalanästhetika weisen ein einheitliches Bauprinzip auf. Es handelt sich meist um tertiäre oder sekundäre Amine. Der Stickstoff ist über eine Zwischenkette mit einem lipophilen – meist von einem aromatischen Ringsystem gebildeten – Molekülteil verbunden. Der Amincharakter bedeutet, dass Lokalanästhetika abhängig von ihrer Dissoziationskonstanten (pK_s -Wert) und dem herrschenden pH-Wert entweder als ungeladenes Amin oder in der positiv geladenen Form des Ammonium-Kations vorhanden sind. Der pK_s -Wert typischer Lokalanästhetika liegt zwischen 7,5 und 9. Formal betrachtet besitzt das Molekül in der protonierten Form ein polares, hydrophiles Ende (protonierter Stickstoff) und ein apolares, lipophiles Ende (Ringsystem) – es ist amphiphil. ►

A. Verhalten von Lokalanästhetika am peripheren Nerv



Querschnitt durch peripheren Nerv
lichtmikroskopisch



► Bei physiologischem pH-Wert liegen je nach pK_a -Wert ca. 50 bis 5 % des Wirkstoffs in der ungeladenen, lipophilen Form vor. Dieser Anteil ist von Bedeutung, da das Lokalanästhetikum nur in dieser Form die Lipidbarrieren (S. 26) überwindet, während es die kationisch amphiphile Form annehmen muss, um seine Wirkung hervorzurufen.

Die gebräuchlichen Lokalanästhetika sind entweder Ester oder Säureamide. Lokalanästhetika mit einer Esterbindung in der Zwitterkette werden schon im Gewebe durch Hydrolyse inaktiviert. Dies ist von Vorteil, da das Risiko einer systemischen Intoxikation bei Estern geringer ist, und es ist von Nachteil, da die hohe Inaktivierungsgeschwindigkeit eine kurze Dauer der Lokalanästhesie bedeutet.

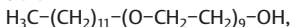
Procain kann nicht als Oberflächenanästhetikum verwendet werden, da die Geschwindigkeit seiner Inaktivierung größer ist als die seiner Penetration durch die Haut oder Schleimhaut.

Lidocain wird in erster Linie in der Leber durch oxidative Desalkylierung am Stickstoff abgebaut. Es ist ein gut wirksames Lokalanästhetikum in 0,25–1 %igen Lösungen. Zur Oberflächenanästhesie sind 5 %ige Salben notwendig. Lidocain wird auch als Antiarrhythmikum verwendet.

Bei *Mepivacain* ist der Stickstoff, der üblicherweise am Ende der Seitenkette positioniert ist, in einem Zylohexan-Ring enthalten.

Ein Abbau bei *Prilocain* und *Articain* aufgrund der Substitution des dem Stickstoff benachbarten C-Atoms nur eingeschränkt möglich. Articain weist am Thiophen-Ring eine Carboxymethyl-Substitution auf. Hier kann eine Esterspaltung stattfinden, die eine polare $-COO^-$ -Gruppe entstehen lässt. Damit geht die amphiphile Natur verloren und der Metabolit ist unwirksam.

Benzocain ist ein Vertreter der Gruppe von Lokalanästhetika, die keinen bei physiologischem pH-Wert protonierbaren Stickstoff besitzen. Es wird ausschließlich als Oberflächenanästhetikum eingesetzt. Weiterhin dient zur Oberflächenanästhesie das ungeladene *Polidocanol*, das folgende Formel besitzt



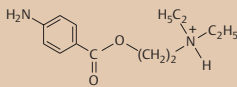
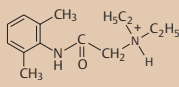
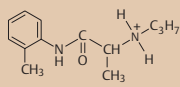
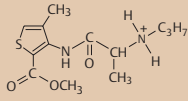
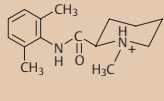
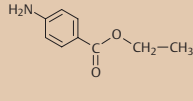
die aus einem hydrophoben und einem hydrophilen Anteil besteht. In höheren Konzentrationen wirkt Polidocanol gewebstoxisch und wird zur Verödung benutzt (z. B. Ösophagus-Varizen bei Leberzirrhose).

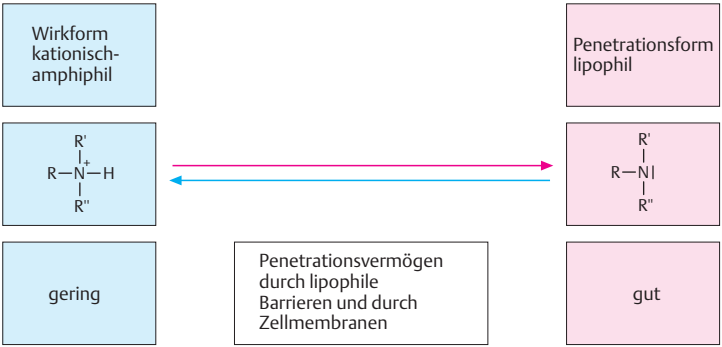
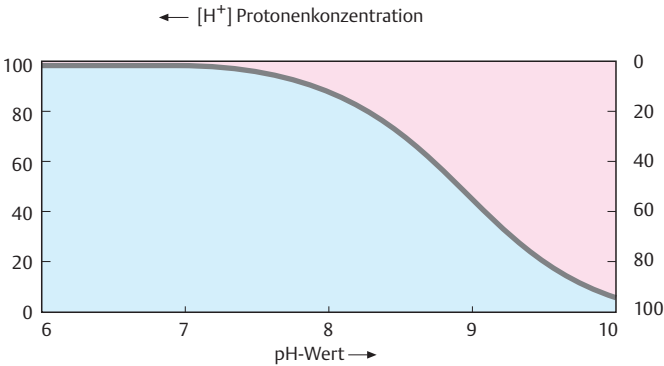
Nebenwirkungen von Lokalanästhetika.

Der zelluläre Angriffspunkt der Lokalanästhetika ist ein „schneller“ Na-Kanal, auf dessen Öffnung hin das Aktionspotential entsteht. Auf der Funktion dieses Na-Kanals beruht auch in anderen Geweben die Auslösung einer schnellen Depolarisation: Nervenzellen des Gehirns, Muskel- und Reizleitungszellen des Herzens. Die Wirkung der Lokalanästhetika ist also nicht beschränkt auf Nervengewebe, sie ist **nicht organspezifisch**. Daraus ergeben sich die ernsthaften Nebenwirkungen, die dann auftreten, wenn schnell oder zu hohe Konzentrationen von Lokalanästhetika in den Blutkreislauf gelangen. Am Herzen wird die Erregungsausbreitung gestört, es kann ein atrioventrikulärer Block und schlimmstenfalls ein Kammerstillstand auftreten. Im ZNS können verschiedene Abschnitte in ihrer Funktion gestört werden, Bewusstseinsverlust und Krämpfe sind die Folgen. Da es kein spezifisch wirkendes Antidot gegen die Lokalanästhetika gibt, müssen symptomatische Gegenmaßnahmen **sofort** eingeleitet werden: steht die Hemmung der Herzfunktion im Vordergrund, muss die i. v. Zufuhr von Adrenalin erfolgen, ist eine Vergiftung des ZNS eingetreten, sind Krampf-durchbrechende Mittel (z. B. Diazepam i. v.) zu geben.

Ziconotid stellt eine neues antinozeptives Wirkprinzip zur lokalen Applikation dar. Es ist ein synthetisch hergestelltes Analogon eines Conotoxin, mit dem im Meer lebende Kegelschnecken ihre Beute lähmen. Der Effekt beruht auf der Blockade neuronaler N-Typ-Calcium-Kanäle. Ziconotid kann bei starken chronischen Schmerzen über einen intrathekalen Katheter lokal am Rückenmark appliziert werden, wo es im Hinterhornbereich die Impulsschaltung blockiert. Ziconotid ist nicht gut verträglich (zentralnervöse Nebenwirkungen), aber als Mittel der letzten Wahl in manchen Fällen hilfreich.

A. Lokalanästhetika und pH-Wert

 Procain	 Lidocain	 Prilocain
 Articain	 Mepivacain	 Benzocain



Opioide = Opiate

Der Organismus enthält auf Nervenzellen Bindungsstellen für körpereigene Wirkstoffe, die als **endogene Opiode** bezeichnet werden. Opiod-Rezeptoren sind in verschiedenen Hirngebieten, im Rückenmark und in den Nervenplexen des Darmes und der Blase enthalten. Es gibt verschiedene Typen von Rezeptoren, die mit griechischen Buchstaben charakterisiert werden: δ , κ , μ . Die endogenen Opiode sind Peptide verschiedener Länge, die aus den Vorstufen Proenkephalin, Proopiomelanocortin und Prodynorphin abgespalten werden. Sie enthalten alle die Aminosäuresequenz der Pentapeptide Met- bzw. Leu-Enkephalin: Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-(oder-Met). Dies ist der wirksame Bezirk, der sich an die Opiod-Rezeptoren bindet, die K^+ -Leitfähigkeit erhöht und damit eine Hyperpolarisation auslöst. Die Erregbarkeit der Zelle wird dadurch reduziert.

Im Saft der Mohnpflanze (*Papaver somniferum*) sind eine Reihe von Alkaloiden enthalten. Der eingetrocknete Mohnsaft wird als Opium bezeichnet und ist seit dem Altertum als Droge bekannt. Das Hauptalkaloid **Morphin** wurde erst 1807 isoliert. Daneben kommen noch zwei Alkaloide von medizinischem Interesse im Opium vor: Codein (ein Antitussivum und schwaches Analgetikum) und Papaverin (ein Spasmolytikum). Morphin ist ein stark wirksames Analgetikum, allerdings mit einer geringen therapeutischen Breite. Es ist naheliegend, dass nach Folgesubstanzen gesucht worden ist, die bei guter analgetischen Wirkung weniger Nebenwirkungen aufweisen. So gibt es einige halbsynthetische Morphin-Derivate (z. B. Hydromorphon, Oxycodon und Buprenorphin) und eine Reihe vollsynthetischer Wirkstoffe (z. B. Pethidin, Methadon, Pentazocin, Fentanyl). All diese Wirkstoffe haben im Prinzip keinen Vorteil vor Morphin.

Nebenwirkungen der Opiode. Die Opiode hemmen das **Atemzentrum**. Schon in therapeutischer Dosierung ist eine verminderte Ansprechbarkeit auf die Sauerstoffspannung und den CO_2 -Gehalt im Blut nachweisbar. Besonders empfindlich ist das Atemzentrum des Neugeborenen, daraus ergibt sich, dass unter der Geburt der Gebä-

renden möglichst kein Opiat zugeführt werden sollte. Wenn das Neugeborene tatsächlich eine Opiod-bedingte Atemlähmung hat, kann die Gabe von Naloxon die Hemmung sofort aufheben. Bei Erwachsenen mit chronischer **Gasaustausch-Störung** (z. B. Lungenemphysem) reagiert das Atemzentrum auf Morphin und seine Derivate überempfindlich. Eine Normdosis kann schon zur zentralen Atemlähmung führen. Die Opiate sind daher bei Gasaustausch-Störungen kontraindiziert.

Bei erstmaliger Anwendung können Opiode **Erbrechen auslösen**, dieser Effekt wird durch eine Stimulierung der Chemorezeptoren in der Area postrema verursacht. Bei regelmäßiger Anwendung verliert sich diese Nebenwirkung.

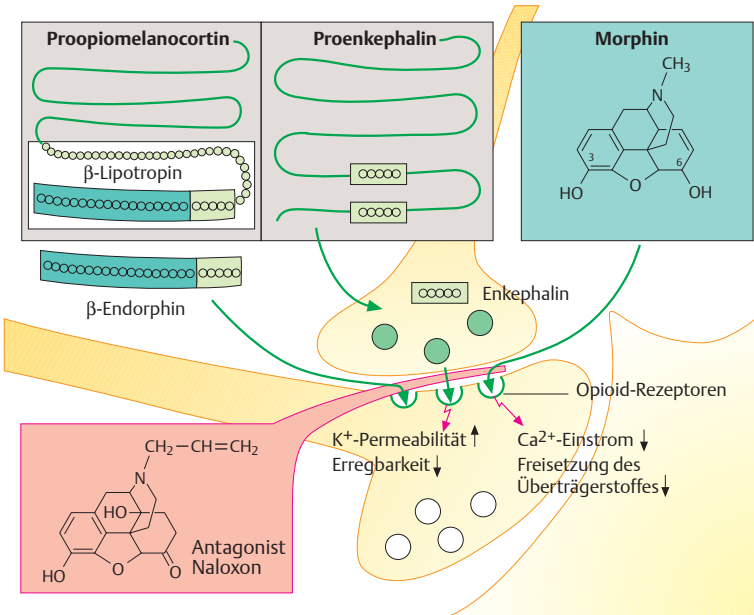
Die Opiode erregen **parasympathische Kerngebiete**, so tritt regelmäßig eine Miosis auf, die diagnostisch wichtig ist (erst im finalen Stadium einer Atemlähmung erweitern sich die Pupillen).

Im **Intestinaltrakt** wird der Tonus der glatten Muskulatur gesteigert, die Propulsiv-Motorik gehemmt, so dass eine Obstipation resultiert. Die Magenentleerung ist verzögert und der Abfluss von Galle und Pankreas-Sekret behindert. Auch die Entleerung der Harnblase ist erschwert.

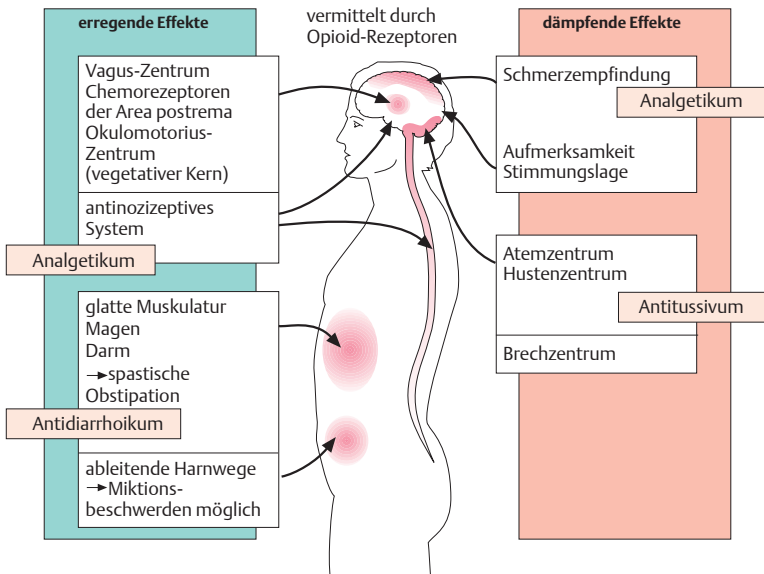
Toleranzentwicklung. Bei wiederholter Zufuhr von Opiaten kann bei den zentralen Wirkungen eine Gewöhnung eintreten. Es werden ständig höhere Dosen benötigt, um eine gleich starke Schmerzlinderung zu erreichen. Von dieser Toleranzentwicklung sind die peripheren Wirkungen weniger betroffen. So kann die Morphin-bedingte Obstipation so ausgeprägt werden, dass die Zufuhr eines Opioids abgebrochen werden muss. Laxantien müssen sowieso häufig von vorne herein verordnet werden.

Opiod-Sucht. Neben der Möglichkeit, eine somatische Toleranz-Erhöhung auszulösen, besitzen die Opiode auch die „fatale“ Eigenschaft, eine **Sucht** zu induzieren. Der Sucht liegt ein euphorisierender Effekt zugrunde, der beim Abklingen der Wirkstoff-Wirkung in eine negative Entzugs-Symptomatik übergeht. Es bildet sich dann ein „Opiat-Hunger“ aus. Die Stärke des „Morphin-Rau- ▶

A. Wirkung endogener und exogener Opioide an Opioid-Rezeptoren



B. Wirkungen von Opioiden



► sches“, mit dem die Opioid-Wirkung beginnt, wird von einer kinetischen Größe bestimmt: je schneller die Opioid-Konzentration im Extrazellulärraum des Hirnes ansteigt, umso stärker ist der „Kick“, den der Süchtige empfindet. Es ist also der Konzentrationsanstieg, der die Grundlage für die Suchtentstehung bildet. Die „Suchtpotenz“ der einzelnen Opioide hängt damit ab a) von ihrer Lipophilie (schnelles Durchdringen der Blut-Liquor-Schranke) und b) der Zubereitung des Medikamentes (z. B. Retard-Präparat). In der Grafik (S. 199 C) ist das geschätzte Risiko für die Entwicklung einer Sucht in Abhängigkeit von der Substanzeigenschaft und dem Applikationsmodus dargestellt.

Die Verordnung der meisten Opioide unterliegt besonderen Regelungen (Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung, BtMVV). Bestimmte Opioid-Analgetika wie Codein und Tramadol können in der üblichen Weise verordnet werden, da bei ihnen das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit geringer ist.

Indikation für Opioide. Zur praktischen Anwendung der Opioide ergibt sich damit: a) Bei plötzlichen, hochakuten Schmerzen ist die subkutane Gabe von **Morphin** angebracht, sollte aber auf einen kurzen Zeitraum begrenzt bleiben. b) Bei chronischen Schmerzen, zumal wenn sie in finalen Zuständen auftreten, können dem Patienten großzügig **retardierte Morphin-Tabletten** oder **Fentanyl-Pflaster** gegeben werden. Wichtig ist ein möglichst gleichmäßiger Blutspiegel. Der Kranke sollte seine Morphin-Tabletten-Einnahme selbst nach seinen Bedürfnissen regeln. c) Sind die Schmerzen nicht so ausgeprägt, dass ein voll wirksames Opiat gegeben werden muss, bietet sich als Zwischenstufe zwischen Opioiden und antipyretischen Analgetika der Wirkstoff **Tramadol** (s. u.) an, der kein Abhängigkeits-Potential besitzt.

Zwei Derivate des Morphins, die Substituenten an den OH-Gruppen tragen, bedürfen der besonderen Beschreibung. Es sind dies 1.) **Heroin** und 2.) der Metabolit **Morphin-6-glucuronid**.

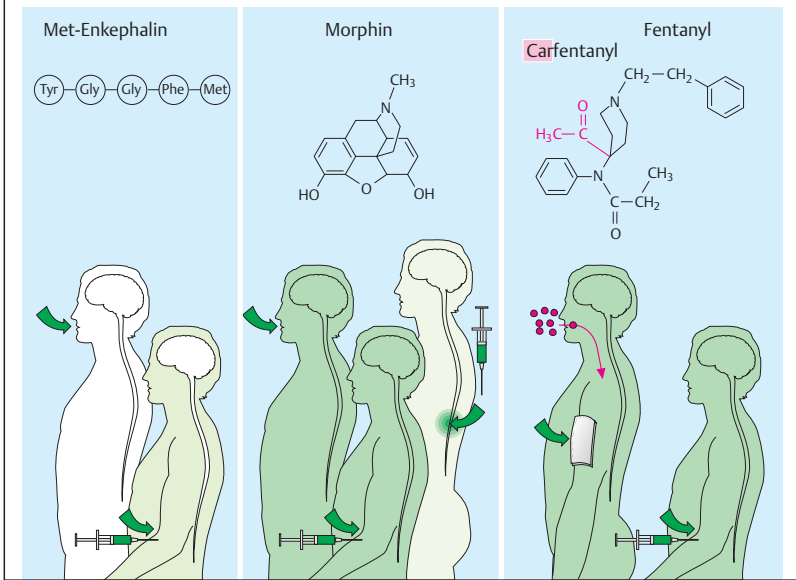
Beim **Heroin**, das im Opium nicht vorkommt, sind die beiden OH-Gruppen des Morphins mit Essigsäure verestert. Durch

die Maskierung der OH-Gruppen gewinnt die Substanz lipophile Eigenschaften und penetriert damit leicht durch Lipid-Barrieren. So gelangt Heroin nach intravenöser Injektion über die Blut-Liquor-Schranke ungehindert in das ZNS, die Konzentration im Liquor steigt schnell an und der „gewünschte Morphin-Rausch“ ist ausgeprägt vorhanden. Der analgetische Effekt ist vergleichsweise schwach. Es muss deutlich gesagt werden, **Heroin ist kein Arzneimittel**, sondern wird nach synthetischer Herstellung nur missbräuchlich als Suchtmittel verwendet. Die Heroin-Sucht ist ein schwerwiegendes medizinisches Problem: der Süchtige verfällt körperlich, baut psychisch ab und kommt mit den Gesetzen in Konflikt. Die Entziehungskuren haben trotz großen Aufwandes nur mäßige Erfolge.

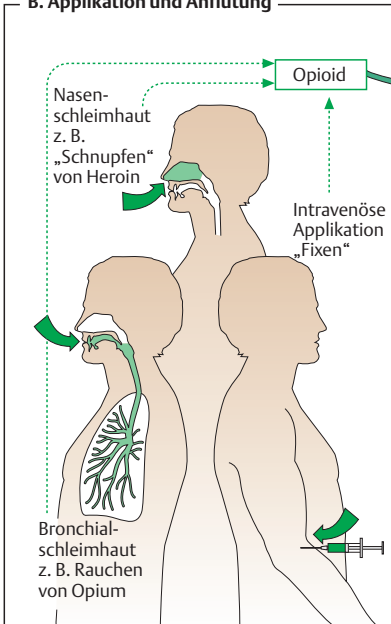
Wird bei Opioid-Süchtigen die Zufuhr des Suchtmittels unterbrochen, entwickelt sich eine **Entzugssymptomatik**, die viele Tage lang andauern kann. Nach Abklingen der akuten Entzugssymptome ist die „Morphin-Sucht“ noch keineswegs geheilt. Der Opiat-Hunger bleibt noch lange weiterbestehen.

Eine **Entziehungskur** muss in einer geschlossenen Einrichtung durchgeführt werden und bedarf neben einer psychotherapeutischen Betreuung auch des Einsatzes von zentral hemmenden Pharmaka. Die Erfolgchancen sind nur als mäßig zu beurteilen. Eine „populäre“ Maßnahme, Heroin-Süchtige aus ihrem illegalen Milieu herauszubringen, besteht in der Gabe von **Methadon-Tabletten**. Diese Substitution löst keinen Opioid-Rausch aus (zu langsames Anfluten, s. Tafel 199 C), sondern verhindert nur die Entzugssymptomatik und unterhält die Sucht weiterhin. Manche Süchtige, die unter einer Methadon-Behandlung stehen, verlangen so sehr nach dem Heroin-Rausch, dass sie sich zusätzlich wieder Heroin spritzen. Dieses unüberlegte Verhalten kann zum Tode des Betroffenen führen, weil sich die hemmende Wirkung der beiden Opiate auf das Atemzentrum addiert und dadurch eine zentrale Atemlähmung veranlasst. Von politischer Seite wird die Forderung erhoben, Heroin zu einem Medikament zu machen, das Süchtigen täglich injiziert wird. Die Sucht wird unterhalten. Heroin bekommt dann einen „neuen Namen“, den es immer ►

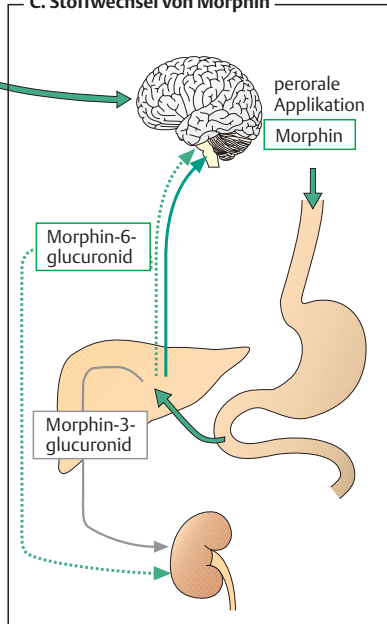
A. Applikationsmodus und Verfügbarkeit von Opioiden



B. Applikation und Anflutung



C. Stoffwechsel von Morphin



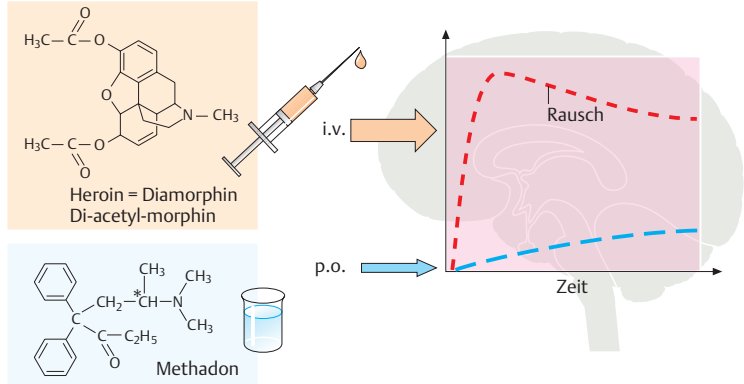
► schon gab: **Diamorphin** (kurz für Diacetylmorphin).

2.) Morphin wird metabolisch durch eine Glucuronidierung in 3- und 6-Stellung verändert. Das 3-Glucuronid überwiegt quantitativ und ist analgetisch unwirksam. Hingegen wirkt das **6-Morphin-glucuronid** stärker analgetisch als die Muttersubstanz. Das Verwunderliche ist nun, dass das 6-Glucuronid sehr hydrophil ist und eigentlich nicht die Blut-Liquor-Schranke zu überwinden vermag. Es gibt aber Hinweise darauf, dass ein Anionen-Transport-Polypeptid im Gefäß-Endothel der Hirngefäße (**B**) diesen Übertritt ermöglicht. Wenn nach einer Gabe von Morphin die Konzentrationen von Morphin und vom 6-Glucuronid in einer Volumen-Einheit Hirngewebe bestimmt werden, so findet sich mehr Morphin im Vergleich zum 6-Glucuronid. Der analgetische Effekt kann aber dem 6-Glucuronid zugeschrieben werden, weil diese Substanz auf Grund ihrer Hydrophilie nicht in die Hirnzellen eindringen kann und somit extrazellulär verbleibt. Morphin dagegen dringt in die Zellen ein, die das viel größere Volumen stellen. Damit sinkt die Morphin-Konzentration in der Extrazellulär-Flüssigkeit auf sehr niedrige Werte. Der Opioid-Rezeptor ist auf der Oberfläche der Nervenzellen gelegen und wird nur von außen erreicht. Das intrazelluläre Morphin findet dort keinen Reaktionspartner und ist von der Vermittlung des analgetischen Effektes ausgeschlossen.

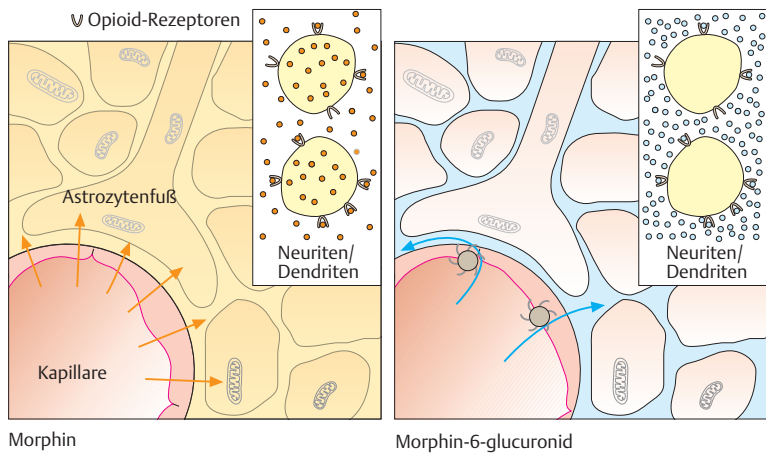
Spezielle Opioide. Einige Substanzen aus der Gruppe der Opioide müssen noch eine besondere Erwähnung finden. Da ist **Naloxon** zu nennen, weil es ein reiner Antagonist an den Opioid-Rezeptoren ist und therapeutisch bei Vergiftungen mit Opioiden lebensrettend wirkt. Dieser Antagonist unterscheidet sich chemisch nur geringfügig vom Morphin: statt der Methylgruppe am Stickstoff ist in diesem Fall der Substituent $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$. Naloxon ist wegen einer hohen präsystemischen Elimination nur für die parenterale Gabe geeignet. Naltrexon ist stoffwechselstabiler und wird peroral angewandt. Natrexon kann zur Unterstützung einer Entzugstherapie eingesetzt werden. **Tramadol** besitzt kein Suchtpotential, seine analgetische Wirkung ist aber auch schwä-

cher als die des Morphins. Der Mechanismus der analgetischen Wirkung ist komplex und geht über die Wirkung an Opioid-Rezeptoren hinaus. Tramadol ist ein Racemat. Das (+)-Enantiomer besitzt eine bevorzugte Affinität zur μ -Rezeptoren und ist in dieser Hinsicht stärker wirksam als das (-)-Enantiomer. Außerdem werden die Transportsysteme für die neuronale Rückaufnahme von Noradrenalin und Serotonin gehemmt – und zwar mit inverser Enantioselektivität (**C**). Die Nebenwirkung, die im Vordergrund steht, ist Erbrechen (ca. 10 % der Fälle). In vielen Fällen leistet es aber gute Dienste, es unterliegt nicht der Betäubungsmittel-Verschreibung. Besonderes Interesse verdient **Fentanyl**, das eine besonders hohe Affinität zu den Opioid-Rezeptoren besitzt. Es ist etwa 20-mal so wirksam wie Morphin. Es kann auf Grund seiner guten Penetrierfähigkeit als Pflaster angewandt werden. Daraus ergibt sich ein recht konstanter Wirkspiegel mit niedriger Sucht-Potenz. Eine unglaubliche Verstärkung der Wirkung wird durch einen kleinen Substituenten (siehe rot in Tafel 197 **A**) erreicht: Carfentanyl hat 5000fache Wirksamkeit von Morphin. Die Substanz kann als feines Aerosol versprüht werden und wirkt eingeatmet narkotisch und Atemzentrum-lähmend (in den USA als Veterinärmittel zur Zähmung großer Wildtiere im Gebrauch).

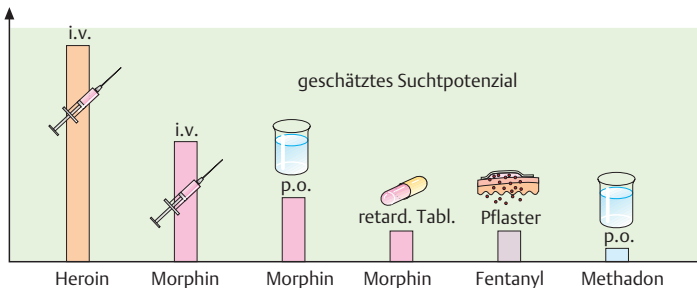
A. Konzentrations-Anstieg im Gehirn nach Gabe von Heroin i.v. und Methadon p.o.



B. Verteilung von Morphin und Morphin-6-glucuronid im Hirn



C. Suchtpotential



Narkose und Narkotika

Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die Narkose in die medizinische Praxis eingeführt. Damit waren schmerzhaftes Eingriffe am Menschen möglich, da das Bewusstsein und das Schmerzempfinden reversibel ausgeschaltet werden konnte. Das „neue Verfahren“ der Narkose war einer der **ganz großen Fortschritte in der Medizin**.

Die Narkose ist eine medikamentös herbeigeführte reversible Funktionshemmung des Nervensystems, um chirurgische Eingriffe in Bewusstlosigkeit und ohne Schmerzempfindung, Abwehrbewegungen oder stärkere vegetative Reflexe durchführen zu können (**A**). Die notwendige Tiefe der Narkose hängt von der Intensität des Schmerzreizes, d. h. dem Ausmaß der Stimulation des nocizeptiven Systems ab. Der Anästhesist passt daher die Narkose „dynamisch“ an den Ablauf des chirurgischen Eingriffes an. Ursprünglich wurde die Narkose mit *einem* Narkotikum (z. B. Diethylether – erste Narkose zum Zwecke der Durchführung eines operativen Eingriffes durch W.T.G. Morton 1846 in Boston) allein durchgeführt. Bei einer solchen *Mononarkose* war zur Unterdrückung der Abwehrreflexe eine höhere Dosierung als für die Bewusstseinsausschaltung erforderlich, bei der dann auch die Lähmung lebenswichtiger Funktionen (Atemtätigkeit, Kreislaufregulation) drohte (**B**). Bei der modernen Narkose werden die Narkoseziele durch eine Kombination verschiedener Pharmaka erreicht (**Kombinationsnarkose**). Dieses Verfahren senkt das Narkoserisiko. In **C** sind beispielhaft einige Substanzen genannt, wie sie bei einer Kombinationsnarkose gleichzeitig oder aufeinander folgend angewandt werden. An anderer Stelle ausführlich besprochen werden die Muskelrelaxantien. Es sei daran erinnert, dass die „Curarisierung“ des Patienten eine künstliche Beatmung erfordert. Die Verwendung der Muskelrelaxantien trägt aber wesentlich dazu bei, dass die moderne Narkose risikoarm geworden ist. Im Folgenden sind einige spezielle Anästhesieverfahren genannt, bevor dann anschließend die Narkotika vorgestellt werden.

Neuroleptanalgesie (Droperidol + Fentanyl) oder **-anästhesie** (+ Lachgas) sind heute obsolet – Nachteile waren die unzureichende Bewusstseinsausschaltung und extra-pyramidale motorische Störungen.

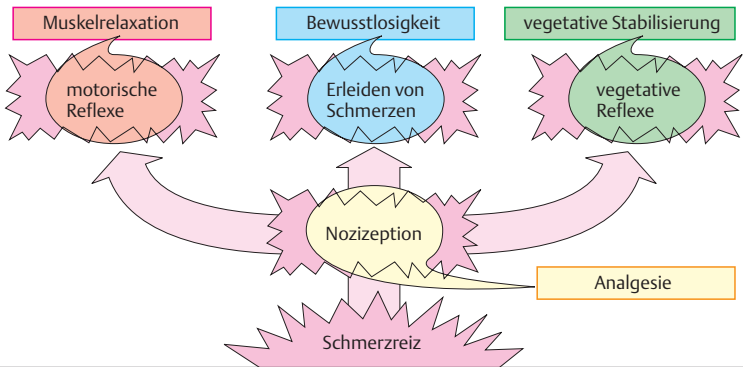
Bei einer **Regionalanästhesie** (Spinalanästhesie) mit einem Lokalanästhetikum (S. 188) wird die Schmerzleitung unterbrochen; bei diesem Verfahren handelt es sich nicht mehr um eine Narkose (keine Bewusstlosigkeit).

Bei den **Narkotika** im engeren Sinne lassen sich je nach Applikationsart Inhalationsnarkotika und Injektionsnarkotika unterscheiden.

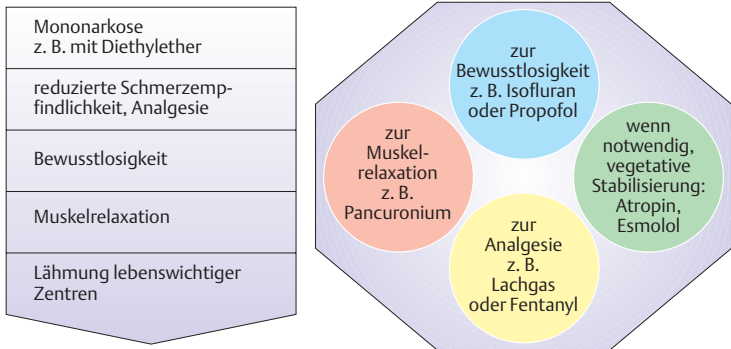
Die **Inhalationsnarkotika** werden über die Atemluft zugeführt und (zu einem mehr oder weniger großen Teil) auch wieder ausgeschieden. Sie sind besonders zur Aufrechterhaltung einer Narkose geeignet (S. 202).

Injektionsnarkotika (S. 204) dienen häufig zur Einleitung einer Narkose. Die intravenöse Injektion und der rasche Wirkungseintritt sind für Patienten erheblich angenehmer als das Einatmen eines betäubenden Gases. Der Effekt der Injektionsnarkotika hält meist nur einige Minuten an. Unter ihrer Wirkung lassen sich kurzdauernde Eingriffe vornehmen, oder es wird die Inhalationsnarkose (Intubation) vorbereitet und begonnen. Dabei wird angestrebt, das Inhalationsnarkotikum so anfluten zu lassen, dass das Abklingen der Wirkung des Injektionsnarkotikums kompensiert wird. In zunehmendem Maße werden zu länger dauernden Narkosen anstatt Inhalations- auch Injektionsnarkotika verwendet (z. B. Propofol; totale intravenöse Anästhesie – TIVA).

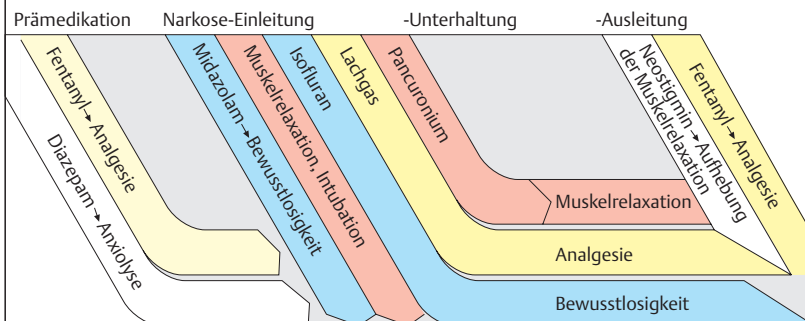
A. Ziele einer Narkose



B. Früher Mononarkose; heute Kombinationsnarkose



C. Beispiel für den Ablauf einer Kombinationsnarkose



Inhalationsnarkotika

Der Wirkungsmechanismus der Inhalationsnarkotika ist im Einzelnen nicht bekannt. Auf Grund der Vielfalt der chemischen Strukturen (Edelgas Xenon, Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe), die narkotisch wirken, schien eine Beteiligung spezifischer Wirkorte zunächst unwahrscheinlich zu sein. Die *Korrelation zwischen der anästhetischen Wirkstärke und der Lipophilie von Narkotika (A)* deutete auf eine unspezifische Einlagerung in das hydrophobe Innere von Zellmembranen mit neuronaler Funktionsbeeinträchtigung. Inzwischen liegen mancherlei Hinweise für eine Interaktion mit lipophilen Domänen von Membranproteinen vor, insbesondere Ligand-gesteuerte Ionenkanalproteine scheinen für die Wirkung wichtig zu sein. Experimentelle Untersuchungen sprechen dafür, dass die Effektivität der inhibitorischen GABA_A- und Glycin-Rezeptoren gesteigert und die erregender Glutamat-Rezeptoren durch Narkotika abgeschwächt wird.

Die narkotische Wirkstärke wird als **MAC-Wert** angegeben (minimale alveoläre Narkotikum-Concentration); bei dieser zeigen 50% der Patienten keine Abwehrreaktion auf einen definierten Schmerzreiz (Einschnitt in die Haut). Während das wenig lipophile Lachgas (N₂O) in hohen Konzentrationen eingeatmet werden muss, sind von dem lipophilen Halothan sehr viel geringere Konzentrationen erforderlich.

Die **Geschwindigkeit**, mit der die Wirkung eines Inhalationsnarkotikum einsetzt und abklingt, ist sehr unterschiedlich und hängt ebenfalls von der Lipophilie des Wirkstoffs ab. Im Falle von N₂O erfolgt die Ausscheidung aus dem Körper rasch, wenn der Patient wieder mit reiner Luft beatmet wird: Wegen des hohen Partialdrucks im Blut ist die treibende Kraft zum Übertritt in die Ausatemungsluft groß, und wegen der geringen Aufnahme in die Gewebe kann der Körper rasch von N₂O befreit werden. Im Gegensatz dazu ist bei Halothan der Partialdruck im Blut niedrig und die im Körper gespeicherte Menge hoch, sodass die Ausscheidung erheblich langsamer erfolgt.

Mit **Lachgas** (Stickoxydul, N₂O) allein ist eine für chirurgische Eingriffe ausreichende

Narkosetiefe nicht zu erreichen – selbst wenn es 80 Vol% der Atemluft ausmacht (20 Vol% Sauerstoff sind notwendig!). N₂O besitzt eine gute analgetische Wirkung, die genutzt wird, wenn es in Kombination mit anderen Narkotika angewendet wird. Lachgas ist als Gas ohne weiteres applizierbar, es wird unverändert und quantitativ über die Lunge ausgeatmet (**B**).

Als besonders günstige Dampfnarkotika haben sich halogenierte Kohlenwasserstoffe herausgestellt. Die erste in großem Maßstab angewandte Verbindung war **Halothan**, das gute narkotische Eigenschaften besitzt (schnelles An- und Abfluten). Jedoch ruft Halothan auch bedenkliche Nebenwirkungen hervor. Es wird in der Leber zu toxischen Metaboliten umgewandelt, die zu Funktionsstörungen der Leber Anlass geben. Außerdem senkt Halothan den Blutdruck und wirkt negativ inotrop. Es war daher ein Fortschritt, als weitere Substanzen dieser Gruppe entwickelt wurden, die weitgehend Stoffwechselstabil sind. **Isofluran** ist ein Narkotikum, das sich positiv vom Halothan unterscheidet. Es ist ein halogenierter Methyl-ethyl-ether (F₃C–HCCl–O–HCF₂), der praktisch metabolisch-stabil ist. Das An- und Abfluten erfolgt sehr schnell. Herz- und Kreislauf-Funktionen werden bei adäquater Dosierung nicht gestört. Inzwischen sind zwei Anlog-Präparate auf den Markt gekommen, nämlich **Desfluran** und **Sevofluran**, welche die positiven Eigenschaften von Isofluran besitzen.

Halothan ist nicht mehr im Handel. Ebenso sind zwei weitere Dampfnarkotika zurückgezogen worden: Methoxyfluran wegen metabolischer Instabilität und Enfluran wegen Steigerung einer Krampfneigung.

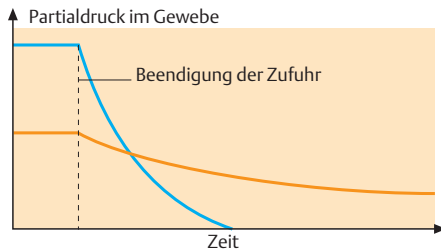
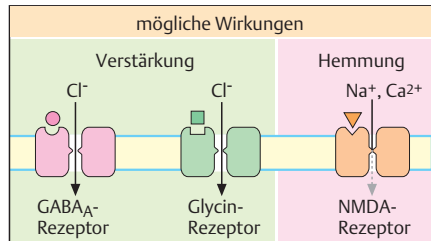
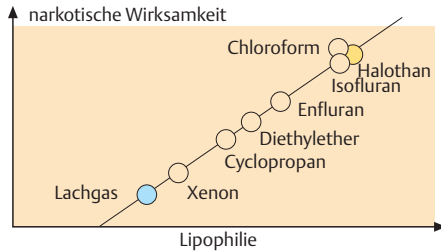
A. Lipophilie, Wirksamkeit, Elimination von Lachgas und Halothan

geringe Wirksamkeit,
hoher Partialdruck notwendig,
relativ geringe Bindung im Gewebe

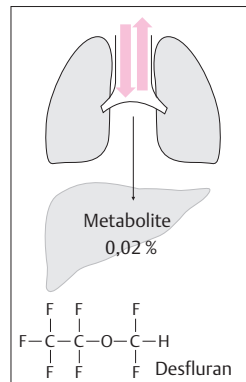
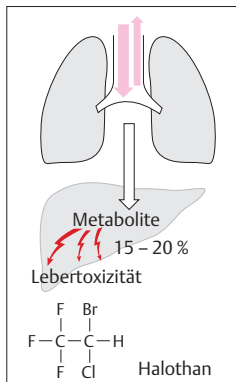
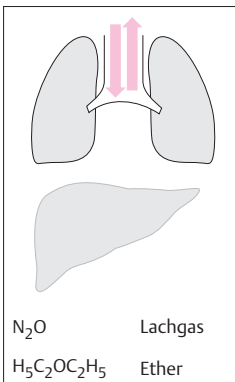
N₂O

Halothan

hohe Wirksamkeit,
niedriger Partialdruck ausreichend,
relativ hohe Bindung im Gewebe



B. Eliminationswege verschiedener Inhalationsnarkotika



Injektionsnarkotika

Substanzen aus verschiedenen Stoffgruppen rufen nach intravenöser Zufuhr Bewusstlosigkeit hervor und können als Injektionsnarkotika dienen (**A**). Ähnlich wie die Inhalationsnarkotika wirken die meisten jedoch nur auf das Bewusstsein und haben keinen analgetischen Effekt (Ausnahme: Ketamin). Der Wirkung scheint eine Interaktion mit Ligand-gesteuerten Ionenkanälen zu unterliegen. Neuronal erregend wirkende Rezeptoren werden blockiert (NMDA-Rezeptor, s. u.), die Funktion erregungsdämpfender Rezeptoren wird allosterisch gefördert (GABA_A-Rezeptor, S. 206; bei drei Substanzen zusätzlich auch der Glycin-Rezeptor).

Die meisten Injektionsnarkotika zeichnen sich durch eine kurze Wirkdauer aus. Das rasche Abklingen der Wirkung beruht im Wesentlichen auf einer Umverteilung: Nach intravenöser Injektion baut sich im gut durchbluteten Gehirn rasch eine hohe Konzentration auf und die Wirkung setzt ein. Im Laufe der Zeit verteilt sich die Substanz gleichmäßig im Körper, d. h. die Konzentration in der Peripherie steigt, während die Konzentration im Gehirn fällt: Umverteilung und Abklingen der narkotischen Wirkung (**A**). Die Wirkung lässt also nach, ohne dass die Substanz den Körper verlässt. Eine zweite Injektion derselben Substanz trifft auf einen „vorgesättigten“ Organismus und ist dann in seiner Wirkstärke nicht im Voraus zu beurteilen. Nur Etomidat und Propofol können auch über einen längeren Zeitraum infundiert werden, um eine Bewusstlosigkeit aufrechtzuerhalten. Wird bei einer Narkose nicht zusätzlich ein Inhalationsnarkotikum eingesetzt, spricht man von einer *total intra-venösen Anästhesie* (TIVA).

Thiopental sowie *Methohexital* gehören zu den Barbituraten. Sie rufen eine Bewusstlosigkeit hervor, senken aber die Schmerzschwelle und hemmen das Atemzentrum. Barbiturate dienen häufig zur Einleitung einer Narkose.

Ketamin wirkt analgetisch, und zwar über den Zustand der Bewusstlosigkeit hinaus bis ca. eine Stunde nach Injektion. Die Bewusstlosigkeit hält nur etwa eine Viertelstunde an. Nach dem Erwachen kann der Patient

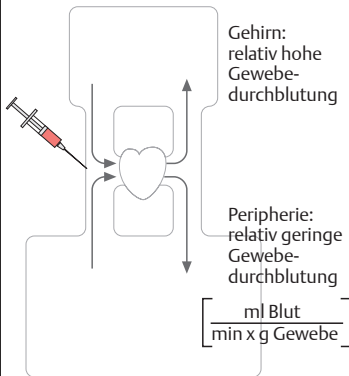
eine Trennung zwischen Außenwelt und innerem Erleben empfinden (*dissoziative Anästhesie*). Vielfach besteht Erinnerungslosigkeit für die Aufwachphase, jedoch klagen besonders Erwachsene häufig über quälende traumhafte Erlebnisse. Diesen kann durch die Gabe eines Benzodiazepins (z. B. Midazolam) vorgebeugt werden. Der zentralen Wirkung von Ketamin liegt eine Interferenz mit dem erregenden Neurotransmitter Glutamat zugrunde. Ketamin blockiert an einem Glutamat-gesteuerten Ionenkanal, dem sog. NMDA-Rezeptor, die Kationen-Poren. (NMDA ist die Abkürzung für die körperfremde Substanz **N-Methyl-D-Aspartat**, die als spezifischer Agonist an diesem Rezeptorprotein wirkt). Ketamin kann über eine Katecholamin-Freisetzung Herzfrequenz und Blutdruck steigern.

Propofol ist eine bemerkenswert einfach aufgebaute Substanz, die den Phenol-Desinfektionsmitteln ähnlich ist. Die Substanz muss, da sie nicht wasserlöslich ist, mittels Sojaöl, Phosphatid und Glycerin in eine injizierbare Suspension gebracht werden. Die Wirkung tritt schnell ein und klingt rasch ab, und dies in einer für den Patienten recht angenehmen Weise. Die Wirkungsintensität ist bei länger dauernder Zufuhr gut steuerbar. Mögliche Nebenwirkungen sind Blutdrucksenkung und Atemdepression.

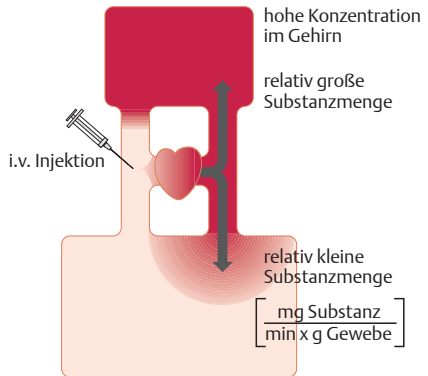
Die narkotische Wirkung von (+)-*Etomidat* klingt nach wenigen Minuten aufgrund einer Umverteilung ab. Etomidat vermag myoklonische Bewegungen auszulösen, die durch Prämedikation mit einem Benzodiazepin oder einem Opioid hintangehalten werden können. Da es wenig vegetative Störungen hervorruft, ist es zur Einleitung von Kombinationsnarkosen geeignet. Es hemmt die Cortisolsynthese, was bei einer Überfunktion der Nebennierenrinde (Morbus Cushing) durch langdauernde Zufuhr subnarkotischer Mengen therapeutisch genutzt werden kann.

Midazolam ist ein Benzodiazepin, das rasch abgebaut wird (S. 208) und daher zur Narkoseeinleitung verwendet wird.

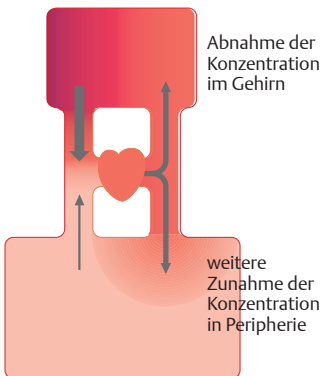
A. Prinzip der Wirkungsbeendigung durch Umverteilung



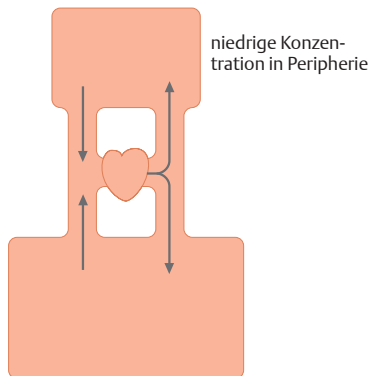
1. Ausgangssituation



2. Bevorzugte Substanz-Anreicherung im Gehirn

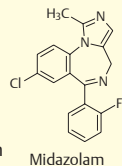
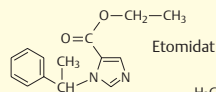
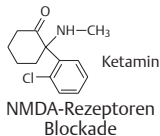
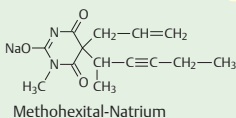
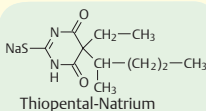


3. Umverteilung



4. Gleichgewichtszustand der Verteilung

B. Injektionsnarkotika



Benzodiazepine

Für eine ausgewogene Tätigkeit bedarf das ZNS erregender und hemmender Mechanismen. Die im Hirn und im Rückenmark vorhandenen inhibitorischen Neurone bedienen sich vorwiegend der γ -Aminobuttersäure (GABA) als Überträgersubstanz, die über **GABA-Rezeptoren** die Erregbarkeit der Zielzellen vermindert. Die an GABA_A-Rezeptoren ausgelöste Wirkung kommt dadurch zustande, dass durch die Bindung von GABA eine Chlorid-Ionenpore geöffnet wird, dies führt zu einer Hyperpolarisation und damit zur Abnahme der Erregbarkeit der Zielzelle. Der aus 5 Untereinheiten aufgebaute Rezeptor weist neben den GABA-Haftstellen einen hochaffinen Bindungsort für Benzodiazepine auf. So können Benzodiazepine allosterisch die Bindung und Wirkung von GABA verstärken. Die Leitsubstanz der Benzodiazepine ist Diazepam. Barbiturate besitzen ebenfalls eine allosterische Bindungsstelle am Cl⁻-Kanal-Protein, unter ihrem Einfluss wird die GABA-bedingte Öffnungsdauer des Kanals verlängert.

Die **Benzodiazepine** weisen ein breites Wirkungsspektrum auf: sie wirken beruhigend, Schlaf-anstoßend, Angst-lösend, senken den Tonus der Skelettmuskulatur, unterdrücken die Neigung zu Krämpfen und können zur Narkose-Einleitung benutzt werden. Besonders wichtig für die Anwendung der Benzodiazepine ist, dass vegetative Zentren wie das Atemzentrum und die Blutdruck-Regulation bei therapeutischen Dosierungen nicht beeinflusst werden. Daraus ergibt sich die große therapeutische Breite, Suicide mit Benzodiazepinen sind kaum möglich (beachte Gegensatz zu den Barbituraten). Auf Grund dieser günstigen Eigenschaften haben sich die Benzodiazepine für eine Reihe von Indikationen bewährt. In niedriger Dosierung sedieren sie erregte und von Unruhe getriebene Patienten und wirken anxiolytisch, lösen aber keine Probleme! Eine weit verbreitete Anwendung finden die Benzodiazepine als Schlafmittel. Hier sind besonders diejenigen Verbindungen zu bevorzugen, die innerhalb der Nachtstunden völlig eliminiert werden (tetrazyklische Substanzen wie Triazolam, Brotizolam, Alprazolam). Zur länger dauernden anxioly-

tischen Therapie sind Verbindungen mit langsamer Elimination, die einen gleichmäßigen Wirkspiegel garantieren, zu wählen (z. B. Diazepam).

Bei Mitreaktion des Körpers auf seelische Belastungen können Benzodiazepine eine **psycho-vegetative Entkopplung** unterstützen. In hoch-akuten Krankheitszuständen wie Herzinfarkt (s. S. 314) oder schweren Unfällen sind die Benzodiazepine von großem Wert. Eine notwendige Indikation für eine parenterale Gabe ist der Status epilepticus (s. S. 322), aber auch bei manchen Epilepsie-Formen können Benzodiazepine langfristig ev. in Kombination mit anderen Antiepileptika angewandt werden. Schließlich sind schnell eliminierbare Benzodiazepine zur intravenösen Narkose-Einleitung geeignet.

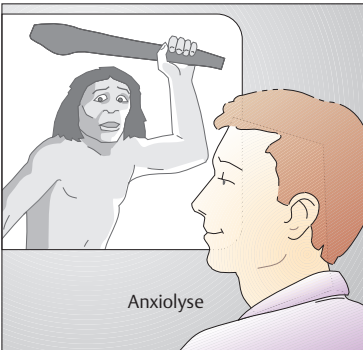
Bei langdauernder Einnahme von Benzodiazepinen treten eventuell Persönlichkeits-Veränderungen auf, die als Verflachung bezeichnet werden können. Die Betroffenen verhalten sich gleichgültig und reagieren nicht mehr adäquat. Alle Tätigkeiten – die schnelles und gezieltes Handeln erfordern – nicht nur das Führen eines Kraftwagens –, sollten unter dem Einfluss von Benzodiazepinen unterbleiben.

Benzodiazepin-Antagonist

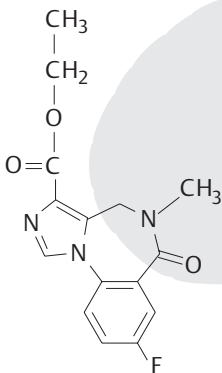
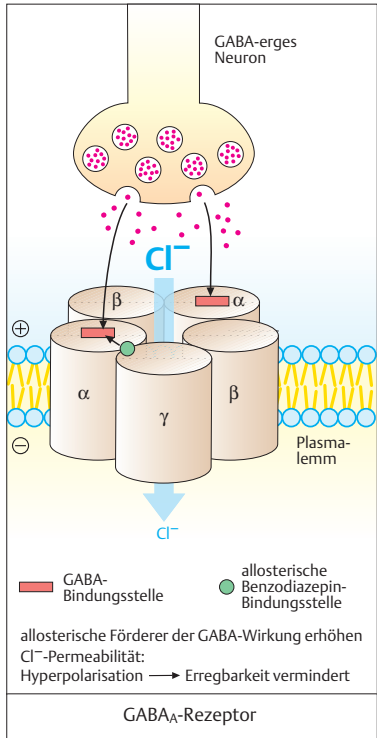
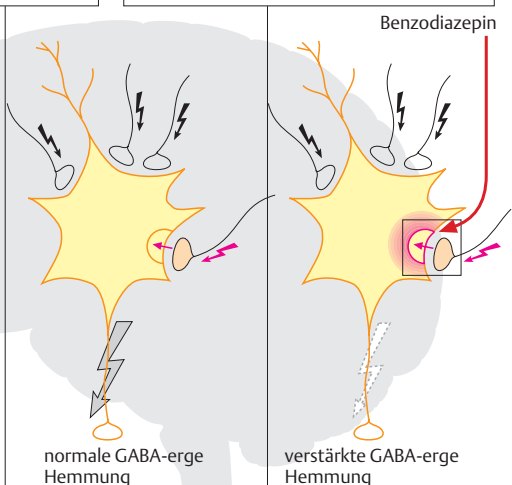
Die Substanz **Flumazenil** bindet sich mit hoher Affinität an die Benzodiazepin-Bindungsstellen, besitzt aber keinerlei agonistische Aktivität, sodass der Rezeptor okkupiert und der Besetzung durch Benzodiazepin-Agonisten entzogen ist. Flumazenil ist ein spezifisches Antidot und wird bei Vergiftungen mit Benzodiazepinen oder zur Beendigung ihrer Wirkung mit Erfolg angewandt. Erhalten Patienten, die unter einer Benzodiazepin-Abhängigkeit leiden, Flumazenil, so treten Entzugssymptome auf.

Flumazenil wird relativ schnell mit einer $t_{1/2}$ von ca. 1 Stunde eliminiert. Daher muss die benötigte Dosis von 0,2–1,0 mg intravenös bei Vergiftungen mit lang wirksamen Benzodiazepinen entsprechend oft wiederholt werden.

A. Wirkung von Benzodiazepinen



Anxiolyse

und antikonvulsive Wirkung, Sedierung,
MyotonolyseFlumazenil
Benzodiazepin-Antagonist

Pharmakokinetik von Benzodiazepinen

Ein typischer Abbauweg für Benzodiazepine ist in **A** für die Wirksubstanz Diazepam dargestellt: zuerst wird die Methylgruppe vom Stickstoff in Position 1 abgespalten und danach (oder gleichzeitig) eine Hydroxylierung am Kohlenstoff-Atom in Position 3 vorgenommen, damit ist das Pharmakon Oxazepam entstanden. Diese vorübergehend vorhandenen **Metabolite sind biologisch aktiv**. Erst durch die Konjugation der OH-Gruppe (Position 3) mit Glucuronsäure wird die Substanz wirkungslos und kann renal als hydrophile Verbindung leicht ausgeschieden werden. Der metabolische Abbau von Des-methyl-diazepam (Nor-Diazepam) ist der langsamste Schritt. In diese Folge von Metaboliten gehen noch einige weitere Benzodiazepine ein, die als Vorstufen von Des-methyl-diazepam aufgefasst werden können, z. B. Prazepam und Chlordiazepoxid (das erste Benzodiazepin = Librium®). Ein ganz ähnliches Metaboliten-Muster zeigen die Benzodiazepine, die statt eines Chlor-Atoms am Benzolring eine NO₂-Gruppe und am Phenylsubstituenten des Kohlenstoff-Atoms 5 ein Fluor-Atom besitzen, z. B. Flunitrazepam. Alle diese Substanzen sind lang wirksam, mit Ausnahme von Oxazepam. Diese Substanz ist ein Vertreter derjenigen Benzodiazepin-Derivate, die in **einem einzigen metabolischen Schritt** biologisch inaktiviert werden, die Halbwertszeit beträgt immerhin noch 8 ± 2 Stunden. Erst die Einführung eines weiteren „Stickstoff-haltigen Ringes“ mit einer Methylgruppe (s. **A**), die im Stoffwechsel sehr schnell hydroxyliert werden kann, ergibt Substanzen mit kurzer Halbwertszeit. Zu diesen tetrazyklischen Benzodiazepinen gehören Midazolam, Brotizolam und Triazolam. Die beiden Letzteren sind als Hypnotika zu gebrauchen, Midazolam – intravenös gegeben – wird zur Einleitung von Narkosen benutzt.

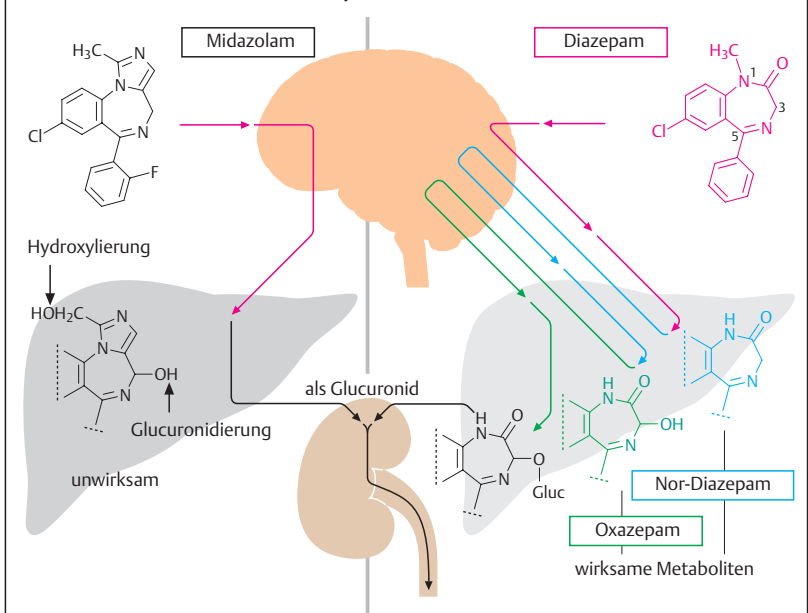
Eine weitere Möglichkeit, mittellang wirksame Verbindungen zu erhalten, gelingt auch dadurch, dass statt des Chlor-Atoms im Diazepam eine NO₂-Gruppe (schnelle Reduktion zur Amin-Gruppe mit sofortiger Acetylierung) oder ein Brom-Atom (ruft eine Ringspaltung im Organismus hervor)

eingeführt wird. Auch in diesen Fällen besteht die biologische Inaktivierung in einer **Einschritt-Reaktion**.

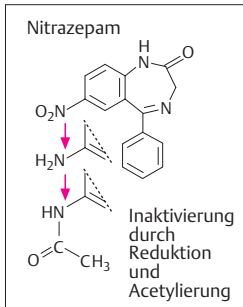
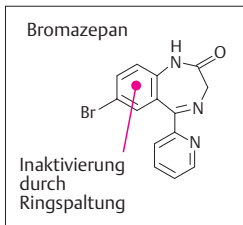
Abhängigkeitspotential. Bei regelmäßiger Einnahme von Benzodiazepinen kann sich in seltenen Fällen eine Abhängigkeit entwickeln. Dieser Zusammenhang ist nicht so offenkundig wie bei anderen Wirkstoffen mit Suchtpotential, da der Effekt der zunächst in den Handel gebrachten Benzodiazepine sehr lange anhält und sich so die Symptomatik des Entzugs (der entscheidende Hinweis auf eine bestehende Abhängigkeit) nur verzögert entwickelt. Während des Entzugs treten Ruhelosigkeit, Gereiztheit, Nervosität und Ängstlichkeit, nach Missbrauch hoher Dosen gelegentlich auch Krämpfe auf. Diese Symptome sind kaum von denen zu unterscheiden, die als Indikation für Benzodiazepine angesehen werden. Die Gabe eines Benzodiazepin-Antagonisten würde abrupt zu Entzugssymptomen führen. Es gibt Hinweise darauf, dass Substanzen mit einer mittellangen Halbwertszeit der Elimination das höchste Abhängigkeitspotential besitzen.

In der Tabelle (**B**) sind die Eliminationshalbwertszeiten einzelner Benzodiazepine zusammengestellt. In dieser Arzneimittelgruppe ist es besonders schwer, die chemisch korrekt zu bestimmende Halbwertszeit der Elimination und die pharmakologische Wirkungsdauer in Einklang zu bringen. Die $t_{1/2}$ -Werte der Elimination stimmen meistens nicht mit der Wirkdauer überein. Die Gründe für diese therapeutische Erfahrung liegen wohl zum Teil daran, dass die Dosis-Wirkung-Kurven nicht in einer einfachen Form von der Konzentration abhängig sind, sondern z. B. im unteren Bereich „wirkungslos“ sind. Hinzu kommt, dass die **Reaktions-Bereitschaft** des Zielorgans sich in kurzer Zeit ändern kann. Als Beispiel: eine bestimmte Dosis eines Schlafmittels wird zur Nacht gegeben, trifft also auf ein schlafbereites Hirn, und dieselbe Dosis morgens nach einem langen erholsamen Schlaf verabreicht: dann ist der Wirkstoff wirkungslos! So können die Angaben über die $t_{1/2}$ -Werte oder die Wirkdauern der Benzodiazepine nur grobe Anhaltspunkte sein.

A. Biotransformation von Benzodiazepinen



B. Eliminationsgeschwindigkeit von Benzodiazepinen



Eliminationshalbwertszeiten von Benzodiazepinen

Substanz	Indikation	mittlere $t_{1/2}$
Midazolam	Narkose-Einleitung	2 h
Triazolam	Einschlafmittel	3,5 h
Brotizolam	Einschlafmittel	6 h
Oxazepam	Durchschlafmittel	10 h
Lormetazepam	Durchschlafmittel	11 h
Temazepam	Durchschlafmittel	15 h
Flunitrazepam	Anxiolytikum	25 h
Nitrazepam	Anxiolytikum	28 h
Diazepam	Anxiolytikum	60 h
Lorazepam	krampflösend	15 h
Clonazepam	krampflösend	24 h

Pharmakotherapie depressiver Verstimmungen

Der Begriff Depression wird für eine Reihe von Zuständen benutzt, die durch eine Herabstimmung leichter bis schwerster Art gekennzeichnet sind. Die wichtigsten Typen sind:

- Endogene Depression in schwerer Form (major depression) bis hin zu leichteren Fällen (minor depression),
- Dysthymie (neurotische Depression)
- Reaktive Depression als (überschießende) Reaktion auf psychische Insulte oder somatische Erkrankungen

Die endogene Depression verläuft im Allgemeinen phasisch mit Intervallen in normaler Stimmungslage. Wenn auf depressive Zustände manische Perioden folgen, spricht man von bipolaren Erkrankungen, sonst von einer unipolaren Form. Das Verhalten der Kranken in der Depression kann – abgesehen von der vital bedrohenden Melancholie und einem entsprechenden Leidensdruck – unterschiedlich sein: stark gehemmt, ängstlich, agitiert, schuldbewusst, suicidgefährdet usw. Depressive Zustände sind häufig mit somatischen Symptomen verbunden, die Patienten projizieren ihre Verstimmung auf ein körperliches Gebrechen. Daher kommen viele depressive Patienten zuerst zum Allgemeinarzt oder zum Internisten.

Für die Behandlung von Depressionen steht eine gesonderte Arzneimittel-Gruppe zur Verfügung: **Antidepressiva** oder auch **Thymoleptika** genannt.

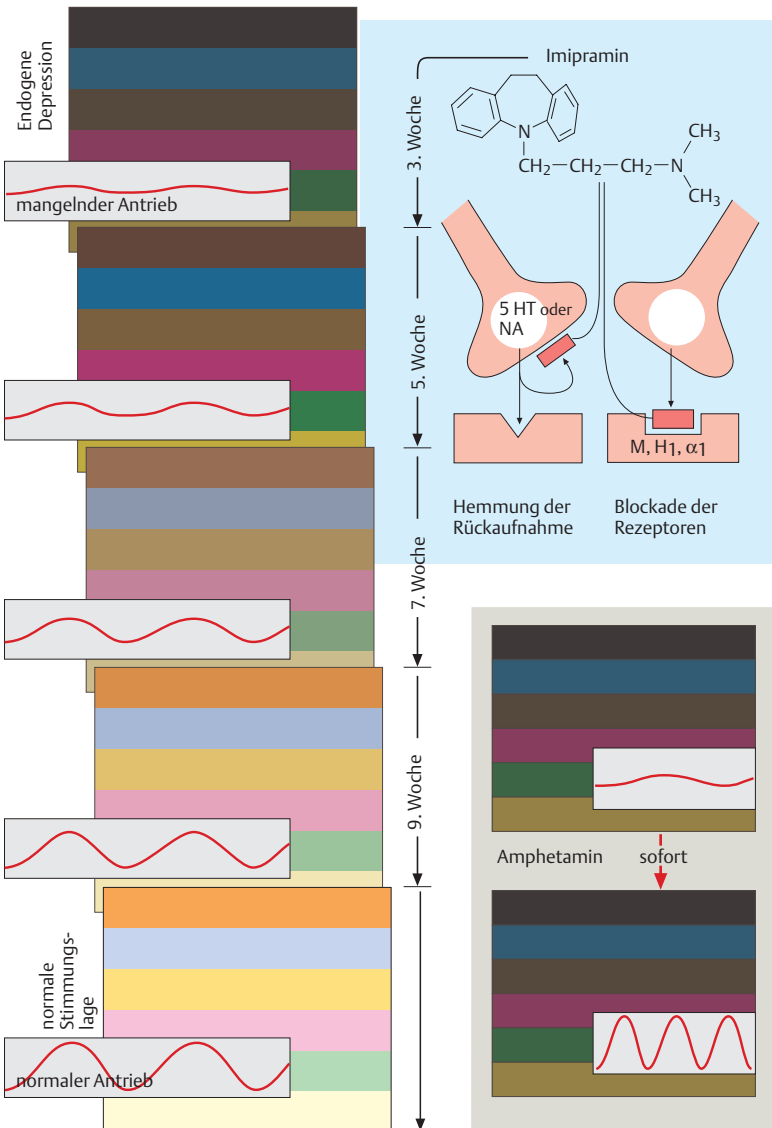
Die Arzneimitteltherapie einer Depression ist ein schwieriges Unterfangen. Als Erstes muss geklärt werden, um welche Art der Depression es sich handelt. So gilt für die neurotische Depression, dass eine intensive psychotherapeutische Behandlung ausreichend sein kann. Eine reaktive Verstimmung erfordert den Versuch, eine kausale Klärung durchzuführen. Für beide Zustände kann es vorübergehend nötig sein, Antidepressiva einzusetzen. Das eigentliche Indikationsgebiet der Antidepressiva ist die endogene Depression. Jedoch ist auch bei dieser endogenen Psychose die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Arzneimittelgruppe sehr schwierig. Das hat einmal seinen Grund darin, dass

es kein tierexperimentelles Analogon zur menschlichen Depression gibt. Die Wirksamkeit der Medikamente kann nicht im Tierversuch geprüft werden. Zum anderen verläuft die Depression in Perioden, es kommt fast immer wieder zur spontanen Erholung. Ferner lässt sich der Zustand der Kranken durch eine intensive psychische Betreuung in manchen Fällen bessern. Es wird heute geschätzt, dass bei mittelschweren Depressionen etwa ein Drittel der Therapieerfolge auf einen Placebo-Effekt, ein weiteres Drittel auf intensive Betreuung und ein Drittel der Erfolge auf die Anwendung von Thymoleptika zurückzuführen ist. Bei schweren Depressionen mag die Arzneimitteltherapie etwas günstiger abschneiden. Da die Erfassung objektiver Daten über die Therapieerfolge so außerordentlich schwierig ist, kann es nicht verwundern, dass sich kein bestimmtes Antidepressivum als überlegen im Vergleich zu anderen erwiesen hat. Als Regel kann gelten: bei schweren Depressionen sollten trizyklische Verbindungen (und Venlafaxin) und bei mittelschweren bis leichten Fällen die selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Hemmstoffe angewandt werden. Für das „alternative“ natürliche Präparat aus dem Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) liegen keine wissenschaftlich überzeugenden Erfolge vor, wohl dagegen Berichte über Arzneimittelinterferenzen.

Es wäre eine fehlerhafte therapeutische Maßnahme, einem depressiven Kranken mit Antriebshemmung ein lediglich antriebssteigerndes Mittel, wie etwa Amphetamin, zu geben (**A**). Ein Suicid wäre die konsequente Folge.

Die antidepressive Wirkung der Thymoleptika setzt mit einer Latenz ein, es vergehen je nach Substanz Tage oder gar bis zu 3 Wochen, ehe eine Aufhellung subjektiv und objektiv festzustellen ist (**A**). Dazu macht sich im Gegensatz der somatische Effekt, nämlich die Beeinflussung der neuronalen Transmitter-Systeme (Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin, Histamin, Dopamin) sofort bemerkbar: die Rückaufnahme von freigesetztem Serotonin und/oder Noradrenalin wird beeinträchtigt (bedeutet höhere Konzentration im synaptischen Spalt) und/oder Rezeptoren werden blockiert (Beispiel in **A**). Diese auch im Tierversuch nachweis-

A. Wirkung von Antidepressiva



► baren Effekte sind die Ursache der akuten Nebenwirkungen. Welche Bedeutung diese Phänomene für die antidepressive Wirkung besitzen, ist unklar. Vermutlich spielt die Adaptation von Rezeptorsystemen an die veränderte Konzentration bzw. Wirkung von Überträgersubstanzen eine Rolle. Es ist bisher nicht gelungen, den antidepressiven Wirkungsmechanismus aufzuklären.

Die Antidepressiva lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

1. Trizyklische Antidepressiva (A) wie **Imipramin**, **Desipramin**, **Amitriptylin** und viele Analogsubstanzen besitzen ein hydrophobes Ringsystem, der mittlere „Siebener-Ring“ führt zu einer Knickung in der Ring-Ebene (siehe Gegensatz zu den planaren Neuroleptika). Dieser Molekül-Anteil kann auch tetrazyklisch sein (z. B. Maprotilin). Das Ringsystem trägt eine Seitenkette mit einem sekundären oder tertiären Amin, das in Abhängigkeit vom pK_s -Wert protoniert vorliegen kann. Damit gewinnen diese Substanzen amphiphilen Charakter, können sich in Membranen einlagern und in zellulären Strukturen anreichern. Die Grundstruktur der trizyklischen Antidepressiva erklärt auch ihre Affinität zu den Transportmechanismen der Transmitter und Rezeptoren. Die Blockade von Rezeptoren ist der Grund für die Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe: Tachykardie, Hemmung der Drüsensekretion (Mundtrockenheit), Obstipation, Miktionsstörungen, Sehstörungen, orthostatische Hypotonie (**A**). Günstig sein kann eine Sedierung wie bei Amitriptylin, welche auf einer Blockade von H_1 -Histaminrezeptoren beruhen mag. Diese Nebenwirkungen treten ohne Latenz auf und sind im Tierversuch und bei psychisch gesunden Menschen nachweisbar, dagegen tritt eine „Stimmungsanhebung“ oder Euphorisierung beim gesunden Menschen nicht auf.

2. Selektive Rückaufnahme-Hemmstoffe für biogene Amine. Diese Substanzen (z. B. Fluoxetin) weisen ebenfalls einen protonierbaren Stickstoff auf, besitzen aber kein größeres Ringsystem, sondern einfache unterschiedliche Aromaten, sie haben auch amphiphilen Charakter. Ihre Affinität zu Rezeptoren ist wesentlich geringer (keine Blo-

ckade der Acetylcholin- und Noradrenalin-Rezeptoren), sodass die akuten Nebenwirkungen weniger ausgeprägt sind als bei den trizyklischen Thymoleptika. Die Rückaufnahme-Hemmung beschränkt sich bei **Fluoxetin** auf die Überträgersubstanz Serotonin (SSRI). Die antidepressive Potenz scheint der der trizyklischen Substanzen gleich oder etwas geringer zu sein. Fluoxetin wirkt sehr lange, es wird samt eines wirksamen Metaboliten mit einer Halbwertszeit von mehreren Tagen eliminiert.

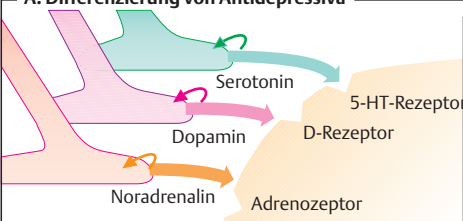
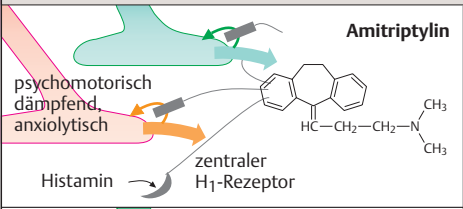
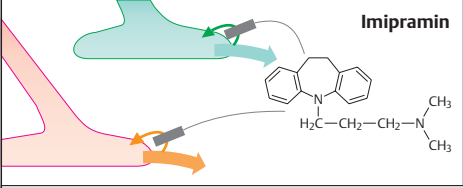
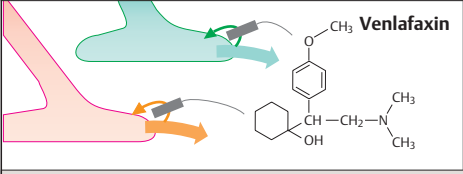
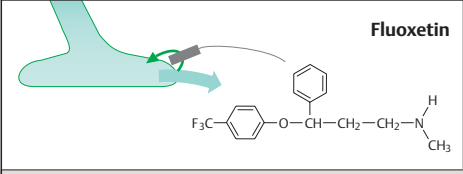
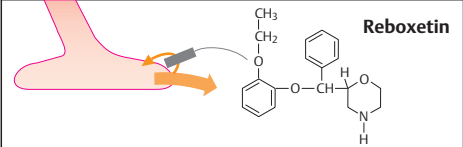
Zu den selektiven Serotonin-Rückaufnahme-Hemmstoffen (SSRI) gehören neben Fluoxetin noch **Citalopram**, **Sertraline**, **Paroxetin** und einige weitere Wirkstoffe. Sie sind bei mittelschweren Depressionen und Verstimmungen indiziert. Die Schwere und Häufigkeit von Nebenwirkungen ist, verglichen mit den trizyklischen Antidepressiva, geringer.

Besondere Erwähnung verdient der Wirkstoff **Venlafaxin**, der als Serotonin/Noradrenalin-Rücknahme-Hemmstoff (SSNRI) wirkt. Seine Effektivität ist vergleichbar mit den trizyklischen Antidepressiva, die vegetativen Nebenwirkungen sind aber schwächer ausgeprägt. Zuletzt muss aus der Gruppe der Amin-Rückaufnahme-Hemmstoffe noch **Reboxetin** genannt werden, das selektiv die Wiederaufnahme von Noradrenalin in manchen Hirnabschnitten hemmt (SNRI). Die Indikation sind schwere Depressionen, bei denen eine Antriebssteigerung erwünscht ist. Neben der Stimmungsaufhellung ruft es auch eine Aktivierung hervor.

Genannt werden sollte noch **Opipramol**, das eine ausgesprochen schwache Wirkung besitzt und deshalb auch nur die Indikation „Generalisierte Angststörungen, somatoforme Störungen“ besitzt. Trotz oder gerade wegen dieser nebelhaften Indikation gehört diese Substanz zu den am meisten verordneten Psychopharmaka in Deutschland.

Bei stark gehemmten Depressionen kann es manchmal von Vorteil sein, den Antrieb mäßig zu steigern. Für diese Indikation wird der Monoaminoxidase-A-Hemmstoff **Moclobemid** benutzt, der zur Steigerung der Konzentrationen von biogenen Aminen im ZNS führt. Das Risiko einer Suizid-Auslösung muss bedacht werden.

A. Differenzierung von Antidepressiva

	Indikation	Nebenwirkungen
Trizyklische Antidepressiva		
 Amitriptylin psychomotorisch dämpfend, anxiolytisch Histamin → zentraler H₁-Rezeptor <chem>CN(C)CCc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2</chem>	ängstlich, agitiert schwere endogene Depression	parasympatholytische Effekte: z.B. Tachykardie, Mundtrockenheit, Obstipation, Miktionsstörung. Cave: Engwinkelglaukom
 Imipramin <chem>CN(C)CCc1ccc2c(c1)c3ccccc3n2</chem>	Antrieb normal schwere endogene Depression	α₁-Blockade: orthostatische Hypotonie
Selektive Serotonin und Noradrenalin Rückaufnahme Inhibitoren (SSNRI)		
 Venlafaxin <chem>CN(C)CCc1ccc(OC)c1C2CCCCC2O</chem>	Antrieb gehemmt Depressionen, wenn trizyklische Antidepressiva nicht wirken oder nicht vertragen werden	in hoher Dosis: Kardiodepression geringere vegetative Nebenwirkungen
Selektive Serotonin Rückaufnahme Inhibitoren (SSRI)		
 Fluoxetin <chem>CN(C)CCc1ccc(OCc2ccc(cc2)C(F)(F)F)cc1</chem>	Antrieb gehemmt milde Depressionen, Verstimmungen, Angst-Symptomatik	Nervosität, Schlafstörung, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme
Selektive Noradrenalin Rückaufnahme Inhibitoren (SNRI)		
 Reboxetin <chem>CN1CCOC1Cc2ccc(OCc3ccccc3)cc2</chem>	schwere Depressionen, wenn Antriebssteigerung erwünscht ist	vegetative Störungen (Schlafmangel, Miktionsbeschwerden, kardiale Beeinträchtigungen)

Pharmakotherapie manischer Zustände

Eine manische Phase ist durch eine übersteigerte Stimmung, Ideenflucht und einen krankhaft gesteigerten Antrieb gekennzeichnet. Dies ist in (A) durch ein Farbbild mit zerrissener Struktur und aggressiven Farbtönen symbolisiert. Die Patienten überschätzen sich, sind pausenlos tätig, zeigen ideenflüchtige Denkstörungen und handeln verantwortungslos (finanziell, sexuell usw.).

Lithium ist das leichteste Atom der Alkalimetalle (A), von denen Natrium und Kalium eine besonders große Bedeutung für den Organismus besitzen. Li-Ionen verteilen sich fast gleichmäßig über den Extra- und Intrazellulär-Raum und bilden damit nur einen geringen Verteilungsgradienten über der Zellmembran. Das Li-Ion kann nicht von der membranständigen Na-K-ATPase transportiert werden. Intrazellulär scheinen Li-Ionen in Transduktions-Mechanismen einzugreifen, so reduzieren sie die Hydrolyse von Inositolphosphat, was eine verminderte Empfindlichkeit der Nervenzellen für Neurotransmitter nach sich zieht. Auch der Stoffwechsel biogener Amine soll in Gegenwart von Li-Ionen verändert sein. Die hier ange deuteten Befunde, die nach Zufuhr von Li-Ionen zu beobachten sind, geben aber keine befriedigende Erklärung für die therapeutische Wirkung dieses „simplen“ Arzneistoffes, zumal ja auch die somatische Störung, die einer Manie zugrunde liegt, nicht bekannt ist. Es wird, wie beim Vorliegen einer endogenen Depression, hypothetisch angenommen, dass sich Ungleichgewichte zwischen den verschiedenen Neurotransmittersystemen ausgebildet haben. Es muss erwähnt werden, dass Li-Ionen bei gesunden Menschen keine psychotropen Wirkungen ausüben, wohl dagegen die typischen Nebenwirkungen auslösen.

Indikationen für die Lithium-Therapie.

1. Akute Behandlung einer manischen Phase, der therapeutische Effekt tritt erst im Laufe mehrerer Tage ein (A).
2. Lang dauernde Zufuhr (6–12 Monate bis zum Eintritt der vollen Wirksamkeit) zur Prophylaxe manischer Episoden, aber

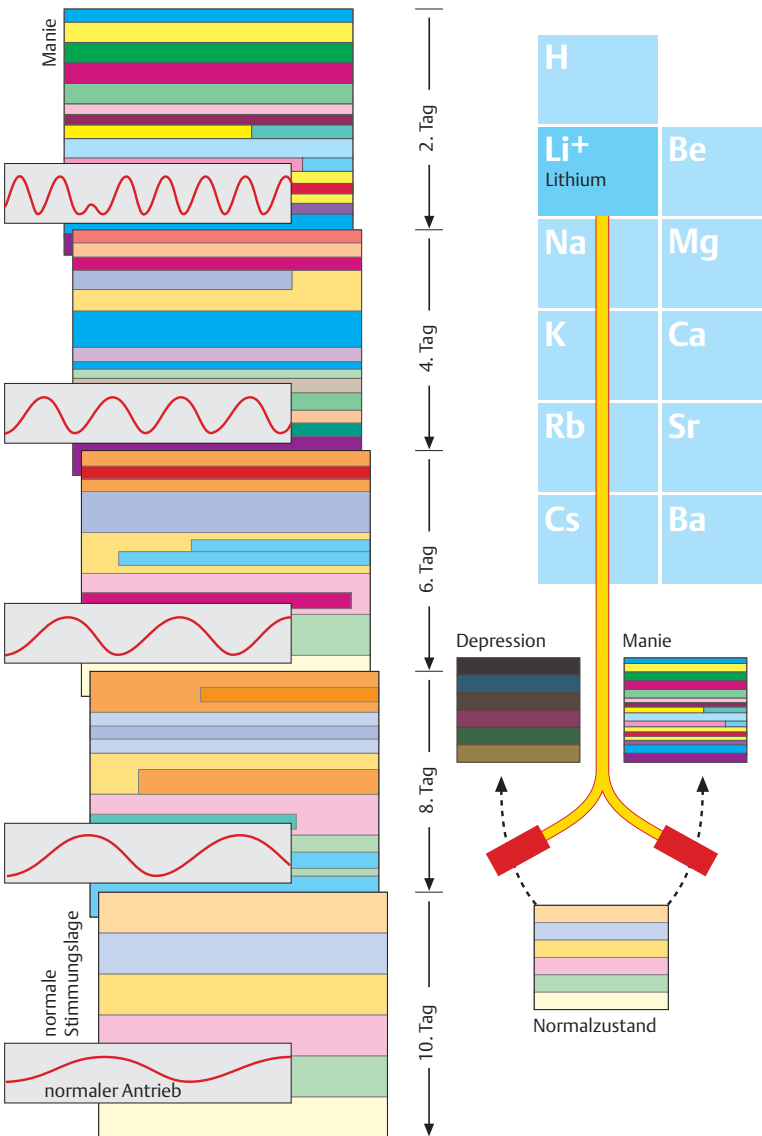
auch depressiver Phasen im Rahmen einer bipolaren Erkrankung (A).

3. Zusatztherapie bei schweren, therapieresistenten Depressionen.

Die Lithium-Therapie der akuten Manie ist schwierig durchzuführen, weil die **therapeutische Breite** dieses Medikamentes recht gering ist und es dem betreffenden Patienten an Einsicht mangelt. Die morgendliche Serum-Konzentration von Li-Ionen soll 0,8–1,2 mM betragen (Blutspiegelkontrollen). Für die Rezidivprophylaxe werden etwas niedrigere Blutspiegel von 0,6–0,8 mM benötigt. Bei Konzentrationen über 1,2–1,5 mM muss mit dem Auftreten von Nebenwirkungen gerechnet werden. Als erstes Vergiftungssymptom macht sich ein feinschlägiger Tremor bemerkbar, mit steigenden Blutspiegel-Werten treten Konzentrationsschwäche, Müdigkeit, renale Störungen (Polyurie, Diabetes insipidus), Diarrhöen, Elektrolytstörungen mit Ödemen und/oder eine Hypothyreose auf. In schwersten Vergiftungsfällen sind Krämpfe möglich, der Patient kommt in ein Coma. Bei einer gegebenen Lithium-Therapie sind Blutspiegel-Schwankungen häufig, da Änderungen der täglichen Kochsalz-Aufnahme oder Flüssigkeitsverluste (Diarrhöen, Diuretika) schon die renale Elimination von Lithium erheblich verändern können. Diese Therapie bedarf also einer intensiven ärztlichen Betreuung und einer „Mitarbeit“ des Patienten bzw. seiner Angehörigen.

Die **bipolare Störung** besteht in einem Wechsel von depressiven Phasen mit manischen Perioden. Diese Erkrankung kann erleichtert oder unterdrückt werden durch die chronische Gabe von Stimmungs-stabilisierenden Serotonin- oder Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmstoffen (z. B. Olanzapin) oder Antiepileptika (wie Valproinsäure, Carbamazepin, Lamotrigin). Tritt trotz einer derartigen Dauertherapie eine depressive Phase auf, müssen zusätzlich Antidepressiva ohne Antriebs-steigernde Wirkung (bedenklich wegen einer möglichen Verstärkung einer anschließenden manischen Periode) gegeben werden. Tritt eine manische Phase trotz der Grundtherapie auf, ist eine Behandlung mit Lithium indiziert.

A. Wirkung von Lithium-Salzen bei einem manischen Zustand



Pharmakotherapie bei Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine endogene Psychose, die in Schüben verläuft und in der Mehrzahl der Fälle unvollständige Wiederherstellung zeigt (Defektheilung). Auf die verschiedenen Formen des schizophrenen Leidens soll hier nicht eingegangen werden (Hebephrenie, Katatonie, Paranoia, Simplex-Form). Wichtig für die Therapie ist die Unterscheidung der Symptome in zwei Gruppen:

- Plus-Symptomatik wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen und
- Minus-Symptomatik wie Verlust sozialer Kontakte, Affekt-Verflachung, Antriebsverarmung,

weil diese Symptomkomplexe unterschiedlich auf Arzneimittel ansprechen.

Neuroleptika

Nach dem Beginn der Therapie eines Schubes mit einem Neuroleptikum entwickelt sich der eigentliche antipsychotische Effekt mit Latenz. Akut kommt es zu einer Dämpfung mit Anxiolyse und Distanzierung. Die vom Patienten quälend empfundenen Wahnvorstellungen und Halluzinationen verlieren an Bedeutung (A, Verlassen der grellen Farben). Das psychotische Geschehen besteht zunächst fort und bildet sich dann im Verlaufe von Wochen zurück.

Eine völlige Normalisierung lässt sich aber vielfach nicht erreichen. Auch wenn keine Heilung erzielt werden kann, so bedeuten die beschriebenen Veränderungen doch bereits einen Erfolg, denn für den Kranken wird die Qual seiner Ich-Veränderung abgemildert, seine Pflege wird erleichtert und die Rückkehr in die ihm vertraute Gemeinschaft beschleunigt. Für die neuroleptische Therapie stehen verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, die Phenothiazine, die Butyrophenone und die atypischen Neuroleptika.

Die **Phenothiazine** wurden von dem H₁-Antihistaminikum Promethazin ausgehend entwickelt: **Chlorpromazin** und Derivate mit einem planaren trizyklischen Ringsystem und einer Seitenkette mit protonierbarem Stickstoff. Die Phenothiazine besitzen Affinität zu verschiedenen Rezeptoren und

wirken jeweils antagonistisch. Für den antipsychotischen Effekt scheint die Blockade von **Dopamin-Rezeptoren** wichtig zu sein, und zwar im präfrontalen, mesolimbischen System. Die Latenz zur Entwicklung der antipsychotischen Wirkung deutet darauf hin, dass durch die Rezeptorblockade induzierte Adaptationsvorgänge für den therapeutischen Effekt eine Rolle spielen. Neben der Affinität für den Dopamin D₂-Rezeptor besitzen die Neuroleptika auch Bindungsaffinitäten wechselnden Ausmaßes zu anderen Rezeptoren: M-ACh-, α_1 -, H₁- und 5-HT-Rezeptoren. Die Besetzung entspricht einer Blockade (antagonistischer Effekt), die mitverantwortlich für die Nebenwirkungen ist. Es bestehen erhebliche Unterschiede in dem Affinitäts-Mosaik zwischen den „klassischen“ Neuroleptika (Phenothiazin- und Butyrophenon-Derivate) und den neueren atypischen Substanzen (s. S. 219), bei denen die Affinität zu den 5-HT-Rezeptoren überwiegt.

Neuroleptika wirken *nicht antikonvulsiv*.

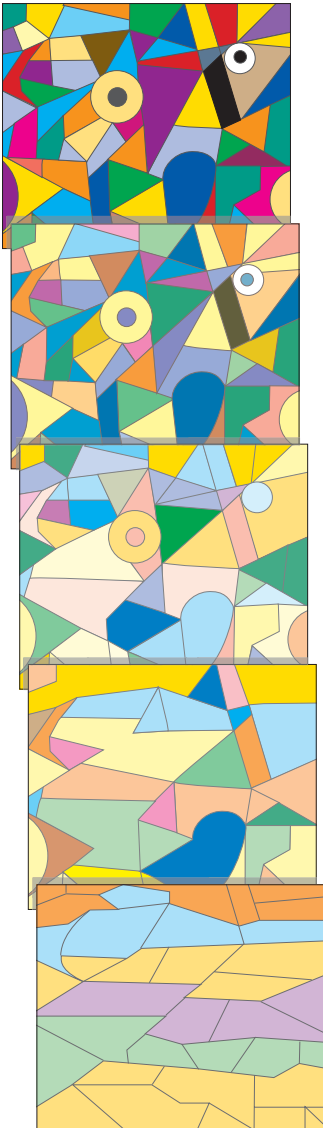
Bei chronischer Zufuhr von Neuroleptika kann es selten zu einem *Leberschaden* mit Cholestase kommen. Eine sehr seltene, aber dramatische Nebenwirkung ist das *maligne Neuroleptikum-Syndrom* (Skelettmuskellstarre, Hyperthermie, Stupor), das ohne intensive ärztliche Maßnahmen (u. a. Dantrolen) tödlich enden kann.

Bei anderen Phenothiazinen (z. B. dem in der Seitenkette Piperazin-substituierten Fluphenazin) tritt die Blockade anderer Rezeptortypen gegenüber der Blockade von Dopamin-D₂-Rezeptoren mehr in den Hintergrund (S. 219 B). In dieser Tafel ist als Bezugsgröße die Affinität der jeweiligen Substanz zum D₂-Rezeptor gleich ++ gesetzt. Somit ist dargestellt, inwieweit sich die Affinitätswerte der Substanzen für andere Rezeptoren voneinander unterscheiden.

Nach den Phenothiazinen wurden die **Butyrophenone** (Leitsubstanz **Haloperidol**) eingeführt. Bei diesen steht die Blockade der D₂-Rezeptoren ganz im Vordergrund (S. 219 B). Antimuskarinische und antiadrenerge vegetative Nebenwirkungen sind zurückgedrängt. Die extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen, die sich aus der Blockade der D₂-Rezeptoren im nigrostriatalen Bereich ergeben, bleiben jedoch erhalten und stellen ►

A. Wirkung von Neuroleptika

Akuter Schub:
Phenothiazin- oder
Butyrophenon-Typ



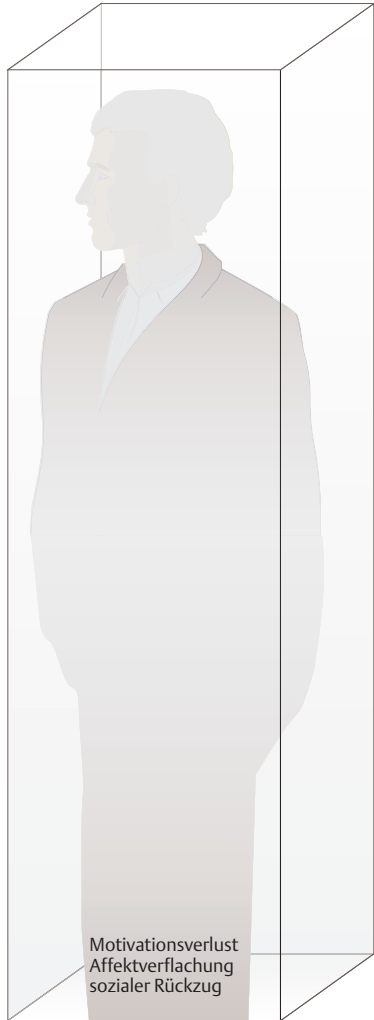
3. Woche
nach Therapiebeginn

5. Woche

7. Woche

9. Woche

Restzustand



Motivationsverlust
Affektverflachung
sozialer Rückzug

**Im Intervall oder bei einem Restzustand
(Minus-Symptomatik):**
atypische Neuroleptika wie Clozapin,
Olanzapin, Ziprasidon und andere

► die klinisch wichtigsten und häufig therapielimitierenden Nebenwirkungen dar.

Eine *Frühdyskinesie* kann sich unmittelbar nach Beginn der Behandlung in Form unfreiwilliger, abnormer Bewegungen vorwiegend im Kopf-, Hals- und Schultergebiet bemerkbar machen. Nach Wochen bis Monaten der Behandlung sind Symptome wie bei einer *Parkinsonschen Erkrankung* (S. 320) oder eine *Akathisie* (motorische Unruhe) möglich. Alle diese Störungen lassen sich durch Anwendung von Antiparkinson-Mitteln vom Typ der Anticholinergika (z. B. Biperiden) behandeln. Nach Absetzen der Neuroleptika verschwinden diese Symptome in aller Regel wieder. Eine *Spätdyskinesie* (tardive Dyskinesie) kann sich nach jahrelanger Anwendung besonders nach dem Absetzen des Neuroleptikum bemerkbar machen. Sie beruht auf einer Überempfindlichkeit des Dopamin-Rezeptor-Systems und verschlechtert sich bei Gabe von Anticholinergika.

Die Gefahr extrapyramidalmotorischer Störungen ist bei den Butyrophenonen größer als bei den Phenothiazinen, da sie keine anticholinerge Wirkung besitzen und so die Balance der Aktivität cholinerg und dopaminerg Neurone stärker gestört wird.

Atypische Neuroleptika unterscheiden sich strukturell und in ihren pharmakologischen Eigenschaften von den vorgenannten Gruppen. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen fehlen oder sind seltener. Die antipsychotische Wirkung betrifft nicht nur die Plus-Symptomatik, sondern erfasst auch Minus-Symptome. Bei *Clozapin* wurde zunächst vermutet, dass es ein selektiver Antagonist an Dopamin-Rezeptoren vom Subtyp D_4 sei. Später erkannte man, dass Clozapin auch andere Rezeptoren mit hoher Affinität zu besetzen und zu blockieren vermag (B). Clozapin kann eingesetzt werden, wenn andere Neuroleptika wegen extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen nicht mehr in Frage kommen. Clozapin kann eine *Agranulozytose* bewirken, weshalb es nur bei regelmäßiger Überwachung des Blutbildes angewandt werden darf. Es wirkt *sedierend*.

Olanzapin ist Clozapin strukturell verwandt, es besteht die Hoffnung, dass die Gefahr der Agranulozytose geringer ist.

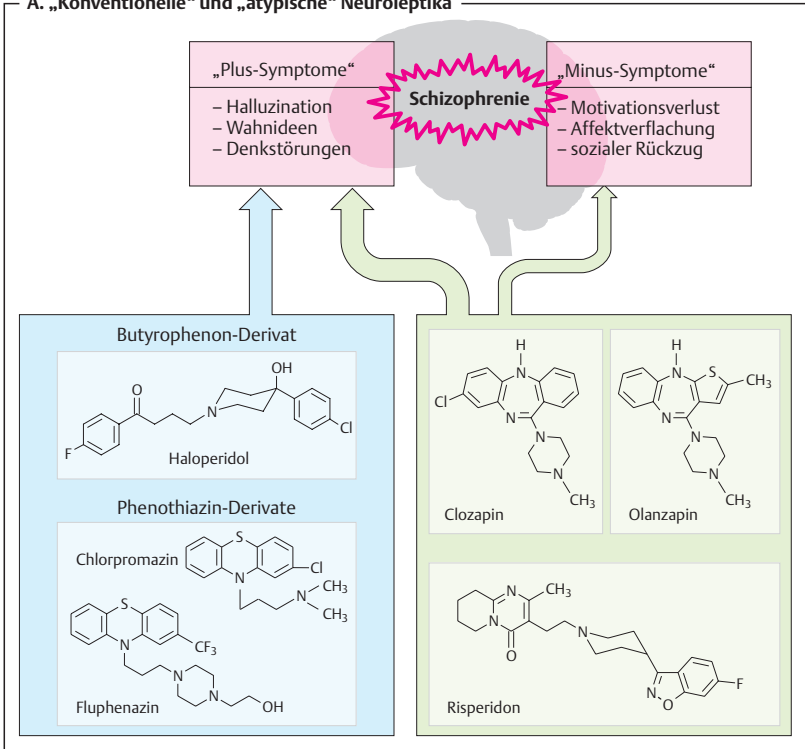
Risperidon besitzt eine andere Struktur als die vorgenannten Wirkstoffe, es weist eine

geringere Affinität zu allen „nicht- D_2 -Rezeptoren“ auf.

Eine hohe Affinität zu den 5-HT_{2A} -Rezeptoren gilt für **Ziprasidon**. Bemerkenswerterweise stimuliert diese neue Substanz 5-HT_{1A} -Rezeptoren, was sich als antidepressiver Effekt bemerkbar macht. Ziprasidon beeinflusst besonders auch die „Minus-Symptomatik“. Die „Plus-Symptomatik“ soll von dieser Substanz ebenso gut wie von den „klassischen“ Neuroleptika abgemildert werden. Nebenwirkungen, die über $M\text{-ACH}$ -, H_1 - und α_1 -Rezeptoren ausgelöst werden, sind vergleichsweise schwach ausgeprägt. Zentrale Störungen (Benommenheit, Ataxie usw.) können auftreten, außerdem sind QT-Zeitverlängerungen beobachtet worden, daher muss die gleichzeitige Gabe von anderen QT-Zeit verlängernden Pharmaka vermieden werden. Ähnlich wie Ziprasidon ist das neue Neuroleptikum **Aripiprazol** zu beurteilen.

Anwendung. Bei **akuten Schüben** sind meistens stark wirksame Neuroleptika notwendig, bei sehr erregten Patienten und im Zustand eines katatonen Stupors kann die intravenöse Gabe von Haloperidol nötig sein. Je früher in einem Schub mit der Therapie begonnen wird, umso bessere Erfolge werden erreicht. Für die meisten schizophrenen Patienten ist eine **Dauertherapie** notwendig, dabei kann die Dosierung niedrig gewählt werden. Für die Stabilisierungsphase und die Rezidivprophylaxe eignen sich besonders die atypischen Neuroleptika, die im günstigen Fall besonders die Negativ-Symptomatik bessern. Die Kranken bedürfen einer guten Betreuung und möglichst einer Eingliederung in ein ihnen adäquates Milieu. Eine Therapieschwierigkeit ergibt sich daraus, dass die Patienten die benötigten Medikamente nicht einnehmen (Betreuung und Information nicht nur des Patienten, sondern auch der Bezugspersonen). Um eine mangelnde „Compliance“ zu überwinden, sind **Depot-Präparate** entwickelt worden, z. B. Fluphenazin-decanoat (i.m. alle 2 Wochen) und Haloperidol-decanoat (i.m. alle 4 Wochen), die einen stabilen Blutspiegel über den angegebenen Zeitraum gewährleisten.

A. „Konventionelle“ und „atypische“ Neuroleptika

B. Rezeptor-Affinitätsprofil bezogen auf die Affinität zum D₂-Dopamin-Rezeptor

	D ₂	mACh	α ₁	H ₁	5-HT _{2A}	5-HT _{1A}
Chlorpromazin	++	+	+++	++	+++	–
Fluphenazin	++	–	+	+	+	–
Haloperidol	++	+	+	+	+	–
Clozapin	++	+++	+++	+++	+++	–
Olanzapin	++	++	++	+++	+++	–
Risperidon	++	–	++	++	++	–
Ziprasidon	++	+	+	+	+++	[+++]

Relative Rezeptor-Affinitäten jeweils bezogen auf den Dopamin D₂-Rezeptor, antagonistische Effekte, außer: Ziprasidon agonistisch an 5-HT_{1A}

Hypothalamische und hypophysäre Hormone

Das endokrine System wird durch das ZNS kontrolliert. **Nervenzellen des Hypothalamus** synthetisieren und setzen Botenstoffe frei, welche im Hypophysen-Vorderlappen (HVL) die Hormonabgabe steuern oder die selbst als Hormone im Körper verteilt werden.

Letztere sind die sog. **Hypophysen-Hinterlappen(HHL)-Hormone**: die Nervenfortsätze von hypothalamischen Neuronen ziehen in den HHL (Neurohypophyse), speichern dort die *Nonapeptide ADH* (antidiuretisches H.) und *Oxytocin* und geben sie bei Bedarf in die Blutbahn ab. Zur Therapie (ADH S. 164, Oxytocin S. 128) werden diese Peptid-Hormone parenteral oder auch über die Nasenschleimhaut zugeführt.

Die **hypothalamischen Freisetzungshormone** sind *Peptide*. Sie erreichen ihre Zielzellen im HVL (Adenohypophyse) über ein Pfortader-Strombett, d. h. zwei hintereinander geschaltete Kapillar-Gebiete. Das erste liegt im Hypophysen-Stiel; hier diffundieren die von den Nervenendigungen der hypothalamischen Neurone abgegebenen Hormone in das Blut. Das zweite entspricht den Kapillaren des HVL. Hier diffundieren die hypothalamischen Hormone aus dem Blut zu ihren Zielzellen, deren Aktivität sie kontrollieren. Die von den HVL-Zellen freigesetzten Hormone gelangen in das Blut und mit diesem zur Verteilung im Körper.

Benennung der Freisetzungshormone.

RH: releasing hormone, Freisetzungshormon. **RIH**: release inhibiting hormone, Freisetzungshemmungshormon.

GnRH: Gonadotropin-RH = Gonadoliberein, Gonadorelin; stimuliert die Abgabe von FSH (Follikel-stimulierendes H.) und LH (luteinisierendes H.).

TRH: Thyrotropin-RH, Thyroliberin; stimuliert die Abgabe von TSH (Thyreoida-stimulierendes H. = Thyreotropin).

CRH: Corticotropin-RH, Corticoliberin; stimuliert die Abgabe von ACTH (adrenocorticotropes H. = Corticotropin).

GHRH: Growth hormone-RH, Somatoliberein; stimuliert die Abgabe von GH (growth

hormone = STH = somatotropes H., Wachstumshormon).

GRIH = Somatostatin, hemmt die Abgabe von STH (und auch von anderen Peptid-Hormonen, z.B. aus Pankreas und Darm).

PRH: hemmt die Abgabe von Prolactin, ist identisch mit Dopamin.

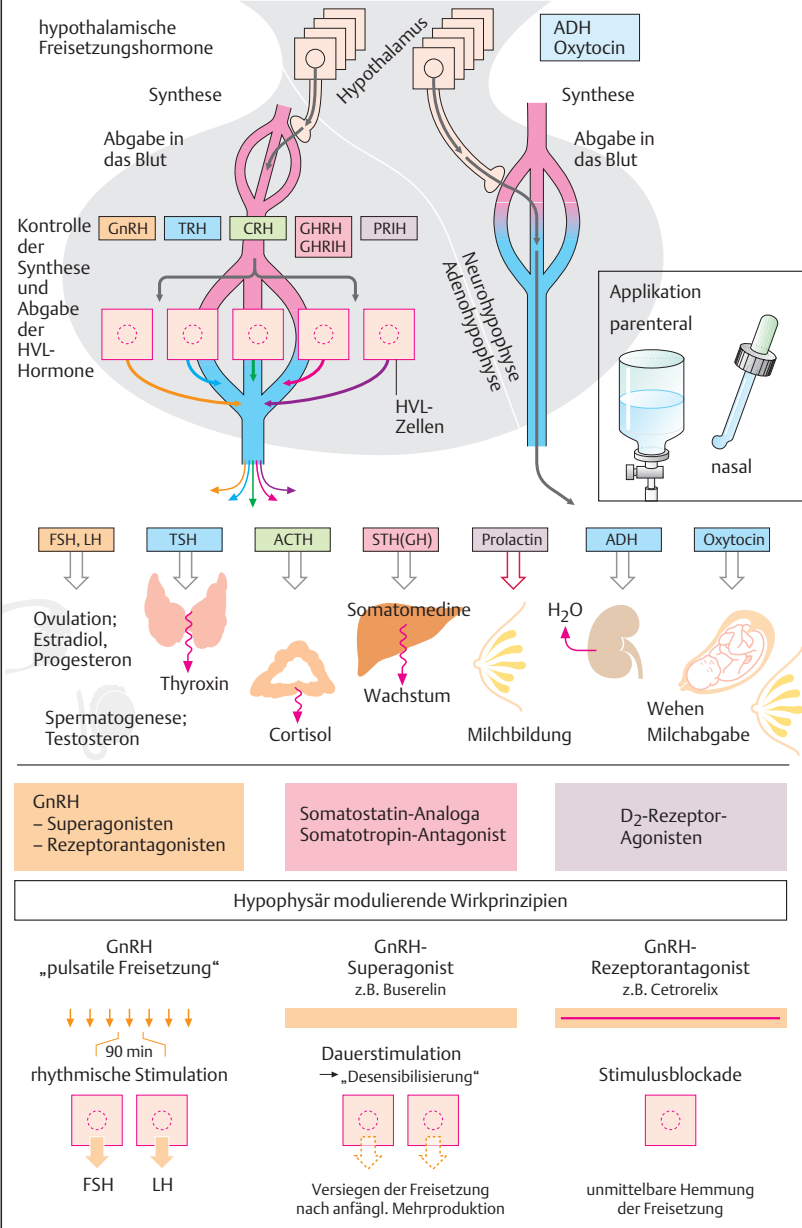
Therapeutische Beeinflussung von HVL-Zellen. **GnRH** wird bei *hypothalamischer Sterilität* der Frau verwandt, um die FSH- und LH-Inkretion zu stimulieren und eine Ovulation auszulösen. Zu diesem Zweck ist die physiologische schubweise Freisetzung („pulsatil“, ca. alle 90 min) zu imitieren (parenterale Zufuhr mittels spezieller Pumpen). **Gonadorelin-Superagonisten** sind GnRH-Analoga mit sehr hoher Haftfestigkeit an den GnRH-Rezeptoren der HVL-Zellen. Als Folge der unphysiologischen, ununterbrochenen Rezeptor-Stimulation versiegt nach initialer Mehrproduktion die FSH- und LH-Inkretion. *Buserelin*, *Leuprorelin* und andere werden angewandt, um auf diese Weise die Gonaden-Funktion stillzulegen („medikamentöse Kastration“, z.B. bei fortgeschrittenem Prostata-Carcinom). **Gonadorelin-Rezeptor-Antagonisten**, wie Cetrorelix und Ganirelix, blockieren die GnRH-Rezeptoren der HVL-Zellen. So kommt es direkt zum Sistieren der Gonadotropin-Abgabe.

Dopamin D₂-Agonisten wie Bromocriptin (S. 112) hemmen Prolactin-freisetzende HVL-Zellen (Indikation: Abstillen, Prolactin-bildende HVL-Tumoren).

Die **Somatostatin-Analoga** *Ocreotid* und *Lanreotid* werden langsamer abgebaut als das Mutterpeptid. Sie werden bei Hypophysentumoren angewandt, die STH sezernieren (Akromegalie).

Zur Akromegalie-Behandlung steht auch ein **Somatotropin-Rezeptorantagonist** zu Verfügung. Das Wachstumshormon benötigt für viele seiner Wirkungen die Vermittlung durch Somatomedine. Diese werden hauptsächlich in der Leber gebildet. Wichtig ist Somatomedin C (= „insulin-like growth factor 1, IGF-1“). *Pegvisomant* ist ein neu entwickelter Antagonist am GH-Rezeptor und hemmt die Bildung von IGF-1.

A. Hypothalamische und hypophysäre Hormone



Therapie mit Schilddrüsenhormonen

Schilddrüsenhormone wirken stoffwechselsteigernd. Ihre Freisetzung (**A**) wird durch das hypophysäre Glykoprotein TSH stimuliert, dessen Freisetzung seinerseits unter Kontrolle des hypothalamischen Tripeptids TRH steht. Die TSH-Inkretion sinkt bei steigender Schilddrüsenhormon-Konzentration im Blut; mithilfe dieses negativen Rückkopplungsmechanismus stellt sich „automatisch“ eine bedarfsgerechte Hormonproduktion ein.

Die Schilddrüse gibt überwiegend Thyroxin (T_4) ab. Die Wirkform scheint aber Triiodthyronin (T_3) zu sein: T_4 wird im Körper z. T. in T_3 umgewandelt, und die Rezeptoren in den Erfolgszellen haben eine 10fach höhere Affinität zu T_3 . Die Wirkung von T_3 tritt schneller ein und hält weniger lang an als die von T_4 . Die Plasmaeliminations- $t_{1/2}$ beträgt für T_4 ca. 7 Tage, für T_3 dagegen nur ca. 1,5 Tage. Beim Abbau von T_4 und T_3 wird Iodid freigesetzt. In 150 μg T_4 sind 100 μg Iod enthalten.

Zur therapeutischen Zufuhr wird T_4 gewählt. T_3 ist zwar die Wirkform und besser aus dem Darm resorbierbar, mit T_4 stellt sich jedoch ein gleichmäßigerer Blutspiegel ein, da der T_4 -Abbau so langsam ist. Weil die T_4 -Resorption auf nüchternen Magen am größten ist, wird es ca. $\frac{1}{2}$ Stunde vor dem Frühstück eingenommen.

Substitutionstherapie bei Hypothyreose.

Eine Schilddrüsenunterfunktion, sei sie primär durch eine Schilddrüsenkrankung oder sekundär durch einen TSH-Mangel bedingt, wird durch orale Zufuhr von Thyroxin behandelt. Die T_4 -Dosis wird zu Beginn meist niedriger gewählt, weil man eine zu rasche Stoffwechselsteigerung mit der Gefahr einer Herzüberlastung (Angina pectoris, Infarkt) fürchtet, und allmählich gesteigert. Die endgültige Dosis zur Einstellung der Euthyreose richtet sich nach dem individuellen Bedarf (ca. 100 $\mu\text{g}/\text{Tag}$).

Suppressionstherapie bei euthyreoter Struma (B). Die Ursache einer Struma (Kropf) ist meist eine mangelhafte Iod-Zufuhr mit der Nahrung. Durch eine gesteigerte TSH-Wirkung wird die Schilddrüse sti-

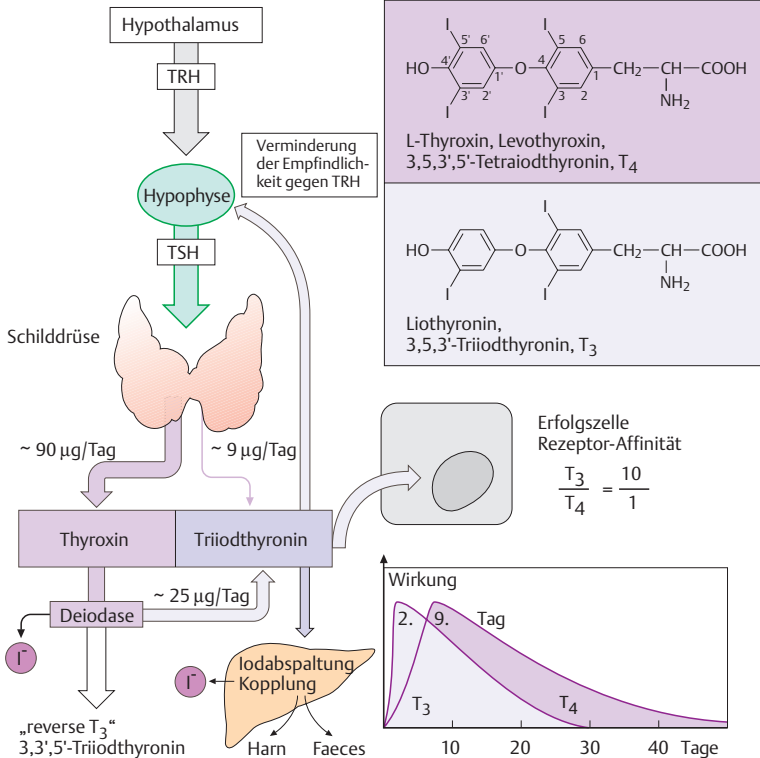
mulierte, das wenige verfügbare Iod so intensiv zu verwerten, dass eine Hypothyreose ausbleibt. Deshalb nimmt die Schilddrüse an Größe zu. Außerdem wirkt der intrathyreoidale Iodmangel stimulierend auf das Wachstum. Wegen der Regelung der Schilddrüsenfunktion nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung lässt sich durch Zufuhr von T_4 in einer Dosis (100–150 $\mu\text{g}/\text{Tag}$), die der körpereigenen Hormonproduktion äquivalent ist, ein Sistieren der Schilddrüsenstimulation erreichen. Die ruhig gestellte, inaktive Schilddrüse verkleinert sich.

Bei einer noch nicht zu lange bestehenden euthyreoten Iodmangel-Struma kann auch durch Erhöhung des Iod-Angebotes (Kaliumiodid-Tabletten) eine Verkleinerung der Schilddrüse bewirkt werden.

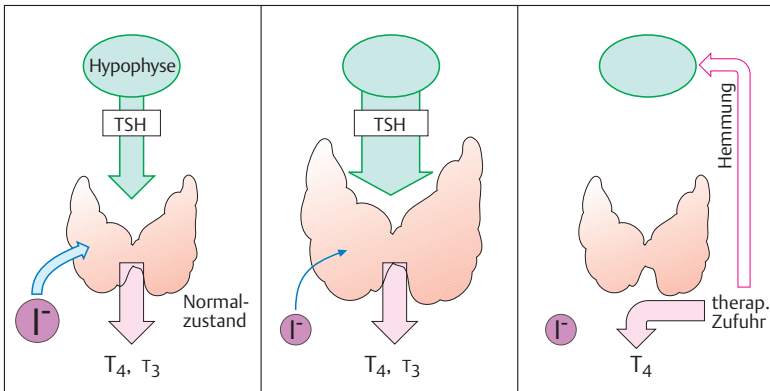
Bei älteren Patienten mit Iodmangel-Struma besteht die Gefahr, durch Erhöhung der Iod-Zufuhr eine Schilddrüsenüberfunktion auszulösen (S. 225 B): Unter der jahrelangen maximalen Stimulation kann Schilddrüsengewebe vom TSH-Reiz unabhängig werden („autonomes Gewebe“ aufgrund von TSH-Rezeptor-Mutanten mit spontaner „konstitutiver“ Aktivität). Bei Erhöhung des Iod-Angebotes nimmt die Produktion von Schilddrüsenhormon zu und wegen der negativen Rückkopplung die TSH-Inkretion ab. Die Aktivität des autonomen Gewebes bleibt jedoch hoch, Schilddrüsenhormon wird im Überschuss freigesetzt, eine Iod-induzierte Hyperthyreose hat sich ausgebildet.

Iodsalz-Prophylaxe. Die Iodmangel-Struma ist auch in Mitteleuropa weit verbreitet. Durch Verwendung von jodiertem Speisesalz lässt sich der Iod-Bedarf (150–300 μg Iod/Tag) auf einfache Weise decken und der euthyreoten Struma vorbeugen!

A. Schilddrüsenhormone – Freisetzung, Wirkung, Abbau



B. Iodmangel-Struma und ihre Behandlung mit Thyroxin



Hyperthyreose und Thyreostatika

Hyperthyreose. Die Schilddrüsenüberfunktion bei Morbus Basedow (**A**) beruht auf der Bildung von IgG-Antikörpern, die sich an TSH-Rezeptoren binden und diese erregen. Die Folge ist eine Hormonüberproduktion (bei Versiegen der TSH-Inkretion). Der Morbus Basedow kann nach 1–2 Jahren spontan abklingen. Seine Therapie besteht daher zunächst in der reversiblen Hemmung der Schilddrüse mittels Thyreostatika. Bei anderen Formen der Hyperthyreose, z.B. Hormon-produzierendes (morphologisch gut-artiges) Schilddrüsenadenom, steht therapeutisch die Entfernung des Gewebes im Vordergrund, sei es operativ oder durch Zufuhr von ^{131}I in ausreichend hoher Dosis. Das Radioiod wird in der Schilddrüse angereichert und zerstört durch die beim radio-aktiven Zerfall freigesetzte β -(Elektronen)-Strahlung das Gewebe im Umkreis weniger Millimeter.

Thyreostatika hemmen die Schilddrüsenfunktion. Der Abgabe von Schilddrüsenhormon (**C**) gehen folgende Schritte voraus. Mittels eines Na^+ - und I^- -Symporters (notwendige Energie stammt aus einer Na/K-ATPase , die in den basolateralen Zellmembran-Abschnitten liegt) wird Iodid aktiv in die Schilddrüsenzelle aufgenommen. Es schließen sich an: Oxidation zu Iod, Einbau in Tyrosin-Reste des Proteins Thyreoglobulin, Verknüpfung zweier iodierter Tyrosin-Reste mit Bildung von T_4 -Resten. Diese Reaktionen katalysiert das Enzym Peroxidase, welches an der follikelseitigen Zellmembran lokalisiert ist. Im Inneren der Schilddrüsen-follikel wird das T_4 -haltige Thyreoglobulin in Form des Kolloids gespeichert. Bei Bedarf kann aus ihm nach endozytotischer Aufnahme und Aufspaltung durch lysosomale Enzyme Schilddrüsenhormon freigesetzt werden. Ein thyreostatischer Effekt ergibt sich aus einer Hemmung des Synthese- oder des Freisetzungsweges. Da bei Unterbrechung der Synthese das vorhandene Kolloid noch nutzbar ist, tritt der thyreostatische Effekt hierbei verzögert auf.

Thyreostatika zur Dauertherapie (C). Thi-amide, Thioharnstoff-Derivate hemmen die Peroxidase und damit die Hormonsyn-

these. Zwei therapeutische Prinzipien sind bei M. Basedow zur Einstellung der Euthyreose möglich: a) alleinige Zufuhr eines Thiamides mit anschließender Dosisreduktion in dem Maße, wie die Erkrankung abklingt; b) Zufuhr eines Thiamides in höherer Dosis und Ausgleich der verminderten Hormonproduktion durch gleichzeitige Gabe von Thyroxin. Nebenwirkungen der Thiamide sind selten, aber die Möglichkeit einer Agranulozytose ist zu beachten.

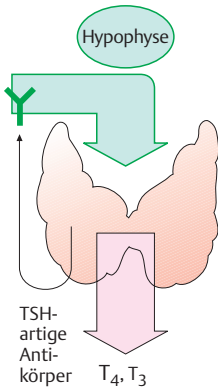
Perchlorat, oral zugeführt als Na^+ -Perchlorat, hemmt die Iodid-Pumpe. Als Nebenwirkung können aplastische Anämien auftreten. Verglichen mit den Thiamiden ist die therapeutische Bedeutung gering.

Wirkstoffe zur kurzfristigen Thyreostase (C). Iod in hoher Dosis ($> 6000 \mu\text{g/Tag}$) wirkt bei Hyperthyreose, aber meist nicht bei Euthyreose, **vorübergehend** thyreostatisch. Weil auch der Freisetzungsweg gehemmt wird, macht sich der Effekt rascher bemerkbar als bei den Thiamiden.

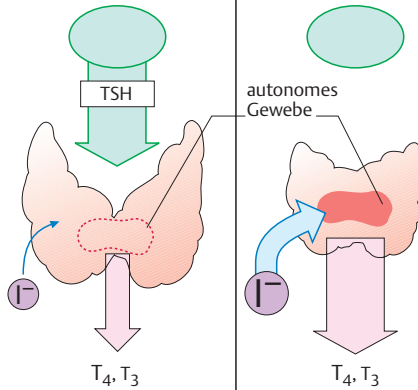
Anwendungsmöglichkeiten sind: Präoperative Ruhigstellung vor Schilddrüsenresektion nach Plummer mit *Lugolscher Lösung* (5% Iod + 10% Kaliumiodid, 50–100 mg Iod/Tag für max. 10 Tage). Bei thyreotoxischer Krise wird Iod zusammen mit Thiamiden angewandt. Hinzu kommen ein β -Blocker gegen die Schilddrüsenhormon-induzierte Herzüberfunktion und ein Glucocorticoid zur thyreoidalen Entzündungshemmung und Immunsuppression. Nebenwirkung der Jod-Zufuhr: Allergie, Kontraindikation: Iod-induzierte Thyreotoxikose.

Lithium-Ionen hemmen den Freisetzungsweg. Lithium-Salze können bei Iod-induzierter Thyreotoxikose anstatt Iod zur raschen Schilddrüsen-suppression verwandt werden. Zur Gabe von Lithium-Salzen bei endogenen manisch-depressiven Psychosen s. S. 214.

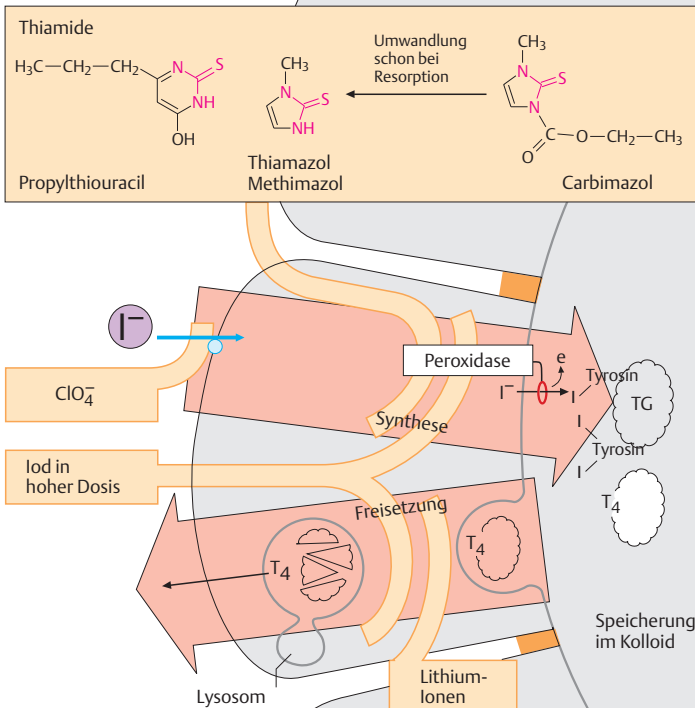
A. Morbus Basedow



B. Iod-Hyperthyreose bei Iodmangel-Struma



C. Thyreostatika und ihre Angriffspunkte



Therapie mit Glucocorticoiden

Die Nebennierenrinde (NNR) produziert in der Zona fasciculata das *Glucocorticoid Cortisol* (Hydrocortison) und in der Zona glomerulosa das *Mineralcorticoid Aldosteron*. Diese beiden Steroidhormone sind lebenswichtig, speziell für die Anpassung an Belastungssituationen, z. B. Krankheit, Operation. Stimulus für die Cortisol-Inkretion ist das hypophysäre ACTH (adrenocorticotropes Hormon), für die Aldosteron-Inkretion besonders das Angiotensin II (S. 126). Cortisol stimuliert in der Leber die Neubildung von Glucose aus Aminosäuren (Gluconeogenese) und bewahrt den Organismus vor einer Hypoglykämie, wenn über längere Zeit keine Nahrung aufgenommen wird und die hepatischen Glykogenvorräte erschöpft sind. Außerdem dient es offenbar dazu, überschießende Entzündungsreaktionen zu verhindern. Aldosteron stimuliert die renale Rückresorption von Na^+ , Cl^- und H_2O und wirkt so einer Einengung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens entgegen.

I. Substitutionstherapie

Bei Ausfall der NNR (*primäre NNR-Insuffizienz*, M. Addison) sind *Cortisol* und *Aldosteron*, bei mangelhafter hypophysärer ACTH-Produktion (*sekundäre NNR-Insuffizienz*) ist nur *Cortisol* zu ersetzen. Cortisol ist oral wirksam (30 mg/Tag, $\frac{2}{3}$ morgens, $\frac{1}{3}$ nachmittags). Bei Belastungssituationen wird die Dosis auf das 5- bis 10fache erhöht. Aldosteron ist oral schlecht wirksam, an seiner Stelle wird das Mineralcorticoid Fludrocortison gegeben (0,1 mg/Tag).

II. Pharmakodynamische Therapie mit Glucocorticoiden (A).

In unphysiologisch hohen Konzentrationen unterdrücken Cortisol oder andere Glucocorticoide alle Phasen (Exsudation, Proliferation, Vernarbung) der Entzündungsreaktion. Die Wirkung setzt sich aus einer Vielzahl von Komponenten zusammen, denen eine Beeinflussung der Transkription von Genen gemeinsam ist. Der Glucocorticoid-Rezeptor-Komplex kann, erstens, als Transkriptionsfaktor die Expression bestimmter antiinflammatorischer Gene fördern, z. B. des Phospholipase A_2 -Hemmproteins Lipocortin. Der

Komplex kann, zweitens, andere Transkriptionsfaktoren abfangen, die eigentlich für die Bildung proinflammatorischer Proteine zuständig sind. Dies betrifft die Synthese von Interleukinen (S. 288) und anderen Zytokinen, von Phospholipase A_2 (S. 182), von Cyclooxygenase-2 (S. 184). Besonders bei Injektion in sehr hoher Dosis können auch nicht-genomische Effekte über membranständige Rezeptoren hinzukommen.

Erwünschte Wirkungen. Gegen „unerwünschte Entzündungsreaktionen“ wie Allergie, Autoimmunreaktionen usw. sind Glucocorticoide als *Antiallergika*, *Immunsuppressiva* oder *Antiphlogistika* ausgezeichnet wirksam.

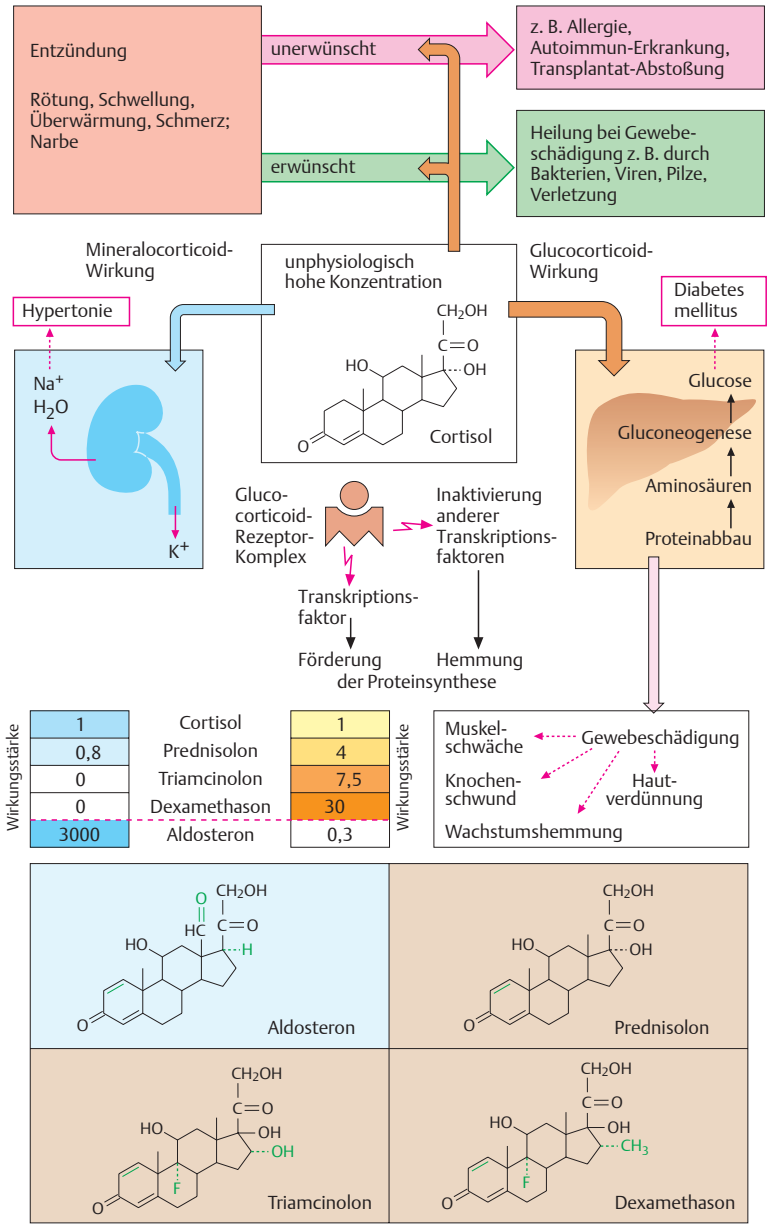
Unerwünschte Wirkungen. Bei *kurzfristiger systemischer Anwendung* bleiben Glucocorticoide auch in höchster Dosis praktisch *nebenwirkungsfrei*.

Bei *langfristiger Anwendung* drohen Veränderungen, die denen beim **Cushing-Syndrom** (endogene Cortisol-Überproduktion) gleichen. Folgen der antientzündlichen Wirkung: Infektionsneigung, Wundheilungsstörungen. Folge der übersteigerten Glucocorticoid-Wirkung: a) vermehrte Gluconeogenese und Freisetzung von Glucose; unter Insulin-Einfluss Verwertung der Glucose zu Triglycerid (Fettansatz: „Vollmondgesicht, Stammfettsucht, Büffelnacken“), bei unzureichender Steigerung der Insulin-Ausschüttung „Steroid-Diabetes“; b) vermehrter Proteinabbau (Proteinkatabolie) mit Atrophie der Skelettmuskulatur (dünne Extremitäten), Osteoporose, Wachstumsstörung beim Kind, Hautatrophie. Folge der an sich schwachen, nun gesteigerten Mineralcorticoid-Wirkung des Cortisol: NaCl /Wasser-Retention mit Blutdruckanstieg, Ödemneigung; KCl -Verlust mit Hypokaliämie-Gefahr.

Bei chronischer systemischer Zufuhr von Glucocorticoiden muss auch daran gedacht werden, dass psychische Alterationen auftreten können: vorwiegend euphorische und manische Verstimmungen.

Maßnahmen zur Abmilderung oder Vermeidung des medikamentösen Cushing-Syndroms a) Verwendung von *Cortisol-Derivaten mit geringerer* (z. B. Prednisolon) oder feh-

A. Glucocorticoide: Haupt- und Nebenwirkungen



► *lender mineralcorticoider Wirksamkeit* (z. B. Triamcinolon, Dexamethason). Deren glucocorticoide Wirksamkeit ist verstärkt. Die glucocorticoide, die antientzündliche und die Hemmwirkung auf den Regelkreis (A) gehen aber parallel; es gibt kein ausschließlich antientzündliches Derivat! Der „glucocorticoide Anteil“ der Cushing-Symptome lässt sich nicht vermeiden. In der Tabelle sind die Wirksamkeiten, bezogen auf Cortisol, angegeben, wobei dessen mineralo- bzw. glucocorticoide Wirksamkeit jeweils gleich 1 gesetzt wurde. Alle genannten Derivate sind p. o. wirksam.

b) *Lokale Anwendung.* Diese erlaubt es, am Applikationsort die therapeutisch wirksame Konzentration zu erreichen ohne entsprechende systemische Belastung. Günstig sind Glucocorticoide, die nach der Abdiffusion vom Wirkort rasch biotransformiert und inaktiviert werden. So werden zur inhalativen Zufuhr Glucocorticoide mit hoher präsystemischer Elimination angewandt wie Beclomethasondipropionat, Budesonid, Flunisolid, Fluticasonpropionat (S. 14). Lokale Nebenwirkungen sind jedoch möglich. Beispielsweise bei inhalativer Anwendung Mundsoor (enthemmtes Candidapilz-Wachstum wegen lokaler Immunsuppression) und Heiserkeit (wahrscheinlich wegen Schädigung des M. vocalis des Stimmbandes), bei kutaner Anwendung Hautatrophie (Atrophie der Lederhaut), Striae, Teleangiectasien, „Steroidakne“, bei okulärer Anwendung Linsentrübung (Katarakt) und Augeninnendrucksteigerung (Glaukom).

c) *Möglichst niedrige Dosis.* Zur Daueranwendung sollte die eben ausreichende Dosis gegeben werden.

Effekt einer Glucocorticoid-Zufuhr auf die Cortisol-Produktion der NNR (A). In Hypophyse und Hypothalamus gibt es Cortisol-Rezeptoren, deren Besetzung durch Cortisol die Abgabe der übergeordneten Hormone ACTH bzw. CRH im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmt. Mittels dieser „Messfühler“ für Cortisol kontrollieren die übergeordneten Zentren, ob die tatsächliche Cortisol-Konzentration (Ist-Wert) der gewünschten (Soll-Wert) entspricht. Übersteigt der Ist-Wert den Soll-Wert, nimmt die ACTH-Freisetzung und damit die Cortisol-Produktion ab und umgekehrt. So pendelt sich die Cortisol-

Konzentration auf den Soll-Wert ein. Die übergeordneten Zentren reagieren auf synthetische Glucocorticoide so wie auf Cortisol. Bei Zufuhr von Cortisol oder einem anderen Glucocorticoid von außen ist zur Angleichung des Ist-Wertes an den Soll-Wert eine geringere Cortisol-Eigenproduktion notwendig. Die Freisetzung von CRH und ACTH sinkt („Hemmung der übergeordneten Zentren durch exogenes Glucocorticoid“) und damit sinkt die Cortisol-Inkretion („NNR-Suppression“). Bei Gabe unphysiologisch hoher Glucocorticoid-Dosierungen über Wochen schrumpfen die Cortisol-produzierenden NNR-Anteile: „NNR-Atrophie“. Die Fähigkeit zu Aldosteron-Produktion bleibt aber erhalten. Bei plötzlicher Beendigung der Glucocorticoid-Behandlung kann die atrophische NNR nicht ausreichend Cortisol produzieren. Ein lebensgefährlicher Cortisol-Mangel ist möglich. Daher sollte eine Glucocorticoid-Therapie immer durch langsame Dosisverminderung („ausschleichend“) beendet werden.

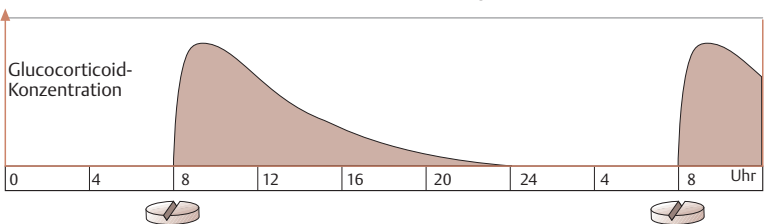
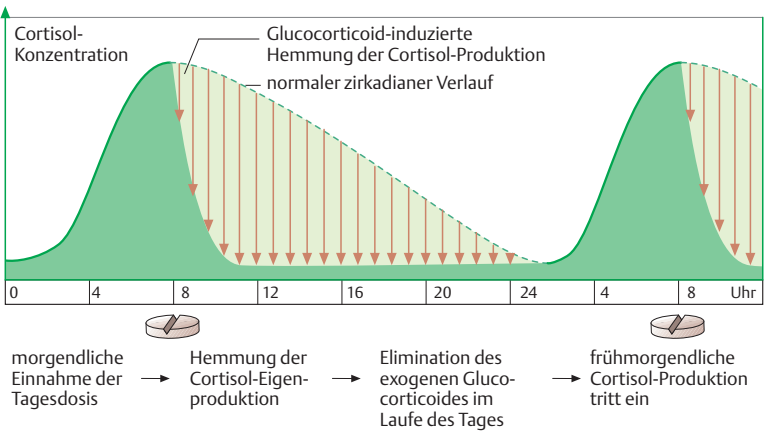
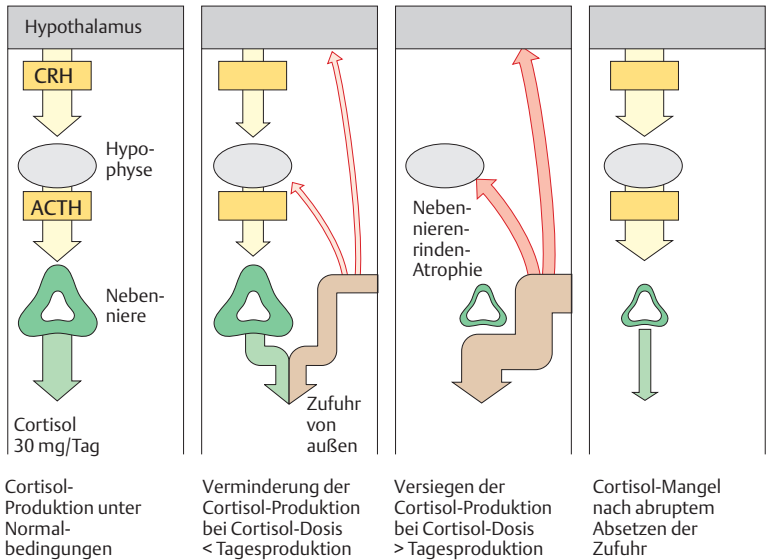
Maßnahmen zur Vermeidung einer NNR-Atrophie. Die Cortisol-Inkretion ist morgens hoch, abends niedrig eingestellt (zirkadianer Rhythmus). Abends besteht eine hohe Cortisol-Empfindlichkeit der übergeordneten Zentren. Wenn eine Nebennierenrinden-Atrophie besteht oder wenn die vollständige Cortisolsynthese-Kapazität (im Stress 10fache Steigerung des Ruhewertes) nach ausschleichender Beendigung der Therapie noch nicht erreicht worden ist, muss bei einer schweren körperlichen Belastung (z. B. größerer chirurgischer Eingriff) ein Glucocorticoid substituiert werden.

a) *Zirkadiane Zufuhr:* Die Tagesdosis des Glucocorticoids wird morgens verabreicht. Die NNR hatte schon mit der Eigenproduktion begonnen; die Hemmbarkeit der übergeordneten Zentren ist relativ niedrig; in den frühen Morgenstunden des nächsten Tages wird wieder eine CRH/ACTH-Freisetzung und NNR-Stimulation erfolgen.

b) *Alternierende Zufuhr:* Die doppelte Tagesdosis wird jeden 2. Tag morgens verabreicht. Am dazwischenliegenden Tag erfolgt eine körpereigene Cortisol-Produktion.

Beide Verfahren haben den Nachteil, dass im Glucocorticoid-freien Intervall die Krankheitssymptome wieder auftreten können.

A. Cortisol-Freisetzung und ihre Beeinflussung durch Glucocorticoide



Androgene, Anabolika, Antiandrogene

Androgene sind „zum Manne machende“ Wirkstoffe. Das körpereigene männliche Geschlechtshormon ist das Steroid **Testosteron** (T.) aus den Leydig-Zwischenzellen der Hoden. Die T.-Inkretion wird stimuliert durch das hypophysäre LH (luteinisierendes Hormon). Dessen Freisetzung wird gefördert durch das pulsatil abgegebene hypothalamische GnRH (Gonadorelin, S. 220). Im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmt T. die Inkretion der übergeordneten Hormone. In einigen Geweben, so z. B. in der Prostata, wird T. zu Dihydrotestosteron (DHT) reduziert, welches sich mit höherer Affinität an Rezeptoren bindet. In Osteoblasten wird T. von der Aromatase (S. 334) in Estradiol umgewandelt, welches den Knochenaufbau fördert. Der Abbau von T. erfolgt rasch in der Leber (Plasma- $t_{1/2}$ ~15 min), u. a. zu Androsteron mit renaler Ausscheidung in Form von Kopplungsprodukten (als sog. 17-Ketosteroide). Wegen des raschen hepatischen Abbaus ist T. für die orale Zufuhr ungeeignet.

Testosteron-Derivate zur therapeutischen Anwendung. Wegen seiner guten Penetrations Eigenschaften eignet sich Testosteron gut für die *perkutane Gabe*. Ein T.-Ester zur i.m. Depotinjektion ist T.-heptanoat (-enat). Er wird in ölgiger Lösung intramuskulär injiziert. Nach Diffusion des Esters aus dem Depot spalten Esterasen rasch die Säure ab, sodass T. entsteht. Ein T.-Ester zur *oralen Anwendung* ist T.-undecanoat. Wegen des Fettsäure-Charakters der Undecansäure gelangt dieser Ester nach der Resorption in die Lymphe und so über den Ductus thoracicus, an der Leber vorbei, in den Kreislauf.

Indikation: Substitution bei mangelhafter körpereigener T.-Produktion.

Anabolika sind Testosteron-Derivate (z. B. Nandrolon), die wegen ihres Protein-aufbauenden Effektes bei Schwerkranken (und missbräuchlich als Dopingmittel von Sportlern) angewandt werden. Sie wirken über die Stimulation von Androgen-Rezeptoren und haben daher auch androgene Effekte (z. B. Virilisierungserscheinungen bei der Frau).

Hemmprinzipien

GnRH-Superagonisten (S. 220) wie Busirelin, Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei Patienten mit fortgeschrittenem (metastasierendem) Prostata-Carcinom angewandt, um die Produktion von Testosteron, welches das Tumorstadium fördert, zu vermindern. Nach einer vorübergehenden Stimulation geht die Gonadotropin-Freisetzung innerhalb weniger Tage stark zurück und die Testosteron-Spiegel sinken wie nach operativer Entfernung der Hoden. Jetzt steht auch ein direkt zur Hemmung führender **GnRH-Antagonist** zur Verfügung: Abarelix (vergl. S. 220).

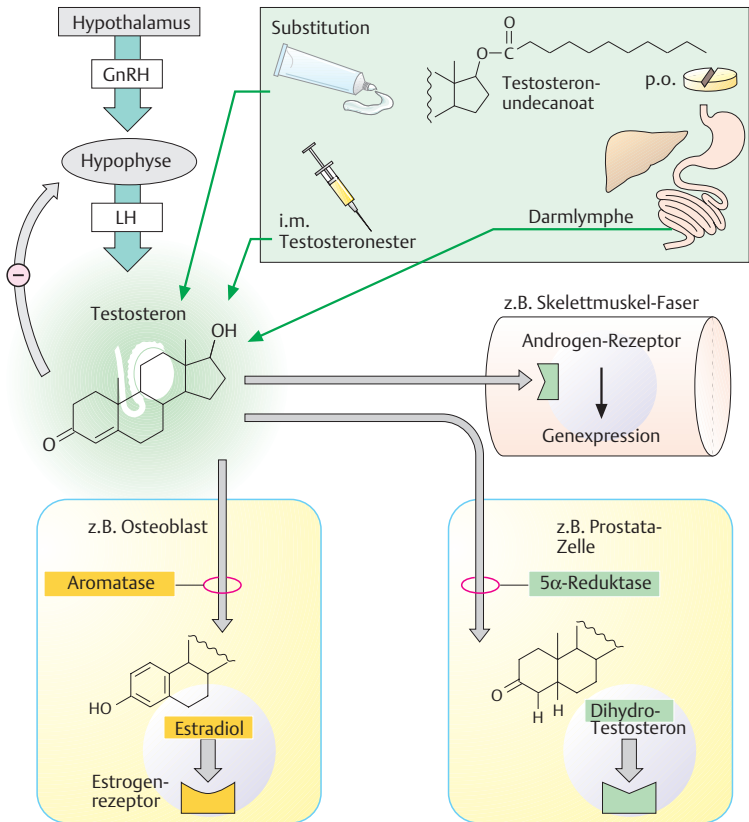
Androgenrezeptor-Antagonisten. Das Antiandrogen *Cyproteron* ist ein kompetitiver Antagonist von T. Es wirkt zusätzlich wie ein Gestagen, wodurch es die Gonadotropin-Inkretion vermindert. *Indikationen:* Beim Mann: Triebdämpfung bei Hypersexualismus; Prostata-Carcinom. Bei der Frau: Behandlung von Virilisierungserscheinungen, ggf. mit Ausnutzung der gestagenen kontrazeptiven Wirkung.

Flutamid (Gabe 3mal täglich) und *Bicalutamid* (1 mal täglich) sind strukturell andersartige Androgenrezeptor-Antagonisten, welche keine gestagenen Wirkungen besitzen.

Finasterid und **Dutasterid** hemmen die 5 α -Reduktase, die für die Bildung von Dihydrotestosteron (DHT) aus T. sorgt. Damit wird der androgene Stimulus in solchen Geweben reduziert, in denen DHT die Wirkform ist (z. B. Prostata). T.-abhängige Gewebe und Funktionen werden nicht oder kaum beeinträchtigt, z. B. Skelettmuskulatur, negative Rückkopplung der Gonadotropin-Inkretion und Libido. Sie können bei benigner *Prostatahyperplasie* genutzt werden, um die Drüse zu verkleinern und die Miktions zu erleichtern.

Die Dosierung für die urologischen Indikationen beträgt 5 mg täglich. In niedriger Dosierung (1 mg täglich) wird Finasterid gegen Glatzenbildung bei jungen Männern angeboten. Es soll die DHT-abhängige Miniaturisierung der Haarfollikel (die Ursache für die Bildung einer Glatze) verhindern.

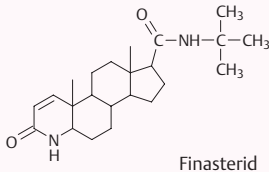
A. Testosteron



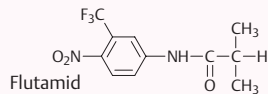
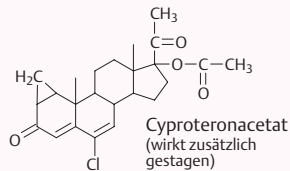
Hemmprinzipien

GnRH-Superagonisten

5α-Reduktase-Hemmstoff



Rezeptor-Antagonisten



Eireifung und Eisprung, Estrogen- und Gestagen-Bildung

Eireifung und Eisprung sowie die damit verbundene Bildung der weiblichen Geschlechtshormone geschehen unter der Steuerung durch die hypophysären Gonadotropine FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes H.). In der 1. Zyklushälfte bewirkt FSH die Eireifung in Tertiärfollikeln, die dabei zunehmend Estradiol bilden. Estradiol ruft die Proliferation der Uterus-Schleimhaut hervor und erhöht die Durchlässigkeit des Zervikalschleimes für Spermatozoen. Im Sinne einer negativen Rückkopplung wird die Ausschüttung von FSH vermindert, wenn sich der Blutspiegel von Estradiol einem in den übergeordneten Zentren festgelegten Sollwert nähert. Aufgrund der Parallelität von Eireifung und Estradiol-Freisetzung können Hypophyse und Hypothalamus mittels der Messung des Estradiol-Spiegels den Fortgang der Eireifung „verfolgen“. Kurz vor dem Eisprung, wenn die fast reifen Tertiärfollikel eine hohe Estradiol-Konzentration erzeugen, schaltet der Regelkreis auf eine positive Rückkopplung. Die LH-Inkretion erreicht vorübergehend höchste Werte und löst den Eisprung aus. Nach dem Eisprung bildet sich der gesprungene Tertiärfollikel zum Gelbkörper (Corpus luteum) um, welcher unter LH-Stimulation Progesteron freisetzt. Dieses veranlasst im Endometrium die Sekretionsphase und vermindert die Penetrationsfähigkeit des Zervixschleimes. Nicht-gesprungene Follikel geben unter dem Einfluss von FSH weiterhin Estrogene ab. Nach 2 Wochen sinken Progesteron- und Estradiol-Bildung, was den Verlust der sekretorischen Uterus-Schleimhaut zur Folge hat (Menstruation).

Die natürlichen Hormone sind zur oralen Zufuhr ungeeignet, da die Leber sie nach der Resorption präsystemisch eliminiert. Estradiol wird über Estron zu Estratriol (Estriol) umgewandelt; alle drei können durch Kopplung polar und damit renal eliminierbar gemacht werden. Beim Progesteron ist ein Hauptmetabolit das Pregnandiol, welches ebenfalls nach Kopplung zur renal Ausscheidung kommt.

Estrogen-Präparate. Depotpräparate zur i.m. Injektion sind ölige Lösungen der Ester von Estradiol an der 3- bzw. 17-Hydroxy-Gruppe. Die Hydrophobie des Säurerestes bestimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit bzw. Wirkdauer. Der freigesetzte Ester wird gespalten, sodass Estradiol entsteht. **Präparate zur transdermalen Applikation** nutzen die gute Hautpenetration von Estradiol aus.

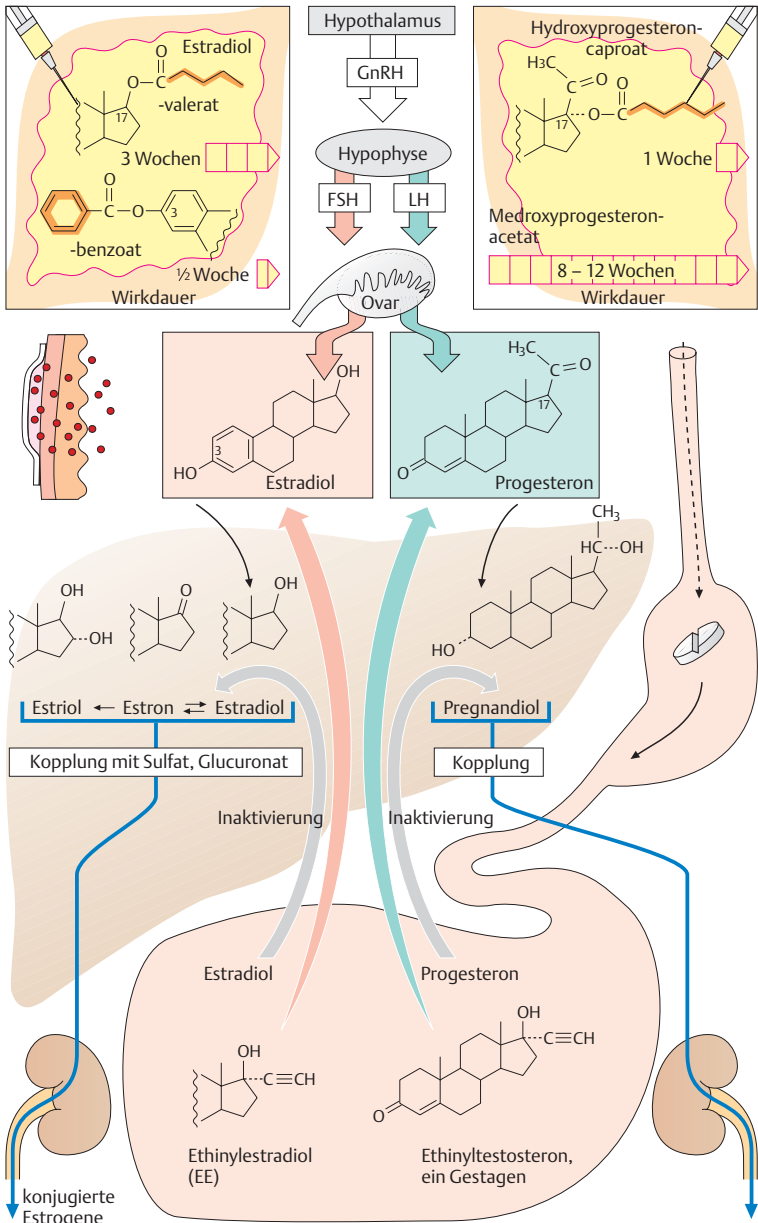
Oral angewandte Präparate: *Ethinylestradiol (EE)* ist stoffwechselstabiler, passiert nach oraler Zufuhr die Leber und vermag an Estrogen-Rezeptoren so wie Estradiol zu wirken. In oralen Kontrazeptiva bildet es die Estrogen-Komponente (S. 234). *Konjugierte (sulfatierte) Estrogene* lassen sich aus Pferdeharn gewinnen (Ausscheidungsprodukte), sind schwach wirksam und finden sich in Präparaten zur Behandlung klimakterischer Beschwerden.

Gestagen-Präparate. Depotpräparate zur i.m. Applikation sind 17- α -Hydroxyprogesteron-caproat (= hexanoat) und Medroxyprogesteronacetat. **Präparate zur oralen Anwendung** sind Derivate des Ethinyltestosteron = Ethisteron (z. B. Norethisteron, Lynestrenol, Desogestrel, Gestoden) oder des 17- α -Hydroxyprogesteron-acetat (z. B. Chlormadinonacetat oder Cyproteronacetat).

Indikationen für Estrogene und Gestagene sind: hormonelle Kontrazeption (S. 234), Substitution bei Hormonmangel, Blutungsanomalien, Zyklusbeschwerden, starke klimakterische Beschwerden.

Nebenwirkungen: Unter langjähriger Estrogen/Gestagen-Gabe in der *Postmenopause* wurde eine Risiko-Zunahme für Mammakarzinom, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall und Thromboembolie beobachtet. Zwar nimmt die Knochenbruchhäufigkeit ab, aber das Nutzen/Risiko-Verhältnis ist ungünstig. Zu Nebenwirkungen von oralen Kontrazeptiva S. 234.

A. Estradiol, Progesteron und Derivate



Orale Kontrazeptiva (Antibaby-Pillen)

„**Ovulationshemmer**“. Unter Ausnutzung der negativen Rückkopplung der Gonadotropin-Freisetzung können Eireifung und Eisprung gehemmt werden. Durch **exogene Zufuhr von Estrogenen** (Ethinylestradiol) in der ersten Zyklushälfte lässt sich die **FSH-Produktion drosseln** (sowie auch durch Gestagen-Gabe). Wegen der verminderten FSH-Stimulation der Tertiärfollikel kommt es zur Beeinträchtigung der Eireifung und somit zur **Verhinderung des Eisprungs**. Bei alleiniger Estrogen-Zufuhr in der ersten Zyklushälfte würden die Veränderungen der Uterus-Schleimhaut und des Zervikalschleimes sowie die sonstigen Wirkungen im Organismus normal ablaufen. Durch zusätzliche Gabe eines Gestagens (S. 232) in der zweiten Zyklushälfte könnten dann die Sekretionsphase des Endometrium sowie die sonstigen Wirkungen hervorgerufen werden. Nach Absetzen der Hormonzufuhr würde die Menstruation erfolgen.

Der physiologische Gang der Estrogen- und Progesteron-Freisetzung wurde nachgeahmt bei den sog. **Zweiphasen-(Sequenz-)Präparaten (A)**. Bei **Einphasen-(Simultan-)Präparaten** dagegen werden Estrogen und Gestagen über die gesamte Einnahmezeit kombiniert. Die frühe Gestagen-Gabe trägt zur Hemmung der übergeordneten Zentren bei, verhindert am Endometrium eine normale Proliferation und Eisiedlungsbereitschaft und setzt die Durchlässigkeit des Zervixschleimes für Spermien herab. Auch die letztgenannten Effekte wirken schwangerschaftsverhütend. Nach der Staffellung der Gestagen-Dosis lassen sich unterscheiden (**A**): Einstufen-, Zweistufen-, Dreistufen-Präparate. Auch bei den Einphasen-Präparaten wird durch Absetzen der Hormonzufuhr (Placebo-Pillen) eine „Entzugsblutung“ ausgelöst.

Unerwünschte Wirkungen. Ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko wird besonders auf die Estrogen-Komponente zurückgeführt, kann aber offenbar durch bestimmte Gestagene (Gestoden und Desogestrel) gesteigert werden. Das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, benigne Lebertumoren ist er-

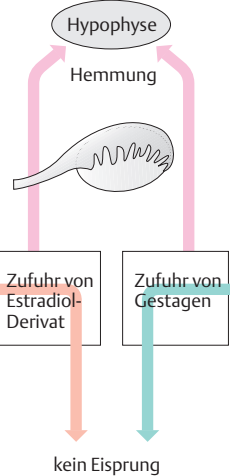
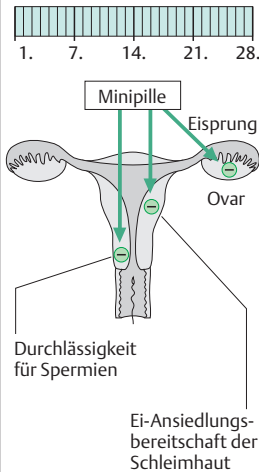
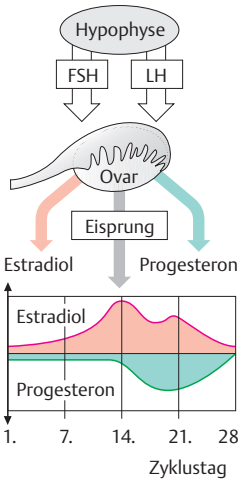
höht. Allerdings ist die absolute Häufigkeit dieser Ereignisse gering. Prädisponierende Faktoren (Familienanamnese, Zigarettenrauchen, Übergewicht, Alter) sind zu beachten. Das Risiko für bösartige Tumoren scheint insgesamt nicht erhöht zu sein. Weiterhin beobachtet werden Hypertonie, Flüssigkeitsretention, Cholestase, Übelkeit, Brustschmerz.

„**Minipille**“. Auch eine ununterbrochene, niedrig dosierte Gestagen-Zufuhr kann eine Schwangerschaft verhindern. Ovulationen werden nicht regelmäßig unterdrückt, die Wirkung beruht dann auf den Gestagenbedingten Veränderungen im Zervixkanal und am Endometrium. Wegen der Notwendigkeit der Einnahme immer zur selben Tageszeit, einer geringeren kontrazeptiven Sicherheit und recht häufiger Blutungsunregelmäßigkeiten werden diese Präparate selten angewandt.

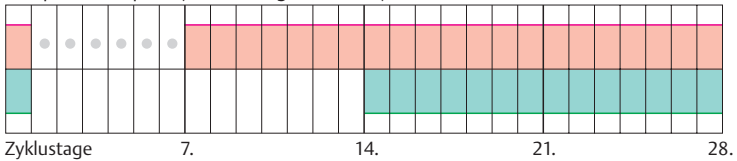
„**Pille danach**“ bedeutet Zufuhr eines Gestagen (z. B. Levonorgestrel) in hoher Dosis bis zu 3 Tage nach dem Koitus. Der Wirkungsmechanismus der Schwangerschaftsverhinderung ist nicht völlig aufgeklärt. Wirkt das Gestagen vor dem Eisprung ein, unterdrückt es den Ovulations-induzierenden LH-Anstieg (S. 232). Häufige Nebenwirkung: Übelkeit und Erbrechen.

Ovulationsförderung. Eine **Steigerung der Gonadotropin-Inkretion** ist durch *pulsatile GnRH-Zufuhr* (S. 220) induzierbar. Zu Clomiphene siehe S. 236. Während diese Substanz peroral anwendbar ist, müssen die nachfolgend aufgeführten **Gonadotropine** parenteral gegeben werden. HMG ist *humanes Menopausen-Gonadotropin*, es stammt aus dem Harn von Frauen nach Eintritt der Menopause. Wegen des Versiegens der Ovarialfunktion ist die Konzentration der Gonadotropine im Blut erhöht und sie erscheinen in verwertbaren Mengen im Harn. HMG (Menotropin) besteht aus FSH und LH. HCG ist *humanes Chorion-Gonadotropin*, es wird aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnen und wirkt wie LH. Gentechnisch hergestelltes FSH und LH sind verfügbar.

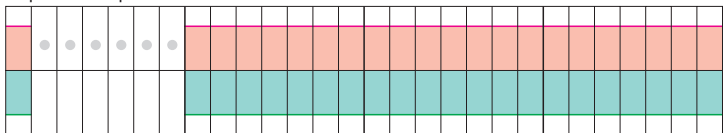
A. Orale Kontrazeptiva



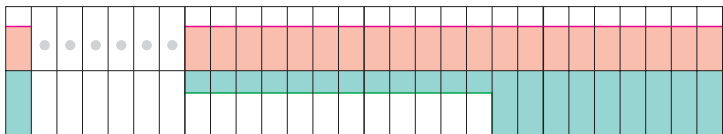
Zweiphasen-Präparat (nicht mehr gebräuchlich)



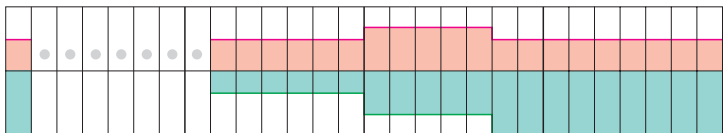
Einphasen-Präparate



Einstufen-Präparat



Zweistufen-Präparat



Dreistufen-Präparat



Antiestrogene und antigestagene Wirkprinzipien

Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) (A). Estrogenrezeptoren gehören in die Gruppe der transkriptionsregulierenden Rezeptoren (S. 66). Das weibliche Geschlechtshormon Estradiol ist ein Agonist an diesen Rezeptoren. Es stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, welche Estrogen-*antagonistische* Wirkungen hervorrufen können. Interessanterweise treten daneben in bestimmten Geweben Estrogen-*agonistische* Wirkungen auf. Ein Erklärungsansatz wird darin gesehen, dass jeder Ligand an den Estrogenrezeptoren eine spezifische Konformation erzeugt. Diesen Ligand-Estrogenrezeptor-Komplexen lagern sich in bestimmten Genabschnitten Co-Aktivatoren oder Co-Repressoren an. Das Muster der Co-Regulatoren ist in verschiedenen Geweben unterschiedlich, so erzeugt jeder SERM ein Gewebe-spezifisches Wirkbild. Therapeutisch wichtig ist, dass sich das Muster estrogen- und antiestrogenen Wirkungen innerhalb dieser Wirkstoffgruppe substanzspezifisch unterscheidet. Die Wirkstoffgruppe wird **Selektive Estrogen-Rezeptor Modulatoren, SERM**, genannt.

Es ist sinnvoll, das Wirkprofil eines „SERM“ im Vergleich zu Estradiol zu charakterisieren und dabei besonders die Wirkungen in der Postmenopause zu betrachten. Unter der chronischen Zufuhr von Estradiol steigt das Risiko für ein Endometrium-Carcinom; wird zusätzlich ein Gestagen gegeben, lässt sich die Risikosteigerung verhindern. Mammakarzinome treten häufiger auf, ebenso thromboembolische Erkrankungen. Estradiol lindert wirksam Hitzewallungen mit Schwitzen im Klimakterium. Bei jahrelanger Zufuhr reduziert es die Häufigkeit osteoporotischer Frakturen, weil es den Verlust des estrogenabhängigen Anteils an Knochenmasse verhindert; dennoch können Estrogene für diesen Zweck wegen der ungünstigen Nutzen/Risiko-Konstellation nicht empfohlen werden (S. 334).

Clomifen ist ein Stilben-Derivat, das peroral zur Therapie weiblicher Fertilitätsstörungen verwandt wird. Aufgrund seiner antagonistischen Wirkung an den Estrogenrezeptoren im Hypophysenvorderlappen wird

die negative Rückkopplung von Estradiol auf die Gonadotropin-Inkretion aufgehoben. Das vermehrt freigesetzte FSH induziert eine verstärkte Follikelreifung. Clomifen kann beispielsweise bei Gelbkörperinsuffizienz im Gefolge von Follikelreifungsstörungen gegeben werden oder bei polyzystischem Ovarialsyndrom. Da es nur über wenige Tage innerhalb eines Zyklus angewandt wird, erübrigt es sich, chronische Wirkungen zu betrachten.

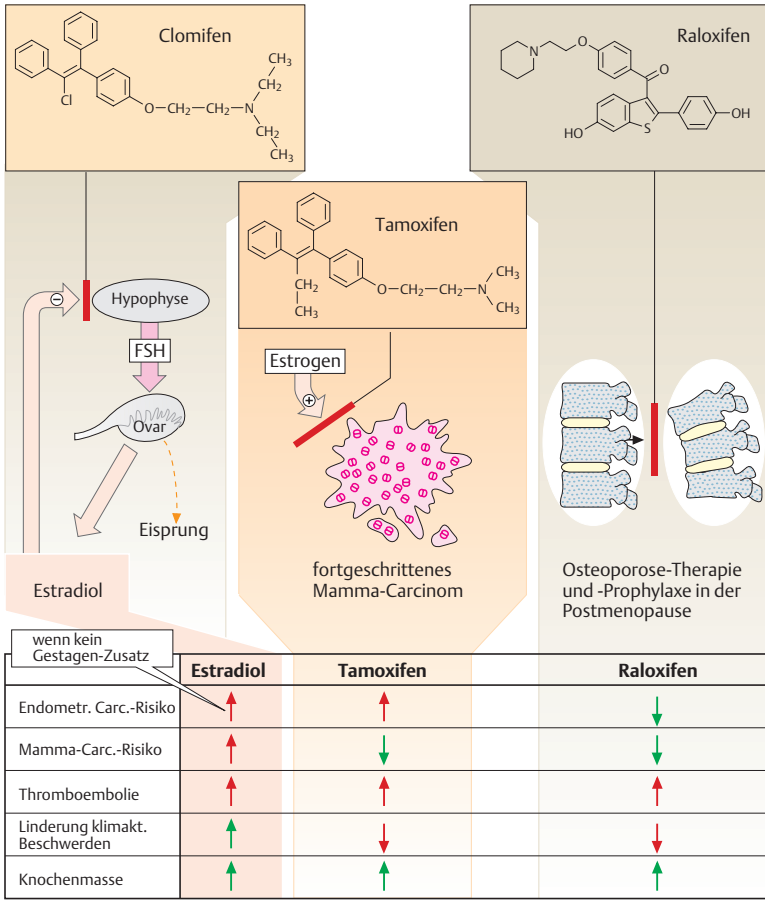
Tamoxifen ist ein Stilben-Derivat, das bei metastasierendem Mamma-Carcinom angewandt wird, um den estrogenen Proliferations-Stimulus abzublocken. Eine antiestrogene Wirkkomponente besitzt Tamoxifen aber auch in Bezug auf klimakterische Beschwerden, sodass es diese nicht lindert, sondern fördert. Daneben stehen Estrogen-agonistische Effekte, die als Risiken zu beachten sind, wenn über die Anwendung von Tamoxifen zur Prophylaxe von Mamma-Carcinomen nachgedacht wird.

Raloxifen ist als Therapeutikum zur Therapie und zur Prophylaxe der Postmenopausen-Osteoporose zugelassen. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, besitzt es weitere vorteilhafte und nachteilige Wirkkomponenten.

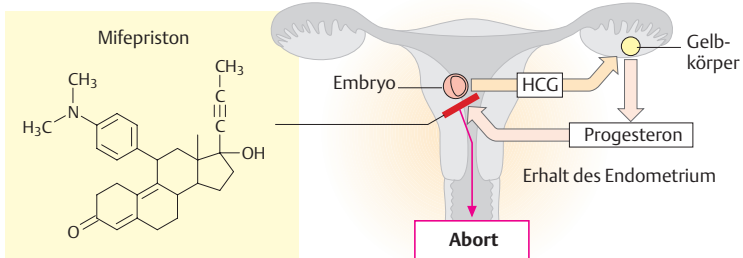
Estrogenrezeptor-Antagonist. *Fulvestrant* dient als Reservemittel zur Behandlung des hormonabhängigen Mammakarzinoms.

Gestagenrezeptor-Antagonist (B). Etwa eine Woche nach der Konzeption nistet sich der Embryo (in Form der Blastozyste) im Endometrium ein. Über die Abgabe des LH-artig wirkenden humanen Choriongonadotropins (HCG) sorgt das Keimbläschen für den Erhalt des Gelbkörpers und der Progesteron-Inkretion, sodass keine Menstruationsblutung eintritt. Mifepriston ist ein Antagonist an Gestagenrezeptoren und verhindert in der frühen Schwangerschaft den Erhalt der Gebärmutter-schleimhaut. Ebenfalls wirkt es daher in der frühen Schwangerschaft als Abortivum. Seine Anwendung hat medizinische Debatten (Vergleich der Nebenwirkungen von Mifepriston versus chirurgische Maßnahme) und ethisch-ideologische Diskussionen ausgelöst. Es ist in Deutschland nicht mehr auf dem Markt.

A. Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)



B. Gestagenrezeptor-Antagonist



Aromatase-Hemmstoffe

Aromatase-Hemmstoffe stellen ein weiteres antiestrogenes Wirkprinzip dar, indem sie die Bildung von Estrogenen hemmen. Sie werden eingesetzt in der *Therapie des fortgeschrittenen Mamma-Karzinoms*, wenn dieses estrogenempfindlich ist und wenn die betroffene Patientin sich in der Postmenopause befindet.

Aromatase. Das Enzym wandelt Androgene wie Testosteron und Androstendion in die Estrogene Estradiol und Estron um. Hierzu wird die Methylgruppe in Position 10 abgespalten und der Ring A aromatisiert. Die Aromatase ist ein Cytochrom P450-haltiges Enzym (Isoenzym CYP 19). Während der *fertilen Phase* der Frau stammt der überwiegende Teil der zirkulierenden Estrogene aus den Ovarien. Dort wird Estradiol in den Granulosa-Zellen der reifenden Tertiärfollikel gebildet. Die um die Granulosa-Zellen herum liegenden Theca-Zellen liefern die androgenen Vorstufen. FSH stimuliert die Estrogenbildung, indem es die Synthese der Aromatase in den Granulosa-Zellen anregt. Eine Isoform des Enzyms 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (17 β -HSD 1) fördert in den Ovarien jeweils die Umwandlung von Androstendion zu Testosteron und von Estron zu Estradiol. In der Postmenopause ist die *Ovarialfunktion* erloschen. Dennoch verschwinden die Estrogene nicht völlig aus der Blutbahn, weil sie aus bestimmten Geweben weiterhin in das Blut gelangen, insbesondere aus dem subkutanen Fettgewebe, das Estron bildet. Bei hormonabhängigem Mammakarzinom wird dadurch das Wachstum gefördert. Hinzu kommt, dass Mammakarzinom-Zellen offenbar selbst mittels Aromatase zur Estrogenbildung befähigt sein können.

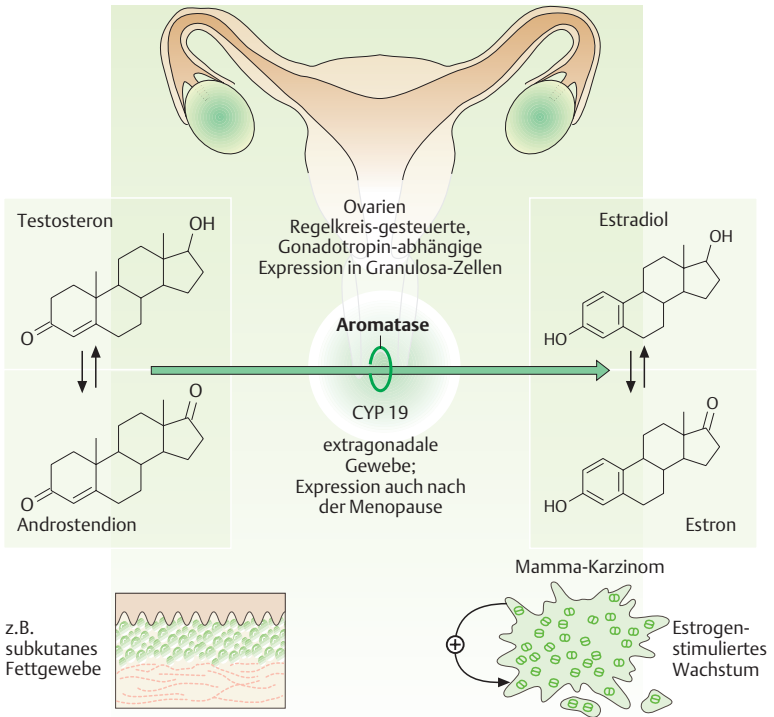
Angemerkt sei, dass die Aromatase auch im männlichen Organismus vorkommt und wichtig ist. So sorgt sie in Osteoblasten für die Bildung des osteoanabolen Estradiol aus Testosteron (S. 230).

Aromatase-Hemmstoffe dienen dazu, die extraovarielle Estrogensynthese bei Mammakarzinom-Patientinnen auszuschalten. Dies lässt sich effektiv nur in der Postmenopause erreichen. Denn die in der fertilen Phase aktive ovarielle Aromatase ist wegen ihrer FSH-Abhängigkeit in den Regelkreis der weiblichen Geschlechtshormone eingebunden: ein Abfall der Estradiol-Konzentration im Blut würde zu einer Steigerung der FSH-Freisetzung führen und eine kompensatorische Mehrsynthese von Aromatase und Estrogenen wäre die Folge.

Hinsichtlich Struktur und Wirkungsmechanismus lassen sich zwei Gruppen von Hemmstoffen unterscheiden. *Steroidale Hemmstoffe* (Formestan, Exemestan) binden sich an die Androgen-Bindestelle des Enzyms und führen in Form von reaktiven Intermediärprodukten zu einer irreversiblen Blockade des Enzyms. *Nicht-steroidale Hemmstoffe* (Anastrozol, Letrozol) binden sich an einer anderen Bindungsstelle des Enzyms; mittels ihres Triazol-Ringes interagieren sie reversibel mit dem Häm-Eisen des Cytochrom P450.

Als *Nebenwirkungen* stehen Beschwerden wie im Klimakterium im Vordergrund, die sich aus dem Abfall der Estrogenkonzentration ergeben. Anders als der für die gleiche Indikation eingesetzte SERM Tamoxifen fördern Aromatase-Hemmstoffe nicht das Wachstum des Endometrium und sie erhöhen nicht die Gefahr thromboembolischer Komplikationen.

Aromatase-Hemmstoffe

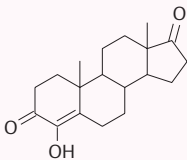


H e m m s t o f f e

steroidale

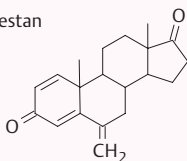
Formestan

i.m.



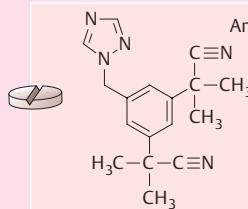
Exemestan

p.o.

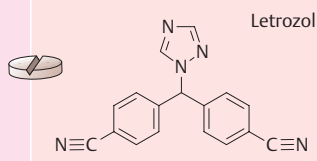


nicht-steroidale

Anastrozol



Letrozol



Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus entsteht, wenn sich ein unzureichender Einfluss des Hormons **Insulin** auf den Stoffwechsel ausgebildet hat. Der Typ1-Diabetes beruht auf einem Ausfall der B-Zellen im Pankreas, der Typ2-Diabetes auf einer Insulin-Resistenz der Zielzellen mit unzureichender kompensatorischer Mehrausschüttung von Insulin.

Insulin-Präparate. Insulin stammt aus den B-Zellen (β -Zellen) der Langerhans Inseln des Pankreas. Es ist ein Protein (MG 5800), das aus zwei über Disulfid-Brücken miteinander verbundenen Peptidketten besteht: der A-Kette mit 21 und der B-Kette mit 30 Aminosäuren. Bei Zufuhr von Kohlenhydraten mit der Nahrung wird es ausgeschüttet, bindet sich an seinen Rezeptor, ein Ligand-gesteuertes Enzym (S. 66) und fördert die Aufnahme und Verwertung von Glucose z. B. durch Leber-, Fett- und Muskelzellen.

Therapeutisch wird Insulin verwandt zur **Substitutionstherapie** bei **Diabetes mellitus**.

Humaninsulin (A) kann heute auf gentechnischem Wege in ausreichender Menge hergestellt werden.

Gentechnisch verändertes Insulin wird erzeugt, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu modifizieren (s. u.). Wichtig bei diesen Insulin-Mutanten ist, dass sie ihre Spezifität für den Insulin-Rezeptor bewahren (z. B. auch gegenüber dem Rezeptor für IGF-1 = Somatomedin C, welcher die Proliferation von Zellen fördern kann, S. 220).

Steuerung der Freisetzung vom Injektionsort in die Blutbahn (B). Als Peptid ist Insulin für die orale Darreichung ungeeignet. Üblicherweise werden Insulin-Präparate subcutan injiziert. Die Wirkdauer hängt davon ab, wie schnell das Insulin vom Injektionsort in die Blutbahn abwandern kann.

Variation der Zubereitungsform

Insulin-Lösung. Gelöstes Insulin heißt **Normal-** oder **Altinsulin**. Im Notfall, bei hyperglykämischem Koma, kann es intravenös verabreicht werden (meist als Infusion, weil die Wirkung einer i. v. Injektion nur kurzdauernd ist). Bei der üblichen subcutanen An-

wendung tritt die Wirkung innerhalb von 15–20 min ein, erreicht das Maximum nach ca. 2 h und hält ca. 6 h an.

Insulin-Suspensionen. Injiziert wird eine Aufschwemmung von Insulin-haltigen Partikeln, die sich im Subcutan-Gewebe nur langsam auflösen und das enthaltene Insulin freisetzen (**Verzögerungs-Insuline**). Die Partikel können erzeugt werden durch Bildung apolarer, schlecht wasserlöslicher Komplexe aus dem negativ geladenen Insulin mit positiv geladenen Partnern, z. B. dem polykationischen Protein Protamin. In Gegenwart von Zink-Ionen bildet Insulin Kristalle; die Kristallgröße bestimmt die Lösungsgeschwindigkeit. *Intermediär-Insuline* wirken mittellang, *Langzeit-Insuline* über 24 h und länger.

Variation der Aminosäure-Sequenz

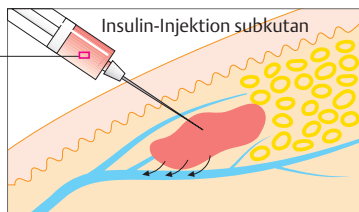
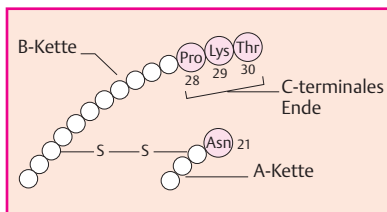
Raschwirksame Insulin-Mutanten. Nach Gabe einer Normalinsulin-Lösung liegen Insulin-Moleküle am Injektionsort aggregiert in Form von Hexameren vor. Erst nach Zerfall in Monomere diffundiert das Insulin leicht in die Blutbahn. Im *Insulin lispro* sind zwei Aminosäuren vertauscht mit der Folge, dass die Neigung zur Aggregatbildung vermindert ist. Daher verlässt es den Injektionsort schnell: schneller Eintritt und kurze Dauer der Wirkung. Gleiche Eigenschaften besitzen *Insulin aspart* und *Insulin glulisin*. Die raschwirksamen Insuline werden unmittelbar vor einer Mahlzeit injiziert, während bei Normalinsulin ein Spritz-Ess-Abstand von 15–30 min notwendig ist.

Langwirksame Insulin-Mutante. Die etwas umfangreichere Änderung der Aminosäuren im *Insulin glargin* verändert den Ladungszustand des Moleküls. In der Injektionsform ist es bei pH 4 gelöst, beim Gewebe-pH jedoch schlecht wasserlöslich und es fällt aus. Die Wiederauflösung und Diffusion in die Blutbahn erstreckt sich über etwa einen Tag.

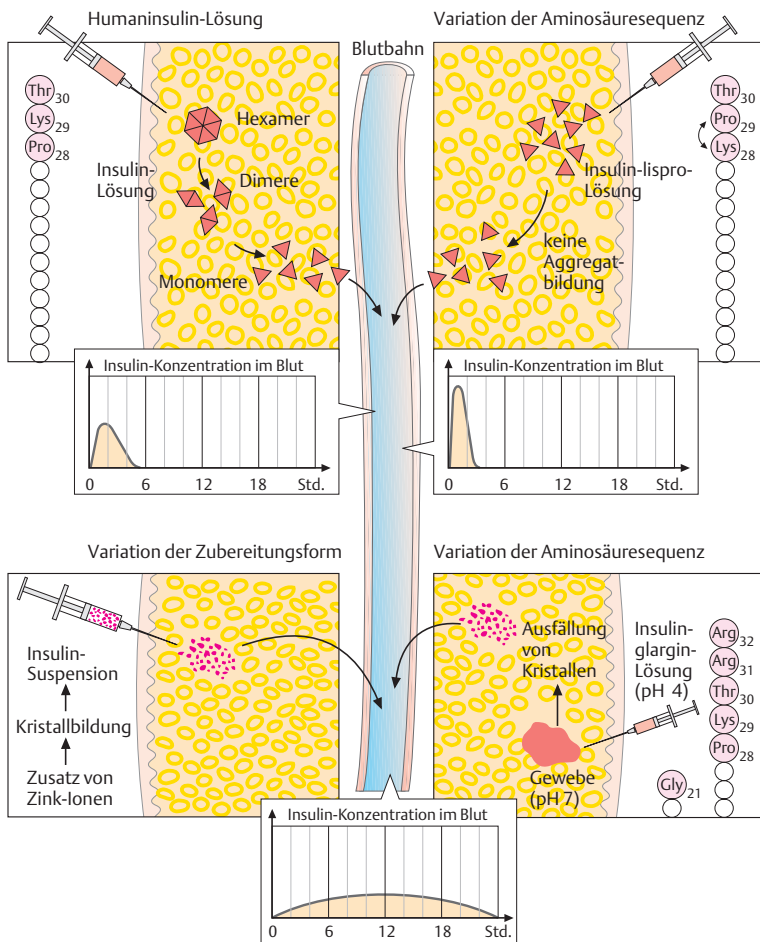
Insulin detemir ist gentechnisch abgewandelt und trägt einen C14-Fettsäure-Rest, der die Freisetzung vom Injektionsort verlangsamt und die Albuminbindung fördert. Anwendung 1–2mal täglich.

Humaninsulin zur Inhalation wurde von Ärzten und Patienten nicht angenommen.

A. Human-Insulin



B. Steuerung der Freisetzung vom Injektionsort in die Blutbahn



Behandlung des Insulin-bedürftigen Diabetes mellitus

Pathogenese und Komplikationen (A).

Der Typ-1-Diabetes mellitus tritt meist im Kindes- und Jugendalter auf (juвениler Diabetes m.). Er ist Folge des Unterganges der Insulin-produzierenden B-Zellen im Pankreas. Eine genetische Prädisposition zusammen mit einem auslösenden Faktor (z. B. Virusinfekt) können eine Autoimmunreaktion gegen die B-Zellen in Gang setzen. Insulin muss substituiert werden (Tagesdosis ca. 40 Einheiten, entspricht ca. 1,6 mg).

Therapie-Ziele sind: 1. Vermeidung des lebensbedrohlichen hyperglykämischen diabetischen Koma. 2. Vermeidung der diabetischen Folgekrankheiten infolge Schädigung kleiner und großer Blutgefäße. Es gilt, kurzfristige pathologische Anstiege der Glucose-Konzentration im Blut („Blutzucker-Spitzen“) durch eine exakte „Einstellung“ des Patienten zu verhindern! 3. Vermeidung einer Insulin-Überdosierung mit Gefahr einer lebensbedrohlichen Unterzuckerung (hypoglykämischer Schock: ZNS-Störung wegen Glucose-Mangel).

Therapie-Prinzipien. Beim Gesunden wird die freigesetzte Insulin-Menge „automatisch“ an die Kohlenhydrat(KH)-Zufuhr bzw. die Glucose-Konzentration im Blut angepasst. Der wesentliche Inkretionsreiz ist ein Anstieg der Glucose-Konzentration im Blut. Nahrungszufuhr und körperliche Aktivität (vermehrter Abstrom von Glucose in die Muskulatur, Abnahme des Insulin-Bedarfs) gehen mit entsprechenden Veränderungen der Insulin-Inkretion einher.

Formen der Insulin-Substitution (B). Beim Diabetiker könnte Insulin im Prinzip so zugeführt werden, wie es beim Gesunden freigesetzt wird. Beispielsweise wird durch die spätabendliche Gabe eines langwirksamen Insulin ein Basalspiegel erzeugt und vor den Mahlzeiten ein rasch wirksames Insulin angewandt („Basis-Bolus-Konzept“). Dessen Dosis wird unter Berücksichtigung der zuvor selbst gemessenen Blutzuckerkonzentration und des Mahlzeit-abhängigen Bedarfes vom Patienten bestimmt. Diese sog. *Intensivierte Insulintherapie* gibt dem Patienten viel Freiraum in der Tagesgestaltung. Voraussetzung

ist ein sehr gut geschulter, mitarbeiterbereiter und -fähiger Patient. Andernfalls wird eine starre Einstellung (*konventionelle Insulintherapie*), z. B. mit Injektion eines Kombinationsinsulins (Mischung aus Normalinsulin plus Insulinsuspension) morgens und abends in jeweils konstanter Dosis, notwendig sein (A). Um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden, muss die KH-Zufuhr mit der Nahrung dann auf den Zeitgang der Insulinabgabe aus dem s.c.-Depot abgestimmt werden: Diät! Die Nahrungszufuhr (ca. 50 % des Kalorienbedarfs als KH, 30 % als Fett, 20 % als Protein) ist in kleinen Mahlzeiten über den Tag zu verteilen, um eine gleichmäßige KH-Zufuhr zu erreichen: Zwischenmahlzeiten, Spätmahlzeiten zur Nacht. Rasch resorbierbare KH (Süßigkeiten, Kuchen) sind zu vermeiden (Blutzuckerspitzen!) und durch schwer aufschließbare zu ersetzen.

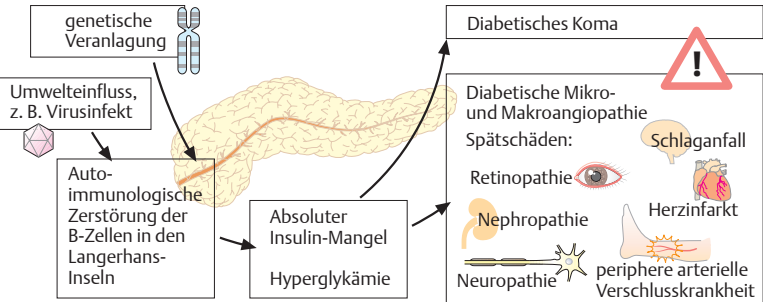
Unerwünschte Wirkungen

Eine **Hypoglykämie** macht sich durch Warnsymptome bemerkbar: Tachykardie, Unruhe, Zittern, Blässe, Schweißausbruch. Einige Symptome beruhen auf der Freisetzung des Glucose-mobilisierenden Adrenalin. Gegenmaßnahme: Glucose-Zufuhr, rasch resorbierbare KH oral (Diabetiker sollten immer ein entsprechendes Präparat bei sich haben) oder bei Bewusstlosigkeit 10–20 g Glucose i. v.; ggf. Injektion des Blutzucker-steigernden Pankreashormons Glucagon.

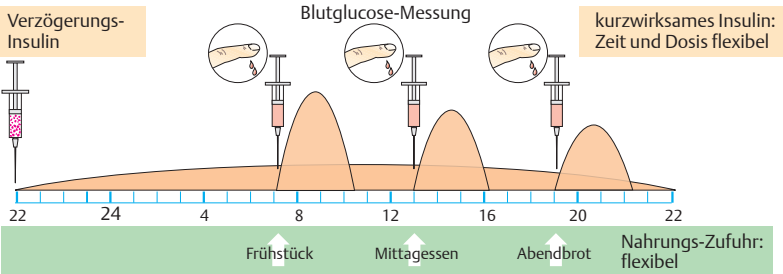
Allergische Reaktionen sind selten: z. B. am Injektionsort Rötung oder auch Fettgewebsatrophie: *Lipodystrophie*. Die am Injektionsort mögliche *Lipohypertrophie* lässt sich durch Wechsel der Injektionsstellen vermeiden.

Die s.c.-Zufuhr von Insulin kann aber trotz guter Einstellung die physiologische Situation nicht vollständig imitieren. Beim Gesunden erreichen die resorbierte Glucose und das aus dem Pankreas freigesetzte Insulin gemeinsam in hoher Konzentration die Leber, was eine effektive präsystemische Elimination der Glucose und des Insulin bewirkt. Beim Diabetiker verteilt sich das s.c.-injizierte Insulin gleichmäßig im Körper. Die Leber durchströmt keine erhöhte Insulin-Konzentration, dem Pfortaderblut wird weniger Glucose entzogen. Eine größere Glucose-Menge gelangt in den Körper und muss hier verwertet werden.

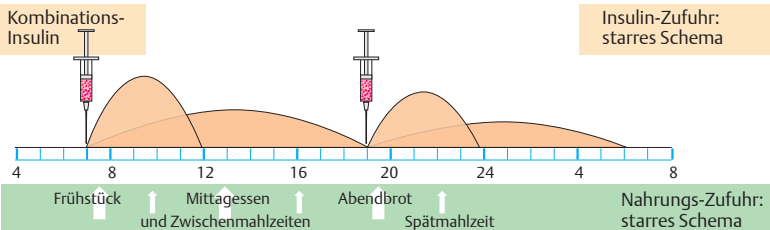
A. Diabetes mellitus Typ 1: Pathogenese und Komplikationen



B. Formen der Insulin-Substitution

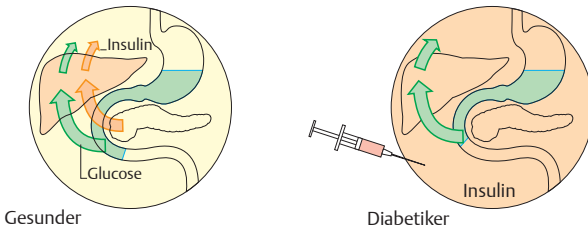


1. Intensivierte Insulin-Therapie



2. Konventionelle Insulin-Therapie

C. Präsystemische und systemische Insulin-Wirkung beim Gesunden und beim Diabetiker



Typ-2-Diabetes mellitus

Bei dieser Erkrankung herrscht ein relativer Insulin-Mangel: Einem erhöhten Insulin-Bedarf steht eine abnehmende Inkretion gegenüber. Früher war der Typ-2-Diabetes für den übergewichtigen älteren Erwachsenen typisch. Der Begriff „Alterdiabetes“ ist heute aber nicht mehr angebracht, da sich das mittlere Erkrankungsalter wegen der wachsenden Häufigkeit übergewichtiger Kinder und Jugendlicher vorverlagert.

Der **erhöhte Insulin-Bedarf** hängt mit einer **Insulin-Resistenz** der Erfolgsorgane zusammen. Die Abnahme der Wirksamkeit von Insulin beruht auf einer Verminderung der Rezeptordichte in den Zielzellen und auf einer geringeren Signaltransduktions-Effizienz von Insulin-Rezeptor-Komplexen. Möglicherweise führt eine Überernährung mit vermehrter Triglyceridspeicherung dazu, dass die Insulin-Empfindlichkeit von Erfolgsorganen abnimmt. Durch eine Erhöhung der Insulin-Konzentration kann die Empfindlichkeitsabnahme kompensiert werden. Dies ist in (A) vereinfachend anhand der Abnahme der Rezeptordichte illustriert. Beim Übergewichtigen ist die maximal mögliche Insulin-Bindung (Plateau der Kurve) entsprechend der reduzierten Rezeptor-Zahl herabgesetzt. Auch bei niedrigeren Insulin-Konzentrationen wird jeweils weniger als beim Normalgewichtigen gebunden. Für einen bestimmten Stoffwechseleffekt (z. B. „Verarbeitung“ eines Stücks Torte) muss eine bestimmte Zahl von Rezeptoren besetzt, eine bestimmte Insulin-Bindung erzeugt werden. Aus den Bindungs-Kurven ist ablesbar (gestrichelte Linien), dass dies auch bei verminderter Rezeptor-Zahl erreicht werden kann, aber erst bei einer höheren Insulin-Konzentration.

Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus (B). Der Normalgewichtige (links) nimmt eine bestimmte Kohlenhydratmenge zu sich; um den Anstieg der Glucose-Konzentration im Blut in Grenzen zu halten, wird Insulin in der notwendigen Menge in die Blutbahn abgegeben. Verglichen mit dem Normalgewichtigen benötigt der Übergewichtige mit Insulinresistenz ständig eine höhere Insulin-Freisetzung (orange Kurven),

um bei Zufuhr der gleichen Kohlenhydratmenge ein zu starkes Ansteigen der Glucose-Konzentration im Blut zu vermeiden (grüne Kurven). **Nimmt die Fähigkeit des Pankreas zur Insulin-Abgabe ab**, so wird dies zunächst unter Glucose-Belastung bemerkbar als erhöhte Glucose-Konzentration (verminderte Glucose-Toleranz, „latenter Diabetes mellitus“). Bei weiterer Abnahme der Insulininkretions-Kapazität kann nicht einmal mehr der Nüchternwert des Blutzuckerspiegels bewahrt werden (manifeste D.).

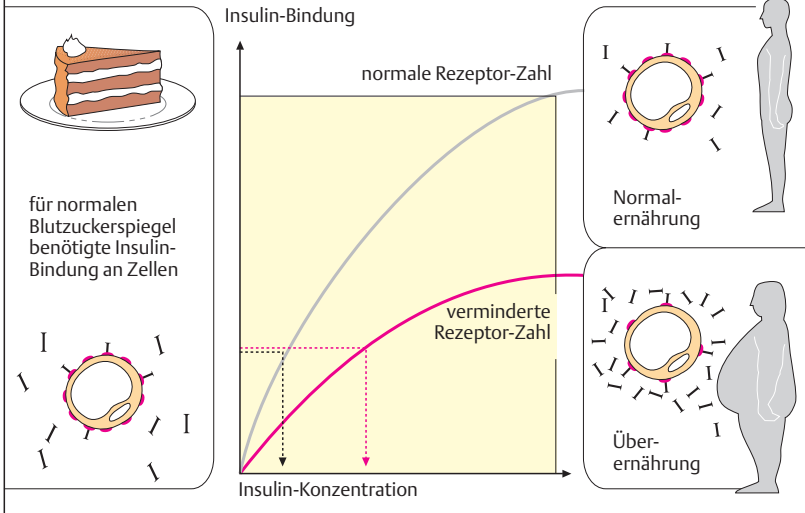
Behandlung. Eine Reduktionskost zur Gewichtsabnahme führt zur Steigerung der Insulin-Empfindlichkeit, und zwar schon vor dem Erreichen des Normal-Gewichtes. Weiterhin wichtig ist körperliche Aktivität, da diese die periphere Glucose-Verwertung erhöht. Wenn die Änderung der Lebensführung nicht ausreicht, um die diabetische Stoffwechsellaage zu beseitigen, ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika angezeigt (S. 246). **Therapie der 1. Wahl ist die Gewichtsreduktion, nicht die Gabe von Pharmaka!**

Von einem **metabolischen Syndrom** spricht man, wenn von den folgenden fünf Risikofaktoren wenigstens drei bei einem Patienten vorliegen:

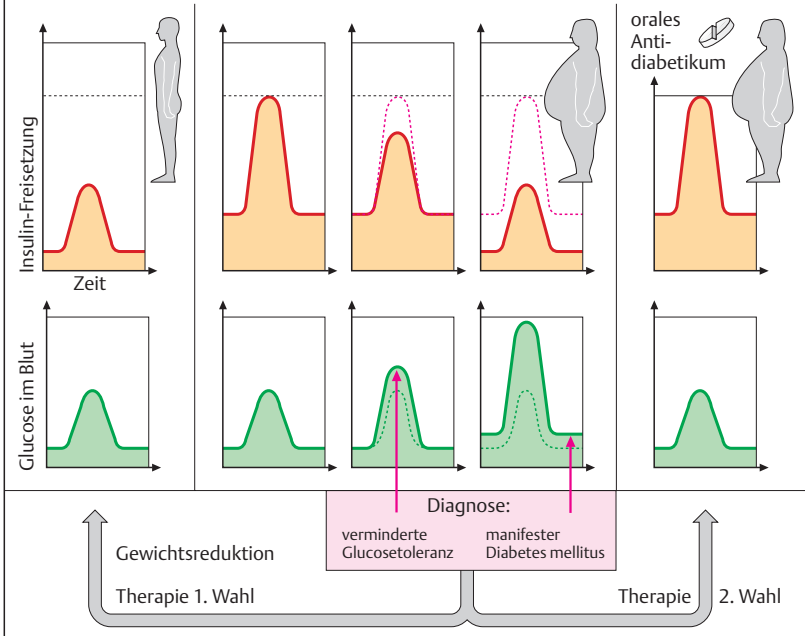
1. Erhöhte Blutzuckerwerte
2. Erhöhte Blutfettwerte
3. Übergewicht
4. Zu niedrige HDL-Werte und
5. Hypertonie

Im Zentrum des pathophysiologischen Geschehens scheinen Übergewicht und Insulinresistenz zu stehen. Die resultierende Hyperinsulinämie induziert den Blutdruckanstieg und vermutlich eine Hypertriglycerinämie samt einer Hypercholesterinämie mit schlechtem LDL/HDL-Quotienten. Diese Kombination von Risikofaktoren verringert die Lebenserwartung und ist behandlungsbedürftig. Das metabolische Syndrom ist häufig, in den Industriestaaten sollen bis zu 20 % der Erwachsenen an dem Syndrom leiden.

A. Insulin-Konzentration und -Bindung bei Normal- und Übergewicht



B. Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus



Orale Antidiabetika

Im Prinzip stellt die aktuelle Glucose-Konzentration eine Bilanz dar aus dem Zustrom von Glucose in die Blutbahn (im Wesentlichen aus Darm und Leber) und der Entnahme von Glucose aus der Blutbahn durch die verbrauchenden Gewebe und Organe. In (A) sind die verfügbaren Wirkstoffgruppen zur Senkung der überhöhten Glucose-Konzentration im Blut in schematischer Vereinfachung diesen Wegen zugeordnet.

Metformin ist ein **Biguanid-Derivat**. Der Mechanismus der Blutzucker-senkenden Wirkung ist nicht völlig aufgeklärt. Ein wesentlicher Effekt scheint die Verminderung der Glucose-Abgabe aus der Leber zu sein. Metformin fördert nicht die Insulin-Inkretion. Die Gefahr einer Hypoglykämie ist nicht gegeben. Metformin hat sich als Monotherapeutikum bei übergewichtigen Typ-2-Diabetikern bewährt. Es kann mit anderen oralen Antidiabetika und auch mit Insulin kombiniert werden. Als recht häufige Nebenwirkungen kommen Appetitlosigkeit, Übelkeit, Diarrhoe vor. Die Überproduktion von Milchsäure (Laktatazidose) ist eine seltene, aber gefährliche Nebenwirkung. Metformin ist insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion (Akkumulation) sowie bei Erkrankungen, die mit Hypoxie einhergehen (z. B. schwere Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz) kontraindiziert und sollte deshalb bei älteren Patienten nicht eingesetzt werden.

Orale Antidiabetika vom Sulfonylharnstoff-Typ fördern die Insulin-Ausschüttung aus den B-Zellen des Pankreas. Sie hemmen *ATP-gesteuerte K⁺-Kanäle* und leisten so einer Membrandepolarisation Vorschub. Normalerweise werden die Kanalproteine geschlossen, wenn die intrazelluläre Konzentration an Glucose, und damit an ATP, steigt. In diese Wirkstoffgruppe gehören z. B. Glibenclamid und Glimepirid. Die Abstimmung der Nahrungszufuhr (Diät) auf das orale Antidiabetikum ist notwendig. Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Hypoglykämie. Eine Verstärkung der Wirkung kann auf einer Arzneimittelinteraktion beruhen: Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung z. B. durch Sulfonamide, Acetylsalicylsäure.

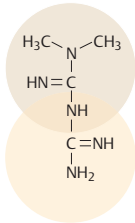
Repaglinid und *Nateglinid* besitzen den gleichen Wirkungsmechanismus wie die Sulfonylharnstoffe, sind jedoch chemisch andersartig. Nach peroraler Gabe tritt die Wirkung sehr rasch ein und klingt schnell wieder ab. Daher können Glinide direkt vor den Mahlzeiten eingenommen werden.

„Inkretin-Mimetika“. Die enterale Zufuhr von Glucose führt zu einer stärkeren Insulinfreisetzung als die parenterale Zufuhr. Das Enterohormon „glucagon-like peptide-1“ (GLP-1) stimuliert die Insulin-Inkretion und zählt zur Familie der Inkretine. Außerdem verzögert es die Magenentleerung und vermindert den Appetit. *Exenatid* ist ein Stoffwechsel-stabileres Inkretin-Analogon („direktes Inkretin-Mimetikum“). *Sitagliptin* und *Vildagliptin* hemmen die Peptidase, welche GLP-1 rasch abbaut („indirektes Inkretin-Mimetikum“). Der therapeutische Nutzen der neuen Wirkstoffgruppe ist noch nicht zu beurteilen.

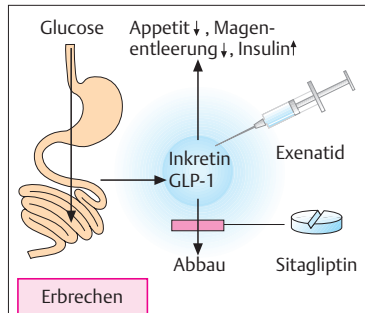
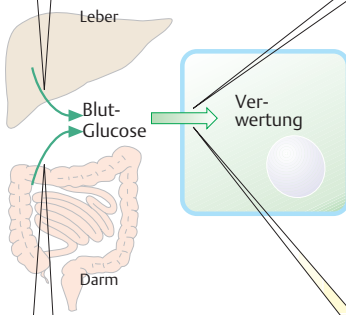
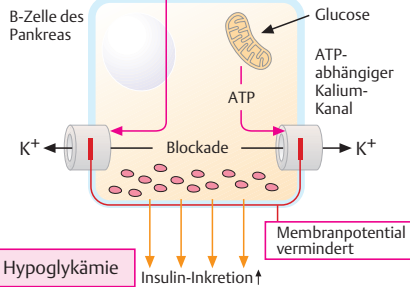
„Glitazone“ ist eine Kurzbezeichnung für Thiazolidindion-Derivate, z. B. Rosiglitazon und Pioglitazon. Sie sind Agonisten am Peroxisomen Proliferator-aktivierten Rezeptor vom Subtyp γ (PPAR γ), einen Transkriptions-regulierenden Rezeptor. PPAR γ spielt in vielen Zellarten eine Rolle, so dass die Spezifität für die Therapie des Diabetes 2 fehlt. Es kommt zur Ausreifung von Präadipozyten in Adipozyten, zur Steigerung der Insulin-Empfindlichkeit und zur vermehrten Glucose-Aufnahme. Betroffen ist neben dem Fettgewebe auch die Skelettmuskulatur. Nebenwirkungen sind Gewichtszunahme, Flüssigkeitseinlagerungen und Herzinsuffizienz. Über eine Zunahme des Risikos für Herzinfarkt und Knochenbrüche wird berichtet. Der Nutzen dieser „zweit-neuesten“ Gruppe erscheint inzwischen fraglich.

Acarbose ist ein Hemmstoff der im Bürstensaum lokalisierten α -Glucosidase, die Glucose aus Disacchariden freisetzt. Es verzögert die Kohlenhydrat-Spaltung und damit Glucose-Resorption. Blähungen und Diarrhoe können infolge einer vermehrten Kohlenhydrat-Vergärung durch die Darmbakterien auftreten. Miglitol hat eine gleichartige Wirkung, wird jedoch aus dem Darm resorbiert.

Metformin, ein Biguanid-Derivat



Laktatazidose

CC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCCc2ccc(cc2)S(=O)(=O)NC(=O)N3CCCCC3

Disaccharide

Glucose

α -Glucosidase

verzögert die enterale Glucose-Aufnahme

Darmbeschwerden

Das Diagramm zeigt die chemische Struktur eines PPAR-γ-Agonisten (oben) und dessen Wirkung im Fettgewebe (unten). Der Agonist bindet an den PPAR-γ-Rezeptor, was zu einer Erhöhung der Insulin-Empfindlichkeit und einer Steigerung der Glucose-Aufnahme führt. Zudem fördert es die Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten.

Gewichtszunahme Kardiovaskuläres Risiko ↑
Osteoporose ↑

Wirkstoffe zur Erhaltung der Calcium-Homöostase

Intrazellulär wird im Ruhezustand die Calcium-Ionen(Ca^{2+})-Konzentration bei $0,1 \mu\text{M}$ gehalten (beteiligte Mechanismen S. 130). Eine Erhöhung auf ca. $10 \mu\text{M}$ bei Erregung bewirkt in Muskelzellen die Kontraktion (elektromechanische Kopplung), in Drüsenzellen die Vesikelentleerung (elektrosekretorische Kopplung). Der zelluläre Ca-Gehalt steht im Gleichgewicht mit der extrazellulären Ca^{2+} -Konzentration (ca. $1000 \mu\text{M}$); ebenso der an Plasmaproteine gebundene Ca-Anteil im Blut. Zusammen mit Phosphat kann Ca^{2+} in Form von Hydroxylapatit, dem Knochenmineral, auskristallisieren. Osteoklasten sind „Fresszellen“, die durch Knochenabbau Ca^{2+} freisetzen. Geringfügige Änderungen der extrazellulären Ca^{2+} -Konzentration können Körperfunktionen verändern, so steigt die Erregbarkeit der Skelettmuskeln mit sinkendem Ca^{2+} erheblich (z. B. bei Hyperventilations-Tetanie). Drei Hormone stehen dem Körper zur Verfügung, um die extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration konstant zu halten.

Vitamin-D-Hormon entsteht aus *Vit. D* (*Colecalciferol*). *Vit. D* kann auch im Körper gebildet werden: Aus 7-Dehydrocholesterin bildet es sich in der Haut unter Einwirkung von UV-Licht. Bei Mangel an Sonnenbestrahlung ist die Zufuhr mit der Nahrung nötig; reich an *Vit. D* ist Lebertran. Das stoffwechselaktive *Vit. D-Hormon* entsteht durch zwei Hydroxylierungen: in der Leber an Position 25 ($\rightarrow$ Calcifediol), dann in der Niere an Position 1 ($\rightarrow$ Calcitriol = *Vit. D-Hormon*). Die 1-Hydroxylierung ist abhängig vom Zustand der Ca-Homöostase und wird stimuliert durch Parathormon sowie Senkung der Ca^{2+} - und Phosphat-Konzentration im Blut. *Vit. D-Hormon* fördert die Resorption von Ca^{2+} und Phosphat aus dem Darm sowie deren Rückresorption in der Niere. Als Folge der erhöhten Konzentrationen von Ca^{2+} und Phosphat im Blut ist die Neigung zur Auskristallisation im Knochen in Form von Hydroxylapatit erhöht. Bei *Vit. D-Mangel* ist die Knochenmineralisation unzureichend (Rachitis, Osteomalazie). Die therapeutische **Anwendung** erfolgt zur *Substitution*. Meist wird *Vit. D* gegeben, bei Lebererkrankungen

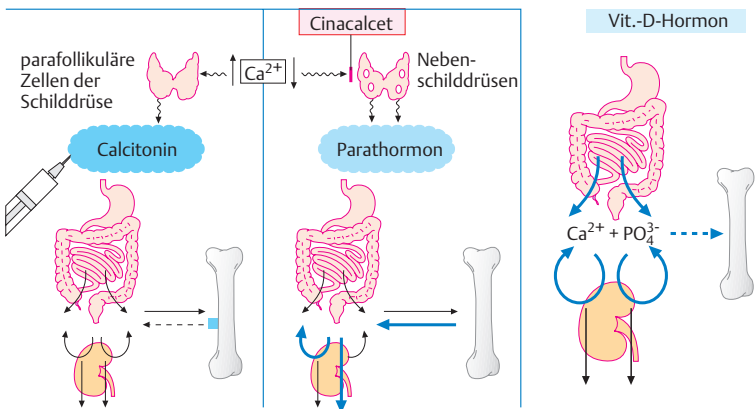
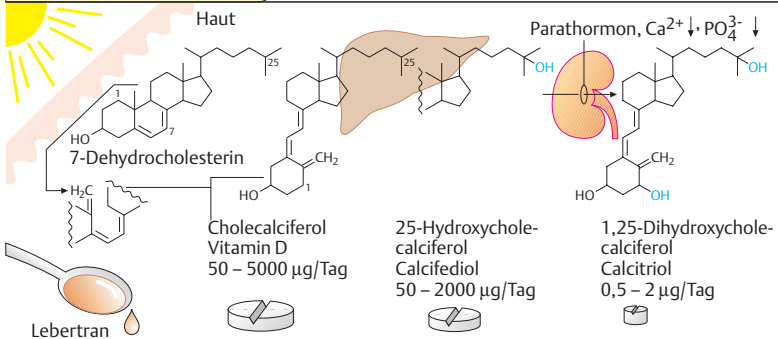
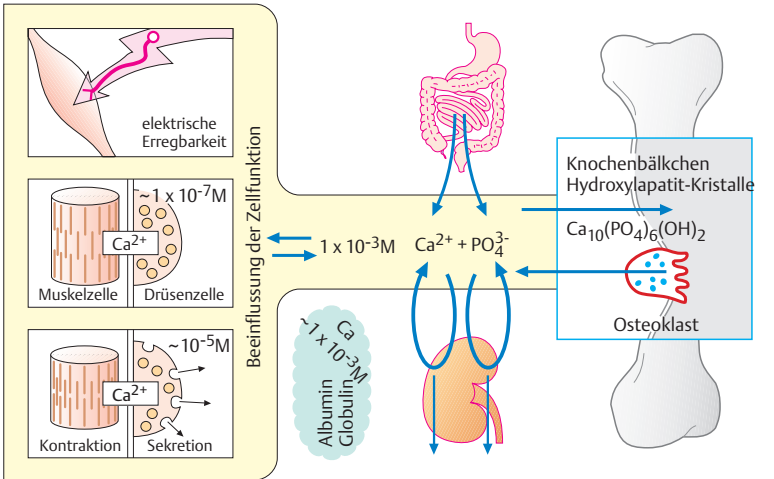
kann Calcifediol, bei Nierenerkrankungen Calcitriol sinnvoll sein. Bei **Überdosierung** droht eine Hypercalcämie mit Ca-Salz-Ablagerung in Geweben (besonders Niere und Gefäße): Calcinose.

Das Polypeptid **Parathormon** wird von den Nebenschilddrüsen beim Absinken der Ca^{2+} -Konzentration im Blut ausgeschüttet. Es *aktiviert die Osteoklasten* zu vermehrtem Knochenabbau; in der Niere stimuliert es die Ca-Rückresorption, fördert dagegen die Phosphat-Ekretion. Die Senkung der Phosphat-Konzentration im Blut vermindert die Neigung von Ca^{2+} als Knochenmineral auszufallen. Bei *Parathormon-Mangel* eignet sich als Ersatz **Vit. D**, das im Gegensatz zu Parathormon oral wirksam ist. *Teriparatid* ist ein gentechnisch hergestelltes, auf den für die Rezeptorbindung notwendigen Anteil verkürztes Parathormon-Derivat. Es kann zur Osteoporose-Therapie in der Postmenopause angewandt werden und führt zum Knochenaufbau. Die im Vergleich zum Hyperparathyreoidismus scheinbar paradoxe Wirkung beruht wohl auf dem speziellen Anwendungsmodus: durch 1 x tägliche s.c. Injektion werden kurzdauernde Wirkstoff-„Pulse“ gesetzt. *Cinacalcet* bremsst die Aktivität der Nebenschilddrüsen, indem es allosterisch deren Rezeptoren für extrazelluläres Ca^{2+} empfindlicher einstellt. Es kann bei Hyperparathyreoidismus angewandt werden.

Das Polypeptid **Calcitonin** wird von den C-Zellen der Schilddrüse bei drohender Hypercalcämie abgegeben. Es senkt erhöhte Ca^{2+} -Konzentrationen im Blut durch *Hemmung der Osteoklasten-Tätigkeit*. Zur Anwendung kommt es u. a. bei Hypercalcämie und Osteoporose. Bemerkenswerterweise kann eine Calcitonin-Injektion bei schweren Knochenschmerzen einen anhaltenden *analgetischen Effekt* haben.

Eine **Hypercalcämie** kann behandelt werden mittels: 1. 0,9% NaCl-Lösung und ggf. Furosemid $\rightarrow$ renale Ca-Ausscheidung $\uparrow$, 2. Der Osteoklasten-Hemmstoffe Calcitonin oder Clodronat (ein Biphosphonat) $\rightarrow$ osäre Ca-Mobilisation $\downarrow$, 3. Glucocorticoiden.

A. Calcium-Homöostase des Körpers



Pharmaka gegen bakterielle Infektionen

Überwinden Bakterien die Haut- oder Schleimhaut-Barriere und dringen in Körpergewebe ein, liegt eine bakterielle *Infektion* vor. Häufig gelingt es dem Körper, die Bakterien durch eine Reaktion des Immunsystems zu beseitigen, ohne dass Krankheitszeichen auftreten. Manche Keime haben aber eine raffinierte Strategie entwickelt, um sich dem Zugriff zu entziehen. So werden diese Erreger „ordnungsgemäß“ durch Phagozytose in die Wirtszellen aufgenommen. Jetzt aber verhindern diese Keime die weitere Verschmelzung der Phagosomen mit den Lysosomen, sodass ihr Abbau unmöglich ist. In dieser Vakuole, deren Wand durchlässig ist für die von den Erregern benötigten Nährstoffe (Aminosäuren, Zucker), vermehren sich die Keime, bis die Zelle zu Grunde geht und die freigesetzten Erreger neue Wirtszellen befallen. Diese Strategie wenden z. B. Chlamydien, das Mykobakterium tuberculosis, Legionella pneumophila, Toxoplasma gondii, Salmonellen-Arten und Leishmanien an. Es ist leicht einzusehen, dass eine gezielte Therapie mit einem Wirkstoff in diesen Fällen besonders schwierig ist, weil das Pharmakon zunächst die Zell- und dann die Vakuolenmembran überwinden muss, bevor es das Bakterium erreichen kann. Vermehren sich die Bakterien rascher als die körpereigene Abwehr sie vernichten kann, entsteht eine *Infektionskrankheit* mit Entzündungszeichen, z. B. eitrige Wundinfektion oder Harnwegsinfekt. Zur Behandlung eignen sich Substanzen, die die Bakterien schädigen und so deren weitere Vermehrung unterbinden, die jedoch die körpereigenen Zellen nicht beeinträchtigen (1.).

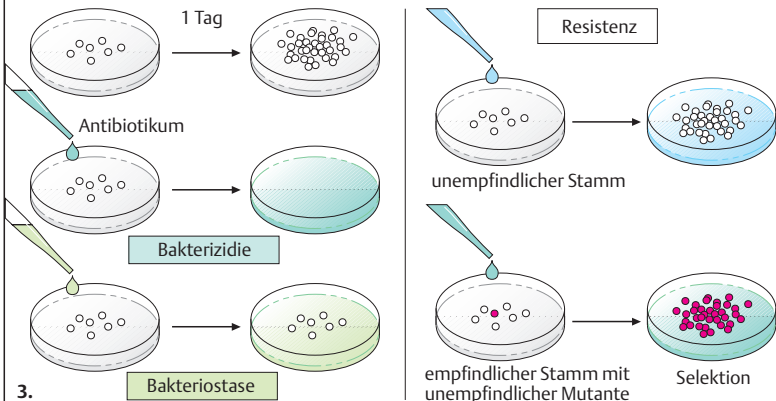
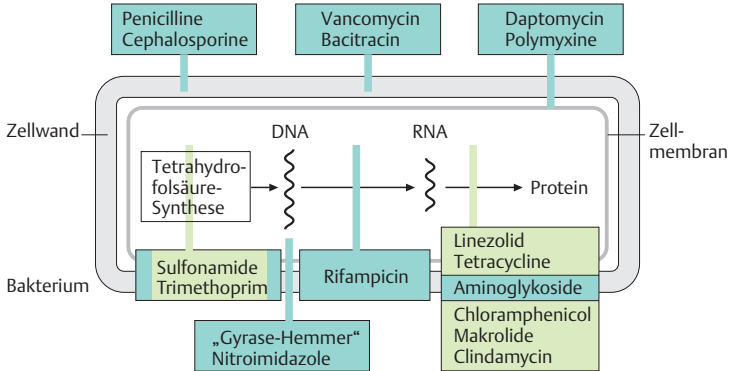
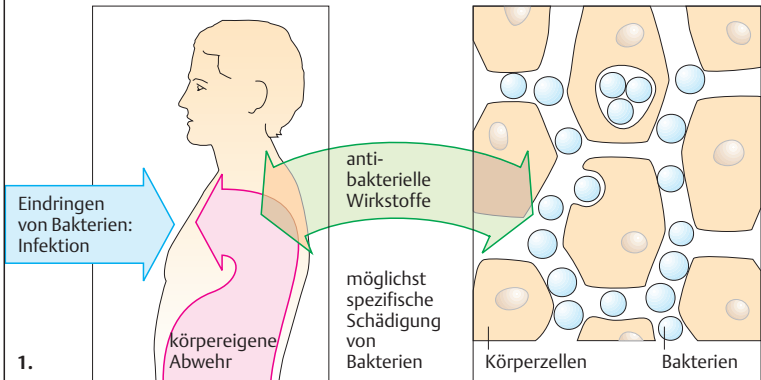
Eine *spezifische Schädigung von Bakterien* ist besonders dann möglich, wenn eine Substanz in einen Stoffwechselprozess eingreift, der speziell in Bakterienzellen, nicht aber in menschlichen Zellen vorkommt. Offenkundig ist dies bei den Hemmstoffen der Zellwandsynthese, denn menschliche Zellen besitzen keine Zellwand. Die **Angriffspunkte antibakterieller Wirkstoffe** sind in (2.) in eine stark schematisch vereinfachte Bakterienzelle eingetragen.

Das Resultat der Einwirkung von antibakteriellen Wirkstoffen lässt sich *in vitro* beobachten (3.): Bakterien vermehren sich in einem Nährmedium unter Kontrollbedingungen. Enthält das Nährmedium einen antibakteriellen Wirkstoff, sind zwei Effekte zu unterscheiden: 1. Die Bakterien werden abgetötet, **bakterizider Effekt**; 2. Die Bakterien überleben, aber vermehren sich nicht, **bakteriostatischer Effekt**. Wenn auch unter therapeutischen Bedingungen Abweichungen auftreten mögen, kann den verschiedenen Wirkstoffen doch jeweils ihr grundsätzlicher Wirkungstyp zugeordnet werden (farbliche Unterlegung in [2.]).

Bleibt die Bakterienvermehrung durch einen antibakteriellen Wirkstoff unbeeinflusst, besteht eine **Resistenz** der Bakterien. Diese kann darauf beruhen, dass eine Bakterienart aufgrund ihrer Stoffwechseleigenarten natürlicherweise gegenüber der Substanz unempfindlich ist (*natürliche Resistenz*). Je nachdem, ob ein Wirkstoff nur wenige oder sehr viele Bakterienarten zu beeinflussen vermag, wird von einem „**Schmalspektrum**“ (z. B. Penicillin G) bzw. „**Breitspektrum**“-Antibiotikum (z. B. Tetracycline) gesprochen. Aus ursprünglich empfindlichen Bakterienstämmen können unter der Einwirkung von antibakteriellen Wirkstoffen unempfindliche Stämme hervorgehen (*erworbene Resistenz*): Eine zufällige Veränderung des Erbgutes (Mutation) lässt ein unempfindliches Bakterium entstehen; unter dem Einfluss des Wirkstoffs sterben die anderen Bakterien ab, während sich die Mutante ungehemmt vermehrt. Je häufiger ein bestimmter Wirkstoff eingesetzt wird, desto wahrscheinlicher wird das Auftreten unempfindlich gewordener Bakterienstämme (z. B. vielfach resistente Krankenhaus-Keime!).

Resistenz ist auch erwerbbar, indem DNA, in der die Unempfindlichkeit begründet liegt (sog. *Resistenz-Plasmid*), von anderen resistenten Bakterien übernommen wird.

A. Prinzipien der antibakteriellen Therapie



Hemmstoffe der Zellwandsynthese

Wie eine starre Schale umhüllt meist eine Zellwand die Bakterienzelle, schützt diese vor schädigenden äußeren Einflüssen und verhindert ein Platzen der unter hohem (osmotischem) Innendruck stehenden Zellmembran. Die Festigkeit der Zellwand beruht vor allem auf dem **Murein-(Peptidoglykan)-Gerüst**. Es besteht aus netzartig zu einem großen Makromolekül verknüpften Grundbausteinen. Diese enthalten jeweils die beiden miteinander verbundenen Aminosucker N-Acetylglucosamin und N-Acetylmuraminsäure; Letztere trägt eine Peptidkette. Die Bausteine werden im Bakterium synthetisiert, durch die Zellmembran nach außen transportiert und wie schematisch illustriert zusammengesetzt. Dabei verknüpft das Enzym Transpeptidase die Peptidketten benachbarter Aminosuckerketten. Bei Bakterien, die sich in der Färbemethode nach **Gram-negativ** verhalten, ist die Mureinschicht außen von einer *zusätzlichen Membran* umhüllt. Diese blockiert für nicht wenige Antibiotika den Zugang zu Gram-negativen Bakterien. Sie besteht aus einer Phospholipiddoppelschicht, darin eingelagerten Proteinen (u. a. Transportproteine, die bestimmte Antibiotika durchschleusen) sowie Lipopolysacchariden.

Hemmstoffe der Zellwandsynthese eignen sich als antibakterielle Wirkstoffe, da menschliche Zellen keine Zellwand besitzen. Diese Pharmaka sind für wachsende und sich vermehrende Keime **bakterizid**. Auf diese Weise wirken die β -Lactam-Antibiotika *Penicilline*, *Cephalosporine* und *atypische β -Lactame*, außerdem *Vancomycin* und *Bacitracin*.

Penicilline (A). Die Muttersubstanz dieser Gruppe ist **Penicillin G (Benzylpenicillin)**. Es wird aus Kulturen von Schimmelpilzen gewonnen, ursprünglich von *Penicillium notatum*. Penicillin G enthält den allen Penicillinen gemeinsamen Grundkörper **6-Aminopenicillansäure 6-APS** mit einem 4-gliedrigen β -Lactam-Ring. 6-APS selbst wirkt nicht antibakteriell. Die Penicilline unterbrechen die Zellwandsynthese, indem sie die **Transpeptidase** hemmen. Befinden sich die Bakterien in der Wachstums- und

Vermehrungsphase, führen die Penicilline zum Zelltod (Bakterizide); aufgrund der Zellwanddefekte schwellen und platzen die Bakterien.

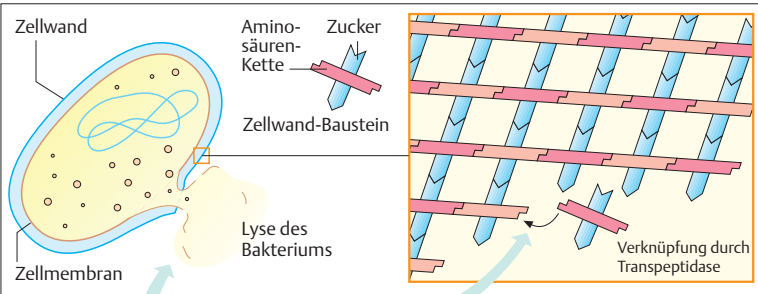
Für den Menschen sind die Penicilline sehr gut verträglich. Eine **Tagesdosis** des Penicillin G kann von ca. 0,6 g i.m. ($= 10^6$ intern. Einheiten, 1 Mega I.E.) bis zu 60 g per infusionem reichen. Die wichtigste **Nebenwirkung** ist eine *allergische Reaktion* (Häufigkeit bis zu 5 % der Behandelten), deren Ausprägung vom Hautausschlag bis zum anaphylaktischen Schock (seltener als 0,05 %) gehen kann. Bei bekannter Penicillin-Allergie sind diese Wirkstoffe kontraindiziert. *Neurotoxische Effekte*, meist Krämpfe, können auftreten, wenn extrem hohe Konzentrationen auf das ZNS einwirken, z. B. bei rascher i. v. Gabe in großer Dosis oder bei direkter Gabe in den Liquorraum.

Die **Elimination** von Penicillin G erfolgt renal mittels eines Sekretionssystems für organische Anionen in vorwiegend unveränderter Form und sehr rasch (Plasma- $t_{1/2}$: ~30 Min.).

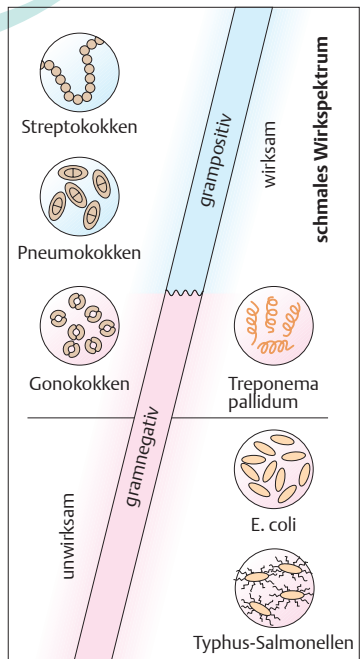
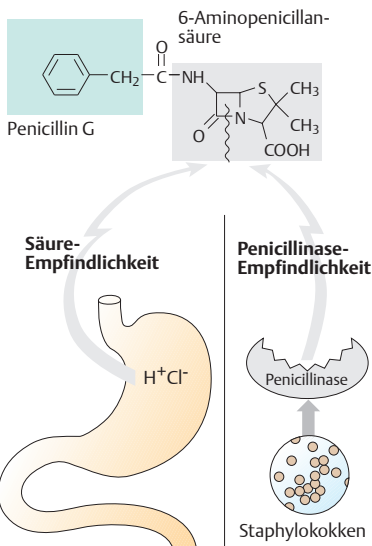
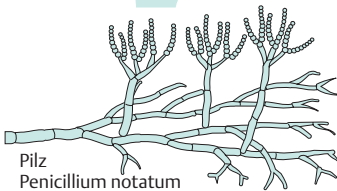
Um das Applikationsintervall zu verlängern und dabei den notwendigen antibakteriellen Wirkspiegel zu gewährleisten, können Penicilline in entsprechend *hoher Dosis* gegeben werden (große therapeutische Breite der Penicilline!). Außerdem gibt es *Depotpräparate* zur intramuskulären Injektion (Wirkdauer Procain-Penicillin G: 1 Tag; Benzathin-Penicillin G: 7–28 Tage). Die gleichzeitige Gabe von Probenecid zur *Hemmung des renalen Anionentransporters* verzögert die Ausscheidung.

Penicillin G ist sehr gut verträglich, hat aber **Nachteile (A)**, die seine therapeutische Nutzbarkeit einschränken: 1. Magensäure spaltet den β -Lactam-Ring und inaktiviert Penicillin G; es muss daher injiziert werden. 2. Der β -Lactam-Ring ist auch durch bakterielle Enzyme (β -Lactamasen) spaltbar, so durch die Penicillinase, welche besonders von Staphylokokken-Stämmen produziert werden kann und diese gegen Penicillin G resistent macht. 3. Das antibakterielle Wirkungsspektrum ist schmal. Es umfasst zwar viele Gram-positive Bakterien, dazu Gram-negative Kokken sowie die Erreger der Syphilis, lässt aber viele Gram-negative Erreger unbefruchtet einfließen.

A. Penicillin G: Herkunft, Struktur, Wirkung



Hemmung der Zellwandsynthese



Penicillin-Allergie

Neurotoxizität bei sehr hoher Dosis

► **Penicillin-Derivate** mit einem anderen Substituenten an der 6-Aminopenicillansäure weisen **Vorteile** auf (**A**):

1. **Säurefestigkeit** erlaubt orale Zufuhr (vorausgesetzt, eine Resorption aus dem Darm ist möglich). Viele der in (**A**) dargestellten Derivate sind oral anwendbar. *Penicillin V* (Phenoxymethylpenicillin) hat gleiche antibakterielle Eigenschaften wie Penicillin G.
2. Wegen ihrer **Penicillinase-Festigkeit** eignen sich *Isoxazolyl-Penicilline* (Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin) zur (oralen) Therapie bei Infekten mit Penicillinase-bildenden Staphylokokken.
3. **Erweitertes Wirkspektrum.** Das *Aminopenicillin Amoxicillin* schädigt viele Gram-negative Erreger, z.B. Coli-Bakterien oder Typhus-Salmonellen.

Amoxicillin ist säurefest und wird gut aus dem Darm aufgenommen, weil es einen Dipeptidtransporter ausnutzt. Das antimikrobiell gleichartige Ampicillin hingegen wird nur zu < 50 % resorbiert. Es schädigt die Darmflora daher besonders (Nebenwirkung Diarrhoe) und sollte nur injiziert werden.

Ein noch breiteres Spektrum im Gram-negativen Bereich (z. B. gegen *Pseudomonas*-Bakterien) besitzen *Acylaminopenicilline* (Mezlocillin, Piperacillin). Diese Substanzen sind nicht säurefest und nicht Penicillinase-stabil.

Penicillinase-empfindliche Penicilline gewinnen Wirksamkeit gegen Penicillinase-Bildner, wenn sie gemeinsam mit einem β -Lactamase Hemmstoff verabreicht werden, der selbst nicht antibakteriell wirkt, aber das Enzym irreversibel blockiert: *Clavulansäure*, *Sulbactam*, *Tazobactam*.

Cephalosporine (A). Diese β -Lactam-Antibiotika stammen ebenfalls aus Pilzen und wirken durch **Transpeptidase-Hemmung** bakterizid. Der mit der 7-Aminocephalosporansäure verwandte Grundkörper ist im Substanzbeispiel *Cefalexin* grau unterlegt. Cephalosporine sind säurestabil, viele Vertreter werden aber schlecht resorbiert. Wegen der notwendigen parenteralen Zufuhr kommen die meisten, darunter die hochwirksamen, vorwiegend in Krankenhäusern zur Anwendung. Andere, wie z. B. Cefalexin, eignen sich

für die orale Gabe. Cephalosporine sind Penicillinase-stabil; aber es gibt Cephalosporinase-bildende Keime. Einige Derivate sind jedoch auch gegen diese β -Lactamase unempfindlich. Cephalosporine haben ein breites antibakterielles Wirkspektrum. Neuere Derivate (z. B. Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) treffen auch Erreger mit Resistenz gegen viele andere antibakterielle Substanzen. Cephalosporine sind für den Menschen meist gut verträglich. Alle können eine allergische Reaktion hervorrufen, einige auch Nierenschädigung, Alkoholunverträglichkeit, Blutungen (Vit. K-Antagonismus).

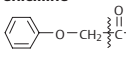
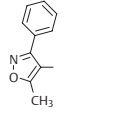
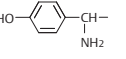
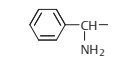
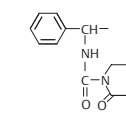
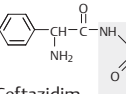
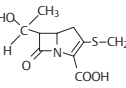
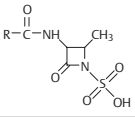
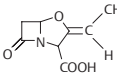
Atypische β -Lactame sind Reserve-Antibiotika für Fälle, in denen Penicilline und Cephalosporine nicht wirksam oder nicht verträglich sind. Das **Carbapenem Imipenem** wird nach glomerulärer Filtration im Lumen des proximalen Tubulus durch eine Bürstensaum-ständige Dehydropeptidase inaktiviert. Eine Kombination mit dem Enzymhemmstoff Cilastatin schützt davor und erhält die Wirksamkeit in den ableitenden Harnwegen. *Meropenem* ist gegen diesen Abbau unempfindlich und weniger ZNS-toxisch.

Im **Monobactam Aztreonam** ist mit dem β -Lactamring nur noch die Kernstruktur der β -Lactame vorhanden.

Andere Hemmstoffe der Zellwand-Synthese. Die Antibiotika Vancomycin und Bacitracin beeinträchtigen den Transport der Zellwand-Grundbausteine durch die Zellmembran und wirken nur gegen Gram-positive Bakterien. **Vancomycin** ist ein mikrobielles Glykopeptid mit ungewöhnlichen Aminosäuren und daher im Magen-Darm-Trakt nicht spaltbar. Es kann angewendet werden zur (peroralen) Behandlung einer Darmentzündung, die als Komplikation einer antibakteriellen Therapie auftreten kann (pseudomembranöse Enterocolitis, Erreger *Clostridium difficile*). Zur Behandlung von Infektionen durch grampositive Kokken, die gegen besser verträgliche Wirkstoffe resistent sind, wird Vancomycin auch systemisch gegeben werden. Dann besteht unter anderem die Gefahr des Hörverlusts. *Teicoplanin* wirkt Vancomycin-ähnlich.

Bacitracin ist ein Polypeptid-Gemisch, stark nephrotoxisch und wird nur lokal angewandt.

A. Hemmstoffe der Zellwandsynthese

	Zufuhr	β -Lactamase	Spektrum		Anmerkung
			gram $\oplus$	gram $\ominus$	
Penicilline  Penicillin V  Oxacillin, ein Isoxazolyl-P.  Amoxicillin, ein Amino-P.  Ampicillin  Piperacillin, ein Acylamino-P.	    	empfindlich Penicillinase-fest empfindlich empfindlich empfindlich	    	    	Wirkspektrum wie Penicillin G, aber säurefest säurefest Resorption mittels enteralem Diipeptid-transporter säurefest, aber schlechte enterale Aufnahme erfasst auch gramnegative Problemkeime wie Pseudomonas-Arten
Cephalosporine  Cefalexin Ceftazidim	 	Penicillinase- fest Cefalo- sporinase- empfindlich fest	 	 	„1. Generation“ „3. Generation“ erfasst auch Problemkeime
Carbapenem  Imipenem		fest	 	 	sehr breites Spektrum Reservemittel (+ Cilastatin)
Monobactam  Aztreonam		fest	 	 	Reservemittel
Vancomycin Glykopeptid (aus Streptomyces-Art)	 	entfällt			Reservemittel: Darmsanierung von Clostridium difficile Methicillin resist. Staph. aureus, MRSA
zur Kombination: β-Lactamase-Hemmstoffe					
Clavulansäure  		Sulbactam			

Porenbildner

Die bakterielle Zellmembran ist wenig geeignet als Zielstruktur für eine gezielte antibakterielle Therapie. Denn Substanzen, welche die Permeabilität bakterieller Zellmembranen steigern, sind selten für den Wirt verträglich.

Das Antibiotikum **Daptomycin** ist ein Porenbildner (**A**), der sich mit seiner lipophilen Kohlenwasserstoffkette in der Zellmembran verankert. Es wirkt bakterizid gegen Gram-positive Keime. Es kann als Reservemittel zur Infusionstherapie bei schweren Haut- und Weichteilinfektionen dienen. Mit einem Anstieg der Kreatinkinase im Blut als Ausdruck einer Skelettmuskelschädigung ist zu rechnen.

Wegen zu hoher systemischer Toxizität *nur lokal* angewendet werden die Polypeptidantibiotika vom *Polymyxin-Typ* (Polymyxin B, Polymyxin E = Colistin) gegen Gram-negative Keime und das Peptidgemisch *Tyrothricin* gegen Gram-positive Keime.

Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese

Tetrahydrofolsäure (THF) ist ein Coenzym in der Synthese von Purin-Körpern und Thymidin (**B**). Diese sind Bausteine von DNA und RNA und erforderlich für Zellwachstum und -teilung. Bei einem Mangel an THF ist die Zellvermehrung gehemmt. THF wird aus Dihydrofolsäure (DHF) unter Katalyse durch das Enzym Dihydrofolsäure-Reduktase gebildet. DHF entsteht in menschlichen Zellen aus Folsäure, welche als ein Vitamin im Körper nicht synthetisiert werden kann, sondern von außen aufgenommen werden muss. Die meisten Bakterien haben keinen Bedarf an Folsäure, da sie Folsäure, genauer Dihydrofolsäure, aus Vorstufen selbst herstellen. Eine Störung des bakteriellen THF-Synthesewegs ist gezielt durch Sulfonamide und durch Trimethoprim möglich.

Sulfonamide wie *Sulfamethoxazol* ähneln strukturell der para-Aminobenzoessäure (PAB), einem Baustein in der bakteriellen DHF-Synthese. Als falsches Substrat verhindern sie kompetitiv die Verwertung der PAB und *hemmen die DHF-Synthese*. Sulfonamide wirken *so bakteriostatisch* auf ein breites Spektrum von Erregern. Sulfonamide sind Pro-

dukte einer chemischen Synthese. Sulfamethoxazol ist nach oraler Gabe gut resorbierbar. Es wird in Kombination mit Trimethoprim verwendet. Nebenwirkungen sind u. a.: allergische Reaktionen, z. T. mit schweren Hautschäden (S. 76); Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung von anderen Pharmaka oder beim Neugeborenen von indirektem Bilirubin (Gefahr des Kernikterus, daher Kontraindikation in den letzten Schwangerschaftswochen und beim Neugeborenen). Wegen des recht häufigen Auftretens resistenter Keime werden Sulfonamide heute seltener eingesetzt und nur noch wenige stehen zur Verfügung. Sie waren die ersten gut wirksamen Chemotherapeutika (Einführung 1935).

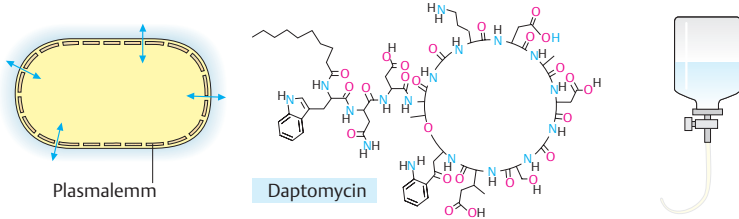
Trimethoprim hemmt die bakterielle DHF-Reduktase, das menschliche Enzym ist erheblich weniger empfindlich als das bakterielle (selten Knochenmarkdepression). Das 2,4-Diaminopyrimidin Trimethoprim ist ein Chemotherapeutikum mit bakteriostatischer Wirkung auf ein breites Spektrum von Erregern. Es wird meist als Bestandteil von Cotrimoxazol verwendet.

Cotrimoxazol ist eine Kombination aus *Trimethoprim* und *Sulfamethoxazol*. Aufgrund der Beeinträchtigung zweier aufeinander folgender Schritte in der THF-Synthese ist die antibakterielle Wirkung besser als die der Einzelkomponenten: resistente Erreger sind selten, ein bakterizider Effekt kann auftreten.

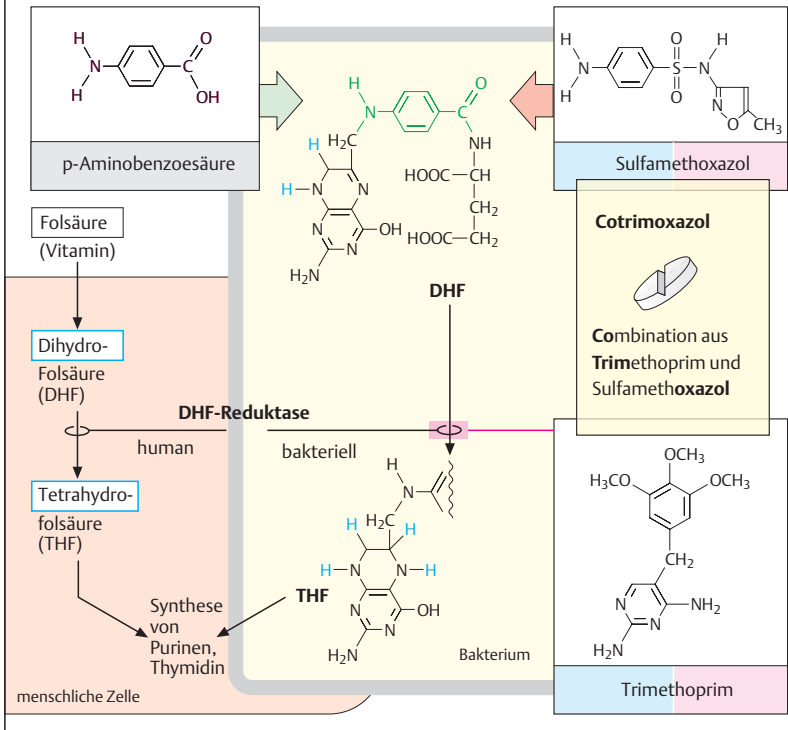
Sulfasalazin (Salazosulfapyridin, **C**) ist ein Therapeutikum bei den Darmentzündungen Colitis ulcerosa und Ileitis terminalis (Morbus Crohn). Die Darmbakterien zerlegen die Substanz in das Sulfonamid Sulfapyridin und in *Mesalazin* (5-Aminosalicylsäure). Letzteres ist offenbar der antientzündliche Wirkstoff (Hemmung der Synthese von Interleukin 1, Tumornekrosefaktor α , Leukotrienen?), muss aber an der Darmschleimhaut in hoher Konzentration vorliegen. Die Kopplung an das Sulfonamid verhindert die frühzeitige Resorption in höheren Dünndarm-Abschnitten. Das Sulfonamid wird nach der Spaltung resorbiert und kann typische Nebenwirkungen (s. o.) auslösen. Mesalazin-Präparate mit verzögerter Freisetzung erlauben den Verzicht auf das Sulfonamid.

Sulfasalazin wurde ursprünglich zur Behandlung der rheumatischen Arthritis entwickelt (S. 344).

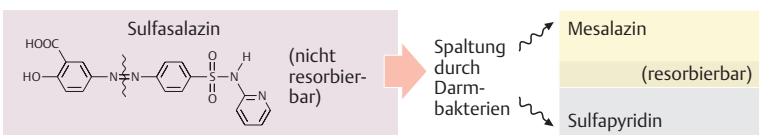
A. Porenbildner



B. Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese



C. Sulfasalazin



Hemmstoffe der DNA-Funktion

Die Desoxyribonucleinsäure (DNA) dient als Matrize für die Synthese von Nucleinsäuren. Die Ribonucleinsäuren (RNA) bewerkstelligen die Proteinsynthese und ermöglichen so das Zellwachstum. Die Neusynthese der DNA ist Voraussetzung für die Zellteilung. Substanzen, die das Ablesen der Erbinformation an der DNA-Matrize hemmen, schädigen das Steuerzentrum des Zellstoffwechsels. Die unten genannten Substanzen sind als antibakterielle Wirkstoffe geeignet, weil sie menschliche Zellen nicht stören.

Gyrase-Hemmstoffe. Das Enzym Gyrase (Topoisomerase II) erlaubt die geordnete Unterbringung eines ca. 1000 µm langen bakteriellen Chromosoms in einer Bakterienzelle von ca. 1 µm Größe. Im Chromosomen-Faden liegt der DNA-Doppelstrang, zur DNA-Doppelhelix gewunden, vor. Der Chromosomen-Faden seinerseits ist in Schlingen geordnet, deren Länge durch Verdrillung verkleinert wird. Die Gyrase führt diese Verdrillung wie abgebildet durch Öffnung und Verschluss aus, ohne dass die gesamte Schleife rotieren muss.

Derivate der 4-Chinolon-3-carbonsäure (grün in der Ofloxacin-Formel) sind Hemmstoffe der bakteriellen Gyrase. Sie scheinen besonders das Verschließen der geöffneten Stränge zu verhindern und wirken dadurch bakterizid. Diese Chemotherapeutika werden nach oraler Zufuhr resorbiert. Die ältere Substanz *Nalidixinsäure* beeinflusst nur Gram-negative Bakterien und erreicht lediglich im Harn die Wirkkonzentration; sie diente zur Behandlung von Harnwegsinfektionen. Das Fluorchinolon *Norfloxacin* hat ein breites Spektrum. *Ofloxacin*, *Ciprofloxacin*, *Enoxacin* und andere ergeben darüber hinaus im Körper wirksame Konzentrationen und werden auch bei Infektionen innerer Organe angewandt.

Nebenwirkungen sind außer Magen-Darm-Störungen oder Allergie besonders Störungen des Nervensystems (z.B. Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfe). Wegen Knorpelzellschäden in Epiphysenfugen und Gelenken bei Versuchstieren sollten die Gyrase-Hemmstoffe während Schwangerschaft, Stillzeit und im Wachstumsalter

nicht angewandt werden. Eine Sehnenschädigung bis hin zur Ruptur ist möglich, besonders bei älteren oder Glucocorticoid-behandelten Patienten. Weiterhin wurden bei bestimmten Patienten Leberschädigungen, Verlängerung der QT-Zeit mit Arrhythmiegefahr, Entgleisung des Blutzucker-Spiegels und eine Phototoxizität beobachtet.

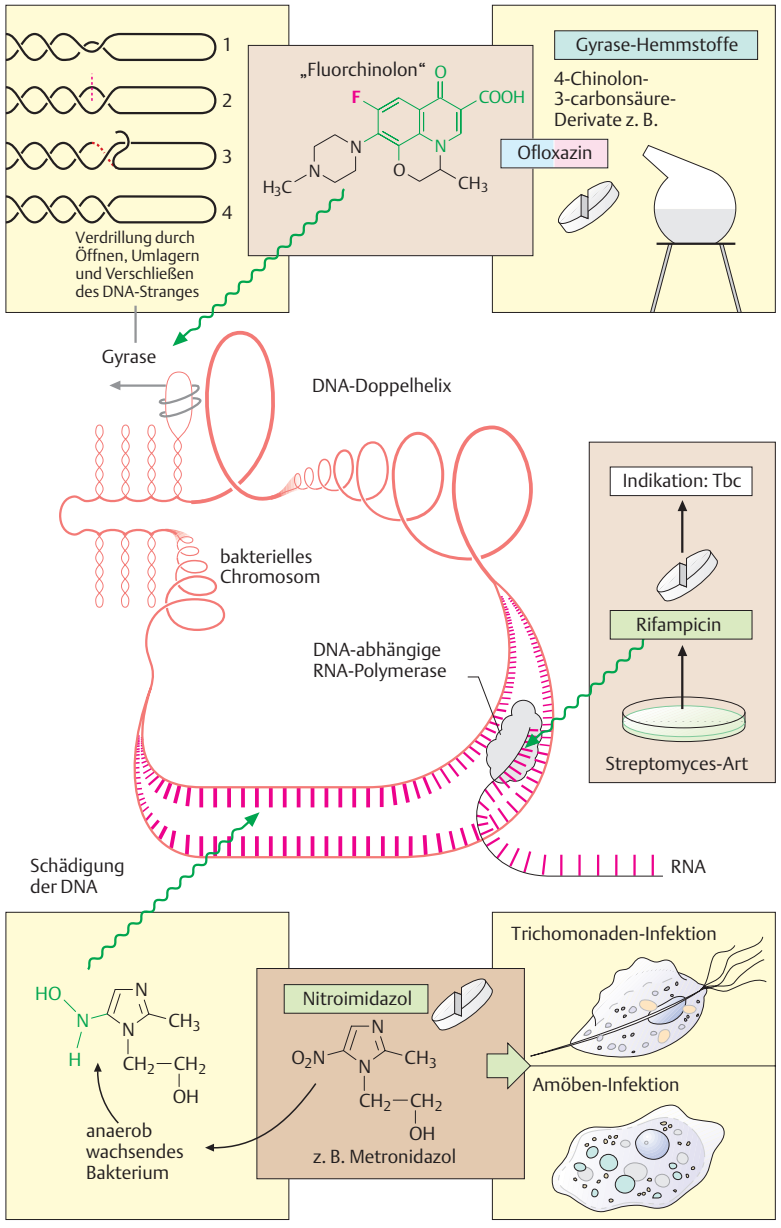
Nitroimidazol-Derivate, z. B. **Metronidazol**, schädigen die DNA durch Komplexbildung oder Strangbrüche. Dies geschieht in obligat anaerob wachsenden Bakterien. Dort findet eine Umwandlung in reaktive Metabolite (z. B. das abgebildete Hydroxylamin) statt, welche die DNA angreifen. Die Wirkung ist bakterizid. Auf dem gleichen Mechanismus beruht die abtötende Wirkung auf die Protozoen *Trichomonas vaginalis* (Erreger von Vagina- und Urethra-Entzündungen) und *Entamoeba histolytica* (Erreger von Dickdarm-Entzündungen, „Amöbenruhr“, und von Leberabszessen). Das Chemotherapeutikum Metronidazol kann nach oraler Zufuhr gut resorbiert werden; es wird auch intravenös oder lokal (Vaginal-Ovulum) appliziert. Wegen der Befürchtung von erbgutschädigenden, kanzerogenen oder teratogenen Effekten auch beim Menschen soll Metronidazol möglichst nicht länger als 10 Tage und nicht während Schwangerschaft und Stillzeit verwandt werden. Wie Metronidazol ist *Tinidazol* zu beurteilen.

Rifampicin hemmt in Bakterien das Enzym, welches entsprechend der DNA-Matrize die RNA zusammensetzt (DNA-abhängige RNA-Polymerase). Es wirkt bakterizid. Betroffen sind neben Mykobakterien (Tuberkulose = Tbc, Lepra) viele Gram-positive und auch Gram-negative Bakterien. Wegen der Gefahr der Resistenzentwicklung bei häufiger Anwendung dient es fast nur zur Behandlung von Tbc und Lepra (S. 264).

Rifampicin ist im ersten Drittel der Schwangerschaft und in der Stillzeit kontraindiziert.

Rifabutin gleicht Rifampicin im Prinzip, kann jedoch in Fällen von Rifampicin-Resistenz noch wirksam sein.

A. Antibakterielle Wirkstoffe mit Angriffspunkt an der DNA



Hemmstoffe der Proteinsynthese

Proteinsynthese bedeutet Übersetzung (Translation) der zuvor in die mRNA übertragenen Erbinformation in eine Peptid-Kette. Deren Zusammensetzung aus Aminosäuren (AS) findet am Ribosom statt. Die Hinführung der Aminosäuren an die mRNA obliegt den verschiedenen Transfer-RNA-Molekülen (tRNA), die jeweils bestimmte AS gebunden haben. Eine bestimmte tRNA passt an eine bestimmte Codierungseinheit der mRNA (Codon, bestehend aus 3 Basen).

Die Synthese eines Proteins umfasst folgende Schritte (**A**):

1. Der erste Schritt, die Initiation, umfasst den Zusammenbau des Proteinsynthese-Apparates aus mRNA, der kleinen und großen Untereinheit des Ribosoms und des Starter-tRNA-AS-Komplexes. Danach folgen die Schritte der Elongation.
2. Das Ribosom „fokussiert“ zwei Codierungseinheiten der mRNA. Die eine (die linke) hat ihren tRNA-AS-Komplex gebunden, die AS ist schon Bestandteil der Peptid-Kette. Die andere (die rechte) steht bereit für die Anlagerung eines weiteren tRNA-AS-Komplexes.
3. Nach dessen Anlagerung wird eine Verbindung zwischen seiner AS und der AS des benachbarten (linken) tRNA-AS-Komplexes hergestellt. Dies bewerkstelligt die ribosomale Peptidyltransferase (Peptid-Synthetase). Diese stellt ein Ribozym dar, d. h. ein Enzym, dessen katalytische Funktion durch die ribosomale RNA erbracht wird. Dabei erfolgt die Trennung zwischen AS und tRNA im linken Komplex.
4. Diese tRNA löst sich von der mRNA. Das Ribosom kann entlang der mRNA weiterücken und die nächste Codierungseinheit in den Fokus nehmen.
5. Als Folge rückt der rechte tRNA-AS-Komplex nach links, rechts kann sich ein weiterer Komplex anlagern.

Die einzelnen Schritte sind durch antibakterielle Wirkstoffe hemmbar. Außer dem synthetisch hergestellten Linezolid stammen alle in der Tafel gezeigten Vertreter primär aus *Streptomyces*-Bakterien. Die Wirkstoffgruppen werden im folgenden systematisch den Schritten der Proteinsynthese folgend besprochen.

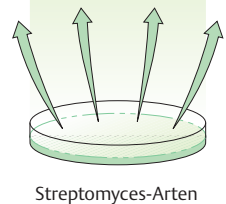
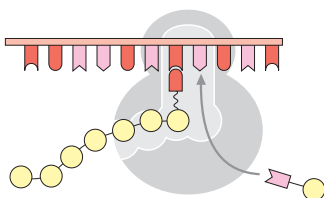
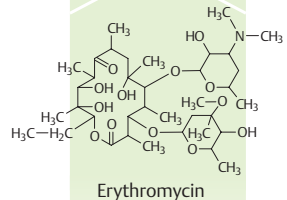
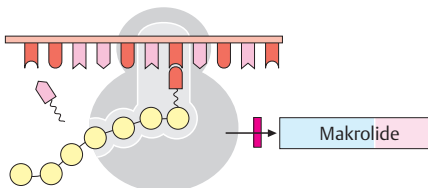
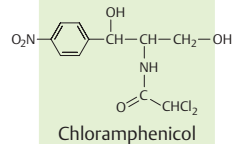
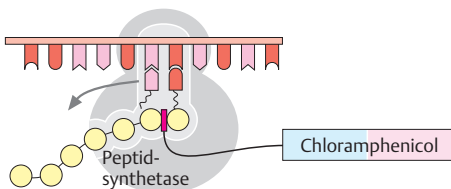
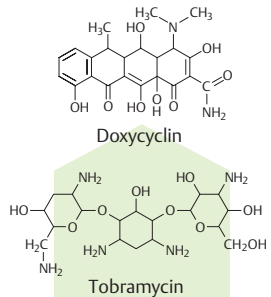
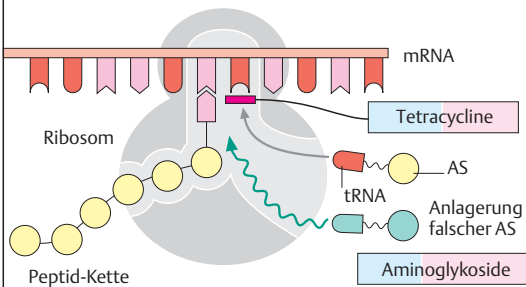
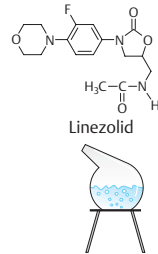
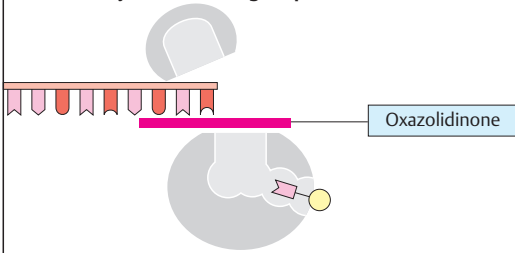
Die Reihung nach therapeutischer Bedeutung ist anders. Hier sind führend, weil wichtig für die ambulante Therapie, die Makrolide und Tetracycline. Es folgen die Aminoglykoside, welche wegen der Notwendigkeit der parenteralen Gabe der stationären Therapie vorbehalten sind, und schließlich Linezolid (Reservemittel) und Chloramphenicol (fast nicht mehr gebräuchlich).

1. **Oxazolidinone** wie der Wirkstoff *Linezolid* sind eine neu entdeckte Wirkstoffgruppe. Sie hemmen den Beginn der Synthese eines Peptidstranges, wo sich Ribosom, mRNA und „Start-tRNA-AS-Komplex“ zusammenlagern. Oxazolidinone wirken bakteriostatisch auf Gram-positive Bakterien. Knochenmarksuppression wurde beschrieben, das Blutbild sollte kontrolliert werden. Linezolid hemmt Monoaminoxidasen (MAO_A und MAO_B). Deshalb können endogene und mit der Nahrung zugeführte biogene Amine verstärkt wirken und den Blutdruck steigern.

2. a) **Tetracycline** hemmen die Anlagerung der tRNA-AS-Komplexe. Sie wirken bakteriostatisch und treffen ein breites Spektrum von Erregern.

Tetracycline (S. 263, **A**) werden aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert, und zwar je nach Substanz in unterschiedlichem Ausmaß – fast vollständig *Doxycyclin* und *Minocyclin*. Selten ist eine intravenöse Zufuhr nötig. Als häufigste unerwünschte Wirkung treten *gastrointestinale Störungen* auf (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe u. a.): 1. wegen einer direkten schleimhautreizenden Wirkung der Substanzen und 2. wegen einer Schädigung der natürlichen Bakterienflora des Darmtraktes (Breitspektrum-Antibiotika!) mit nachfolgender Besiedlung durch Krankheitserreger, u. a. *Candida*-Pilze. Eine gleichzeitige Einnahme von Antazida oder von Milch zur Linderung von Magenbeschwerden wäre jedoch ungünstig; denn mit *mehrwertigen Kationen* (z. B. Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺, Fe^{2+/3+}) bilden Tetracycline *unlösliche Komplexe*. Dadurch werden sie inaktiviert; die Resorbierbarkeit, die antibakterielle Wirksamkeit und die schleimhautreizende Wirkung schwinden. Auf der Fähigkeit zur Komplexbildung mit Ca²⁺ beruht die Neigung der Tetracycline, sich in wachsende Zähne und Knochen einzulagern. Folgen sind eine irre- ►

A. Proteinsynthese und Angriffspunkte antibakterieller Wirkstoffe



► *versible, gelb-braune Verfärbung der Zähne* bzw. eine *reversible Wachstumshemmung der Knochen*. Wegen dieser Nebenwirkungen sollen Tetracycline nicht ab dem 3. Schwangerschaftsmonat und nicht bis zum 8. Lebensjahr eingenommen werden. Weitere unerwünschte Wirkungen sind eine *erhöhte Lichtempfindlichkeit* der Haut sowie *Leberschäden*, vorwiegend nach i. v. Gabe.

Tigecyclin stellt ein strukturmodifiziertes Derivat von Tetracyclin dar (ein sogenanntes Glycylcyclin). Es ist eine Reservesubstanz für schwere Infektionen und soll auch gegen Tetracyclin-resistente Erreger wirken.

b) **Aminoglykoside** lösen die Anlagerung falscher tRNA-AS-Komplexe aus, was zur Synthese falscher Proteine führt. Die Aminoglykoside sind bakterizid. Der Schwerpunkt ihres Wirkspektrums liegt im Gram-negativen Bereich. Streptomycin und Kanamycin dienen vorwiegend zur Behandlung der Tuberkulose.

Zur Schreibweise: „... mycin“ stammt aus Streptomyces-Arten, „... micin“, z. B. Gentamicin, aus Micromonospora-Arten.

Sie bestehen aus glykosidisch verknüpften Aminosackern (s. Gentamicin C_{1a}, ein Bestandteil des Gentamicin-Gemisches). Sie enthalten zahlreiche Hydroxy-Gruppen sowie Amino-Gruppen, die Protonen binden können. Daher sind die Verbindungen außerordentlich polar und sehr schlecht membranfähig. Aus dem Darm werden sie nicht resorbiert. Neomycin wird nur lokal auf Haut und Schleimhäuten angewandt. Aminoglykoside für die systemische Therapie schwerer Infektionskrankheiten müssen injiziert werden (z. B. Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, Netilmicin). Das Innere der Bakterien erreichen die Aminoglykoside unter Ausnutzung bakterieller *Transportsysteme*. In der Niere gelangen sie in die Zellen des proximalen Tubulus über ein für basische Oligopeptide vorgesehenes Rückaufnahmesystem. Die Tubuluszellen können geschädigt werden (*Nephrotoxizität*, meist reversibel). Im Innenohr ist eine Schädigung der Sinneszellen im Gleichgewichts- und im Hörorgan möglich (*Ototoxizität*, z. T. irreversibel).

3. **Chloramphenicol** hemmt die Peptid-Synthetase. Es wirkt bakteriostatisch auf ein breites Spektrum von Keimen, wird nach oraler Zufuhr vollständig resorbiert und

überwindet leicht Diffusionsbarrieren wie die Blut-Hirn-Schranke. Trotz dieser vorteilhaften Eigenschaften ist die Anwendung von Chloramphenicol wegen der Gefahr einer Knochenmarkschädigung selten angezeigt (z. B. ZNS-Infektionen).

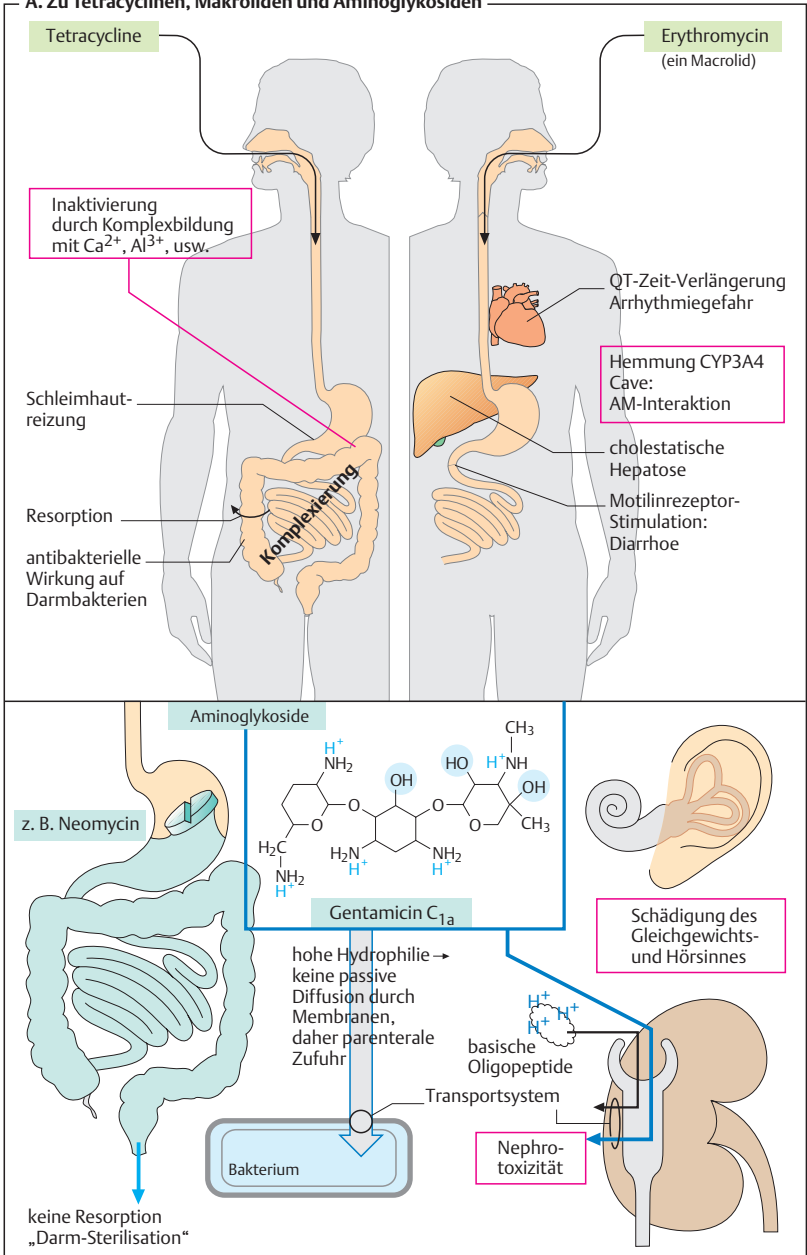
4. **Makrolide** unterdrücken das Weiterücken des Ribosoms. Sie wirken vorwiegend bakteriostatisch und hauptsächlich auf Gram-positive Erreger. Auch intrazelluläre Keime wie Chlamydien und Mycoplasmen werden erreicht. Makrolide sind peroral wirksam. Leitsubstanz der Gruppe ist Erythromycin. Es eignet sich u. a. als Ausweich-Antibiotikum bei Penicillin-Allergie oder -Resistenz. Clarithromycin, Roxithromycin und Azithromycin sind Erythromycin-Derivate mit gleichartiger Wirkung. Sie werden aber langsamer eliminiert, was niedrigere Dosierungen und eine weniger häufige Einnahme erlaubt. Makrolide werden meist gut vertragen. Magen-Darm-Störungen können auftreten, wobei es eine Rolle spielt, dass Makrolide den Rezeptor für den endogenen Botenstoff Motilin stimulieren, welcher die Peristaltik anregt.

Erythromycin und andere Makrolide können die Erregungsrückbildung im Herzen hemmen: Gefahr von Herzarrhythmien bei Patienten mit vorbestehender QT-Zeit-Verlängerung im EKG oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer QT-verlängernder Arzneistoffe.

Infolge der Hemmung von CYP-Isoenzymen wie CYP3A4 besteht die Gefahr von Arzneistoffinterferenzen. Bei längerdauernder Anwendung kann eine Leberschädigung mit Gallestauung auftreten. Telithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit abgewandelter Struktur („Ketolid“). Ein verändertes Resistenzverhalten wird auf die Interaktion mit einem zusätzlichen ribosomalen Haftareal zurückgeführt.

Lincosamide. Clindamycin hat eine antibakterielle Wirkung wie Erythromycin. Es wirkt bakteriostatisch vorwiegend auf Gram-positive aerobe sowie auf anaerobe Keime. Clindamycin wird nach oraler Zufuhr gut aufgenommen und erreicht auch im Knochengewebe wirksame Konzentrationen: Anwendung bei Staphylokokken-Osteomyelitis.

A. Zu Tetracyclinen, Makroliden und Aminoglykosiden



Wirkstoffe gegen Mykobakterien-Infektionen

In den vergangenen 100 Jahren ist die Häufigkeit von **Tuberkulose**-Erkrankungen in Mitteleuropa als Folge sorgsamer Hygiene-Maßnahmen drastisch zurückgegangen. Eine Tbc-Infektion kann durch eine konsequente Langzeit-Therapie (6–12 Monate) mit wirksamen Chemotherapeutika in den meisten Fällen geheilt werden. Weltweit ist dagegen die Tuberkulose eine der bedrohlichsten Erkrankungen geblieben. In den Entwicklungsländern ist eine lange Kombinationstherapie kaum durchzuführen: unzureichende medizinische Infrastruktur, fehlende finanzielle Mittel und mangelnde Compliance der Patienten verhindern einen Therapie-Erfolg, sodass Millionen Menschen jährlich an der Infektion sterben. Die ungenügende Behandlung hat aber noch eine weitere schlimme Folge: immer mehr Mykobakterien-Stämme werden resistent, zunehmend sogar gegen mehrere Wirkstoffe gleichzeitig (extremely drug-resistant tuberculosis, XDR-Tuberkulose) und können nicht mehr ausreichend behandelt werden. Menschen, die an einer Immunschwäche leiden, werden besonders schwer von einer Infektion mit dem Mykobakterium tuberculosis getroffen.

Wirkstoffe gegen Tuberkulose

Pharmaka der Wahl sind Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und daneben Streptomycin sowie Ethambutol. Sie werden in den ersten Therapiemonaten als 3- oder 4-fach Kombination angewandt.

Isoniazid wirkt bakterizid gegen wachsende Tuberkelbakterien. Es wird im Bakterium durch eine Katalase/Peroxidase in Isonicotinsäure umgewandelt, welche im Inneren kumuliert und die Synthese von Mycolsäuren hemmt. Diese dienen dem Mykobakterium normalerweise als Schutzmantel vor Abwehrmaßnahmen des Wirtes. Die Mycolsäuren werden mit dem Polysaccharid Arabinogalactan verbunden, welches die Verankerung auf dem Murein der Zellwand vermittelt. Isoniazid wird nach oraler Zufuhr rasch resorbiert. In der Leber erfolgt die Elimination durch Acetylierung. Bemerkenswerte Nebenwirkungen sind: Schädigungen von peripheren Nerven und auch des ZNS,

denen durch Vit. B₆ (Pyridoxin)-Gabe vorgebeugt werden kann; Leberschädigung.

Pyrazinamid hemmt ebenfalls vermittels eines aktiven Metaboliten die Mycolsäure-Synthese. Es wird oral zugeführt, kann die Leberfunktion beeinträchtigen und eine Hyperurikämie auslösen durch Interferenz mit der renalen Harnsäure-Elimination.

Rifampicin. Herkunft, antibakterielle Wirkung und Zufuhrweg werden auf S. 258 beschrieben. Für die meist gut verträgliche Substanz sind an Nebenwirkungen zu nennen: Leberschädigungen; allergische Reaktionen u. a. mit Grippe-artiger Symptomatik; beunruhigende, aber ungefährliche Rot/Orange-Verfärbung der Körperflüssigkeiten; Enzyminduktion (Versagen oraler Kontrazeptiva). Zu Rifabutin S. 258.

Streptomycin muss als ein Aminoglykosid-Antibiotikum (S. 262) injiziert werden; es schädigt das Innenohr, besonders den Gleichgewichtssinn; seine Nephrotoxizität ist vergleichsweise gering.

Ethambutol. Hemmt die Synthese von Arabinogalactan. Ethambutol wird oral zugeführt. Es ist meist gut verträglich. Auffällig ist eine dosisabhängige, reversible Schädigung des Sehvermögens mit Rot/Grün-Blindheit und Gesichtsfeld-Ausfällen.

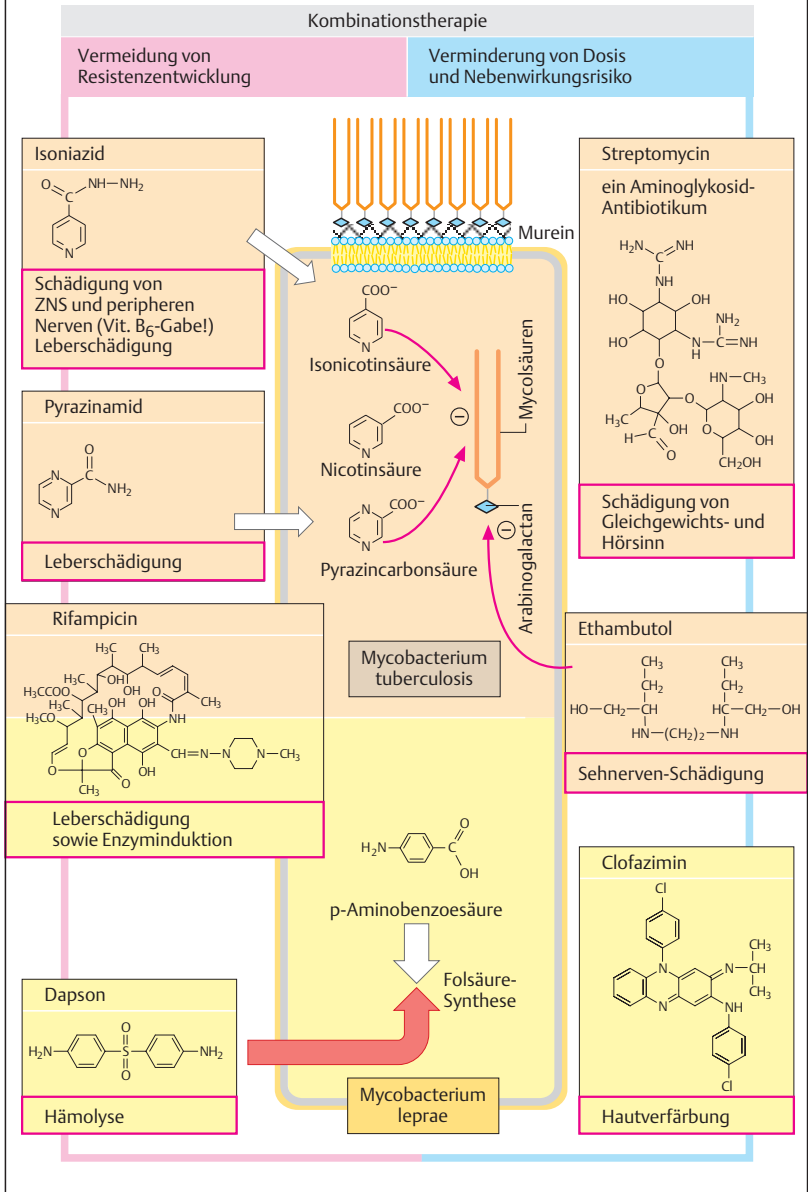
Wirkstoffe gegen Lepra

Rifampicin wird häufig in Kombination mit einem der beiden folgenden Wirkstoffe oder mit beiden kombiniert angewandt.

Dapson ist ein Sulfon, das vergleichbar mit den Sulfonamiden (S. 256), die Dihydrofolsäure-Synthese hemmt. Es wirkt bakterizid gegen empfindliche Stämme von *M. leprae*. Dapson wird oral zugeführt. Die häufigste Nebenwirkung ist eine Methämoglobin-Bildung mit beschleunigtem Erythrozyten-Untergang (Hämolyse).

Clofazimin ist ein Farbstoff mit bakterizider Wirkung gegen den Lepra-Erreger und darüber hinaus anti-entzündlichen Eigenschaften. Es wird oral zugeführt, aber unvollständig resorbiert. Wegen seiner hohen Hydrophobie lagert es sich im Fettgewebe und anderen Geweben ab und verlässt den Körper nur sehr langsam ($t_{1/2} \sim 70$ Tage). Unerwünscht ist, besonders bei Patienten mit hellerer Haut, eine rot-braune Verfärbung.

A. Wirkstoffe gegen Infektionen mit Mykobakterien (Tuberkulose, Lepra)



Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen

Infektionserkrankungen durch Pilze sind meist auf Haut oder Schleimhäute beschränkt: Lokalmykosen. Selten, bei Immunschwäche, kommt es zum Befall innerer Organe: Systemmykosen.

Häufigste Erreger von Mykosen: *Dermatophyten*, die nach Ansteckung von außen Haut, Haare oder Nägel besiedeln. *Candida albicans*: Dieser Spross- bzw. Hefepilz findet sich schon normalerweise auf Körperoberflächen; eine Infektionserkrankung von Schleimhaut, seltener von Haut oder gar von inneren Organen kann bei Abwehrschwäche auftreten (z. B. Schädigung der Bakterienflora durch Breitspektrum-Antibiotika; Immunsuppressiva).

Imidazol-Derivate hemmen die Synthese von Ergosterin, einem essentiellen Bestandteil der Zytoplasmamembran von Pilzen. Die Pilze wachsen nicht mehr (fungistatischer Effekt), oder sie sterben gar ab (fungizider Effekt). Das Spektrum der betroffenen Pilze ist sehr breit. Die meisten Imidazol-Derivate eignen sich wegen geringer Resorbierbarkeit und schlechter systemischer Verträglichkeit nur für die lokale Anwendung (*Clotrimazol*, *Econazol*, *Oxiconazol* und andere Azole).

Die **Triazol-Derivate** *Fluconazol* und *Itraconazol* eignen sich für orale Zufuhr. Beide Substanzen werden langsam eliminiert (Plasma- $t_{1/2}$ ca. 30 Stunden). Wegen seiner Hydroxygruppe ist Fluconazol so gut wasserlöslich, dass es auch als Injektionslösung zur Verfügung steht.

Das strukturell mit Fluconazol eng verwandte *Voriconazol* besitzt ein verbreitertes Wirkspektrum, das auch Fluconazol-resistente Pilze einschließt. Ähnliches gilt für das strukturell mit Itraconazol verwandte *Posaconazol*.

Ebenfalls über eine Hemmung der Ergosterin-Synthese, aber an anderer Stelle, wirken das **Allylamin** *Naftifin* und das **Morpholin** *Amorolfin*; beides sind LokalanTIMykotika.

Die **Polyen-Antibiotika** Amphotericin B und Nystatin sind bakterieller Herkunft. In der Pilz-Zellmembran lagern sie sich (vermutlich neben Ergosterin-Molekülen) so ein, dass Poren entstehen und die Pilze ab-

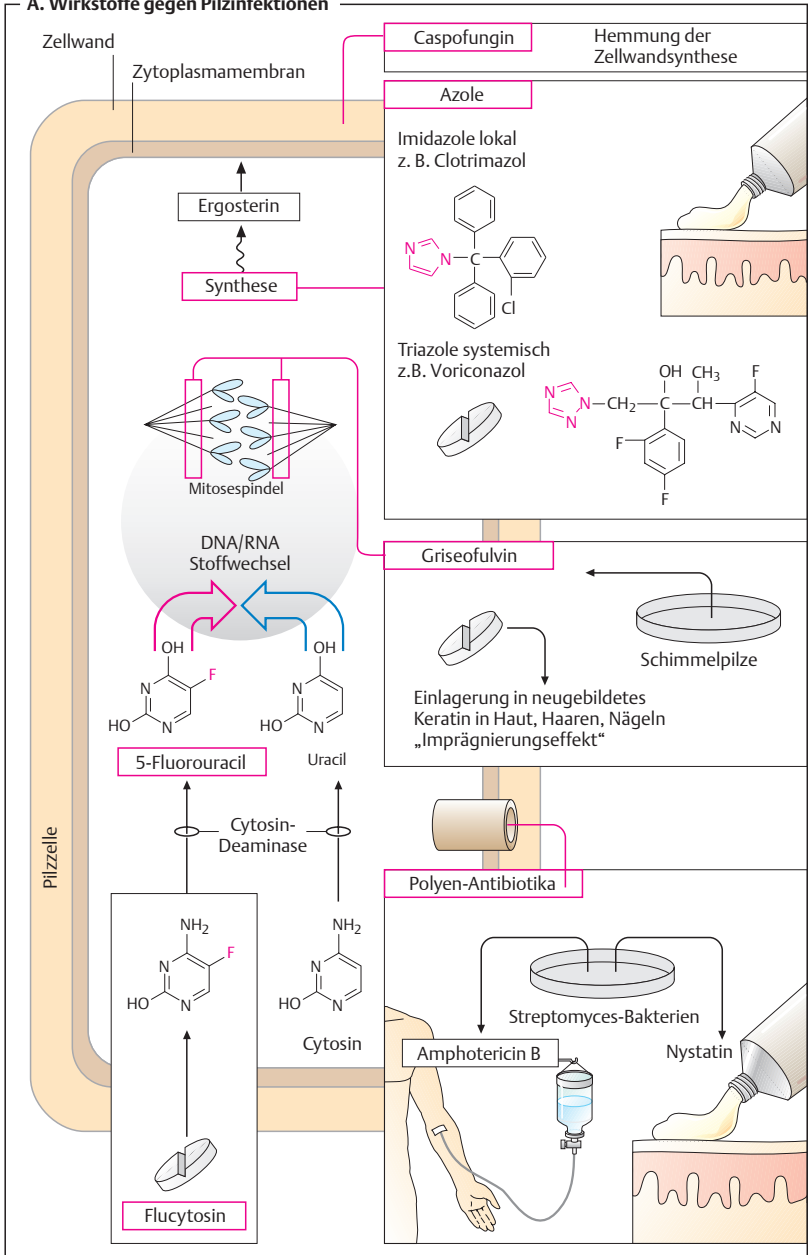
sterben. *Amphotericin B* trifft die meisten Erreger von Systemmykosen. Wegen der fehlenden Resorbierbarkeit der Polyen-Antimykotika muss es infundiert werden. Der Patient verträgt die Therapie schlecht (Schüttelfrost, Fieber, ZNS-Störung, Einschränkung der Nierenfunktion, Venenentzündung am Infusionsort). Lokal auf der Haut oder Schleimhaut angewandt, dient Amphotericin B zur Behandlung von Candida-Mykosen. Die orale Gabe bei Darm-Candidiasis zählt wegen der geringen Resorption auch zur lokalen Therapie. *Nystatin* wird nur lokal (u. a. in Mundhöhle und Magen-Darm-Trakt) und ebenfalls gegen Candida-Mykosen angewandt.

Flucytosin wird in Candida-Pilzen durch eine Hefepilz-spezifische Cytosin-Deaminase in 5-Fluorouracil umgewandelt. Dieses stört als Antimetabolit den Stoffwechsel von DNA und RNA (S. 282). Es wirkt fungizid. Nach oraler Zufuhr wird Flucytosin rasch resorbiert. Seine Verträglichkeit für den Menschen ist gut. Wird Flucytosin zu einer Therapie mit Amphotericin B hinzugegeben, kann die Dosis des letzteren vermindert werden.

Caspofungin ist ein zyklisches Polypeptid vom Typ der Echinocandine, welche die Synthese der Zellwand von Pilzen hemmen. Sie blockieren das Enzym 1,3 β -Glucansynthase. Caspofungin kann bei Systemmykosen durch Candida- und Aspergillus-Pilze eingesetzt werden, wenn Amphotericin B oder Itraconazol nicht anwendbar sind. Es wird infundiert und kann eine Reihe von Nebenwirkungen hervorrufen. Anidulafungin wirkt gleichartig.

Griseofulvin (aus Schimmelpilzen gewonnen) ist ein Spindelgift, das sich nach oraler Zufuhr in neu gebildetem Keratin anreichert und das Wachstum der dort siedelnden Dermatophyten hemmt. Es muss wochenlang eingenommen werden. Seine Anwendung kann heute kaum mehr empfohlen werden.

A. Wirkstoffe gegen Pilzinfektionen



Antivirale Arzneistoffe

Viren bestehen im Wesentlichen aus Erbsubstanz (Nucleinsäuren, DNA) und einer umhüllenden Kapsel aus Proteinen sowie vielfach einer Hülle aus einer Phospholipid(PL)-Doppelschicht mit eingelagerten Proteinen (blaue Bälkchen). Viren besitzen keinen eigenen Stoffwechsel, sondern lassen sich von der befallenen Zelle vermehren. Um bei Virus-Infektionskrankheiten therapeutisch die Virusvermehrung gezielt zu verhindern, müssen spezifisch solche Stoffwechselvorgänge in den infizierten Zellen gehemmt werden, die speziell der Vermehrung der Viruspartikel dienen.

Virusvermehrung am Beispiel von Herpes-simplex-Viren (A). Herpes-Viren enthalten doppelsträngige DNA.

1. Das Viruspartikel heftet sich an die Wirtszelle (*Adsorption*), indem Glykoproteine der Hülle Kontakt aufnehmen mit speziellen Strukturen der Zellmembran.
2. Die Virushülle verschmilzt mit dem Plasmalemm der Wirtszelle und das Nucleokapsid (= Nucleinsäure + Kapsel) gelangt in das Zellinnere (*Penetration*).
3. Die Kapsel öffnet sich („*uncoating*“) – bei Herpes-Viren geschieht dies an Kernporen – und die DNA gelangt in den Zellkern; nun kann das genetische Material des Virus den Zellstoffwechsel steuern.
4. a. *Nucleinsäure-Synthese*: das genetische Material des Virus (hier DNA) wird vervielfältigt, und RNA wird produziert zum Zwecke der *Proteinsynthese*.
4. b. Die Proteine dienen als „virale Enzyme“ für die Virusvermehrung (z. B. DNA-Polymerase und Thymidin-Kinase), als Kapselmateriale, als Bestandteil der Virushülle oder werden in die Zellmembran eingebaut.
5. Die einzelnen Komponenten werden zusammengefügt (*Reifung*), es folgt
6. Die *Freisetzung* der Tochterviren, die sich dann innerhalb und außerhalb des Organismus ausbreiten können.

Bei Herpes-Viren zieht ihre Vermehrung die Zerstörung der Wirtszelle nach sich; dies führt zu Krankheitssymptomen.

Körpereigene antivirale Maßnahmen (A).

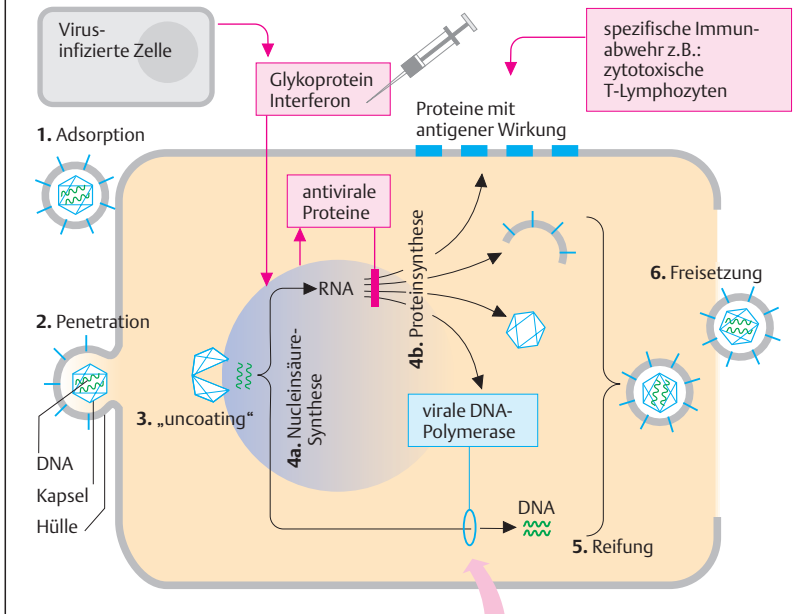
Der Organismus kann die Virusvermehrung unterbrechen mittels zytotoxischer T-Lymphozyten, welche die Virus-produzierenden Zellen erkennen (Präsentation Virus-induzierter Proteine an der Zelloberfläche) und zerstören, oder mittels Antikörpern, welche extrazellulär Viruspartikel besetzen und inaktivieren können. Die Aktivierung der **spezifischen Immunabwehr** ist das Ziel von Schutzimpfungen.

Interferone (IFN) sind Glykoproteine, die u. a. von Virus-infizierten Zellen freigesetzt werden. In Nachbarzellen löst Interferon die Produktion von „antiviralen Proteinen“ aus. Diese hemmen die Synthese von Virusproteinen, indem sie (bevorzugt) die virale RNA zerstören oder deren Ablesung (die Translation) unterdrücken. Interferone sind nicht gegen ein bestimmtes Virus gerichtet. Sie sind jedoch Spezies-spezifisch, müssen also für eine therapeutische Anwendung menschlicher Herkunft sein. Interferone stammen z. B. aus Leukozyten (IFN- α), Fibroblasten (IFN- β) oder Lymphozyten (IFN- γ). Interferone dienen zur Behandlung bestimmter Viruserkrankungen; sie werden darüber hinaus bei malignen Neoplasien und bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt, z. B. IFN- α zur Behandlung der chronischen Hepatitis B und C (s. S. 270) und der Haarzell-Leukämie, IFN- β zur Behandlung schwerer Erkrankungen durch Herpes-Viren und in der Therapie der Multiplen Sklerose.

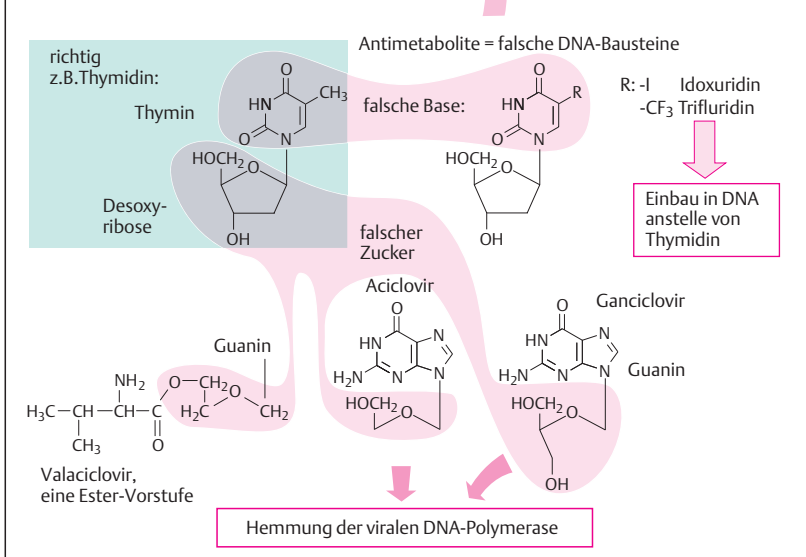
Virustatische Antimetabolite sind falsche DNA-Bausteine (**B**). Ein Nucleosid (z. B. Thymidin) besteht aus einer Base (z. B. Thymin) und dem Zucker Desoxyribose. In Antimetaboliten ist eine der Komponenten fehlerhaft. Die abnormen Nucleoside werden im Organismus durch Anknüpfung dreier Phosphorsäure-Reste zu den eigentlichen Hemmstoffen aktiviert (S. 270).

Idoxuridin und Verwandte werden in DNA eingebaut, was diese schädigt. Auch die Synthese menschlicher DNA ist betroffen. Deshalb eignen sich diese Virustatika nur für die lokale Anwendung (z. B. bei Herpes-simplex-Keratitis). ▶

A. Virusvermehrung am Beispiel der Herpes-Viren und Angriffspunkte antiviraler Maßnahmen



B. Virustatische Antimetabolite



► **Aciclovir (A)** besitzt eine sehr hohe Wirkspezifität, denn es wird nur in infizierten Zellen aktiviert und es hemmt hier bevorzugt die virale DNA-Synthese.

1. Den ersten Phosphorylierungsschritt vollzieht eine Thymidin-Kinase, die nur von Herpes-simplex- und Varicella-zoster-Viren kodiert wird; die beiden folgenden Phosphat-Gruppen werden von zellulären Kinasen angeknüpft.

2. Auf Grund der Polarität der Phosphorsäure-Reste ist Aciclovir-Triphosphat nicht membrangängig und reichert sich in der infizierten Zelle an.

3. Aciclovir-Triphosphat wird besonders von der viralen DNA-Polymerase als Substrat akzeptiert; es hemmt die Enzymaktivität und führt nach vollzogenem Einbau in die virale DNA zum Kettenabbruch, weil es nicht die 3'-Hydroxygruppe der Desoxyribose enthält, die für die Anknüpfung weiterer Nucleotide notwendig ist. Bei schweren Infektionen durch Herpes-simplex-Viren (z. B. Enzephalitis, generalisierte Infektion) und Varizella-zoster-Viren (z. B. schwere Gürtelrose) wird es mittels i. v.-Infusion zugeführt. Aciclovir kann auch per oral angewandt werden, aber die Resorption aus dem Darm ist unvollständig (15–30%). Außerdem gibt es lokale Anwendungsformen.

Valaciclovir ist an der Hydroxygruppe mit der Aminosäure L-Valin verestert (S. 269 B). Unter Ausnutzung eines enteralen Dipeptidtransporters wird die enterale Resorption im Vergleich zu Aciclovir etwa verdoppelt. Anschließend wird der Valin-Rest durch Esterasen abgespalten, sodass Aciclovir entsteht.

Ganciclovir (Struktur S. 269 B) dient zur Therapie von schweren Infektionen durch Cytomegalie-Viren (auch zur Gruppe der Herpes-Viren gehörig). Diese bilden keine Thymidin-Kinase, ein anderes virales Enzym initiiert die Phosphorylierung. Ganciclovir ist weniger gut verträglich, nicht selten kommt es zu Leukopenie und Thrombopenie. Es wird infundiert oder als Valinester (**Valganciclovir**) peroral zugeführt.

Foscarnet (B) stellt ein Diphosphat-Analogon dar. Beim Einbau eines Nucleotids in den DNA-Strang wird ein Diphosphat-Rest abgespalten. Foscarnet hemmt die DNA-Polymerase, indem es mit deren Bindungsstelle für den Diphosphat-Rest interagiert. *Indikatio-*

nen: systemische Therapie bei schwerer Cytomegalie-Infektion bei AIDS-Kranken, Lokalthherapie bei Herpes-simplex-Erkrankungen.

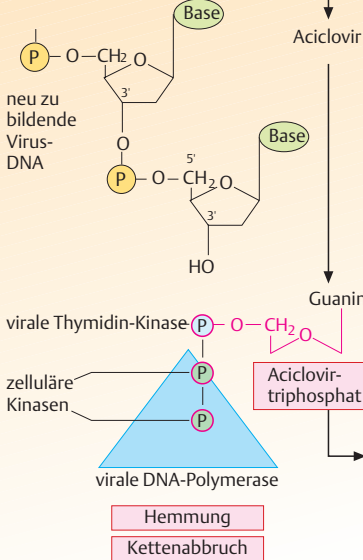
Mittel gegen Hepatitis-Viren (C). Bei einer chronischen Vermehrung von Hepatitis-B- oder -C-Viren (HBV, HCV) kann *Interferon alfa* gleichermaßen nützlich sein. Wird *Polyethylenglykol* (Peginterferon α) angeknüpft, sind Wirkstoff-Freisetzung vom Injektionsort und renale Elimination verlangsamt, was die Wirkdauer verlängert.

Virustatische Antimetabolite müssen nach Art des Erregers getrennt betrachtet werden. *Hepatitis B:* *Lamivudin*, ursprünglich nur als Anti-HIV-Mittel eingesetzt, ist in niedrigerer Dosis gegen HBV wirksam. *Telbivudin* und *Entecavir* sind ebenfalls Nukleosid-Derivate. Das Phosphonat *Adefovir-dipivoxil*, welches auch gegen Lamivudin-resistente HBV wirkt, stellt ein atypisches Nukleotid dar. *Hepatitis C:* der molekulare Wirkungsmechanismus von Ribavirin, in dem sowohl Base als auch der Zucker (D-Ribose) verfremdet sind, ist unklar.

Mittel gegen Influenza-Viren (D). *Amantadin* beeinflusst spezifisch die Vermehrung von Influenza-A-Viren (RNA-Viren, Erreger der „echten“ Virusgrippe). Diese Viren werden durch Endozytose in das Zellinnere aufgenommen. Für die Freisetzung der RNA ist notwendig, dass aus dem sauren Inhalt des Endosoms Protonen in das Virusinnere vordringen. Amantadin blockiert das Kanalprotein in der Virushülle, durch das Protonen einströmen können. Somit unterbleibt das „uncoating“. Angewandt wird es zur Prophylaxe, muss also möglichst vor Ausbruch der Symptome eingenommen werden. Amantadin ist auch ein Antiparkinson-Mittel (S. 190).

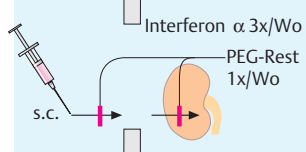
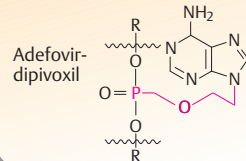
Neuraminidase-Inhibitoren verhindern die Freisetzung von Influenza-A- und B-Viren. Normalerweise spaltet die virale Neuraminidase N-Acetylneuraminsäure (Sialinsäure)-Reste von der Zelloberfläche ab und ermöglicht so die Ablösung neu synthetisierter Viruspartikel von der Wirtszelle. *Zanamivir* wird inhalativ zugeführt, *Oseltamivir* eignet sich für die perorale Gabe, weil es die Esterstufe seiner Wirkform darstellt. Anwendungsgebiete sind Therapie und Prophylaxe einer Influenza-Infektion.

A. Aktivierung und Wirkung von Aciclovir

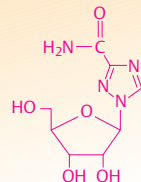
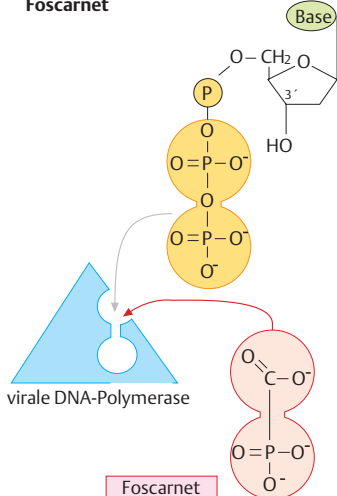
 infizierte Zelle
H. simplex,
V. zoster


C. Mittel gegen chronische Hepatitis

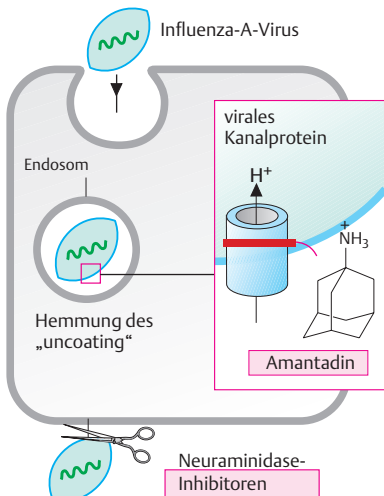
 Hepatitis B
(DNA-Virus, reverse-
Transkriptase-artige
DNA-Polymerase)

 Lamivudin
Entecavir


Ribavirin

 Hepatitis C
(RNA-Virus)

 B. DNA-Polymerase-Hemmstoff
Foscarnet


D. Mittel gegen Influenza



Mittel gegen HIV

Die **Vermehrung des humanen Immunschwäche-Virus (HIV)**, dem Erreger von AIDS, lässt sich gezielt hemmen, da bei der Virusreplikation verschiedene viruspezifische Stoffwechselschritte ablaufen (**A**). Zuerst bindet sich das Virus mithilfe eines Glykoproteins der Virushülle an monozytären Zellen oder T-Helfer-Lymphozyten. Beide Zellarten bieten gemeinsam den CD4-Komplex an (S. 288), unterscheiden sich aber im notwendigen zweiten Haftpunkt, einem Chemokin-Rezeptor (CCR5 bzw. CXCR4). Nach der Bindung wird ein Fusionsprotein der Virushülle „ausgeföhren“, das die Verschmelzung der Virushülle mit der Zellmembran einleitet. Die virale RNA wird sodann in der infizierten Zelle in DNA umgeschrieben. Hierzu dient das Enzym „Reverse Transkriptase“, welches vom Virus mitgebracht wird. Die Doppelstrang DNA wird mithilfe der viralen Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Gesteuert von der viralen DNA kann dann die Virusreplikation stattfinden: Synthese der viralen RNA sowie der viralen Proteine (Enzyme wie reverse Transkriptase und Integrase, Strukturproteine wie das an der Innenseite der Virushülle liegende Matrixprotein). Die Proteine werden nicht einzeln, sondern zusammenhängend in Form von Polyproteinen gebildet. An ihrem N-terminalen Ende tragen diese Vorläuferproteine eine Fettsäure (Myristinsäure), mit deren Hilfe sie an der Innenseite des Plasmalemm der Wirtszelle verankert werden. Die betroffenen Plasmalemm-Areale werden vom „ausknospenden“ Viruspartikel als Hülle mitgenommen. Während dieses Vorganges zerfällt eine zunächst selbst im Polyprotein enthaltene Protease die Polyproteine in die einzelnen, nunmehr funktionsfähigen Proteine.

I. Hemmstoffe der Reversen Transkriptase – Nucleosidische Hemmstoffe

Als Vertreter dieser Gruppe seien **Zidovudin, Stavudin, Zalcitabin, Didanosin, Lamivudin** genannt. Sie sind Nucleoside mit einem abnormen Zucker, die durch Phosphorylierung aktiviert werden müssen (vgl. Zidovudin in A). In Form des Triphosphates hemmen sie die reverse Transkriptase und können zum

Kettenabbruch in der Synthese der viralen DNA führen. Die Substanzen werden peroral zugeführt. Sie unterscheiden sich zum Teil im Nebenwirkungsspektrum (z. B. Leukopenie durch Zidovudin, periphere Neuropathie oder Pankreatitis durch andere) und im Mechanismus der Resistenzentwicklung. In der AIDS-Therapie werden heute meist Kombinationen aus zwei Vertretern dieser Gruppe plus entweder einem nicht-nucleosidischen Hemmstoff (s. u.) oder ein bis zwei Protease-Inhibitoren (s. u.) eingesetzt.

Nicht-nucleosidische Hemmstoffe

Nevirapin und Efavirenz sind aktive Hemmstoffe der reversen Transkriptase, d. h. die Substanzen bedürfen keiner Phosphorylierung. Nebenwirkungen sind Exantheme und Cytochrom P450-Isoenzym (CYP)-vermittelte Arzneistoff-Interaktionen.

II. Hemmstoffe der HIV-Protease

Hemmstoffe der Protease verhindern die Spaltung der inaktiven Vorläuferproteine und somit die Virusreifung. Sie werden peroral zugeführt.

Saquinavir könnte als abnormes Peptid bezeichnet werden. Die Bioverfügbarkeit ist gering. Weitere Protease-Hemmstoffe mit zum Teil deutlich höherer Bioverfügbarkeit sind **Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir**. Die Substanzen hemmen CYP-Enzyme, sodass auf mögliche Arzneistoff-Interaktionen zu achten ist. Unter langdauernder Anwendung können eine merkwürdige Umverteilung des Körperfetts und metabolische Störungen (Hyperlipidämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie) auftreten.

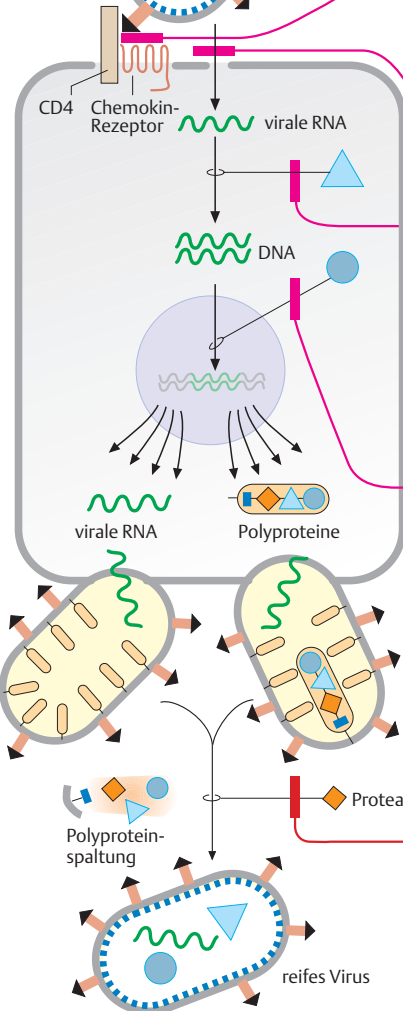
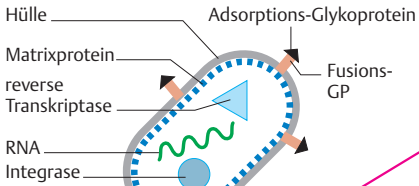
III. Reservetherapeutika

Maraviroc blockiert den Chemokinrezeptor CCR5. Es kann peroral eingesetzt werden, wenn nachgewiesen ist, dass die HI-Viren eines Patienten nur diese und nicht eine alternative Bindungsstelle (s. o) nutzen.

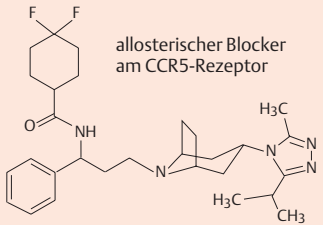
Enfuvirtid ist ein Peptid, welches sich an das virale Fusionsprotein so anlagert, dass dieses die notwendige Konformationsänderung nicht mehr ausführen kann. Enfuvirtid ist ein Reservetherapeutikum.

Raltegravir hemmt die virale Integrase und verhindert so den Einbau der Virus-kodierten DNA in das Genom der Wirtszelle.

A. Mittel gegen HIV

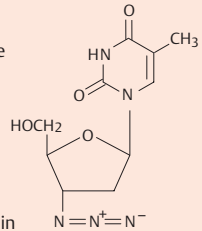


Adsorptions-Hemmstoff



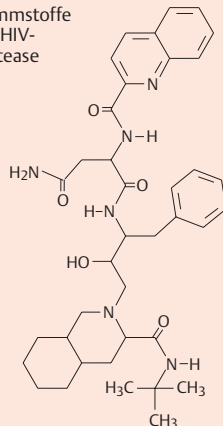
Fusions-Hemmstoff
Enfuvirtid, ein Peptid, s.c. Gabe

Hemmstoffe
der reversen
Transkriptase



Integrase-Hemmstoff
Raltegravir p.o. Gabe

Hemmstoffe
der HIV-
Protease



Wirkstoffe gegen Endo- und Ektoparasiten

Besonders unter ungünstigen hygienischen Bedingungen kann der Mensch von schmarotzenden, vielzelligen Lebewesen befallen werden (hier Parasiten genannt). Haut und Haare sind der Siedlungsort für Ektoparasiten, z. B. die Insekten Laus und Floh sowie das Spinnentier (Arachnid) Krätzmilbe. Gegen diese wirken Insektizide bzw. Arachnizide. Darm oder gar innere Organe werden von Endoparasiten befallen. Dies sind Würmer; gegen sie sind die Anthelminthika gerichtet siehe jedoch bei den Tropenkrankheiten die Filarien-Erkrankungen.

Anthelminthika. Wie die Zusammenstellung zeigt, reichen für die Behandlung von sehr vielen Wurmerkrankungen die beiden neueren Wirkstoffe Praziquantel bzw. Mebendazol aus. Für den Menschen sind beide gut verträglich.

Insektizide und Arachnizide. Während zur Bekämpfung von Flöhen die Entwesung von Kleidern oder Räumen genügt, müssen bei einer Erkrankung durch Läuse (Pediculosis) oder Krätzmilben (Scabies) die Wirkstoffe am befallenen Menschen angewandt werden.

Chlorphenothan (DDT) tötet Insekten schon nach Aufnahme sehr geringer Men-

gen, z. B. durch Fußkontakt mit besprühten Flächen (Kontaktinsektizid). Die Insekten sterben an einer Schädigung des Nervensystems mit Krämpfen. Beim Menschen wirkt DDT erst nach Aufnahme sehr großer Mengen als Nervengift. DDT ist chemisch stabil und wird in der Umwelt und im Organismus nur äußerst langsam abgebaut. Die sehr lipophile Verbindung reichert sich im Fettgewebe der Lebewesen an. Das zur Schädlingsbekämpfung in die Umwelt gebrachte DDT konnte daher im Verlaufe der Nahrungskette bedrohlich kumulieren. Aus diesem Grunde wurde seine Anwendung in vielen Ländern untersagt.

Lindan ist das wirksame γ -Isomer von **Hexachlorcyclohexan**. Es wirkt ebenfalls neurotoxisch auf Parasiten (und ggf. auf Menschen). Nach lokaler Applikation sind Haut- und Schleimhautreizungen möglich. Lindan trifft neben Laus und Floh auch die in der Haut lebende Krätzmilbe (Erreger der Scabies). Lindan wird schneller abgebaut als DDT.

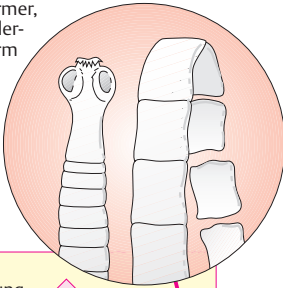
Eine Alternative zur Lokaltherapie des Laus- oder Krätzmilben-Befalls bieten **Pyrethroide** (von Chrysanthenen-Inhaltsstoffen abgeleitet): *Allethrin I* und *Bioallethrin*. Um den raschen Abbau der Pyrethroide in den Parasiten zu hemmen, enthält das Externum zusätzlich den CYP-Inhibitor Pyperonylbutoxid. Gegen Skabies wirkt auch Benzylbenzoat (25%ige Emulsion).

Therapie der Wurmerkrankungen

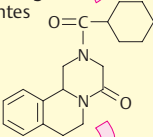
Würmer (Helminthen)	Anthelminthikum der Wahl
Plattwürmer (Plathelminthen) Bandwürmer (Cestoden) Saugwürmer (Trematoden) z. B. Schistosomen-Arten (Erreger der Bilharziose)	Praziquantel Praziquantel
Rundwürmer (Nematoden) z. B. Madenwurm (<i>Enterobius vermicularis</i> , früher <i>Oxyuris vermicularis</i>) Spulwurm (<i>Ascaris lumbricoides</i>) Trichinen (<i>Trichinella spiralis</i>)	Mebendazol Mebendazol Mebendazol

A. Pharmaka gegen Endoparasiten und Ektoparasiten

Bandwürmer,
z. B. Rinder-
bandwurm

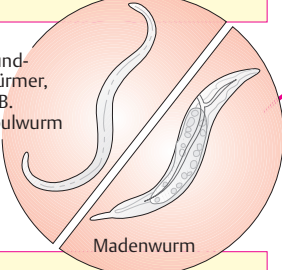


Krampf,
Schädigung
des Integu-
mentes

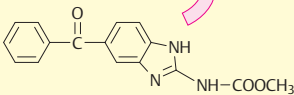


Praziquantel

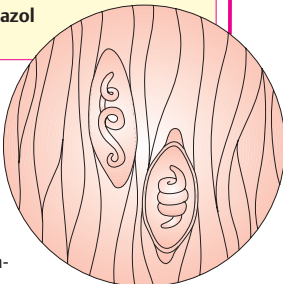
Rund-
würmer,
z. B.
Spulwurm



Madenwurm

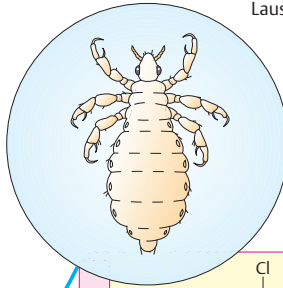


Mebendazol

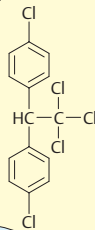


Trichinella-
Larven

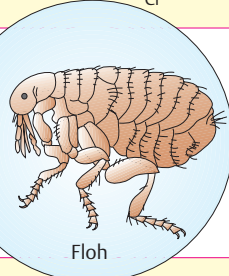
Laus



Chlor-
phenothan
(DDT)

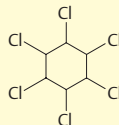


Schädigung des Nervensystems: Krämpfe, Tod

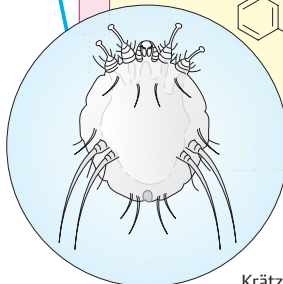
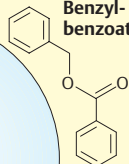


Floh

Hexa-
chlorcyclo-
hexan
(Lindan)



Benzyl-
benzoat



Krätzmilbe

Wirkstoffe gegen Malaria

Malaria entsteht durch Plasmodien, einzelne Mikroorganismen (Protozoen). Die Erreger werden in Form der Sporozoiten beim Stich durch infizierte Anopheles-Mücken auf den Menschen übertragen (**A**). Die Sporozoiten dringen in die Leberparenchymzellen ein und wachsen zu Schizonten heran (primäre Gewebs-Sch.). Aus diesen bilden sich zahlreiche Merozoiten, welche in das Blut gelangen. Dieser prä-erythrozytäre Zyklus bleibt symptomlos. Im Blut befallen die Erreger Erythrozyten (erythrozytärer Zyklus). Die entstehenden Merozoiten werden aus den infizierten Erythrozyten gleichzeitig freigesetzt: Erythrozyten-Zerfall mit Fieberschub. Erneut werden Erythrozyten infiziert. Die Entwicklungsdauer der Erreger bestimmt die Zeit bis zum nächsten Fieberschub. Bei Plasmodium (Pl.) vivax und Pl. ovale entstehen in der Leber aus Sporozoiten teilweise auch Hypnozoiten, die über Monate und Jahre in diesem Zustand verharren können, bevor sie zu einem Schizonten reifen.

Die verschiedenen Entwicklungsformen lassen sich jeweils durch verschiedene Wirkstoffe abtöten. Der Wirkungsmechanismus ist bei einigen bekannt: *Chloroquin* und *Chinin* kumulieren in den sauren Verdauungsvakuolen der Blut-Schizonten und verhindern, dass aus verdautem Hämoglobin frei werdendes Häm polymerisiert. Das freie Häm ist für den Parasiten toxisch. *Pyrimethamin* hemmt die Dihydrofolsäure-Reduktase (S. 256) der Protozoen. Das Enzym wird auch durch Cycloguanil, die Wirkform von Proguanil blockiert. Das Sulfonamid *Sulfadoxin* hemmt die Synthese von Dihydrofolsäure (S. 256).

Atovaquon unterdrückt, wohl infolge einer Störung des mitochondrialen Elektronentransports, die Synthese von Pyrimidinbasen. *Artemesinin*-Derivate (Artemether, Artesunat) stammen aus der ostasiatischen Pflanze Qinghaosu (Beifußkraut). Ihre Schizonten-schädigende Wirkung scheint einer Reaktion der Epoxidgruppe dieser Verbindungen mit Häm-Eisen zu entspringen.

Für die Substanzauswahl sind Verträglichkeit und Erregeresistenz zu berücksichtigen.

Verträglichkeit. Die geringste therapeutische Breite hat Chinin, das erste verfügbare Malaria-Mittel. Alle neueren sind recht gut verträglich.

Resistenzentwicklung zeigt besonders Pl. falciparum, welches die gefährlichste Form der Malaria auslöst. Die Häufigkeit resistenter Stämme wächst mit zunehmender Anwendungshäufigkeit **eines** Wirkstoffes. Resistenzen bestehen gegen Chloroquin und auch gegen die Kombination Pyrimethamin/Sulfadoxin. Wenn eine Resistenz gegenüber den klassischen Antimalariamitteln besteht, ist häufig *Artemether* noch wirksam, wahrscheinlich auf Grund des anderen Wirkungsmechanismus.

Wirkstoffauswahl für die „Prophylaxe“.

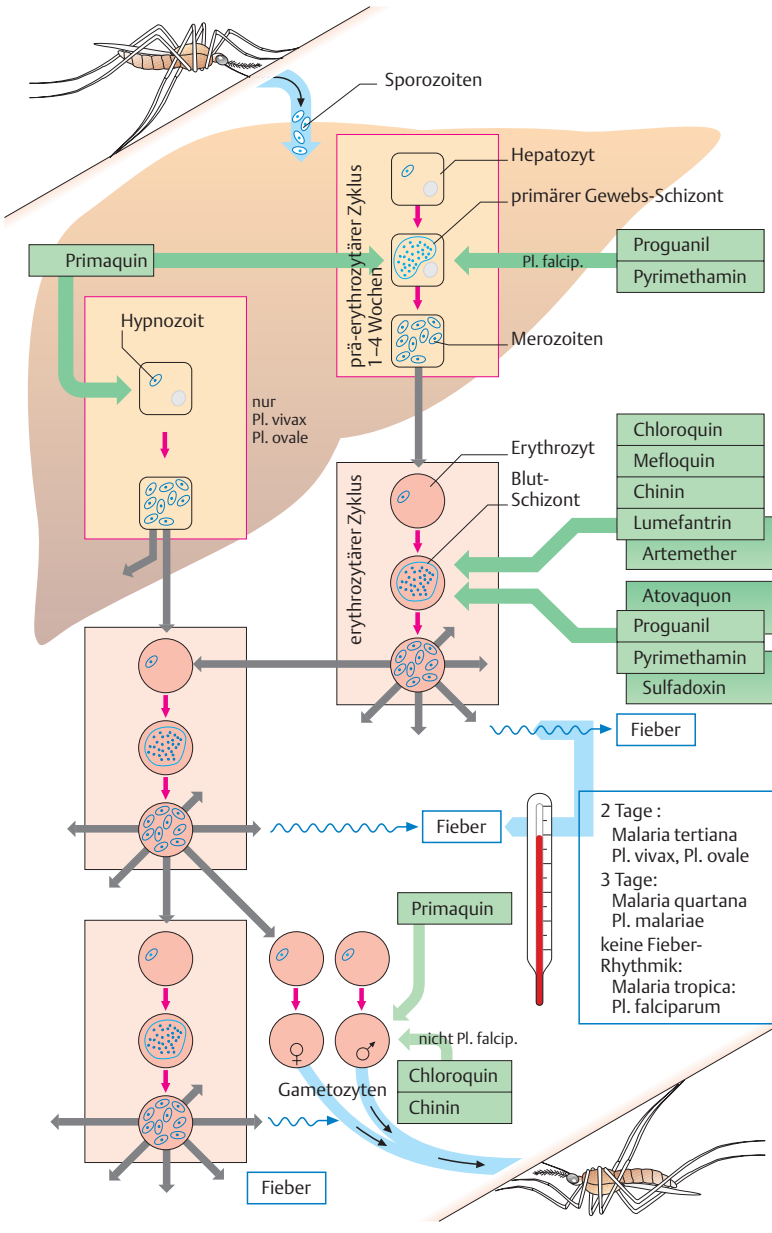
Die ständige Einnahme von Antimalaria-Mitteln bietet während des Aufenthaltes im Malaria-gefährdeten Gebiet den besten Schutz gegen den Ausbruch der Erkrankung, nicht jedoch gegen die Infektion. *Primaquin* würde zwar gegen die primären Gewebs-Schizonten aller Plasmodium-Arten sowie gegen Hypnozoiten wirken; es wird jedoch zur Dauerprophylaxe nicht angewandt wegen unbefriedigender Verträglichkeit bei langdauernder Zufuhr und der Gefahr der Resistenzentwicklung. Zur „Prophylaxe“ dienen statt dessen Mittel gegen Blut-Schizonten.

Die Mittel gegen Blut-Schizonten verhindern nicht den symptomlosen Befall der Leber, sondern nur den krankheitsauslösenden Befall der Erythrozyten („**Suppressiv-Behandlung**“). Gegen evtl. in der Leber vorhandene Erreger richtet sich nach Beendigung des Aufenthaltes im Malaria-Gebiet eine Gabe von Primaquin für zwei Wochen.

Sehr wichtig für die Prophylaxe ist der Schutz vor Mückenstichen: Mosquito-Netze, Haut-bedeckende Kleidung etc.

Zur **Therapie** dienen im Prinzip die gleichen Wirkstoffe sowie die Kombinationen Artemether plus Lumefantrin sowie Pyrimethamin plus Sulfadoxin. Je nach Resistenzlage kommen in Betracht: Chloroquin oder/und Proguanil, Mefloquin, das Tetracyclin Doxycyclin sowie die Kombination aus Atovaquon und Proguanil.

A. Malaria: Entwicklungsphasen der Erreger im Menschen; Behandlungsmöglichkeiten



Weitere Tropenkrankheiten

Im Anschluss an die Besprechung der Malaria sollen weitere Tropenkrankheiten und deren Therapiemöglichkeiten aus folgenden Gründen genannt werden: 1) Durch das ungeheure Anwachsen des Reiseverkehrs sind auch Bewohner der kühleren Weltzonen der Gefahr einer Infektion mit tropischen Erregern ausgesetzt. 2) Die Verbreitung einzelner Tropenkrankheiten hat unvorstellbare Ausmaße, Hunderte von Millionen Menschen leiden an diesen Infektionen.

a) **Amöbiasis**, Erreger: *Entamoeba histolytica*, lebt im Colon (Folge sind Diarrhöen) und als Cyste u. a. in der Leber. In den Tropen können bis zu 50 % der Bevölkerung befallen sein, Infektion geschieht auf dem fäkaloralen Weg. Die effektivste **Therapie** ist die Gabe von Metronidazol gegen den Darmbefall und die systemische Erkrankung, bei Versagen ist eine Kombination mit Chloroquin, Emetin oder Tetracyclinen notwendig.

b) **Leishmaniosis**, Erreger sind Geißeltragende Einzeller, die von Sandfliegen auf den Menschen übertragen werden. Die Erreger werden von Makrophagen aufgenommen: Dort verbleiben sie in den Phagolysosomen und vermehren sich, bis die Zelle zu Grunde geht und die Erreger neue Zellen befallen können. **Symptome**: Viscerale Form wird als Kala Azar bezeichnet, daneben die cutane oder mucocutane Form (**A**). 12 Millionen Menschen sind schätzungsweise befallen. **Therapie**: schwierig, 5-wertige Antimon-Verbindungen (wie Stibogluconate) müssen lange Zeit gegeben werden. Nebenwirkungen sind ausgeprägt.

c) **Trypanosomen-Infektionen**, Erreger: *Trypanosoma brucei* (Schlafkrankheit) und *cruzi* (Chagas-Erkrankung), Geißeltragende Einzeller. **T. brucei** (**C**) wird von der Tsetsefliege übertragen, Verbreitung West- und Ost-Afrika. Nach einem Anfangsstadium (Lymphknotenschwellung, Malaise, Hepatosplenomegalie usw.) folgt der Befall des ZNS mit Inaktivität, extrapyramidalen Störungen, Parkinson-artigen Symptomen, Koma und Tod. **Therapie**: Suramin* längere Zeit i. v. oder Pentamidin (aber weniger wirksam). Bei Befall des ZNS Arsen-haltige Verbindungen (z. B. Melarsoprol), sehr gif-

tige Mittel. **T. cruzi** gibt es nur in Süd- und Mittelamerika, wird übertragen von Blutsaugenden Wanzen. Diese Trypanosomen siedeln sich vornehmlich in der Herzmuskulatur an und schädigen die Muskelfasern und das Reizleitungssystem. Das Versagen des Herzens führt dann zum Tode. **Therapie**: unbefriedigend.

d) **Schistosomiasis (Bilharziose)**, Erreger: Trematoden, die als Zwischenwirte (Wasser-)Schnecken benötigen, komplizierter Entwicklungsgang, die frei schwimmenden Cercarien dringen durch die intakte Haut des Menschen ein. Die ausgewachsenen Würmer (Pärchenegel, **D**) leben im venösen System. Vorkommen: Wasserreiche tropische Länder. Etwa 200 Millionen Menschen sind befallen. **Therapie**: Praziquantel 10–40 mg/kg einmalig, außerordentlich wirksam, kaum eigene Nebenwirkungen, die Stoffe aus den zerfallenen Würmern können zu Schwierigkeiten führen.

e) **Filariasis**, Erreger: *Wuchereria bancrofti* in ihrer Mikroform, wird von Stechmücken übertragen, die erwachsenen Parasiten leben im Lymphsystem, rufen Entzündungen und Lymphstauungen hervor. In extremer Ausbildung als Elephantiasis imponierend (**B**). **Therapie**: Diethylcarbamazepin* für mehrere Wochen, die Nebenwirkungen sind vorwiegend durch die Wurm-Zerfallsprodukte bedingt.

f) **Onchocerciasis („Flussblindheit“)**, Erreger: *Onchocerca volvulus*. Ebenfalls eine Filaria, wird durch Kriebelmücken übertragen. Die ausgewachsenen Parasiten (mehrere cm lang) bilden Knäuel und Wucherungen (Onchozerkome) in der Haut mit besonderer Bevorzugung des Auges, die Folge ist eine Erblindung. Ca. 20 Millionen Menschen, die entlang schnell fließender Gewässer leben, sind an der Flussblindheit erkrankt. **Therapie**: Ivermectin* (0,15 mg/kg einmalig). Die Nebenwirkungen sind zum Teil durch den Wurmzerfall ausgelöst.

* In Deutschland nicht im Handel.

A. Kutane Leishmaniose, —
Erreger: *Leishmania major*



B. Elephantiasis, —
Erreger: *Wuchereria bancrofti*



C. Trypanosoma brucei, —
Auslöser der Schlafkrankheit



D. Schistosoma mansoni, —
Auslöser der Bilharziose



Wirkstoffe gegen bösartige Tumoren

Ein Tumor (Geschwulst, Neoplasie) besteht aus Zellen, die sich unabhängig vom „Bauplan des Körpers“ vermehren. Ein maligner Tumor (Krebs) liegt vor, wenn das Tumorgewebe zerstörend in das gesunde Nachbar- gewebe eindringt und fortgeschwemmte Tumorzellen in anderen Organen Tochtergeschwülste (Metastasen) bilden können. Eine Heilung erfordert die Beseitigung aller malignen Zellen (kurative Therapie). Ist dies nicht möglich, kann versucht werden, ihr Wachstum zu bremsen, um das Leben des Patienten zu verlängern (palliative Therapie). Die medikamentöse Therapie steht vor der Schwierigkeit, dass die bösartigen Zellen körpereigen sind und kaum spezifische Stoffwechseleigenschaften aufweisen.

Zytostatika (A) sind zellschädigende (zytotoxische) Substanzen, welche besonders Zellen treffen, die auf die Zellteilung (Mitose) zustreben. Sich rasch teilende, bösartige Zellen werden also bevorzugt geschädigt. Eine Schädigung von Zellteilungsvorgängen bremsst nicht nur die Proliferation, sondern kann auch das Phänomen der Apoptose auslösen (Selbstvernichtung der betroffenen Zellen). Gewebe mit niedriger Zellteilungsrate bleiben weitgehend unbeeinflusst, so die meisten gesunden Gewebe. Dies gilt aber auch für maligne Tumoren aus differenzierten, sich selten teilenden Zellen. Einige gesunde Gewebe haben jedoch physiologischerweise eine hohe Mitose-Häufigkeit. Eine Zytostatika-Therapie zieht diese Gewebe zwangsläufig in Mitleidenschaft. Daher treten folgende **typische Nebenwirkungen** auf:

Haarausfall erfolgt aufgrund einer Schädigung der Haarfollikel-Zellen. **Magen-Darm-Störungen**, z. B. Diarrhoe, ergeben sich wegen des unzureichenden Ersatzes der nur ein paar Tage lebenden Darm-Epithelzellen; **Übelkeit und Erbrechen** beruhen auf einer Erregung der Chemorezeptoren der Area postrema (S. 328). **Infektionsneigung** besteht aufgrund einer Schwächung des Immunsystems (S. 288). Außerdem bewirken Zytostatika eine **Knochenmarkdepression**. Der Nachlieferung von Blutzellen aus dem Knochenmark geht dort eine Teilung von

Stamm- und Tochterzellen voraus. Die Hemmung der Nachlieferung macht sich zuerst bei den kurzlebigen Granulozyten (Neutropenie), dann bei den Blutplättchen (Thrombopenie) und schließlich bei den langlebigen Erythrozyten (Anämie) bemerkbar. **Unfruchtbarkeit** kann sich wegen der Unterdrückung von Spermatogenese bzw. Eireifung einstellen. Die meisten Zytostatika beeinträchtigen den DNA-Stoffwechsel. Es besteht die Gefahr, dass sie das Erbgut gesunder Zellen verändern (*mutagene Wirkung*). Möglicherweise beruhen darauf Leukämien, die Jahre nach einer Zytostatika-Therapie auftreten (karzinogene Wirkung). Auch sind Fehlbildungen des Kindes zu befürchten, wenn Zytostatika während der Schwangerschaft angewandt werden müssen (*teratogene Wirkung*).

Die Zytostatika besitzen unterschiedliche **Wirkungsmechanismen**.

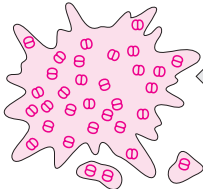
Schädigung der Mitosespindel (B). Mithilfe der Mitosespindel werden die verdoppelten Chromosomen auseinander gezogen, bevor sich die Zelle teilt. Diesen Vorgang verhindern die sog. *Spindelgifte* (u. a. auch Colchicin, S. 6). Ein wesentliches Bauelement des Spindelapparates sind Mikrotubuli. Diese sind aus den Proteinen α - und β -Tubulin zusammengesetzt. Unnötige Mikrotubuli werden abgebaut, die frei werdenden Tubulin-Untereinheiten werden im Sinne eines „Recycling“ wieder verwertet. Vincristin und Vinblastin stammen aus der Immergrün-Art *Vinca rosea* und werden daher *Vinca-Alkaloide* genannt. Sie hemmen die Polymerisation der Tubulin-Bausteine zu Mikrotubuli. Eine besondere Nebenwirkung ist die Schädigung des Nervensystems (Mikrotubulus-abhängige intraaxonale Transportvorgänge).

Paclitaxel stammt aus der Rinde der pazifischen Eibe. Es hemmt den Abbau von Mikrotubuli, induziert atypische Mikrotubuli und behindert so die Wiederverwertung der Tubuline zu Mikrotubuli mit korrekter Funktion. *Docetaxel* ist ein halbsynthetisches Derivat.

Hemmung von DNA- und RNA-Synthese (283, A). Der Mitose geht die Verdopplung der Chromosomen (DNA-Synthese) sowie eine gesteigerte Protein-Synthese (RNA- ▶

A. Chemotherapie von Tumoren: Haupt- und Nebenwirkungen

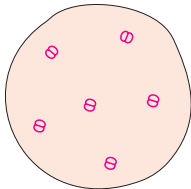
bösartig entartetes Gewebe mit zahlreichen Mitosen



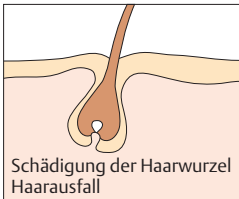
gewünschter Effekt: Hemmung des Tumorwachstums

Zytostatika hemmen Zellteilung

gesundes Gewebe mit wenigen Mitosen

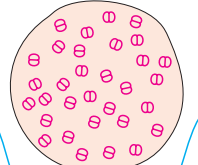


geringe Wirkung

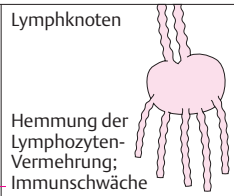


Schädigung der Haarwurzel
Haarausfall

gesundes Gewebe mit zahlreichen Mitosen



unerwünschte Wirkungen

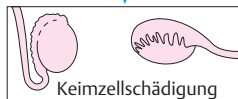


Lymphknoten
Hemmung der Lymphozyten-Vermehrung;
Immunschwäche

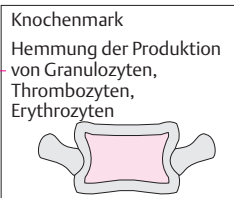
Infektionsneigung



Hemmung der Epithelerneuerung
Diarrhoe



Keimzellschädigung



Knochenmark
Hemmung der Produktion von Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten

B. Zytostatika: Mitose-Hemmung durch Vinca-Alkaloide und Paclitaxel

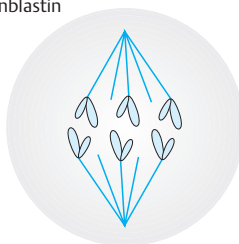
Hemmung des Aufbaus



Vinca rosea

Vinca Alkaloide
z.B. Vinblastin

Mikrotubuli der Mitosespindel



Hemmung des Abbaus

Taxoide
z.B. Paclitaxel



Pazifische Eibe

► Synthese) voraus. Für die Neusynthese (blau) von DNA und RNA bildet die bestehende DNA (grau) die Matrize. Eine Hemmung der Neusynthese ist möglich durch: **Schädigung der Matrize (1.). Alkylierende Zytostatika** sind reaktive Verbindungen, die Alkyl-Reste auf die DNA in kovalenter Bindung übertragen. Beispielsweise vermag *Stickstofflost* unter Abspaltung der Cl-Atome eine Überbrückung zwischen den DNA-Strängen herzustellen. Das korrekte Ablesen der Erbinformation wird unmöglich. Alkylantien sind *Chlorambucil*, *Melphalan*, *Cyclophosphamid*, *Ifosfamid*, *Lomustin*, *Busulfan*, *Thiotepa*, *Mitomycin*, *Procarbazine*, *Dacarbazine*, *Temozolomid*. Besondere Nebenwirkungen sind Lungenschädigung durch *Busulfan*, Schädigung der Harnblasen-Schleimhaut durch den *Cyclophosphamid*-Metaboliten *Acrolein* (zu verhindern durch die Substanz *MESNA* = *Mercapto-ethylansulfonat-Natrium*). **Platin-haltige Verbindungen** wie *Cisplatin*, *Carboplatin* und *Oxaliplatin* setzen Platin frei, das sich an die DNA bindet.

Zytostatische Antibiotika lagern sich in den DNA-Doppelstrang ein. Dies kann zu Strangbrüchen führen (z. B. bei *Bleomycin*). Die *Anthracyclin*-Antibiotika *Daunorubicin* und *Adriamycin* (*Doxorubicin*) können als besondere Nebenwirkung eine Herzmuskel-schädigung verursachen. Um die Kardiotoxizität zurückzudrängen, wurden *Epirubicin* und *Idarubicin* entwickelt. Ebenfalls interkalierend, aber kein Antibiotikum, ist *Trabectedin* aus der Seescheide.

Eine **Induktion von Strangbrüchen** kann durch Topoisomerase-Hemmstoffe ausgelöst werden. Die *Epipodophyllotoxine* *Etoposid* und *Teniposid* interagieren mit der Topoisomerase II, welche normalerweise DNA-Doppelstränge spaltet, umlagert und verschließt; indem sie den Wiederverschluss hemmen, induzieren diese Substanzen Strangbrüche in der DNA. Die „*Tecane*“ *Topotecan* und *Irinotecan* sind Derivate von *Camptothecin* aus den Früchten eines chinesischen Baumes. Sie hemmen die Topoisomerase I, welche DNA-Einzelstränge spaltet.

Hemmung der Baustein-Synthese (2.). Für die Bildung von Purin-Basen sowie von Thymidin ist Tetrahydrofolsäure (THF) nötig. Sie entsteht aus Folsäure, u. a. durch Einwirkung

der Dihydrofolsäure-Reduktase (S. 256). Das *Folsäure-Analogon* *Methotrexat* hemmt das Enzym. Die Zellen verarmen an THF. Der Effekt ist durch Zufuhr von Folsäure (5-Formyl-THF; *Leucovorin*, *Citrovorum-Faktor*) aufhebbar. *Pemetrexed* wirkt im Prinzip wie *Methotrexat*. *Hydroxyharnstoff* (*Hydroxycarbamid*) hemmt die Ribonukleotid-Reduktase, welche normalerweise Ribonukleotide in Desoxyribonukleotide überführt, die dann als DNA-Bausteine dienen.

Einschleusung falscher Bausteine (3.). Falsche Basen (6-Mercaptopurin; 5-Fluorouracil) sowie abnorme Nukleoside mit falschem Zucker (z. B. *Cytarabin*, *Gemcitabin*), falscher Base (z. B. *Cladribin*), oder beidseitiger Veränderung (z. B. *Fludarabin*, *Capecitabin*). Sie hemmen die DNA/RNA-Synthese oder führen gar nach ihrem Einbau zur Bildung falscher Nucleinsäuren.

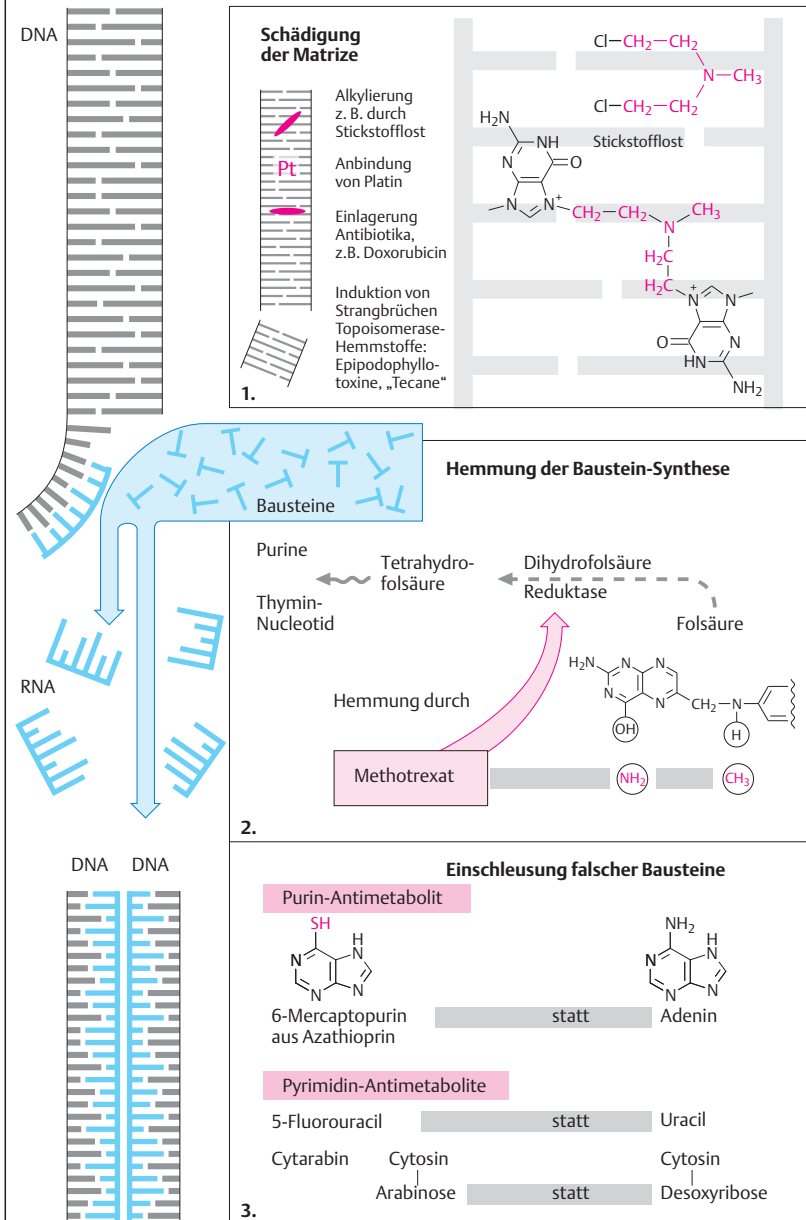
6-Mercaptopurin entsteht im Körper aus der unwirksamen Vorstufe *Azathioprin* (Formel in 3). Das Urikostatikum *Allopurinol* (S. 336) hemmt den Abbau von 6-Mercaptopurin, sodass bei gemeinsamer Gabe *Azathioprin* niedriger dosiert werden muss.

Kombinationstherapie. Um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu steigern, werden Zytostatika häufig in komplexen Therapie-Schemata kombiniert angewandt.

Supportive Therapie. Die Krebs-Chemotherapie kann durch begleitende Maßnahmen unterstützt werden. Gegen das Zytostatika-induzierte Erbrechen werden eingesetzt: 1) als „Basistherapeutikum“ *Dexamethason*, hinzu können kommen 2) ein 5-HT₃-Antagonist wie *Ondansetron* (gegen frühes Erbrechen) und 3) der NK₁-Rezeptor-Antagonist *Aprepitant* (wirksam gegen verzögertes, nach mehr als 24 h einsetzendes Erbrechen). Einer Knochenmark-Suppression kann durch Granulozytenkolonie- bzw. Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktoren entgegengewirkt werden (*Filgrastim*, *Lenograstim*).

Schleimhautschäden kann *Palifermin*, ein Wachstumsfaktor für Keratinozyten, bessern.

A. Zytostatika: Alkylantien und zytostatische Antibiotika (1), Hemmstoffe der Tetrahydrofolsäure-Synthese (2), Antimetabolite (3)



Interferenz mit Signalwegen der Zellproliferation (A)

Auch maligne entartete Zellen benötigen eine gute Nährstoffversorgung, gehorchen physiologischen Wachstumsstimuli und bedienen sich normaler intrazellulärer Signalwege, um die Zellvermehrung zu steuern. In diese Vorgänge lässt sich auf verschiedener Ebene hemmend eingreifen.

Der Antikörper *Bevacizumab* richtet sich gegen den „vascular endothelial growth factor“ (VEGF). VEGF fördert die Bildung neuer Blutgefäße (s. S. 286). Seine Ausschaltung soll die Neoplasie „aushungern“.

Wachstumsfaktoren sind Proteine und erzeugen Plasmalemm-ständige Rezeptoren. Daraufhin bilden diese Pärchen (Rezeptordimerisierung) und auf der zytosolischen Seite wird eine Tyrosinkinase-Aktivität angeschaltet – daher der Name „**Rezeptor-Tyrosinkinasen**“. Durch „Eigenphosphorylierung“ bestimmter Tyrosinreste gewinnt der Rezeptor die Fähigkeit zur Aktivierung nachgeordneter intrazellulärer Signalmoleküle. Es kommt eine Signalkette in Gang, die zur Mitose führt. In diesen Signalweg sind **zytoplasmatische Kinasen** eingebunden. Sie gliedern sich nach ihrem bevorzugten Substrat in *Tyrosinkinasen* und *Serin/Threoninkinasen*.

Die Wachstumsfaktor-Bindestelle von Rezeptor-Tyrosinkinasen lässt sich blockieren. In der Familie der „human epidermal growth factor receptors“ (HER) wird dies am HER1-Subtyp mittels *Cetuximab* (Indikation: Kolorektalkarzinom) genutzt, am HER2-Subtyp durch *Trastuzumab* (Indikation: Mammakarzinom, S. 286). An der intrazellulären katalytischen Domäne von HER1 lagert sich der Hemmstoff *Erlotinib* an (Anwendung bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom). Diese und die anderen Kinaseinhibitoren sind (im Gegensatz zu Antikörpern) kleine Moleküle, die peroral verabreicht werden können. *Sunitinib* hat eine breite Hemmwirkung gegen verschiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen, u. a. auch die des VEGF-Rezeptors (Indikation z. B. bei Nierenzellkarzinom).

Zur Blockade intrazellulärer Kinasen dient der Tyrosinkinase-Inhibitor *Imatinib* (S. 286), der auch bestimmte Rezeptor-Tyrosinkinasen hemmt. *Sorafenib* blockiert unspezifisch

neben Serin/Threonin-Kinasen (darunter raf-1) auch zytoplasmatische und Rezeptor-Tyrosinkinasen (z. B. Reservemittel bei Nierenzellkarzinom).

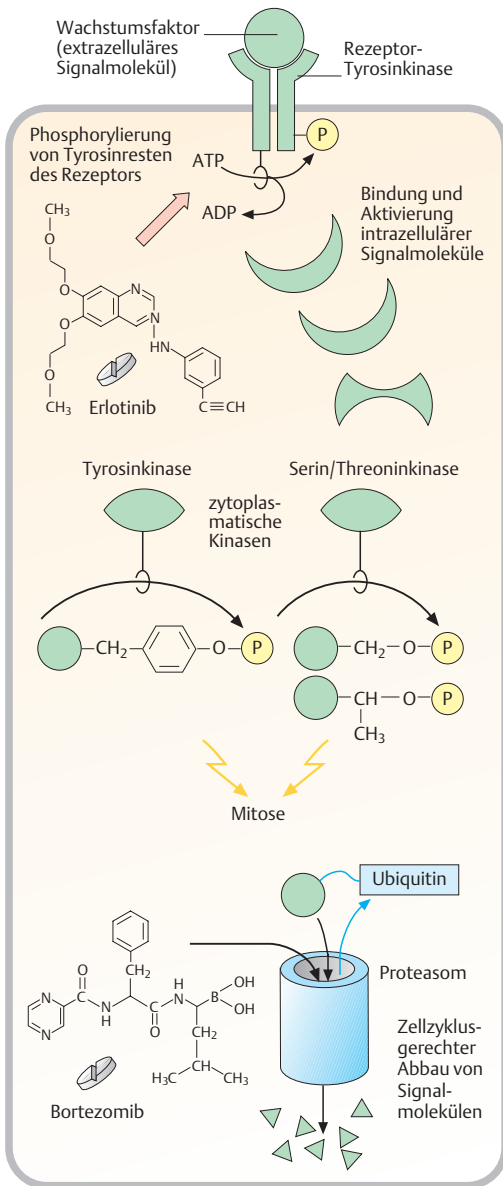
Die zeitlich geordnete Abfolge der Zellteilungsvorgänge erfordert eine termingerechte Inaktivierung von Signalmolekülen. Phosphorylierungen können durch Phosphatasen rückgängig gemacht werden, nicht mehr benötigte Signalmoleküle können abgebaut werden. Ubiquitin lotst abzubauen Proteine zum Proteasom, wo es in dessen katalytischen Kanal eingefädelt und zerstückelt wird. Ubiquitin bleibt zur Wiederverwertung erhalten. Der **Proteasomen-Inhibitor Bortezomib** blockiert die Proteolyse. Die Anhäufung abbaupflichtiger Proteine führt zum Zelltod (Indikation multiples Myelom).

Das ehemalige Schlafmittel Thalidomid (bekannt durch die Contergan®-Katastrophe) wirkt bei multiplem Myelom Zellproliferation hemmend, Apoptose fördernd, Angiogenese hemmend, natürliche Killerzellen aktivierend. Der Wirkungsmechanismus ist unklar. Zumindest in Bezug auf die teratogene Wirkung gibt es eine Vorstellung: Bindung an DNA-Promotorregionen mit der Sequenz GGGCGG (GC-Boxen) und Hemmung der Genexpression. Mit Thalidomid in Struktur und Wirkung verwandt ist Lenalidomid.

Die Beeinflussung **hormoneller Signalwege** wird an anderer Stelle besprochen (z. B. GnRH-Superagonisten gegen Prostatakarzinom S. 220, Estrogenrezeptorantagonisten und Aromatase-Hemmstoffe gegen Mammakarzinom, S. 238).

Immunologische Signalwege werden genutzt mit *Interferon α* gegen Haarzellen-Leukämie und *Interleukin 2 (Aldesleukin)* gegen das fortgeschrittene Nierenzellkarzinom.

A. Interferenz mit Signalwegen der Zellproliferation

**Wachstumsfaktor-Inaktivierung**

Bevacizumab

Rezeptor-Blockade

Cetuximab

HER1

Rezeptorkinase-Hemmung

HER1

Erlotinib

Hemmung intrazellulärer Kinasen

Tyrosinkinase

Imatinib

Serin/Threoninkinasen

Sorafenib

Proteasom-Inhibition

Bortezomib



Spezielle antineoplastische Wirkprinzipien (A)

Wenn neoplastisch entartete Zellen gegenüber normalen Zellen spezielle Stoffwechseleigenschaften aufweisen, ist eine gezieltere medikamentöse Beeinflussung möglich.

Imatinib. Die chronische myeloische Leukämie (CML) beruht auf einem genetischen Defekt in hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Bei nahezu allen CML-Patienten findet sich das *Philadelphia-Chromosom*. Es kommt durch den Austausch von Abschnitten zwischen den Chromosomen 9 und 22 zustande. Dadurch entsteht auf Chromosom 22 ein rekombinantes Gen (*bcr-abl-Gen*). Dieses kodiert eine Tyrosinkinase-Mutante mit unreguliert (konstitutiv) gesteigerter Aktivität, was die Zellvermehrung fördert. Imatinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der besonders diese Kinase, aber auch einige andere hemmt. Es kann bei CML mit Nachweis des Philadelphia-Chromosoms peroral angewandt werden. *Dasatinib* und *Nilotinib* sind Reservemittel bei Imatinib-Resistenz.

Bevacizumab ist ein Angiogenese-Inhibitor, der für die Behandlung von Darm- und Brustkrebs sowie anderen Neoplasien zugelassen ist. Das Gedeihen einer soliden Neoplasie hängt von einer ausreichenden Blutversorgung ab. Signalproteine aus der Familie der „vascular endothelial growth factors“ (VEGFs) können von fast allen Zellen gebildet werden. Ein wichtiger Reiz für die Freisetzung ist ein erniedrigter O_2 -Partialdruck, wie beispielsweise im Inneren eines soliden Malignoms. VEGFs stimulieren vorhandene Endothelzellen zur Proliferation. Die neuen Zellen wandern aus, bilden ein Lumen und besorgen so den Anschluss des neoplastischen Gewebes an die Blutversorgung. Eine ordnungsgemäße Angiogenese ist aber auch wichtig für Reparaturvorgänge bei Entzündungen und Wundheilung. Daraus ergeben sich mögliche Nebenwirkungen: Magen-Darm-Perforation, Blutung, hinzu kommt Blutdruckanstieg (verminderte endotheliale NO-Produktion).

Ranibizumab, quasi das F_{ab} -Fragment von Bevacizumab, wird gegen Gefäßwucherun-

gen bei feuchter Makuladegeneration des Auges lokal injiziert.

Trastuzumab sei hier als ein Beispiel für die zunehmend größere Zahl von monoklonalen Antikörpern angeführt, die für die Behandlung maligner Neoplasien zur Verfügung stehen. Diese sind gegen jeweils ein Oberflächenprotein gerichtet, das von den entarteten Zellen besonders ausgeprägt exprimiert wird. Trastuzumab bindet sich an HER2, den Rezeptor für einen epidermalen Wachstumsfaktor. Der Rezeptor findet sich bei einem Teil der Mamma-Karzinome in stark erhöhter Dichte. Infolge der Antikörper-Bindung werden die Zellen für das Immunsystem als zu eliminierende Zellen erkennbar. Trastuzumab ist bei fortgeschrittenen Fällen unter bestimmten Bedingungen indiziert. Der Antikörper ist kardiotoxisch; es gibt Hinweise dafür, dass auch Herzmuskelzellen HER2 exprimieren.

Mechanismen der Zytostatika-Resistenz (B)

Nach anfänglichem Erfolg kann die Wirksamkeit schwinden, weil im Tumor resistente Zellen auftreten. Es gibt verschiedene **Resistenzmechanismen**: *Verminderung der zellulären Aufnahme*, z. B. verminderte Synthese des Transportproteins, welches von Methotrexat für die Penetration der Zellmembran benötigt wird.

Steigerung eines Auswärtstransportes: vermehrte Synthese des P-Glykoprotein, welches z. B. Anthracycline, Vinca-Alkaloide, Epipodophyllotoxine und Paclitaxel aus der Zelle herauszutransportieren vermag („multidrug resistance“, *mdr-1-Gen* vermehrt).

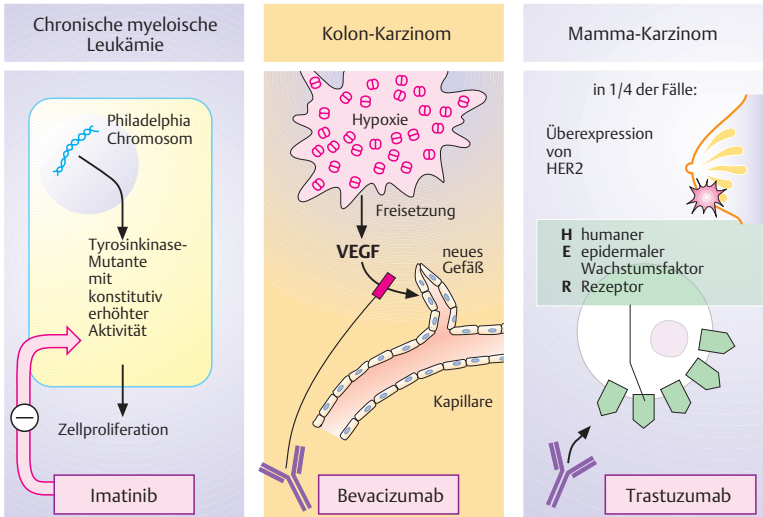
Abnahme der Bioaktivierung einer Vorstufe, z. B. von Cytarabin, welches erst in Form des intrazellulär gebildeten Cytarabintriphosphates toxisch ist.

Veränderung des Wirkortes, z. B. gesteigerte Synthese von Dihydrofolsäure-Reduktase zur Kompensation der Methotrexat-Wirkung.

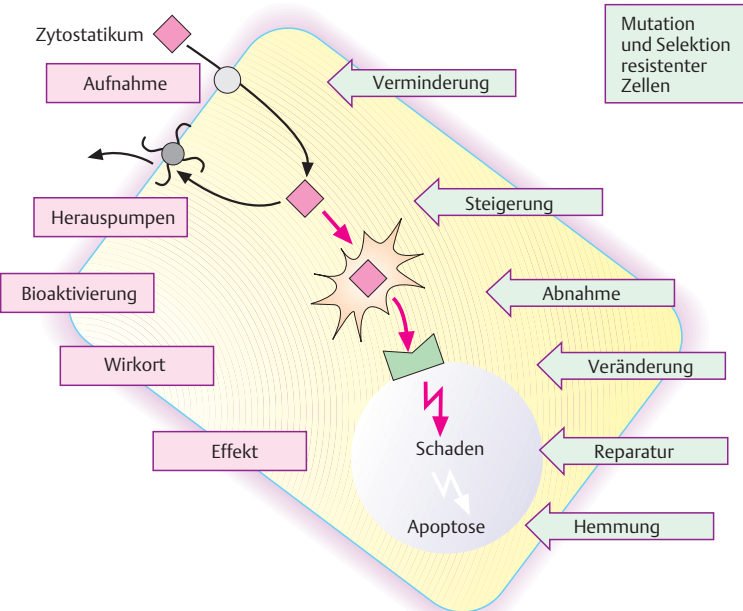
Reparatur des Schadens, z. B. Steigerung der Effizienz von DNA-Reparaturmechanismen gegenüber Cisplatin.

Hemmung der Apoptose durch Aktivierung anti-apoptotischer zellulärer Mechanismen.

A. Spezielle antineoplastische Wirkprinzipien



B. Mechanismen der Zytostatika-Resistenz



Hemmung von Immunreaktionen

Eine Unterdrückung von Immunreaktionen ist sinnvoll bei *Organtransplantationen* zur Verhinderung einer Abstoßung oder bei *Autoaggressionserkrankungen*. Eine Immunsuppression bedeutet aber auch die Gefahr einer *Abwehrschwäche* gegen Infektionserreger sowie langfristig ein erhöhtes *Malignomrisiko*.

Eine spezifische **Immunreaktion** beginnt mit der Anlagerung des Antigens an solche Lymphozyten, die passende Rezeptoren tragen. B-Lymphozyten „erkennen“ oberflächliche Strukturen des Antigens direkt mittels membranständiger Rezeptoren, die den später gebildeten Antikörpern gleichen. T-Lymphozyten benötigen eine Präsentation antigenen Strukturen an der Oberfläche von Makrophagen oder anderen Zellen mittels des MHC (major histocompatibility complex), um die antigenen Strukturen mithilfe des T-Zellrezeptors erkennen zu können. Ihm benachbart ist der sog. CD3-Komplex sowie CD4 (bei T-Helferzellen) oder CD8 (bei zytotoxischen T-Lymphozyten). Die CD-Proteine nehmen an der Kontaktaufnahme mit MHC teil. Außerdem treten weitere membranständige Proteine in Kontakt, was die T-Zellaktivierung verstärkt: seitens der Antigenpräsentierenden Zelle CD80/86, seitens des Lymphozyten CD28. Hier ist eine physiologische Bremse eingebaut: der aktivierte Lymphozyt schüttet CD28-artige „Attrappen-Moleküle“ in den Extrazellulärraum aus, die CD80/86 „deckeln“ und dessen Aktivierungskontakt mit dem Lymphozyten unterbinden. Neben der Antigenerkennung ist für die Aktivierung der Lymphozyten die Stimulation mittels Mediatorstoffen vom Zytokintyp wichtig. Interleukin 1 wird von Makrophagen gebildet, verschiedene Interleukine, darunter Interleukin 2 von T-Helferzellen. Die antigenspezifischen Lymphozyten vermehren sich und die Immunabwehr kommt in Gang.

I. Interferenz mit der Antigenerkennung.

Muromonab CD3 ist ein monoklonaler Antikörper von der Maus gegen CD3, welcher mit der Antigenerkennung durch T-Lymphozyten interferiert (Anwendung bei Transplantatabstoßung).

Glatirameracetat besteht aus synthetischen Peptiden unterschiedlicher Länge, die in zufälliger Reihenfolge aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Lysin, Alanin und Tyrosin polymerisiert sind. Es kann neben β -Interferon zur Behandlung der multiplen Sklerose verwendet werden. Dieser Krankheit unterliegt eine von T-Lymphozyten getragene Autoaggression gegen Oligodendrozyten, die im ZNS Markscheiden bilden (S. 292). Als Antigen wirkt offenbar das basische Myelinprotein. Diesem ähnelt Glatiramer; es blockiert Antigenrezeptoren und interferiert so mit der Antigenerkennung durch Lymphozyten.

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus dem lymphozytären CD28-Attrappenmolekül und einem Antikörper F_c -Stück. Es imitiert die physiologische Bremse der Antigenvermittelten T-Zellstimulation und wird bei rheumatoider Arthritis angewendet (S. 344).

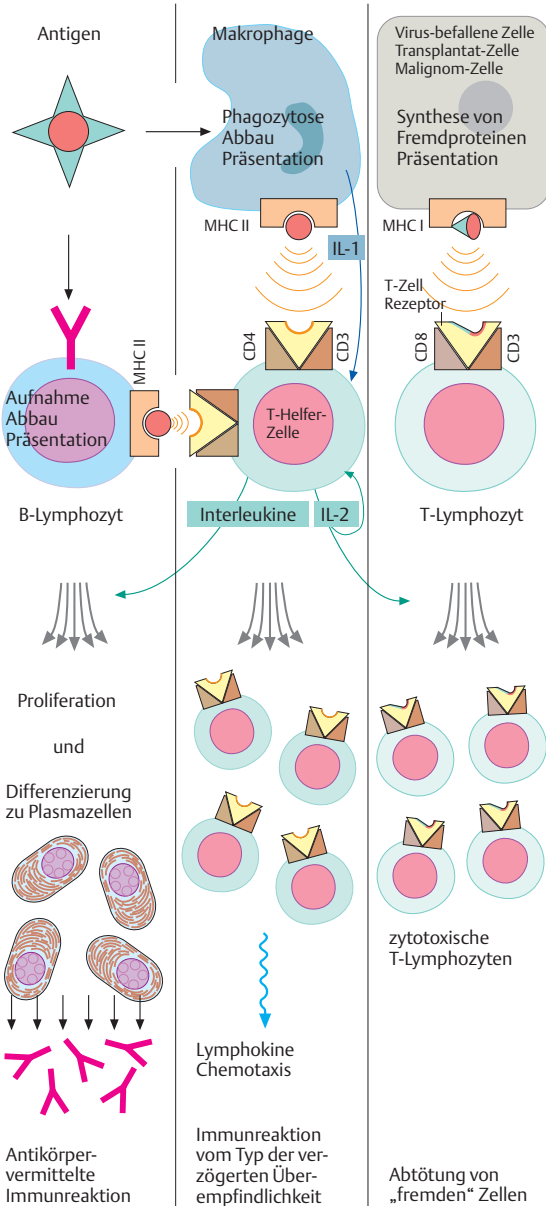
II. Hemmung der Zytokin-Bildung und -Wirkung. Glucocorticoide modulieren die Expression zahlreicher Gene. So wird z. B. die Bildung von Interleukin 1 und 2 gehemmt, was die Suppression T-Zell-abhängiger Immunreaktionen verständlich macht. Daneben interferieren die Glucocorticoide an vielen anderen Stellen mit Zytokinen und Botenstoffen der Entzündung. Glucocorticoide werden eingesetzt bei Organtransplantationen, Autoimmunerkrankungen, allergischen Erkrankungen. Die systemische Anwendung ist belastet mit der Gefahr eines medikamentös induzierten Cushing-Syndroms (S. 226).

Cyclosporin A und verwandte Substanzen hemmen die Bildung von Zytokinen, insbesondere von Interleukin 2. Anders als bei den Glucocorticoiden gibt es aber *nicht* eine Fülle von begleitenden Stoffwechselwirkungen. Mehr dazu auf S. 290.

Anakinra ist eine gentechnisch hergestellte Form eines körpereigenen Antagonisten des Rezeptors für Interleukin 1. Anakinra wird bei rheumatoider Arthritis angewendet (S. 344).

Daclizumab und **Basiliximab** sind monoklonale Antikörper gegen den Rezeptor für IL-2. Sie bestehen aus murinen F_{ab} -Abschnitten und einem humanen F_c -Stück. Sie werden gegen Transplantat-Abstoßungsreaktionen eingesetzt. ►

A. Immunreaktionen und hemmende Substanzen



► **III. Störung des Zellstoffwechsels mit Proliferationshemmung.** Einige Zytostatika werden, niedriger dosiert als zur Malignombehandlung, auch zur Immunsuppression angewandt, z. B. *Azathioprin*, *Methotrexat* und *Cyclophosphamid*. Die antiproliferative Wirkung ist nicht Lymphozyten-spezifisch und sie betrifft die B-Zell- wie die T-Zell-Reihe.

Mycophenolat mofetil wirkt spezifischer auf die Proliferation von Lymphozyten als von anderen Zellen. Es hemmt die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, welche besonders in Lymphozyten für die Synthese von Purinen benötigt wird. Es wird bei akuten Abstoßungsreaktionen angewandt.

Calcineurinhemmstoffe, Sirolimus (A)

Cyclosporin A (Ciclosporin) stammt von Pilzen. Es ist ein Peptid aus 11 Aminosäuren, die zum Teil atypisch sind. Daher wird es nach peroraler Zufuhr nicht durch die Proteasen des Magen-Darm-Traktes abgebaut. In T-Helferzellen *hemmt* es die *Bildung* von *Interleukin 2*, indem es in die Transkriptions-Regulation für dieses Protein eingreift.

Normalerweise kann der „nuclear factor of activated T-cells“, NFAT, die Expression von Interleukin 2 fördern. Dazu muss seine Vorstufe, der phosphorylierte NFAT unter Katalyse durch die *Phosphatase Calcineurin* dephosphoryliert werden, was den Eintritt von NFAT aus dem Zytosol in den Zellkern ermöglicht. Cyclosporin A bindet sich im Zellinneren an das Protein *Cyclophilin*. Dieser Komplex hemmt Calcineurin und damit die Bildung von Interleukin 2.

Die Erfolge der modernen *Transplantationsmedizin* beruhen maßgeblich auf der Einführung von Cyclosporin A. Es wird heute auch bei bestimmten Autoimmunkrankheiten, atopischer Dermatitis und anderen Krankheiten angewandt.

Als unerwünschte Wirkung von Cyclosporin A steht die *Nephrotoxizität* im Vordergrund. Seine Dosis muss so gewählt werden, dass der Blutspiegel nicht zu hoch (Vermeidung der Nierenschädigung) und nicht zu niedrig ist (Abstoßungsreaktion). Erschwerend kommt hinzu, dass Cyclosporin A eine therapeutisch schwer steuerbare Substanz ist. Die Bioverfügbarkeit nach peroraler Zufuhr ist unvollständig. Die Substanz wird in

der Darmwand durch die Effluxpumpe P-Glykoprotein in das Darmlumen zurücktransportiert oder durch Cytochromoxidasen der 3A-Unterfamilie abgebaut. CYP 3A-Enzyme der Leber tragen zur präsystemischen Elimination bei und sind für die Elimination des systemisch verfügbaren Cyclosporin verantwortlich. An CYP3A und P-Glykoprotein sind mannigfaltige Arzneistoff-Interferenzen möglich. Zur optimalen Einstellung eines Patienten müssen daher *Blutspiegelbestimmungen* erfolgen.

Die medikamentöse Hemmung der Transplantatabstoßung ist eine Dauertherapie. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen ist Ausdruck der Immunsuppression. Bemerkenswert und für die Langzeitprognose eventuell von Bedeutung ist, dass Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen ungünstig beeinflusst werden.

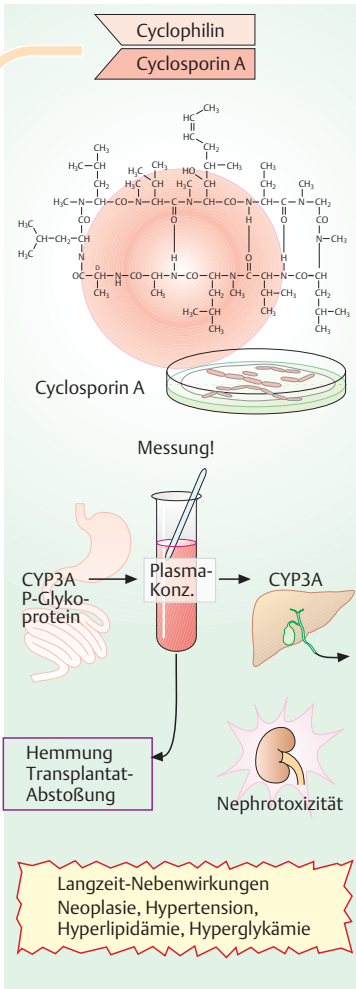
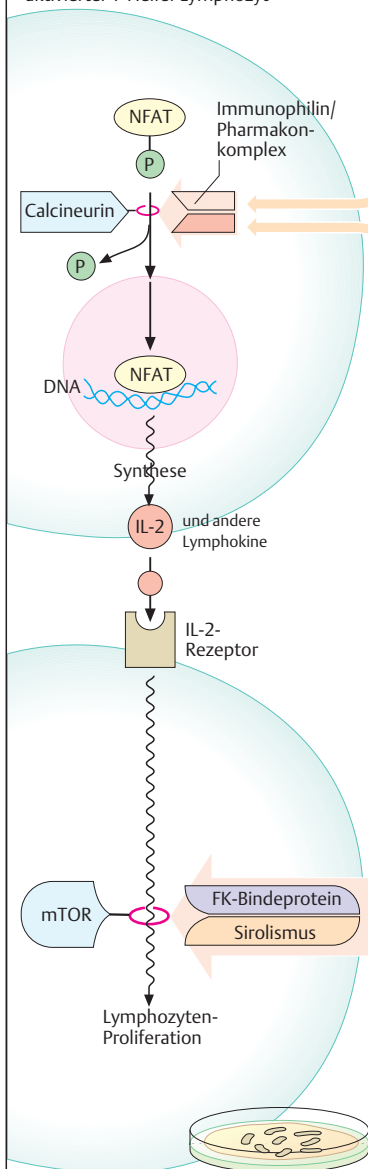
Tacrolimus stammt aus Streptomyces-Bakterien. Es wirkt im Prinzip wie Cyclosporin A. Auf molekularer Ebene fungiert als „Rezeptor“ jedoch nicht das Cyclophilin, sondern ein so genanntes FK-Bindeprotein. Tacrolimus dient auch zur Hemmung der Transplantatabstoßung. Es ist besser Epithelgängig als Cyclosporin A und kann bei atopischer Dermatitis lokal angewandt werden.

Sirolimus (Rapamycin) ist auch ein Makrolid aus Streptomyces-Bakterien. Seine immunsuppressive Wirkung beruht aber nicht auf einer Hemmung von Calcineurin. Es lagert sich an das FK-Bindeprotein an, gibt diesem eine spezielle Konformation, und der Komplex hemmt die Phosphatase mTOR („mammalian target of rapamycin“). Diese ist eingeschaltet in den Signalweg zwischen dem Rezeptor für Interleukin 2 und der Aktivierung von Lymphozyten zur Mitose. So hemmt Sirolimus die Lymphozyten-Vermehrung. Es wird zur Hemmung der Transplantatabstoßung angewandt.

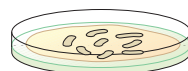
Everolimus gleicht Sirolimus in Struktur und Wirkung. Sirolimus dient auch zur Beschichtung von „Stents“, die nach Ballondilatation von koronarsklerotischen Einengungen zum Offenhalten in das Gefäß gesetzt werden. Hier soll Sirolimus Proliferationsvorgänge der Gefäßwand bremsen, die zur Lumeneinengung führen würden. Das verwandte *Temsirolimus* wird gegen Nierenzellkarzinome angewandt.

A. Calcineurin-Hemmstoffe und Sirolimus (Rapamycin)

aktivierter T-Helfer Lymphozyt



FK-Bindeprotein
Tacrolimus



Hemmstoffe der Leukozyten-emigration

Natalizumab und **Efalizumab** sind Integrin-Blocker und repräsentieren ein neues Wirkprinzip.

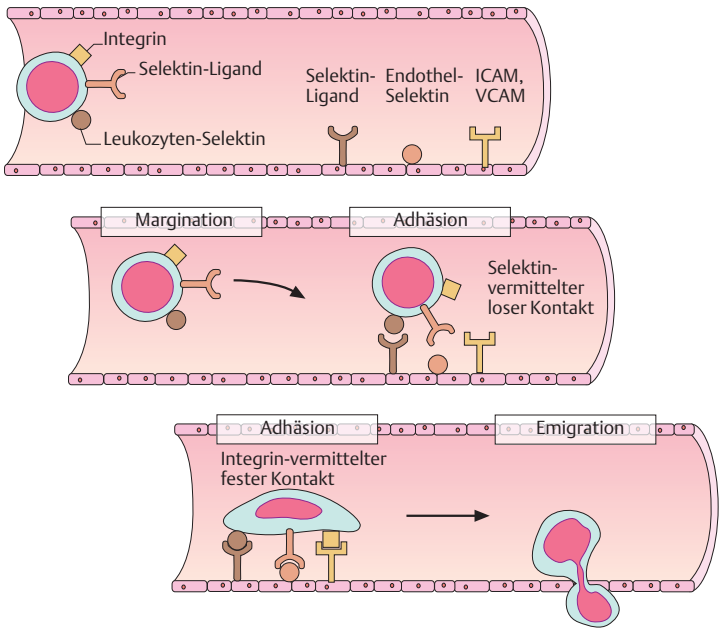
Die Voraussetzung für das „Hineintragen“ einer Immunreaktion in das Gewebe ist das Auswandern von Leukozyten aus der Blutbahn (A). Dafür müssen diese die Endothelbarriere überwinden. Der Vorgang umfasst mehrere Schritte. *Margination*: Blutzellen befinden sich normalerweise meist im Zentralstrom des Blutes. Eine entzündliche Vasodilatation verlangsamt den Blutstrom, die Leukozyten können nun besser in Kontakt mit den Endothelzellen kommen. *Adhäsion*: Es werden Haftbrücken zwischen Leukozyten und Endothelzellen ausgebildet. Zunächst treten *Selektine* mit bestimmten Kohlenhydratresten der jeweils gegenüberliegenden Zelle in Kontakt. Die Brücken sind nicht stabil, öffnen sich wieder: abbremsendes „Leukozytenrollen“ auf dem Endothel. Eine „stabile Adhäsion“ mit Stillstand des Leukozyten wird über Leukozyten-ständige *Integrine* und Endothel-ständige Adhäsionsproteine vermittelt (*ICAM*: intercellular adhesion molecule; *VCAM*: vascular cell AM). Endothelzellen eines entzündeten Gewebegbietes bauen vermehrt Adhäsionsproteine in ihre Membran ein. Der Leukozyt bahnt sich nun einen Weg zwischen Endothel-Zellkontakten hindurch, öffnet sodann die umgebende Basalmembran und wandert, entlang chemotaktischer Signalstoffe der Entzündung navigierend, in das Gewebe aus.

Natalizumab (B) ist ein humanisierter Antikörper gegen die alpha-4 Untereinheit von Integrinen. Integrine sind heterodimere Proteine aus einer alpha- und einer beta-Untereinheit. Von diesen gibt es verschiedene Isoformen. Infolge der Natalizumab-Bindung wird die Emigration von zytotoxischen T-Lymphozyten in das ZNS gehemmt. Dies lässt sich bei der *multiplen Sklerose* (MS) therapeutisch nutzen. Bei dieser Autoimmun-Krankheit attackieren zytotoxische T-Lymphozyten Oligodendrozyten, welche im ZNS als Markscheidenbildner fungieren. Eine seltene, aber höchstgefährliche Nebenwirkung ist eine progressive multifokale Leukenze-

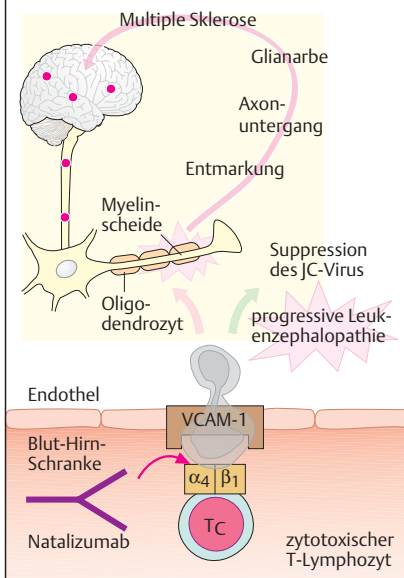
phalopathie. Dies beruht auf der Enthüllung des JC-Virus (J. C., Initialen des Patienten, bei dem das Virus erstmalig isoliert wurde) welches weitverbreitet ist, aber normalerweise vom Immunsystem im Zaum gehalten wird. Natalizumab ist ein Reservemittel und darf nicht zusammen mit anderen immunsuppressiven MS-Therapeutika gegeben werden (β -Interferon, Glatirameracetat, vergl. S. 288).

Efalizumab (C) kann bei mittelschweren und schweren Formen der Schuppenflechte (Psoriasis) vom Plaque-Typ angewendet werden. Inzwischen ist bekannt, dass dieser Erkrankung ein autoimmunologisches Geschehen zugrunde liegt. Efalizumab ist gegen die alpha-Untereinheit (α_4 , auch CD11a genannt) eines Integrins (LFA-1) von T-Helferlymphozyten gerichtet. Infolgedessen ist deren Emigration aus dem Gefäßbett behindert. Darüberhinaus wird die Kontaktaufnahme mit Zellen der betroffenen Hautareale blockiert (antigenpräsentierenden Zellen, Keratinozyten). Als Nebenwirkung können ausgeprägte grippeähnliche Symptome auftreten, im Blutbild eine Zunahme der Lymphozytenzahl.

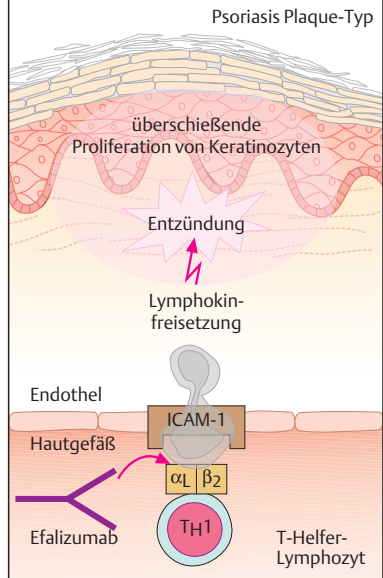
A. Hemmstoffe der Leukozytenemigration



B. Natalizumab



C. Efalizumab



Gegenmittel bei Vergiftungen, Antidota

Gegenmittel bei Arzneistoff-Überdosierung werden in den jeweiligen Kapiteln besprochen, z. B. Physostigmin bei Atropin-Intoxikation, Naloxon bei Opioid-Vergiftung, Flumazenil bei Benzodiazepin-Überdosierung, Antikörperfragmente bei „Digitalis“-Intoxikation, N-Acetylcystein bei Paracetamol-Überdosierung.

Chelat-Bildner (A) dienen als Antidota bei Schwermetall-Intoxikationen. Sie sollen die Schwermetall-Ionen komplexieren und so „entgiften“. Bei Chelaten (griechisch chele: Schere [von Krebstieren!]) handelt es sich um Komplexe zwischen einem Metall-Ion und Substanzen, die an mehreren Stellen des Moleküls eine Bindung mit dem Metall-Ion einzugehen vermögen. Aufgrund der hohen Bindungsaffinität „ziehen“ Chelatbildner die im Körper vorhandenen Metall-Ionen an sich. Die Chelate sind nicht toxisch, sie werden überwiegend renal eliminiert, halten auch im konzentrierten und meist sauren Harn das Metall-Ion gebunden und bringen es so zur Ausscheidung.

Na₂Ca-EDTA dient zur Therapie von Blei-Vergiftungen. Dieses Antidot vermag Zellmembranen nicht zu passieren und muss parenteral zugeführt werden. Wegen seiner höheren Bindungsaffinität verdrängen die Blei-Ionen das Ca²⁺ aus seiner Bindung. Das Bleihaltige Chelat wird renal eliminiert. Unter den unerwünschten Wirkungen steht die Nephrotoxizität im Vordergrund. **Na₃Ca-Pentetat** ist ein Komplex der Diethylentriaminopentessigsäure (DTPA) und dient als Antidot bei Blei- und anderen Metallvergiftungen.

Dimercaprol (BAL, British anti-Lewisite) wurde im Zweiten Weltkrieg als Antidot gegen eine Blasen bildende organische Arsenverbindung entwickelt (**B**). Es vermag verschiedene Metall-Ionen zu binden. Dimercaprol liegt als flüssige, leicht zersetzliche Substanz vor, die in ölgiger Lösung intramuskulär injiziert wird. Struktur- und wirkungsverwand ist die **Dimercaptopropansulfonsäure**; deren Na-Salz ist für die orale Zufuhr geeignet. Schüttelfrost, Fieber, Hautreaktionen sind mögliche Nebenwirkungen.

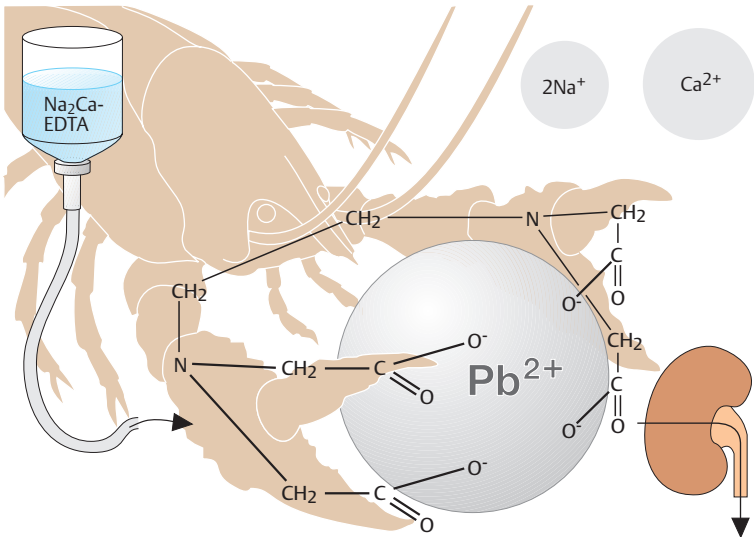
Deferoxamin stammt aus dem Bakterium *Streptomyces pilosus*. Die Substanz besitzt

ein sehr hohes Eisenbindungsvermögen, entzieht jedoch nicht dem Hämoglobin und dem Cytochrom das zentral gebundene Eisen. Deferoxamin wird nach oraler Zufuhr schlecht resorbiert. Um Eisen aus dem Körper zur Ausscheidung zu bringen, muss das Antidot parenteral appliziert werden. Die orale Zufuhr eignet sich nur, um die enterale Eisenresorption herabzusetzen. Von den Nebenwirkungen seien allergische Reaktionen genannt. Das neue **Deferasirox** ist peroral applizierbar. Angemerkt sei, dass der Aderlass das wirksamste Mittel zum Eisenentzug darstellt, jedoch bei Zuständen von Eisenüberladung, die mit einer Anämie einhergehen, nicht in Frage kommt.

D-Penicillamin kann die Elimination von Kupfer-Ionen (z. B. bei Morbus Wilson) und von Blei-Ionen fördern. Es ist zur peroralen Anwendung geeignet. Für die Verbindung gibt es zwei weitere Indikationen. Bei der Cystinurie mit Neigung zu Cystinsteinen in den ableitenden Harnwegen hemmt es die Cystinbildung, indem es mit Cystein ein Disulfid bildet, das recht gut löslich ist. Bei der chronischen Polyarthrits kann es als Basistherapeutikum angewandt werden, S. 344. Am therapeutischen Effekt mag beteiligt sein, dass D-Penicillamin mit Aldehyden reagiert und auf diese Weise die Polymerisierung von Kollagenmolekülen zu Kollagenfibrillen hemmt. Unerwünschte Wirkungen sind Hautschädigung (u. a. verminderte mechanische Belastbarkeit mit Neigung zur Blasenbildung, S. 76), Nierenschädigung, Knochenmarkdepression, Geschmacksstörungen.

Bei Vergiftungen müssen neben den spezifischen Antidota – soweit es solche gibt – auch **symptomatische Maßnahmen** beachtet werden (Blutdruck- und Elektrolytkontrolle, Überwachung der Herz- und Atemtätigkeit, Verhinderung der Giftresorption durch medizinische Kohle in ausreichender Menge). Ein wichtiger Schritt kann darin bestehen, frühzeitig eine Magenentleerung durch eine Magenspülung herbeizuführen. Wenn ein Emetikum angewandt werden müsste, dann wäre Ipecacuanha-Sirup die erste Wahl. Gesättigte Kochsalzlösung p.o. und Apomorphin s.c. sind risikoreich. ►

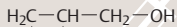
A. Chelatbildung von EDTA mit Blei-Ionen



EDTA: Ethyldiamintetraacetat

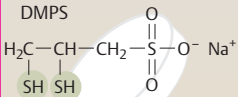
B. Chelatbildner

Dimercaprol (i.m.)



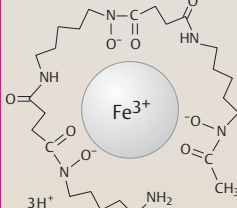
Arsen-, Quecksilber-, Gold-Ionen

DMPS

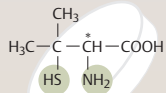


Dimercaptopropan-sulfonat

Deferoxamin



D-Penicillamin

 β, β -Dimethylcystein
Chelatbildung mit Cu^{2+} und Pb^{2+} Auflösung von
Cystinsteinen:
Cystein-S-S-CysteinHemmung der
Kollagen-
Polymerisierung

► **Reaktivatoren der phosphorylierten Acetylcholinesterase.** Bestimmte organische Phosphorsäure-Verbindungen werden mit hoher Affinität an eine Serin-OH-Gruppe im aktiven Zentrum der ACh-Esterase gebunden und blockieren damit den Abbau von Acetylcholin. Die Folge ist eine Vergiftung des Organismus mit der körpereigenen Überträgersubstanz Acetylcholin. Dieser Mechanismus läuft nicht nur beim Menschen und warmblütigen Tier ab, sondern auch bei niederen Tieren. (Das ACh wurde sehr früh in der Evolution erfunden!) Daraus ergibt sich die Verwendung der **Organophosphate** als Insektizide. Bei ihrer Benutzung kommen immer wieder menschliche Vergiftungen vor, weil diese Gifte durch die intakte Haut und durch Einatmung in den Körper gelangen. Symptome der Vergiftung sind, je nach Schwere, übersteigerter Parasympathikus-Tonus, Ganglienblockade, Hemmung der neuromuskulären Übertragung mit peripherer Atemlähmung. Die spezifische Therapie einer derartigen Intoxikation besteht in der Gabe extrem hoher Dosen von Atropin und Reaktivierung der ACh-Esterase durch Pralidoxim oder Obidoxim (**A**).

Leider haben die Organophosphate eine traurige Berühmtheit dadurch erlangt, dass sie als „Biowaffen“ Eingang in das Waffenarsenal großer und kleiner „Mächte“ gefunden haben. Im 2. Weltkrieg waren Vorräte auf beiden Seiten vorhanden, sie kamen aber nicht zum Einsatz. Erst später bei kleinen lokalen bewaffneten Auseinandersetzungen im Bereich von Entwicklungsländern wurde die Wirksamkeit dieser Gifte „demonstriert“. In der augenblicklichen Weltsituation wird befürchtet, dass Organophosphate von Terrorgruppen zur Anwendung kommen könnten. Daher ist das Wissen um die Symptome der Vergiftung und ihre Therapie-möglichkeit so wichtig.

Toloniumchlorid (Toluidinblau). Ist das Hämoglobin-Eisen nicht zweiwertig, sondern dreiwertig, liegt das braun farbige Methämoglobin vor. Dieses ist nicht zum O_2 -Transport befähigt. Unter Normalbedingungen entsteht zwar ständig Methämoglobin, es wird aber unter Mitwirkung der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase reduziert. Substanzen, die die Methämoglobin-Bildung fördern (**B**), können jedoch zu einem tödlichen Sauer-

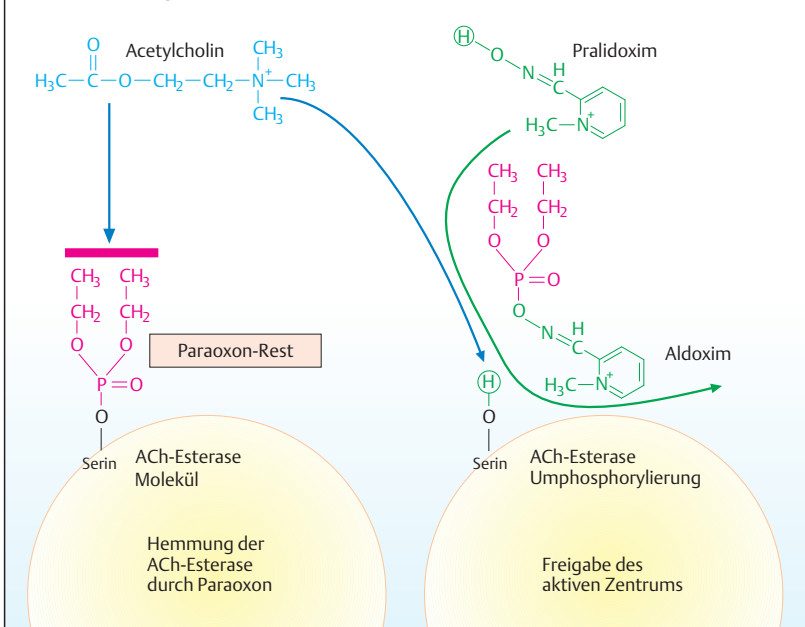
stoff-Mangel im Organismus führen. Toloniumchlorid ist ein Redoxfarbstoff, der intravenös gegeben wird und das Methämoglobin-Eisen in die reduzierte Form umwandelt.

Antidota gegen Cyanid-Vergiftungen (B). Cyanid-Ionen (CN^-) gelangen in den Organismus meist in Form der Blausäure; diese kann eingeatmet werden, im sauren Magensaft aus Cyanid-Salzen entstehen oder auch im Magen-Darm-Trakt aus Bittermandeln freigesetzt werden. Schon 50 mg HCN können tödlich sein. CN^- bindet sich mit hoher Affinität an dreiwertiges Eisen. In den Cytochromoxidasen der Atmungskette unterbricht dies die Sauerstoff-Verwertung. Eine innere Erstickung ist die Folge – mit sauerstoffbeladenen Erythrozyten im Blut (hellrote Färbung des venösen Blutes).

Kleine Mengen Cyanid vermag der Körper mithilfe der „Rhodanid-Synthetase“ (Thio-sulfat-Schwefel-Transferase), die besonders in der Leber vorhanden ist, in das relativ un-toxische Thiocyanat (SCN^- , „Rhodanid“) umzuwandeln. **Therapie-Möglichkeiten** sind: intravenöse Zufuhr von Natriumthiosulfat, um die Thiocyanat-Bildung zu fördern. Der Wirkungseintritt dieser Maßnahme ist langsam. Deshalb besteht die erste Maßnahme darin, durch i. v. Injektion des Methämoglobin-Bildners *Dimethylaminophenol (DMAP)* zweiwertiges Hämoglobin-Eisen rasch in dreiwertiges umzuwandeln, welches CN^- abzufangen vermag. Ein sehr gutes Antidot ist im Prinzip auch *Hydroxocobalamin* (= Vit. B_{12a}), weil sich CN^- mit hoher Affinität an dessen zentrales Cobalt-Atom anlagert, sodass Cyanocobalamin (= Vit. B_{12}) entsteht.

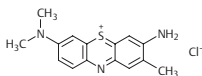
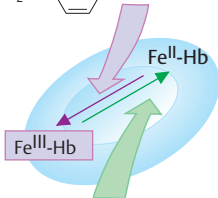
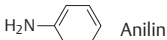
Eisenhexacyanoferrat („Berliner Blau“), ein Antidot gegen Vergiftungen mit Thallium-Salzen (z. B. in Rattengift). Symptome sind zunächst gastrointestinale Störungen, danach Nerven- und Gehirn-Schäden sowie Haarausfall. Im Körper befindliche Thallium-Ionen werden in den Darm ausgeschieden, aber wieder rückresorbiert. Das unlösliche, kolloidale und nicht resorbierbare Berliner Blau bindet Thallium-Ionen. Es wird peroral zugeführt, um unmittelbar nach der Giftaufnahme das Thallium an der Resorption zu hindern oder um bei vorhandener Thallium-Belastung des Körpers in den Darm abgegebenes Thallium abzufangen und zur Ausscheidung zu bringen (**B**).

A. Reaktivierung der ACh-Esterase durch ein Oxim



B. Gifte und Antidota

Methämoglobin-Bildner

z.B. NO_2 NitritToloniumchlorid
Toluidinblau

SCN-Synthetase

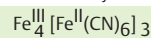
Fe^{III}-HbNa₂S₂O₃

DMAP

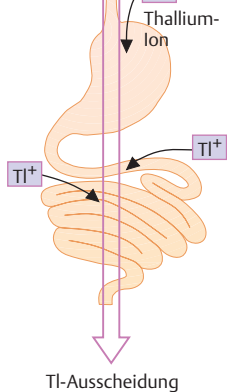
HCN

CN⁻Fe³⁺Vitamin B_{12a}Vitamin B₁₂Stopp der O₂-Verwertung

Eisenhexacyanoferrat



„Berliner Blau“

TI⁺ = Thallium-Ion

Rauschgifte

Rauschgifte vermögen psychische Veränderungen hervorzurufen, wie sie auch im Verlauf einer Psychose auftreten können: **illusionsäre Verkennungen, Halluzinationen**. Dabei kann das Erleben traumhaften Charakter besitzen, die emotionale oder rationale Umsetzung des Erlebens erscheint dem Außenstehenden inadäquat.

Eine psychotomimetische Wirkung soll am Beispiel der Portraits illustriert werden, die ein Maler unter der Einwirkung von Lysergsäurediethylamid (LSD) angefertigt hat. Er berichtet während des in Wellen ablaufenden LSD-„Rausches“, dass das Gesicht des Portraitierten mehr und mehr zur Fratze wird, bläulich-violett fluoresziert und sich wie durch ein bewegtes Zoom-Objektiv vergrößert und verkleinert, wobei sich die Proportionen abstrus verändern und sich groteske Bewegungsabläufe ergeben. Das diabolische Zerrbild wird als bedrohlich empfunden (A).

Die Verkennungen treten auch im Bereich des Gehör- und Geruchssinnes auf. Töne werden als schwebende Balken und optische Eindrücke als Geruch (z. B. als Ozon) „erlebt“. Im Rausch sieht das Individuum sich selbst zeitweise von außen und beurteilt sich und seinen Zustand. Auf der anderen Seite verwischt sich die Grenze zwischen dem Ich und der Umwelt. Ein erhebendes Gefühl des Eins-Seins mit dem anderen und dem Kosmos stellt sich ein. Das Zeitgefühl existiert nicht mehr, es gibt weder vorher noch nachher. Dinge werden gesehen, die es nicht gibt, und Erfahrungen gemacht, die nicht erklärbar sind. Daher wird von einem Bewusstseins-erweiternden Effekt des LSD gesprochen (Psychedelikum – griech. *delos* = Offenbarung).

Natürlich vorkommende Rauschgifte sind: *Psilocin*, *Psilocybin* (aus dem Pilz *Psilocybe mexicana*), *Bufofenin* (u. a. aus dem Hautdrüsensekret einer Kröte), *Mescaline* (aus dem mexikanischen Kaktus *Arihalonium lewinii* = Peyotl).

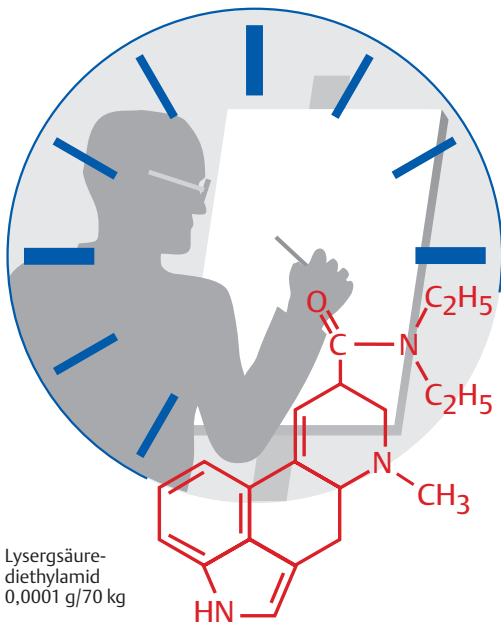
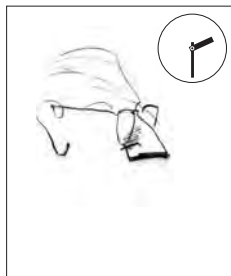
Cannabinoide. Ein weit verbreitetes Rauschgift ist das **Haschisch**, ein Harz aus dem indischen Hanf, in dem der Wirkstoff Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (TCH) enthalten

ist. Haschisch wirkt häufig als „**Einstiegsdroge für härtere Drogen**“. Nach Aufnahme von Haschisch treten etwa dieselben Symptome auf, wie sie im Vorhergehenden nach Zufuhr von LSD beschrieben wurden. Für Tetrahydrocannabinol konnten zwei spezifische Bindungsstellen nachgewiesen werden: CB₁-Rezeptoren im ZNS und CB₂-Rezeptoren in peripheren Geweben. Bemerkenswert ist, dass jetzt auch körpereigene Liganden aufgedeckt worden sind, die als Agonisten CB-Rezeptoren besetzen: **Anandamid** und **2-Arachidonylglycerin**. Diese beiden Endocannabinoide sind Abkömmlinge der Arachidonsäure. Über ihre physiologische Bedeutung ist bisher nichts Sicheres bekannt, aber immerhin hat die Synthese von **CB-Antagonisten** und **-Agonisten** Hinweise darauf gegeben, dass sich auf diesem Prinzip beruhende Arzneimittel entwickeln lassen: so sind bis zur Anwendung am Menschen der Agonist **Nabilon** (TCH-Derivat) als Antiemetikum gegen Zytostatika-induziertes Erbrechen und der CB₁-Rezeptorantagonist **Rimonabant** (S. 338) als Anorektikum gediehen. Die endgültige Bewertung dieser Pharmaka steht aber noch aus.

Auch andere Stoffe, die nicht primär halluzinogen wirken, wie **Amphetamin-Derivate** (z. B. 3,4-Dimethyl-dioxy-methamphetamin = Ecstasy und neuerdings 1-Benzyl-piperazin) und **Cocain** sind gefährlich. Der akute Rausch geht mit einer Verkennung der Wirklichkeit einher, anschließend folgt eine Erschöpfungsphase. Bei länger dauerndem Gebrauch bildet sich eine Abhängigkeit aus, die mit geistigem Abbau und körperlichem Verfall einhergeht. Die Entzugstherapie ist sehr schwierig.

Die Rauschgifte haben keinerlei therapeutischen Wert, da ihre Anwendung aber toxische Wirkungen und Dauerschäden hinterlässt, ist ihre Herstellung und der Handel mit ihnen verboten.

A. Psychotomimetische Wirkung von LSD bei einem Portraitmaler



Wirkungen von Nicotin

Acetylcholin ist ein Überträgerstoff in den Ganglien des Sympathikus und des Parasympathikus. Hier werden seine Wirkungen über Acetylcholinrezeptoren vermittelt, die von Nicotin erregt werden: *nicotinische Acetylcholinrezeptoren* (N-Rezeptoren; S. 104). Es handelt sich um Ligand-gesteuerte Ionenkanäle mit einem Bau- und Funktionsprinzip wie auf S. 66 dargestellt. Die Öffnung der Ionenpore induziert einen Na^+ -Einstrom mit nachfolgender Membrandepolarisation und Zellerregung. N-Rezeptoren neigen zur raschen Desensitivierung, d. h. bei längerer Besetzung durch einen Agonisten schließt sich die Ionenpore spontan und kann sich erst nach Ablösung des Agonisten wieder öffnen.

Lokalisation von Nicotin-Rezeptoren

Vegetatives Nervensystem (A, Mitte). In Analogie zu den vegetativen Ganglien finden sich N-Rezeptoren auch an den Adrenalin-freisetzenden Zellen des Nebennierenmarks, die vom 1. sympathischen Neuron innerviert werden. In all diesen Synapsen sitzt der Rezeptor postsynaptisch, im somatodendritischen Bereich der Erfolgszelle.

Motorische Endplatte. Hier befinden sich N-Rezeptoren vom motorischen Typ.

Zentralnervensystem (A, oben). N-Rezeptoren sind in verschiedene Funktionen eingebunden. Sie sind im ZNS hauptsächlich präsynaptisch lokalisiert und fördern durch Depolarisation die Transmitter-Freisetzung aus den innervierenden Axonen. Zusammen mit den ganglionären N-Rezeptoren zählen sie zum neuronalen Typ der N-Rezeptoren. Diese unterscheiden sich in der Zusammensetzung ihrer 5 Untereinheiten vom muskulären Typ.

Veränderung von Körperfunktionen durch Nicotin

Nicotin diene als Experimentalsubstanz zur Klassifizierung der Acetylcholinrezeptoren. Als Tabak-Alkaloid wird Nicotin tagtäglich von einem großen Teil der Menschheit systemisch angewandt, um seine *anregenden zentralen Wirkungen* zu „genießen“. Nicotin aktiviert das „Belohnungssystem“, was eine

Abhängigkeit fördert. Regelmäßige Zufuhr führt zur Gewöhnung, was in bestimmter Hinsicht (z. B. Erregung der Area postrema) sicher vorteilhaft ist. Bei einer Gewöhnung führt die Unterbrechung der Nicotin-Aufnahme zu vornehmlich psychischen Entzugssymptomen. Diese zu verhindern, ist ein weiterer gewichtiger Grund für fortgesetzte Nicotinaufnahme. Periphere Wirkungen, die sich aus der Stimulation vegetativer Ganglien ergeben, mögen teilweise als nützlich empfunden werden („laxierender Effekt“ der ersten Zigarette am Morgen). Die Sympathikusaktivierung ohne entsprechende körperliche Belastung („stiller Stress“) kann aber langfristig zu schwerwiegenden kardiovaskulären Schäden führen (S. 302).

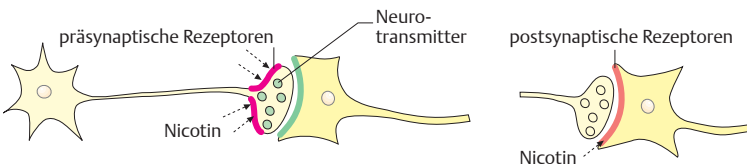
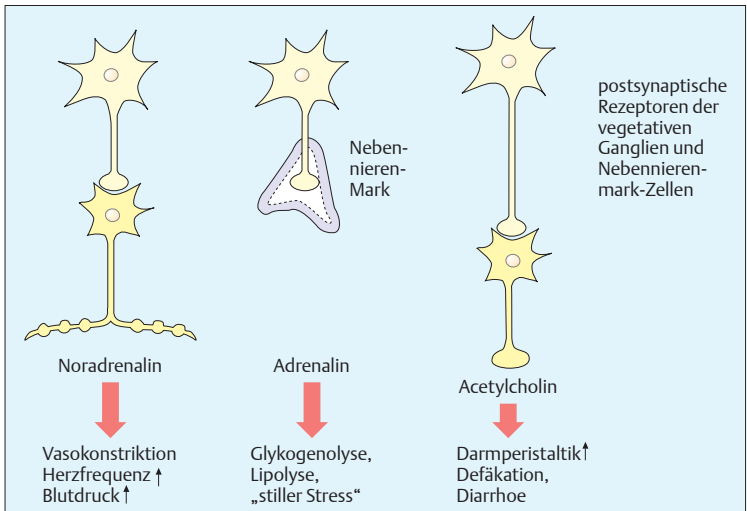
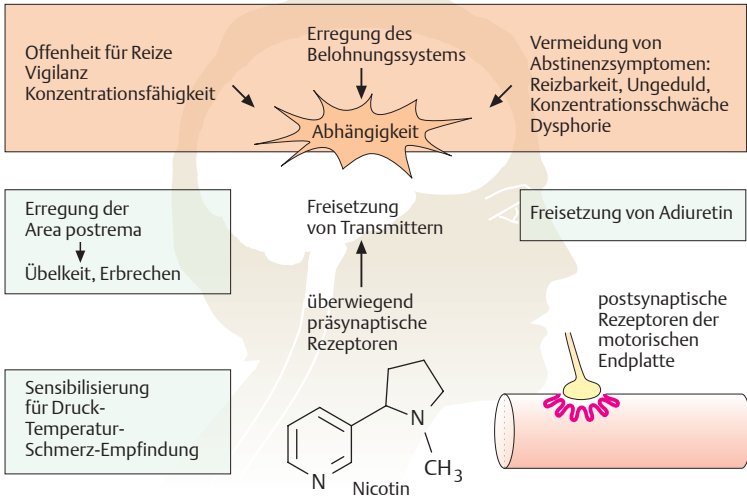
Raucherentwöhnungsmittel

Die Zufuhr von *Nicotin* mittels Nicotinpflaster, -kaugummi oder Nasenspray soll es dem Raucher erleichtern, auf das Zigarettenrauchen zu verzichten. Durch schrittweise Reduktion der Nicotindosis soll eine Entwöhnung erreicht werden. Das mag zunächst auch gelingen, jedoch ist die Rückfallquote auf längere Sicht enttäuschend hoch.

Bupropion (Amfebutamon) weist strukturelle Ähnlichkeiten mit Amphetamin auf und hemmt die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin. Es soll bei Zigarettenrauchern zur Entwöhnung dienen können, möglicherweise weil es dem Nicotin ähnliche zentralnervöse Wirkungen hervorruft. Angesichts der hohen Rückfallquote nach Absetzen der Medikation und in Anbetracht der Nebenwirkungen ist der therapeutische Wert fraglich.

Eine neue Möglichkeit einer unterstützten Therapie zur Raucher-Entwöhnung hat sich mit *Vareniclin* ergeben, das an bestimmten Untertypen der Nicotin-Rezeptoren ($\alpha_4\beta_2$) als *partieller Agonist* wirkt. Damit werden die für den „Raucher-Erfolg“ benötigten Nicotin-Rezeptoren besetzt, aber nur mit verminderter intrinsischer Aktivität. Durch Rauchen appliziertes Nicotin bleibt dann so gut wie unwirksam. Nebenwirkungen sind Erbrechen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Obstipation, Suizidgedanken. Die Erfolgsquote ist niedrig.

A. Wirkungen von Nicotin im Körper



Folgen des Tabakrauchens

Die getrockneten und fermentierten Blätter der Pflanze *Nicotiana tabacum*, eines Nachtschattengewächses, werden als Tabak bezeichnet. Tabak wird meistens geraucht, seltener geschnupft oder gekaut. Bei der Verbrennung von Tabak entstehen ca. 4000 Verbindungen in nachweisbarer Menge, wobei die Belastung des Rauchers mit Fremdstoffen nicht nur von der Qualität des Tabaks und der Anwesenheit eines Filters, sondern auch von der Geschwindigkeit des Ab Brennens (Temperatur in der Glut) und der Tiefe der Inhalation abhängt.

Tabak enthält 0,2–5 % Nicotin. Im Tabakrauch liegt es auf kleinen Teerpartikeln verteilt vor. Die Menge von Nicotin, die beim Rauchen durch die Schleimhäute aufgenommen wird, hängt ab von dem Nicotinhalt des Tabaks, der Größe der dem Rauch exponierten Schleimhautfläche (Inhalieren!) und dem pH-Wert auf der Schleimhautoberfläche. Nicotin wird über die Bronchien und die Lunge rasch resorbiert, wenn das Alkaloid in Basenform vorliegt. Ist der Stickstoff dagegen protoniert, wird dieser Teil des Moleküls hydrophil und die Resorption wird behindert. Um dem Zigarettenraucher eine möglichst hohe Ausbeute an Nicotin zu ermöglichen, werden manche Tabake von den Herstellerfirmen alkalisch gemacht. Das Plasmaspiegelmakimum für Nicotin erreicht beim Rauchen einer Zigarette einen Bereich von 25–50 ng/ml. Die Nicotinkonzentration im Plasma fällt nach Beendigung des Rauchens aufgrund von Verteilungsvorgängen initial rasch ab, die terminale Elimination erfolgt mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden. Nicotin wird durch Oxidation abgebaut.

Möglicherweise ist die durch Zigarettenrauchen verursachte Erhöhung des **Risikos einer Gefäßerkrankung** eine Folge der chronischen Einwirkung von Nicotin: koronare Herzkrankheit (u. a. Infarkt), zentrale (u. a. Schlaganfall) oder periphere Durchblutungsstörungen („Raucherbein“). Zumindest wird Nicotin als ein die Progredienz einer Arteriosklerose begünstigender Faktor diskutiert. Es erhöht durch die Freisetzung von Adrenalin die Konzentration von Glucose und freien Fettsäuren im Plasma, ohne dass diese ener-

giereichen Substrate für eine körperliche Aktivität unmittelbar benötigt werden. Ferner steigert es die Plättchenaggregabilität, senkt die fibrinolytische Aktivität des Blutes und erhöht die Blutgerinnungsneigung.

Für die Folgen des Tabakrauchens ist jedoch nicht nur Nicotin, sondern auch die Summe der anderen im Tabakrauch enthaltenen Substanzen verantwortlich, von denen einige nachgewiesenermaßen **kanzergene** Eigenschaften besitzen.

Die mit dem Tabakrauch inhalierten Staubteilchen müssen zusammen mit dem Bronchialschleim vom Flimmerepithel aus dem Respirationstrakt herausbefördert werden. Die Aktivität der Flimmerbewegung wird jedoch durch den Tabakrauch gehemmt: Der mukoziliäre Transport ist beeinträchtigt. Dies begünstigt eine bakterielle Infektion und ist eine der Ursachen für die chronische Bronchitis, die bei regelmäßigem Tabakrauchen auftritt (Raucherhusten). Die chronische Schädigung der Bronchialschleimhaut ist eine wichtige Ursache für das erhöhte Risiko eines Rauchers, an einem Bronchialkarzinom zu erkranken.

Statistische Untersuchungen belegen eindrucksvoll, wie stark das Risiko, an einem Herzinfarkt oder an einem Bronchialkarzinom zu sterben, mit der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten ansteigt.

Andererseits zeigen die Statistiken aber auch, dass das erhöhte Risiko, an einem Herzinfarkt oder an einem anderen kardiovaskulären Ereignis zu sterben, nach Beendigung des Rauchens im Verlaufe von 5–10 Jahren beinahe auf das Risiko von Nichtraucher fällt. In gleicher Weise geht die Gefahr, dass ein Bronchialkarzinom auftritt, zurück.

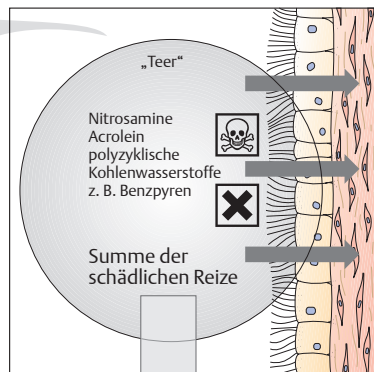
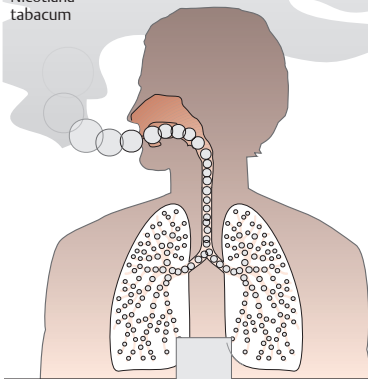
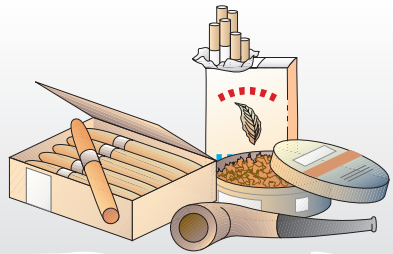
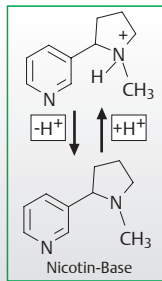
Da der größte Teil des Zigarettenrauches an die Luft abgegeben wird, atmen Nichtraucher in geschlossenen Räumen „verdünnten“ Tabakrauch ein. Es ist jetzt ein gesicherter Befund, dass stark belastete **Mit-raucher** ebenfalls unter den typischen Erkrankungen leiden, die durch aktives Zigarettenrauchen ausgelöst werden. Allerdings statistisch gesehen in geringerem Ausmaß.

Rauchen während der Schwangerschaft wirkt sich negativ auf den Embryo aus: das Geburtsgewicht ist vermindert, die perinatale Sterblichkeit erhöht und die postnatale Entwicklung verzögert.

A. Folgen des Tabakrauchens

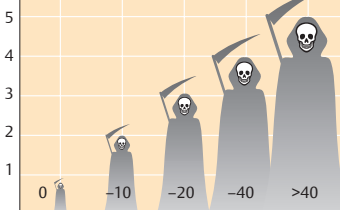


Nicotiana tabacum

Plättchen-
aggregation ↑fibrinolytische
Aktivität ↓freie
Fettsäuren ↑Schädigung
des Gefäß-
endothels

Adrenalin ↑

Koronare Herzkrankheit
jährl. Todesfälle/1000 Personen

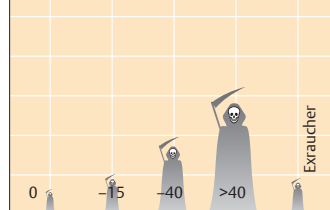
Schädigung
des Bronchial-
epithels

Jahre
↓
chronische
Bronchitis

Hemmung des
mukoziliären
Transports

Monate
↓
Bronchitis

Bronchialkarzinom
jährl. Erkrankg./1000 Personen



Anzahl der Zigaretten pro Tag

Alkoholismus

Ethanolhaltige Getränke sind seit Urzeiten ein verbreitetes Genussmittel. Wie für jeden Wirkstoff gilt auch für Ethanol, dass die Dosis das Gift ausmacht. Der übermäßige Verbrauch von alkoholischen Getränken, der **Alkohol-Abusus**, ist die Ursache für eine Schädigung des Betroffenen. Der Alkoholismus muss als schwere Erkrankung angesehen werden, die zahlenmäßig eine große Rolle spielt: in Deutschland sind mehr als 1 000 000 Menschen betroffen, die sich dieses Leiden selbst zugefügt haben.

Ethanol ist mit Wasser mischbar und gut lipidlöslich, sodass es im Organismus alle Barrieren leicht überwinden kann, die Blut-Hirn-Schranke und die Placentaschranke sind keine Hindernisse. Dieser Alkohol wird in der Leberzelle mittels des Enzyms Alkoholdehydrogenase (ADH) zum Acetaldehyd und dann weiter zur Essigsäure abgebaut. ADH kann durch den kompetitiven Hemmstoff **Fomepizol** blockiert werden. Diese Wirkung wird bei einer Vergiftung mit Ethylenglykol ($\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) ausgenutzt, da dessen erster Schritt zur Giftung gebremst wird (**A**). Ethylalkohol wird nie als chemisch reine Substanz eingenommen, sondern immer als alkoholisches Getränk, das je nach Herkunft die verschiedensten Geschmacksstoffe und höhere Alkohole und Aldehyde enthält. Die vom Konsumenten gewünschte Wirkung spielt sich im Gehirn ab: Ethanol wirkt anregend, enthemmend, steigert die Kontaktfähigkeit – solange das alkoholische Getränk in mäßigen Mengen genossen wird. Nach höheren Dosen geht die Selbstkritik verloren, die Motorik wird unsicher – jeder kennt das Bild des Betrunkenen. Noch höhere Dosen rufen eine Narkose hervor (Vorsicht: Auskühlung, Atemlähmung). Für die komplexe Wirkung des Ethanol am ZNS lässt sich kein einfacher Wirkungsmechanismus angeben. Ein hemmender Effekt auf den NMDA-Subtyp des Glutamat-Rezeptors scheint im Vordergrund der Wirkung zu stehen.

Bei chronischer Trunksucht werden vor allem zwei Organe geschädigt:

1) In der **Leber** tritt als erstes eine Verfärbung der Hepatozyten auf, dieser Prozess ist reversibel. Bei fortdauernder Exposition ge-

hen Leberzellen zu Grunde und werden durch Bindegewebe-Neubildung aus Myofibroblasten ersetzt: Leberzirrhose. Die Durchblutung der Leber wird stark vermindert, das Organ kann seine Entgiftungsfunktion nicht mehr erfüllen (Gefahr des hepatischen Koma), es bilden sich Umgehungskreisläufe (Blutungen aus Ösophagus-Varizen) und ein Ascites aus. Die alkoholische Leberzirrhose ist ein schweres, meist progredientes Leiden, bei dem nur eine symptomatische Therapie möglich ist (**B**).

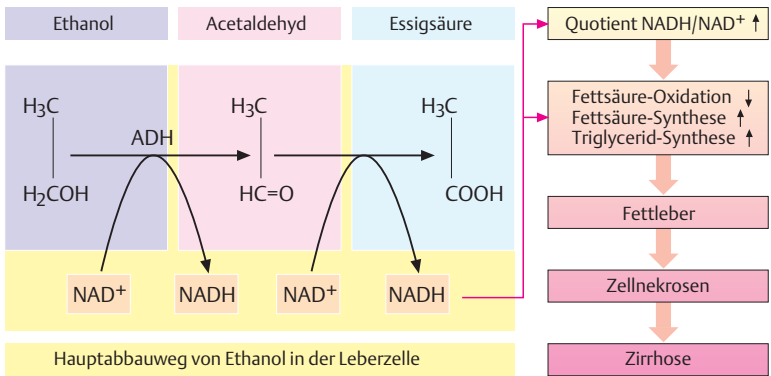
2) Die Funktionsfähigkeit des **Gehirns** wird beeinträchtigt, es kann zu einer messbaren Abnahme der Zahl von Neuronen als Anzeichen einer irreversiblen Schädigung kommen. Häufig tritt ein Delirium tremens auf (Auslösung evtl. durch Alkohol-Entzug), das durch eine intensive Therapie (u. a. Clomethiazol, Haloperidol) überlebt werden kann. Daneben kommen Alkohol-Halluzinationen und das Wernicke-Korsakow-Syndrom vor. Dies sind desolate Zustände.

Neben dem Gehirn und der Leber können durch chronischen, übermäßigen Konsum von alkoholischen Getränken auch weitere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden: das periphere Nervensystem entwickelt eine Polyneuropathie, im Magen tritt – vor allem nach hochprozentigen Alkoholika – eine Gastritis auf, die Bauchspeicheldrüse reagiert mit einer Pankreatitis, der Herzmuskel mit einer Kardiomyopathie und die Niere mit einer Nephritis.

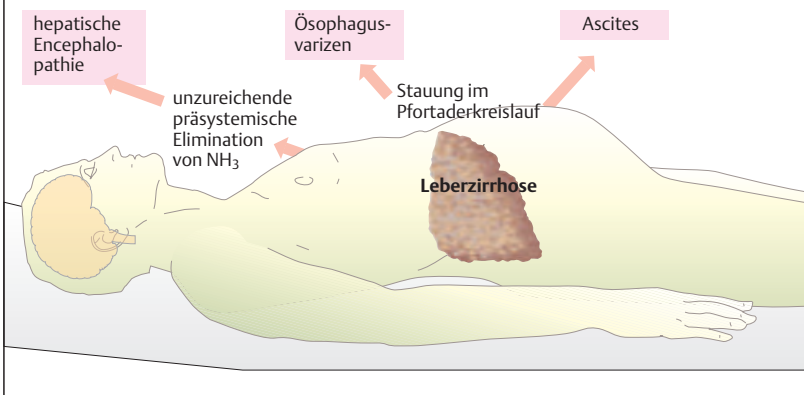
Besonders muss darauf hingewiesen werden, dass während der Schwangerschaft ein Alkohol-Abusus zum **Embryo-fetalen Syndrom** führt (Fehlbildungen, bleibende intellektuelle Störungen). Diese intrauterine Vergiftung ist relativ häufig: 1 Fall auf 1000 Geburten (**C**).

Die chronische Trunksucht ist Ausdruck einer echten Abhängigkeit, daher ist die **Therapie dieser Sucht** auch so schwierig und häufig erfolglos. Es gibt kein pharmakologisches Patent-Rezept (der NMDA-Rezeptor-Antagonist Acamprosat und der GABA_B-Agonist Baclofen mögen eines Versuches wert sein), wichtig ist wohl vor allem eine psychotherapeutische Betreuung, ein Milieuwechsel und unterstützend die Gabe von Benzodiazepinen.

A. Alkoholismus

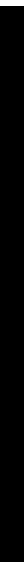


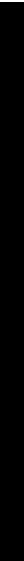
B. Leberzirrhose



C. Embryo-fetales Alkohol-Syndrom







Therapie spezieller Erkrankungen

Hypertonie

Herzkreislauferkrankungen sind die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Im Wesentlichen sind drei Organe betroffen, in denen sich die Arteriosklerose manifestiert und zu schweren Folgeerkrankungen führt: Die koronare Herzkrankheit entsteht durch eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße und kann bei thrombotischem Gefäßverschluss einen Herzinfarkt auslösen. Im Gehirn begünstigt die Arteriosklerose die Entstehung von Gefäßthromben und -rupturen, sodass ein Schlaganfall auftreten kann. Arteriosklerose in der Niere ist ein Auslöser des Nierenversagens. Da diese Erkrankungen die Lebenserwartung deutlich einschränken können, ist es wichtig, die Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen), die die Entstehung der Arteriosklerose fördern, frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

Eine **Hochdruck-Erkrankung** liegt vor, wenn der systolische Blutdruck über 140 mm Hg und der diastolische Wert über 90 mm Hg liegen. Da das kardiovaskuläre Risiko über einen weiten Bereich mit steigendem Blutdruck zunimmt, existiert kein „Schwellenwert“, der die Hypertonie eindeutig definiert. Liegen weitere Risikofaktoren vor, sollte der Blutdruck noch niedriger eingestellt werden (bei Diabetes mellitus unter 130/80 mm Hg). Behandlungsziele sind die Verhinderung von Organschäden und die Reduzierung der Mortalität. Da diese Zielparameter bei den einzelnen Patienten nicht gemessen werden können, wird als Ersatz („Surrogatparameter“) die Blutdrucksenkung als unmittelbares Therapieziel definiert. Bevor die Arztheilung eingeleitet wird, sollte der Patient angehalten werden, sein Körpergewicht (BMI < 30) und den Alkoholkonsum zu reduzieren (beim Mann <20–30 g Alkohol/Tag, bei der Frau <10–20 g/Tag), das Rauchen einzustellen und die tägliche Aufnahme von Kochsalz einzuschränken (auf <6 g NaCl/Tag).

Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie sind solche Arzneistoffe, für die in klinischen Studien eindeutig belegt wurde, dass sie die Mortalität der Hypertonie verringern: Diuretika, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, β -Blocker, Ca-Antagonisten. Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos ist in ers-

ter Linie die Blutdrucksenkung wichtig. Die Auswahl der eingesetzten Arzneistoffe richtet sich nach den Begleiterkrankungen und möglichen Kontraindikationen (**B**).

Bei den **Diuretika** sind zur Hypertonie-Therapie insbesondere die Thiazide zu empfehlen. Um einen zu starken K⁺-Verlust zu vermeiden, ist eine Kombination mit Triamteren oder Amilorid häufig günstig.

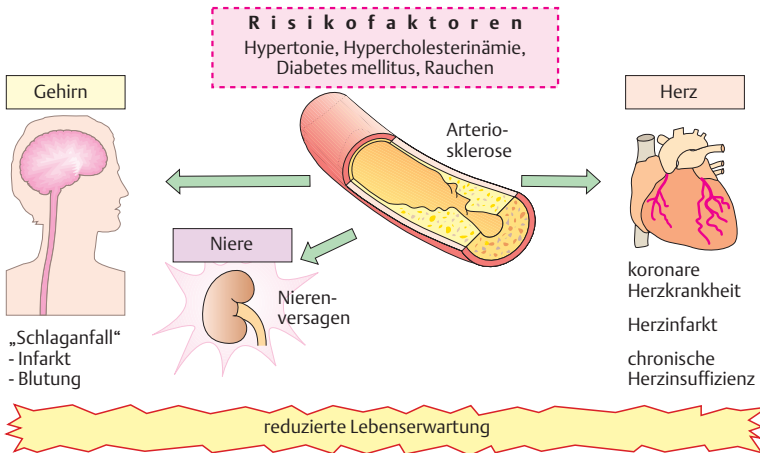
ACE-Hemmer verhindern die Bildung von Angiotensin II durch das Angiotensin-Conversions-Enzym und reduzieren dadurch den peripheren Gefäßwiderstand und den Blutdruck. Zusätzlich hemmen ACE-Inhibitoren den Effekt von Angiotensin II auf die Proteinsynthese in Herz- und Gefäßmuskulzellen und vermindern deshalb die kardiale Hypertrophie. Als unerwünschte Wirkungen können ACE-Hemmer einen trockenen Reizhusten, eine Verschlechterung der Nierenfunktion, eine Hyperkaliämie auslösen. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern kann ein AT₁-Rezeptorantagonist gegeben werden.

Aus der Gruppe der Antagonisten an β -adrenergen Rezeptoren werden insbesondere **β_1 -prävalente Blocker** eingesetzt, wie z. B. Metoprolol. β -Blocker können insbesondere bei Patienten mit einer obstruktiven Lungenerkrankung durch Hemmung der β_2 -Rezeptoren eine Verschlechterung der Lungenfunktion bewirken.

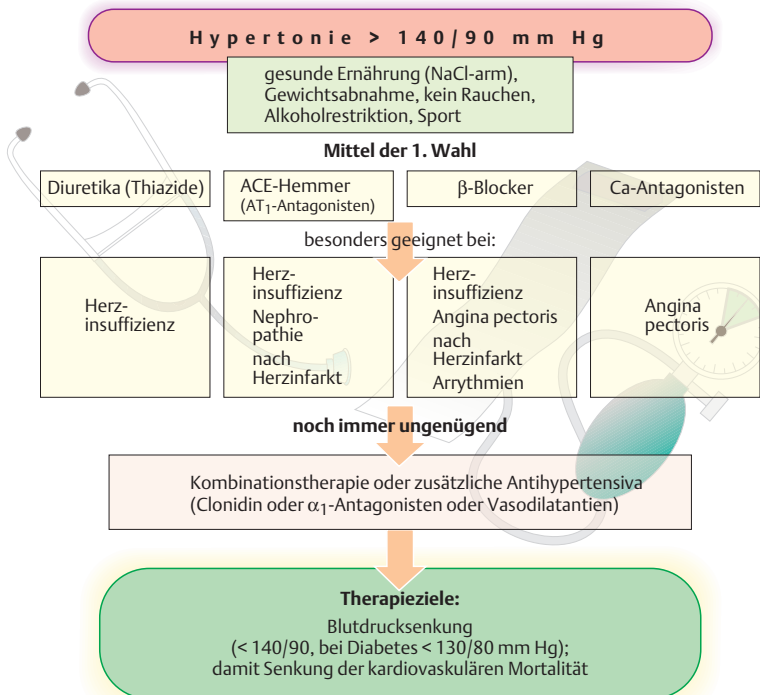
Von den **Ca-Antagonisten** werden im Rahmen der Hypertonie-Therapie im Wesentlichen Dihydropyridine mit langer Halbwertszeit empfohlen, da bei kurzwirksamen Substanzen, die zu einer schnellen Blutdrucksenkung führen, tachykarde Gegenregulationen entstehen können.

Weniger als 50 % der Hypertoniker lassen sich mit einer Monotherapie ausreichend einstellen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Monotherapie sollte entweder der Arzneistoff gewechselt oder zwei Pharmaka in niedriger Dosis kombiniert werden. Insbesondere solche Kombinationen sind wirksam, die die Gegenregulation des Körpers gegen das erste Antihypertensivum aufheben. Zum Beispiel führt der durch Diuretika induzierte Verlust von Na⁺ und Wasser zu einer kompensatorischen Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, die durch ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten aufgehoben werden kann.

A. Risikofaktoren der Arteriosklerose und Folgeerkrankungen



B. Therapie der Hypertonie



Angina pectoris

Die Schmerzattacke bei Angina pectoris zeigt einen vorübergehenden Sauerstoff-Mangel der Herzmuskulatur an. Der O_2 -Mangel ist in der Regel Folge einer unzureichenden Durchblutung (*Ischämie*) durch eine Einengung größerer Herzkranz-(Koronar-)Arterien. Diese beruht

- meist auf einer arteriosklerotischen Veränderung der Gefäßwand (*Koronarsklerose* mit Belastungsangina),
- selten auf einer krampfartigen Verengung einer morphologisch gesunden Koronararterie (*Koronarspasmus* mit Ruheangina),
- häufiger auf einem Koronarspasmus in einem koronarsklerotisch erkrankten Gefäßabschnitt.

Therapieziel ist, den Zustand des O_2 - Mangels zu verhindern, also die Durchblutung (O_2 -Angebot) zu steigern oder den Durchblutungsbedarf (O_2 -Bedarf) zu senken.

Größen, die das O_2 -Angebot bestimmen.

Treibende Kraft für den Blutstrom ist die *Druckdifferenz* zwischen dem Ursprung der Koronararterien (*Aortendruck*) und dem Mündungsort der Koronarvenen (*Druck im rechten Vorhof*). Dem Blutfluss stellt sich der *Strömungswiderstand* entgegen. Er besteht aus drei Komponenten.

1. Die *Weite der großen Koronargefäßabschnitte* ist normalerweise so groß, dass sie keinen nennenswerten Beitrag zum Strömungswiderstand leisten. Bei Koronarsklerose oder Koronarspasmus liegt hier das pathologische Strömungshindernis. Die häufige Koronarsklerose ist pharmakologisch nicht beeinflussbar, der seltenere Koronarspasmus kann durch geeignete Vasodilantien (Nitrate, Nifedipin) behoben werden.
2. Die *Weite der arteriolen Widerstandsgefäße* reguliert die Durchblutung im koronaren Gefäßbett. Die Arteriolenweite wird durch den Gehalt des Myokard an O_2 und Stoffwechselprodukten bestimmt und stellt sich „automatisch“ auf den Durchblutungsbedarf ein ([B], Gesunder). Diese *metabolische Autoregulation der Durchblutung* erklärt, weshalb

bei einer Koronarsklerose der Angina-pectoris-Anfall erst unter Belastung eintritt [B], Patient). In Ruhe wird der pathologische Strömungswiderstand kompensiert durch eine entsprechende Abnahme des Strömungswiderstandes in den Arteriole: die Durchblutung des Myokard ist ausreichend. Bei Belastung ist eine zusätzliche Weitstellung der Arteriolen nicht mehr möglich: Durchblutungs-mangel und Schmerzen treten ein. Pharmaka, die die Arteriolen erweitern, sind nicht sinnvoll: in Ruhe droht wegen der überflüssigen Arterioldilatation in gesunden Gefäßgebieten der Abstrom des Blutes hierhin – „steal effect“ mit Provokation eines Angina-pectoris-Anfalles.

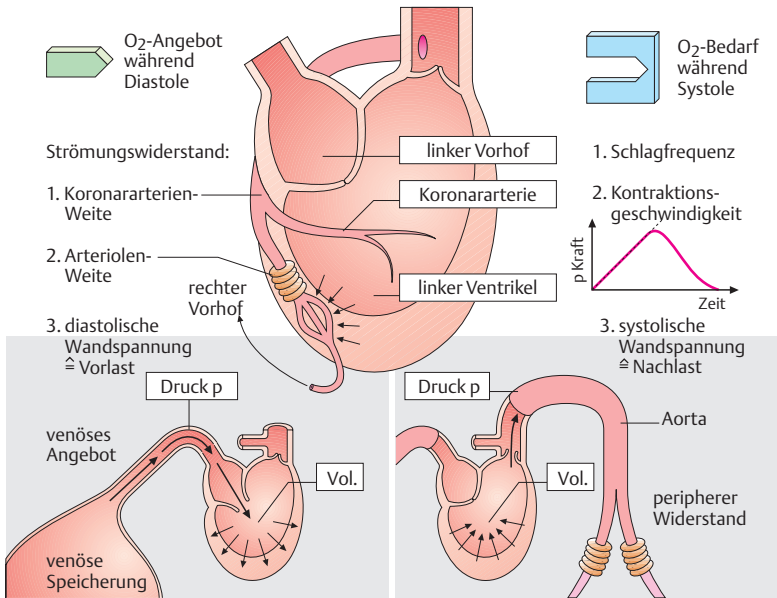
3. Der innergewebliche Druck, die Wandspannung lastet auf den Kapillaren. Während der systolischen Anspannung der Muskulatur kommt es zum Stillstand der Durchblutung, diese erfolgt überwiegend während der Diastole. Die *diastolische Wandspannung* („Vorlast“) hängt vom Druck und vom Volumen ab, mit dem der Ventrikel gefüllt wird. Diese Komponente des Strömungswiderstandes senken Nitrate durch Verminderung des venösen Blutangebotes an das Herz.

Größen, die den O_2 -Bedarf bestimmen.

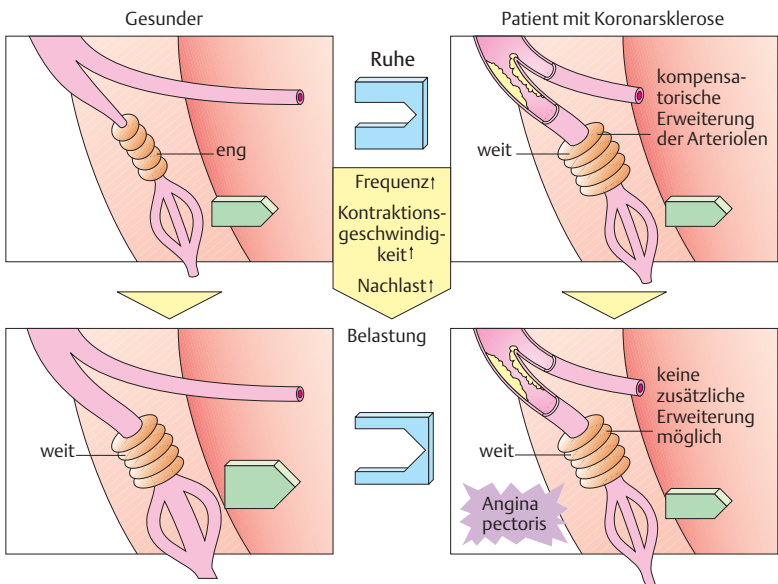
Die Herzmuskelzelle verbraucht die meiste Energie für die Kontraktion. Der O_2 -Bedarf steigt mit einer Zunahme

1. der *Schlagfrequenz*,
2. der *Kontraktionsgeschwindigkeit*,
3. der *systolisch entwickelten Wandspannung* („Nachlast“); diese hängt ab von dem Ventrikelfüllungsvolumen und vom Druck, der systolisch entwickelt werden muss.

Mit zunehmendem peripheren Widerstand steigen Aortendruck und damit der Auswurf-widerstand. Den O_2 -Bedarf vermindern β -Blocker und Ca-Antagonisten sowie auch die Nitrate (S. 312).

A. O₂-Angebot und O₂-Bedarf des Myokard

B. Pathogenese der Belastungsangina bei Koronarsklerose



Antianginosa

Als Antianginosa dienen Wirkstoffe aus drei Gruppen, deren pharmakologische Eigenschaften in anderen Tafeln ausführlicher dargestellt wurden: Organische Nitrate (S. 122), Ca-Antagonisten (S. 124), β -Blocker (S. 100).

Organische Nitrate (A) steigern Durchblutung bzw. O_2 -Angebot, weil bei der Abnahme des venösen Blutangebotes an das Herz die diastolische Wandspannung (Vorlast) sinkt. So gelingt es mittels Nitraten, selbst bei koronarsklerotischer Angina pectoris den Strömungswiderstand zu vermindern. Bei koronarspastischer Angina pectoris führt die vasodilatierende Wirkung auf Arterien zur Lösung des Koronarspasmus und zur Normalisierung der Durchblutung. Der O_2 -Bedarf sinkt wegen Abnahme der beiden Größen, welche die systolische Wandspannung (Nachlast) bestimmen: des Ventrikelfüllungsvolumens und des Aortendrucks.

Calcium-Antagonisten (B) senken den O_2 -Bedarf durch Verminderung des Aortendrucks, welcher eine Komponente der Nachlast ist.

Das Dihydropyridin *Nifedipin* hat dabei praktisch keinen kardiodepressiven Effekt; es kann aber zur Reflextachykardie mit vermehrtem O_2 -Bedarf kommen. Die kationophilen Wirkstoffe *Verapamil* und *Diltiazem* sind kardiodepressiv. Die Senkung von Herzfrequenz und Kraft trägt einerseits zur Reduktion des O_2 -Bedarfes bei, andererseits können Bradykardie, AV-Block oder Kontraktionsinsuffizienz die Herzfunktion gefährlich beeinträchtigen. Bei koronarspastischer Angina können Ca-Antagonisten den Spasmus lösen und die Durchblutung bessern.

β -Blocker (C) schirmen das Herz gegen den O_2 -zehrenden Antrieb durch den Sympathikus ab, indem sie den über β_1 -Rezeptoren vermittelten Anstieg von Frequenz und Kontraktionsgeschwindigkeit hemmen.

Anwendung der Antianginosa (D). Zur **Anfallsbehandlung** dienen Wirkstoffe, die schnell aufgenommen werden können. Mittel der Wahl ist Glycerylnitrat (GTN, 0,8–2,4 mg sublingual; Wirkungseintritt in

1–2 min, Wirkdauer ca. 30 min). Auch Isosorbiddinitrat (ISDN) kann angewendet werden (5 bis 10 mg sublingual), seine Wirkung tritt im Vergleich zu GTN etwas verzögert ein, hält jedoch länger an.

Zur dauerhaften, über den ganzen Tag anhaltenden **Anfallsprophylaxe** eignen sich *Nitrate* bedingt; denn zur Vermeidung einer Toleranzentwicklung („Nitrattoleranz“) scheint die Einhaltung einer ca. 12-stündigen Nitratpause sinnvoll. Pflegen die Anfälle tagsüber aufzutreten, kann morgens und mittags z. B. ISDN gegeben werden (z. B. je 60 mg in Retardform) oder auch sein Metabolit *Isosorbidmononitrat*. Wegen seiner präsystemischen Elimination in der Leber ist GTN für die orale Zufuhr kaum geeignet, die kontinuierliche Zufuhr mittels „Nitratpflaster“ erscheint wegen der Toleranzentwicklung ebenfalls nicht empfehlenswert. Bei *Molsidomin* droht eine „Nitrattoleranz“ offenbar weniger; es unterliegt aber Anwendungsbeschränkungen.

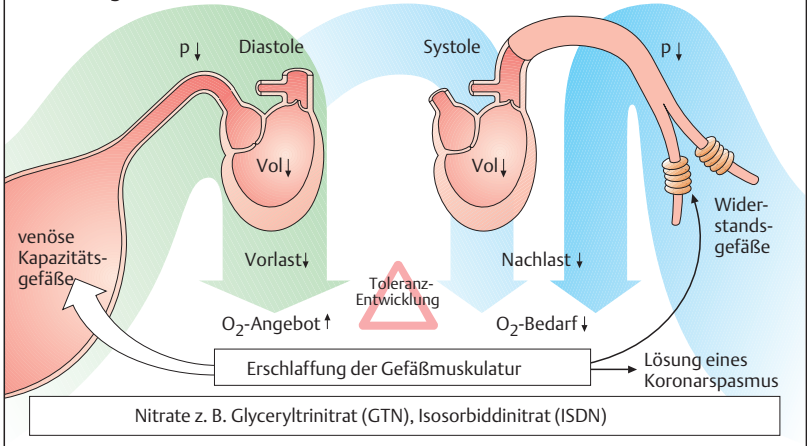
Bei der Auswahl eines *Ca-Antagonisten* ist zu beachten, dass langwirksame (z. B. (Amlodipin, Nicardipin) oder Retardformulierungen kurzwirksamer Substanzen (Nifedipin ret.) verordnet werden, um eine Reflextachykardie zu vermeiden.

Bei Gabe eines β -Blockers ist ebenfalls an die Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Herzens zu denken, die sich aus der Hemmung des Sympathikus ergibt. Wegen der Blockade der vasodilatierenden β_2 -Rezeptoren ist nicht auszuschließen, dass Vasospasmen leichter auftreten können. Daher wird eine Monotherapie mit β -Blockern nur bei koronarsklerotischer, nicht aber bei koronarspastischer Angina empfohlen.

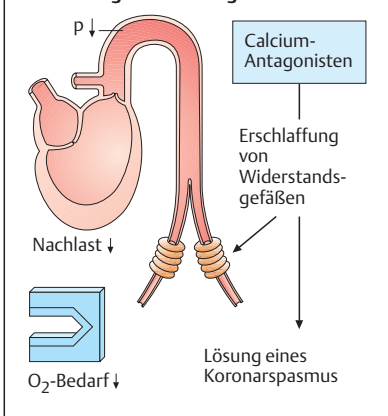
Bei Kontraindikationen gegen β -Blocker kann *Ivabradin* eingesetzt werden, das durch Blockade kardialer Schrittmacherkanäle die Herzfrequenz in Ruhe und bei Belastung absenkt.

Zur **Verbesserung der Langzeitprognose** bei koronarer Herzkrankheit werden zusätzliche folgende Pharmaka eingesetzt: niedrig-dosierte Acetylsalicylsäure, Statine (bei erhöhtem LDL-Cholesterin), ACE-Hemmer und β -Blocker (bei zusätzlicher Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt).

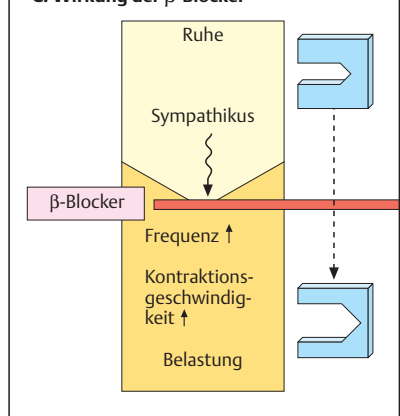
A. Wirkung der Nitrate



B. Wirkung der Ca-Antagonisten



C. Wirkung der β -Blocker



D. Zusammenstellung der Antianginosa sowie ihrer Anwendungsgebiete

Angina pectoris	
arteriosklerotische	koronarspastische
Anfallstherapie	
GTN, ISDN	
Anfallsprophylaxe	
β -Blocker	„Langzeit-Nitrate“
Ivabradin	Ca-Antagonisten
Verbesserung der Langzeitprognose: Acetylsalicylsäure, ggf. Statine, ACE-Hemmer, β -Blocker	

Akutes Koronarsyndrom – Herzinfarkt

Ein Herzinfarkt wird durch einen Verschluss einer Koronararterie bzw. ihrer Äste verursacht. Der von der Durchblutung abgeschnittene Anteil der Herzmuskulatur stirbt auf Grund des O_2 - und Glucose-Mangels in kurzer Zeit ab. In der Randzone tritt eine Unterversorgung der Herzmuskelzellen ein, das Membranpotential wird instabil, spontane Schrittmacherpotentiale bilden sich und fatales Kammerflimmern kann auftreten. Der Ausfall an funktionstüchtigem Muskelgewebe hat eine verminderte Herzleistung zur Folge, der abfallende Blutdruck stimuliert das sympathische System: über β -Rezeptoren wird die Schlagfrequenz und über α -Rezeptoren der periphere Widerstand gesteigert, der O_2 -Bedarf des Herzens ist erhöht. Die Folge ist eine weitere Verschlechterung der kardialen Situation. Der Patient hat starke Schmerzen, ein Vernichtungsgefühl und Todesangst.

Dem Herzinfarkt liegt in der Regel eine Ruptur oder Erosion einer arteriosklerotischen Plaque zugrunde (**A**). An dieser Stelle werden Thrombozyten und das Gerinnungssystem aktiviert und es kann sich schnell ein Thrombus bilden, der das Lumen weiterhin einengt. Unabhängig von den späteren therapeutischen Maßnahmen muss bei allen Patienten mit Infarkt-Verdacht eine **sofortige Therapie** durch den Notarzt begonnen werden. Dem Patienten müssen die starken Schmerzen und die Todesangst durch Gabe von Morphin und einem Benzodiazepin (Diazepam) genommen werden. Zur Verhinderung weiterer Thrombusbildung sind Thrombozyten-Aggregations-Hemmstoffe und Heparin als Gerinnungshemmer zu geben. Zur Entlastung des Herzens kann Glyceryltrinitrat angewendet werden. Wenn Blutdruck und Herzfrequenz stabil sind, kann ein β -Blocker den O_2 -Verbrauch des Herzens und die Arrhythmie-Gefahr senken. Bei bedrohlicher Arrhythmie ist die Infusion von Lidocain notwendig. Nach den initialen Maßnahmen ist ein möglichst schneller Transport in eine Klinik notwendig. **Die Überlebenschance eines Infarkt-Patienten ist von dem zeitlich Abstand zwischen Infarkt-Eintritt und Therapie-Beginn abhängig.**

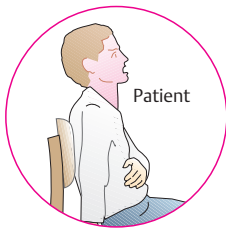
EKG- und Laboruntersuchungen entscheiden Diagnose und weitere Therapie: Die Anhebung des ST-Strecke deutet auf einen Verschluss eines großen Koronargefäßes hin („STEMI-Infarkt“). In diesem Fall ist eine rasche Reperfusion der Strombahn häufig lebensrettend. Wurde der Patient in ein Herzzentrum gebracht, wird in der Regel eine Herzkatheteruntersuchung mit Ballondilatation der Stenose durchgeführt. Die Gefahr, dass das Koronargefäß an dieser Stelle wieder stenosierte, kann durch die Implantation einer Gefäßstütze („Stent“) verringert werden. Dabei kommen entweder unbeschichtete Metall-Stents oder beschichtete Stents zum Einsatz. Die Oberfläche eines Stent kann mit einer Medikamenten-haltigen Schicht versehen sein, aus der langsam Paclitaxel oder Sirolimus freigesetzt wird. Diese Substanzen sollen die Bildung einer Neointima und damit die Gefahr einer Restenose vermindern. Ob mit dieser Beschichtung ein länger dauernder positiver Effekt zu erzielen ist, wird bisher skeptisch beurteilt. Nach Stent-Implantation wird eine Thrombozytenaggregation mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel empfohlen.

Steht kein Herzkatheterplatz zur Verfügung, kann innerhalb der ersten 12 Stunden nach Beginn der Infarktsymptome auch eine intravenöse Fibrinolyse zur Auflösung des Thrombus eingeleitet werden.

Liegt ein akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung („NSTEMI“) oder eine instabile Angina pectoris vor, wird nach Einleitung der pharmakologischen Therapie (Tafel A) eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um nach einer Koronarstenose zu suchen. Aufgrund des Blutungsrisikos sind Fibrinolytika bei NSTEMI-Infarkt oder instabiler Angina pectoris kontraindiziert.

Nach einem überstandenen Herzinfarkt sollte eine **Sekundär-Prophylaxe** strikt durchgeführt werden: Der Betroffene muss kardiale Risikofaktoren reduzieren, also Übergewicht abbauen, Rauchen unterlassen, Diabetes mellitus gut einstellen, gesunde Ernährung einhalten, viel körperliche Bewegung (ein lauffreudiger Hund ist ein idealer Trainingspartner). Medikamentös kann die Prophylaxe unterstützt werden durch Thrombozyten-Aggregations-Hemmstoffe, β -Blocker und ACE-Hemmstoffe.

A. Herzinfarkt: Pharmakotherapeutische Ansätze

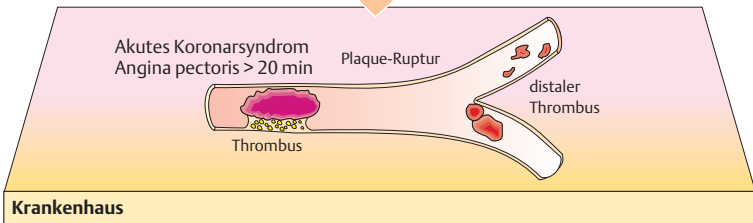


akute Symptomatik:
starke Schmerzen
Vernichtungsgefühl
Todesangst

**Sofort-Maßnahmen:**

- Glyceryltrinitrat (Senkung der Vorlast u. Nachlast)
- Acetylsalicylsäure (evtl. i.v.) (Hemmung der Thrombozyten-Aggregation)
- Morphin (Analgesie, Sedierung)
- Sauerstoff per Nasensonde

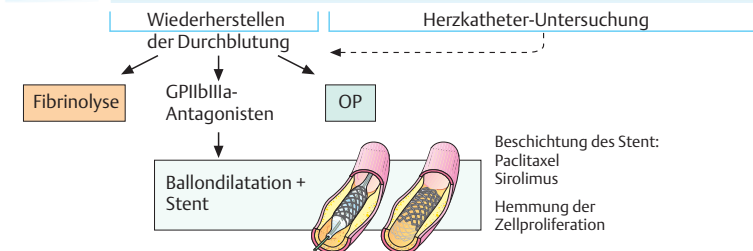
schnellstmöglicher
Transport in eine Klinik

**Krankenhaus**

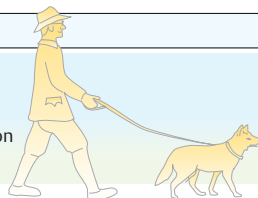
Labor	CK-MB↑ Troponin-I, -T↑	Troponin-I, -T↑	–

Diagnose	Herzinfarkt („STEMI“)	Herzinfarkt („NSTEMI“)	instabile Angina pectoris

initiale Therapie	Acetylsalicylsäure, Heparin, Nitrate, β -Blocker		

**Sekundärprävention****Entlassung**

- Acetylsalicylsäure
- β -Blocker
- ACE-Hemmer
- eventuell: – Clopidogrel
- Phenprocoumon
- Statine



Chronische Herzmuskelsuffizienz

Bei einer chronischen **Herzmuskelsuffizienz** ist die Pumpleistung kleiner als die Organe des Körpers für ihre Funktion und den Stoffwechsel benötigen (**A**). Häufigste primäre Ursachen der Insuffizienz sind Koronarerkrankungen, Hypertonie oder Kardiomyopathien. Die verminderte Herzleistung führt zu einem Anstau des venösen Blutes vor dem Herzen. Die Stauung vor der linken Herzkammer führt zu Luftnot und Lungenödem. Knöchelödeme, vergrößerte Leber und Ascites sind Zeichen einer Stauung vor dem rechten Ventrikel.

Der Schweregrad einer Insuffizienz wird nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eingeteilt (**B**). Die Stadien I–IV spiegeln den zunehmenden Schweregrad wider.

Infolge der abnehmenden Herzleistung werden verschiedene **Kompensationsmechanismen** aktiviert, die versuchen, die Organperfusion aufrechtzuerhalten (**A**). Dazu gehören die Aktivierung des Sympathikus und des Renin-Angiotensin-Systems. Die gesteigerte Freisetzung von Noradrenalin erhöht die Herzschlag-Frequenz und ruft eine periphere Vasokonstriktion hervor. Die vermehrte Bildung von Angiotensin II fördert die Gefäßverengung und die Freisetzung von Aldosteron aus der Nebenniere. Durch diese „Kompensationsversuche“ steigt die Nachlast des Herzens und das Plasmavolumen wird vergrößert, weil die Niere Wasser und Na retiniert. Obwohl diese körpereigenen „Hilfsmaßnahmen“ vorübergehend helfen, das Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten, fördern (Nor-)Adrenalin, Aldosteron und Angiotensin II das Fortschreiten der kardialen Insuffizienz: Eine erfolgreiche Therapie der chronischen Herzmuskelsuffizienz muss deshalb auf eine **Hemmung der Kompensationsmechanismen** gerichtet sein.

β-Blocker werden mit Erfolg bei der Therapie der Herzmuskelsuffizienz eingesetzt (**B**). In langsamen Schritten kann die Tagesdosis alle 2–3 Wochen erhöht werden, solange der Patient noch keine Bradykardie entwickelt. Zur Hemmung des **Renin-Angiotensin II-Systems** sind die ACE-Hemmstoffe geeignet. Die Wirkung der Angiotensin-Antagonisten am AT₁-Rezeptoren ent-

spricht dem Effekt der ACE-Hemmstoffe. Die beiden vorgenannten Maßnahmen zur Abschwächung der Kompensationsmechanismen bessern das Befinden der Patienten (weniger Krankenhaus-Aufenthalte) und verbessern die Lebenserwartung.

Diuretika sind bei Ödemen, Atemnot und fortgeschrittener Insuffizienz unverzichtbar.

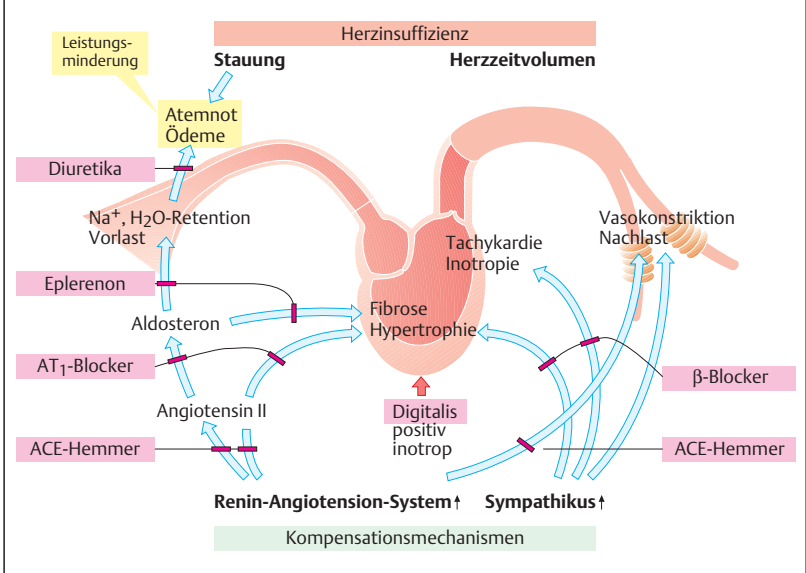
Wenn als physiologische Kompensation bei chronischer Herzmuskel-Insuffizienz eine verstärkte Aldosteron-Wirkung vorliegt, ist die Behandlung mit einem Aldosteron-Antagonisten angezeigt. Der klassische Antagonist ist **Spirolacton**, der aber keine hochspezifische Affinität zum Aldosteron-Rezeptor besitzt, sondern sich auch an Geschlechtshormon-Rezeptoren bindet. Daraus entstehen mögliche Nebenwirkungen (Gynäkomastie, Amenorrhöen). Ein sehr spezifischer Antagonist am Aldosteron-Rezeptor ist die neuere Substanz **Eplerenon**, der therapeutisch der Vorzug gegeben werden sollte. Die Blockade von kardialen Mineralocorticoid-Rezeptoren soll die chronische interstitielle Fibrosierung bei Herzinsuffizienz vermindern. Als Nebenwirkung kann eine Hyperkalämie auftreten, daher ist der Serum-Kalium-Spiegel möglichst zu kontrollieren.

Digitalis-Glykoside steigern die Kontraktionskraft des Herzmuskels und sind indiziert bei chronischer, schwerer Herzinsuffizienz, insbesondere bei gleichzeitigem Vorhofflimmern. Der Erfolg einer Digitalisierung kann an der Wasser-Ausschwemmung (Gewichtskontrollen), Besserung der Dyspnoe, und Abnahme der Herzfrequenz verifiziert werden. Von den Digitalis-Präparaten ist **Digoxin** der Vorzug zu geben (günstige Pharmakokinetik), die lange $t_{1/2}$ von Digitoxin (um 7 Tage) ist recht unpraktisch. Acetyl- und Methyl-Digoxin besitzen gegenüber Digoxin keine Vorteile.

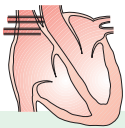
Digitalis-Glykoside bessern die klinische Situation des Patienten, eine Senkung der Letalität konnte nicht nachgewiesen werden.

Akut positiv inotrop wirkende Pharmaka (wie Katecholamine oder Phosphodiesterase-Hemmstoffe) können zwar bei plötzlicher Dekompensation kurzfristig hilfreich sein, sie dürfen bei chronischer Herzmuskelinsuffizienz aber nicht gegeben werden.

A. Herzinsuffizienz



B. Schweregrade und Arzneitherapie der Herzinsuffizienz



Einschränkung der Herzfunktion

NYHA-Klasse	I	II	III	IV
klinische Symptome	—	leicht	stark	in Ruhe
ACE-Hemmer	+	+	+	+
AT ₁ -Blocker	bei Nebenwirkungen von ACE-Hemmern, z.B. Husten			
β-Blocker	Infarkt Hypertonie	+	+	+
Diuretika	Hypertonie Ödeme	+	+	+
Aldosteron-Antagonisten	—	Hypokaliämie	+	+
Digitalis	Vorhofflimmern	Vorhofflimmern	+	+

Septischer Schock

Man unterscheidet den „kardiogenen Schock“, den „Volumenmangel-Schock“ und den „septischen Schock“ (**A**). Die Auslösung eines kardiogenen Schocks durch eine unzureichende Pumpleistung des Herzens und die Entstehung eines hypovolämischen Schocks durch einen massiven Blut- oder Plasma-Verlust ist einfach zu verstehen. Der septische Schock dagegen basiert auf einer komplizierten Kaskade von Reaktionen, die durch Oberflächen-Moleküle von Keimen (Bakterien und Pilzen) ausgelöst wird. Im Folgenden soll nur der septische Schock und seine Therapie angesprochen werden.

Die Vorgänge, die während einer Sepsis ablaufen, sind außerordentlich vielseitig. Ausgelöst wird das Geschehen durch Keime, die entweder primär pathogen sind oder durch „Umsiedlung“ von einem Körper-Kompartiment in ein anderes Pathogenität erwerben. Auf der Zelloberfläche von Bakterien (und auch von Pilzen) sind Substanzen wie Lipopolysaccharide oder Mureine (letztere vor allem bei gram-positiven Bakterien) vorhanden, die sich an Rezeptoren (Toll-like-receptors = TLR) binden, die auf den Zellen des Immunsystems lokalisiert sind. Die Anlagerung aktiviert den zytosolischen Nuclear-Faktor (NF- κ B), der im Zellkern die Transkription von Zytokinen anregt. Die daraufhin freigesetzten Interleukine wie der Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) und das Interleukin 1 β rufen Entzündungen hervor und verschlimmern direkt oder indirekt durch Freisetzung weiterer „Wirkstoffe“ die Symptomatik des septischen Schocks, dessen Endpunkt das **Multi-Organ-Versagen** sein kann.

Ein weiterer Mechanismus spielt bei der Sepsis eine negative Rolle, nämlich die Induktion der COX 2, was zur vermehrten Bildung von Prostaglandinen führt. Diese Arachidonsäure-Derivate fördern entzündliche Reaktionen, senken die Schmerzschwelle und lösen Fieber aus.

Welcher von diesen vielen Möglichkeiten im Einzelfall beteiligt ist und den Krankheitsablauf bestimmt, ist kaum vorauszusagen. Bestimmend wird unter anderem sein, wie schwer der Primär-Infekt ist, in welcher körperlichen Verfassung sich der Patient befin-

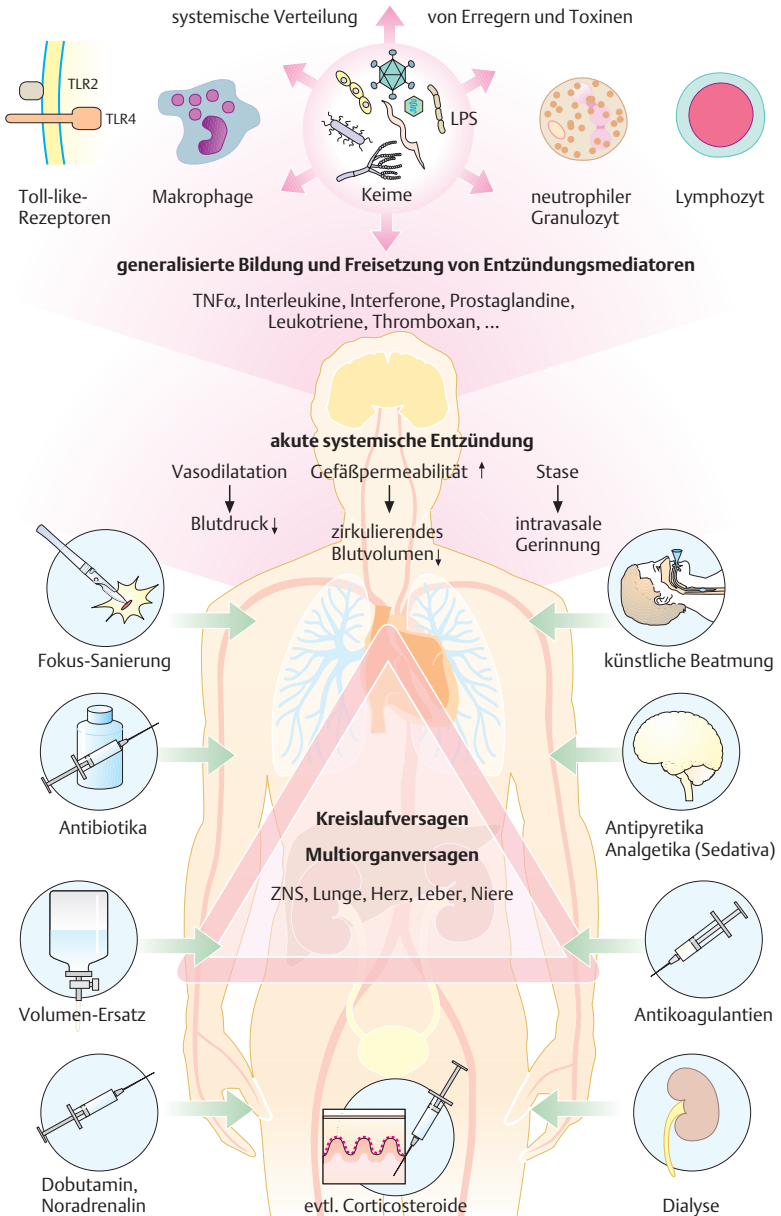
det, welcher Erreger die Sepsis auslöst, wie viele Organe beteiligt sind, wie schnell und konsequent die Therapie eingeleitet und durchgeführt wird.

Die Therapie des septischen Schocks (**B**) kann unterteilt werden in die **sofort notwendigen Maßnahmen** und in diejenigen Eingriffe, die sich aus dem Krankheitsbild und dem individuellen Verlauf ergeben. Mit höchster Dringlichkeit muss eine **Herdsanierung** durchgeführt und eine **antiinfektiöse Behandlung** begonnen werden. Die Ausschaltung des infektiösen Fokus erfordert häufig ein chirurgisches Vorgehen. Unabhängig davon muss sofort die Zufuhr eines Antibiotikums (oder Chemotherapeutikums) einsetzen, und zwar schon ehe die Art des Keimes und seine Empfindlichkeit festgestellt werden konnte. Jedenfalls muss hochdosiert ein Wirkstoff mit möglichst breitem Spektrum benutzt werden. Nach der bakteriellen Diagnostik kann dann ein spezifisch wirkendes Pharmakon angewandt werden.

Ebenso dringend ist die Behandlung der **Hypotonie**, die zu einer Mangeldurchblutung und zur Funktionseinschränkung mancher Organe wie Herz, Lunge, Niere, Gehirn führt. Neben einem Volumen-Ersatz durch Salzlösungen ist auch die Anwendung vaso-konstriktorischer Wirkstoffe oft notwendig, um einen ausreichenden Blutdruck zu erzeugen. Man spricht von einer **gesteuerten Volumen-Katecholamin-Therapie**. Zusätzlich ist eine Thrombose-Prophylaxe durchzuführen. Neben Heparin scheint auch das aktivierte Protein C (Drotrecogin) eine günstige Wirkung zu besitzen.

Weitere Maßnahmen sind je nach Lage des Falles notwendig, wie eine künstliche Beatmung. Beim Funktionsausfall der Nieren muss eine Dialyse zur Anwendung kommen. Ein hohes Fieber kann durch Antipyretika (Paracetamol), starke Schmerzen durch Analgetika vermindert werden. Vor der Anwendung zentral dämpfender Mittel wird abgeraten. Bemerkenswert ist, dass die Gabe von Corticosteroiden beim septischen Schock kaum positiv auf das Krankheitsbild einwirkt.

A. Septischer Schock, Entstehung und Behandlung



Antiparkinson-Mittel

Soll eine Bewegung ausgeführt werden, so laufen Impulse von der motorischen Hirnrinde über das Rückenmark zu den entsprechenden Muskeln. Gleichzeitig damit werden Impulse über verschiedene Hirnabschnitte zur Koordinierung der Bewegungsmuster abgesandt und geben Meldungen zurück an die Hirnrinde. Einer dieser motorischen Schaltkreise läuft über das Kleinhirn, ein anderer über die Basalganglien. Eine Störung, lokalisiert in den Basalganglien, ist als **Morbus Parkinson** (Schüttellähmung) bekannt. Die Symptome dieser Erkrankung, die meistens im höheren Alter auftritt, sind Tremor in Ruhe, Muskelsteifheit (Rigor), Bewegungsarmut (Akinesie), zunehmende Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die primäre Störung ist ein Untergang von Ganglienzellen in der Substantia nigra, deren dopaminerge Neurone zum Corpus striatum (Putamen und Nucleus caudatus) ziehen (nigrostriatale Bahn) und hemmende Funktion besitzen. Hier enden auch cholinerge, erregende Neurone.

Mit pharmakotherapeutischen Maßnahmen wird versucht, den Dopamin (D)-Mangel auszugleichen oder das Überwiegen der cholinergen Aktivität zurückzudrängen.

L-DOPA. Da es sich um einen D.-Mangel im Zentralnervensystem handelt, muss D. dort substituiert werden. D. kann als polares Catecholamin die Blut-Hirn-Schranke aber nicht durchdringen. Daher wird seine Vorstufe **L-Dihydroxy-phenylalanin** (L-DOPA) eingesetzt, welches als Aminosäure über die Blut-Hirn-Schranke transportiert und dann durch das Enzym DOPA-Decarboxylase am Ort zu D. decarboxyliert wird.

Auch außerhalb des Gehirns entsteht D. aus dem zugeführten L-DOPA. Es wird dort aber nicht benötigt und verursacht nur unerwünschte Wirkungen (Erbrechen, Hypotonie). Die D.-Bildung in der Körperperipherie kann bei gleichzeitiger Anwendung von Hemmstoffen der DOPA-Decarboxylase (**Carbidopa**, **Benserazid**) verhindert werden. Diese dringen nicht durch die Blut-Hirn-Schranke, die Decarboxylierung im Gehirn bleibt unbeeinträchtigt.

Hyperkinesie und psychische Störungen können als Folge einer erhöhten D.-Konzentration im Gehirn eintreten.

Dopamin-Rezeptor-Agonisten. Zur Kompensierung des zentralen D.-Mangels dienen die Lysergsäure-Derivate wie *Bromocriptin* (S. 112), *Lisurid*, *Pergolid* und *Cabergolin*. Diese Derivate können den morphologischen Aufbau der Herzklappen und deren Funktions-Fähigkeit schädigen. Weitere D.-Agonisten, die sich aber nicht von der Lysergsäure ableiten, sind *Pramipexol*, *Ropinirol* und *Rotigotin*, Letzteres für die transdermale Zufuhr.

Hemmstoff der Monoaminoxidase-B (MAO-B). MAO-B kann durch *Selegilin* oder *Rasagelin* gehemmt werden; der Abbau biogener Amine in der Körperperipherie wird nicht blockiert, da die MAO-A funktionsfähig bleibt.

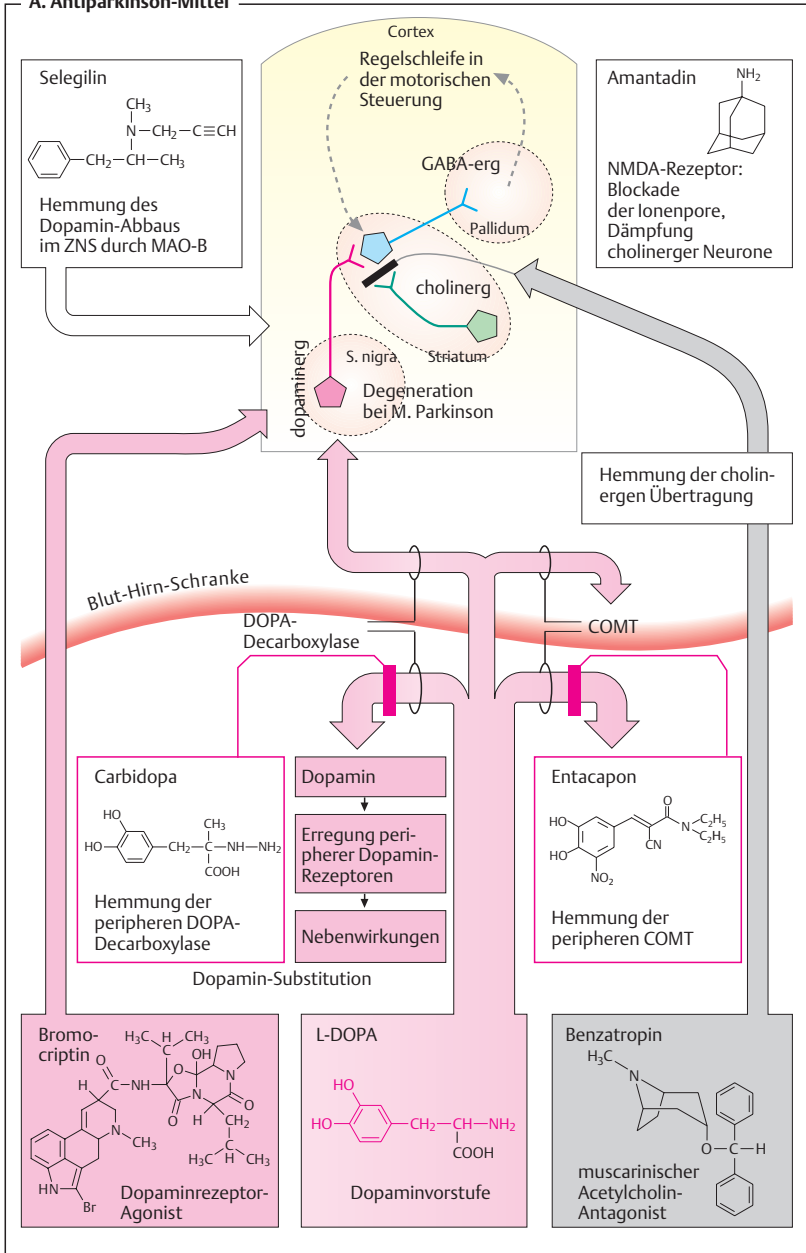
Hemmstoff der Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT). Das nicht ZNS-gängige Entacapon hemmt den Abbau von L-DOPA durch die COMT in der Peripherie und erhöht so die zentrale Verfügbarkeit von L-DOPA. Das vorübergehend vom Markt genommene Tolcapon ist ein ZNS-gängiges Reservemittel.

Anticholinergika. Zentral wirksame Antagonisten an muscarinischen Rezeptoren (z. B. *Benztropin*, *Biperiden*, S. 112) erlauben es, das relative Überwiegen cholinergischer Aktivität zu unterdrücken (besonders den Tremor). Sie spielen kaum eine Rolle, denn die typischen Atropin-artigen Nebenwirkungen limitieren die applizierbare Dosis.

Amantadin. Im Anfangsstadium der Erkrankung oder bei einer akinetischen Krise kann Amantadin angewandt werden. Sein Wirkungsmechanismus besteht möglicherweise in einer Blockade von Glutamat-Rezeptoren des NMDA-Typs und letztlich gedrosselter Acetylcholin-Freisetzung.

In späten Stadien der Parkinson-Erkrankung müssen die Mittel kombiniert werden, um die Symptome des schweren Leidens abzumildern. Meistens entwickeln sich dann auch noch zusätzliche Zeichen zentraler Degeneration.

A. Antiparkinson-Mittel



Antiepileptika

Die Epilepsie ist eine *chronische* Hirnkrankung unterschiedlicher Ätiologie, die durch *anfallsartig* auftretende *zeitlich begrenzte*, unkontrollierte neuronale Erregung gekennzeichnet ist. Die elektrische Entladung, die unterschiedlich große Anteile des Gehirns erfassen kann (**A**), lässt sich im Elektroencephalogramm (Hirnstromkurve) in Form synchronisierter Aktivität nachweisen und kann sich in motorischen, sensorischen, psychischen und vegetativen Phänomenen äußern. Da nicht nur der von der elektrischen Erregung betroffene Anteil des Gehirns, sondern auch die Ursache der Erregung unterschiedlich sein kann, tritt die Epilepsie in vielen Erscheinungsformen auf. Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist folgende Einteilung sinnvoll:

- Generalisierte und fokale Anfälle
- Anfälle mit und ohne Bewusstseinsverlust
- Anfälle mit und ohne bekannte Auslöser.

Wegen der kurzen Dauer des einzelnen Krampfanfalles ist eine akute medikamentöse Behandlung kaum möglich. Antiepileptika dienen vielmehr der *Prophylaxe* epileptischer Anfälle und werden zu diesem Zweck chronisch angewandt. Nur wenn ein *Status epilepticus* vorliegt (Aufeinanderfolge mehrerer klonisch-tonischer Krampfanfälle), ist eine akute Therapie – meist mit einem Benzodiazepin, möglichst i. v., notfalls auch rektal – angezeigt.

Für die Auslösung des epileptischen Anfalls sind „Schrittmacherzellen“ notwendig. Diese unterscheiden sich von anderen Nervenzellen durch ein instabiles Ruhemembranpotential, d. h. nach Beendigung eines Aktionspotentials besteht ein depolarisierender Strom fort.

Die therapeutischen Interventionen zielen darauf ab, das Potential der Nervenzellen zu stabilisieren und damit die Erregbarkeit zu senken. Bei den einzelnen Formen der Epilepsie wird versucht, zunächst mit einem Wirkstoff Anfallsfreiheit zu erreichen. Bei generalisierten Anfällen ist in der Regel *Valproat* das Mittel der ersten Wahl. Bei fokalen, insbesondere fokal komplexen Anfällen wird *Carbamazepin* bevorzugt. Die Dosis der

Wirkstoffe wird so lange gesteigert, bis keine Anfälle mehr auftreten oder aber die Nebenwirkungen unerträglich werden. Erst wenn die Monotherapie mit unterschiedlichen Wirkstoffen nicht ausreichend ist, wird der Wechsel zu einem Wirkstoff zweiter Wahl oder eine Kombination („add on“) empfohlen (**B**), wobei das Risiko einer pharmakokinetischen Interaktion (s. u.) bedacht werden muss. Der genaue Wirkungsmechanismus der Antiepileptika ist nicht bekannt. Einzelne Stoffe scheinen über mehrere Mechanismen die Erregbarkeit senken zu können. Prinzipiell kann die Erregbarkeit durch eine Hemmung exzitatorischer oder eine Aktivierung inhibitorischer Neurone gesenkt werden. Die meisten exzitatorischen Neurone benutzen Glutamat, die meisten inhibitorischen Neurone γ -Aminobuttersäure (GABA) als Überträgersubstanz (S. 325 A).

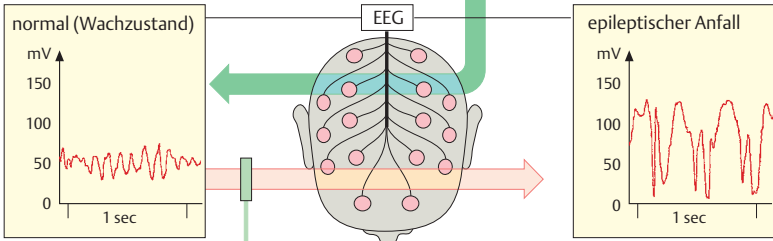
Für Glutamat sind drei Rezeptortypen bekannt, von denen der sog. *NMDA-Rezeptor* unter therapeutischen Gesichtspunkten die größte Rolle spielt (N-Methyl-D-Aspartat ist ein synthetischer selektiver Agonist). Es ist ein Ligand-gesteuerter Ionenkanal, durch den bei einer Erregung durch Glutamat Natrium-, aber auch Calcium-Ionen in die Zelle einströmen können. *Valproinsäure* hemmt Na- und Ca-Kanäle. Die Antiepileptika *Lamotrigin*, *Phenytoin* und *Phenobarbital* hemmen u. a. die Freisetzung von Glutamat, *Felbamamat* erweist sich als Glutamat-Antagonist.

Benzodiazepine und *Phenobarbital* verstärken die Aktivierung des GABA_A-Rezeptors durch eine physiologischerweise freigesetzte Menge von GABA (s. S. 206). Es strömt vermehrt Chlorid ein, was einer Depolarisation entgegenwirkt. *Progabid* ist ein direktes GABA-Mimetikum; es ist jedoch als Arzneistoff nicht zugelassen. *Tiagabin* blockiert die Elimination von GABA aus dem synaptischen Spalt, indem es die zelluläre Rückaufnahme drosselt. *Vigabatrin* hemmt den Abbau von GABA. *Gabapentin* erhöht die Bereitstellung von Glutaminsäure als der Ausgangssubstanz für die GABA-Synthese (**B**).

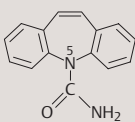
Das trizyklische *Carbamazepin*, sein Analogon *Oxcarbazepin* und *Phenytoin* blockieren spannungsabhängige Na-Kanäle und hemmen die Ausbreitung elektrischer Erregung.

A. Epileptischer Anfall, EEG, Antiepileptika

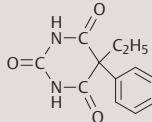
Pharmaka zur Behandlung eines Status epilepticus: Benzodiazepine,
z.B. Diazepam



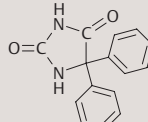
Pharmaka zur Prophylaxe epileptischer Anfälle



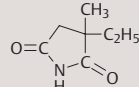
Carbamazepin



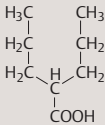
Phenobarbital



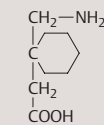
Phenytoin



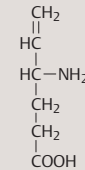
Ethosuximid



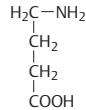
Valproinsäure



Gabapentin



Vigabatrin



GABA

B. Indikationen und Auswahl von Antiepileptika

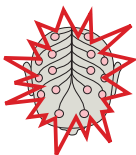
Partielle Anfälle
(lokal, fokal)



Einfache
Anfälle

Komplexe
Anfälle

Generalisierte
Anfälle



Tonisch-klonische
Anfälle (grand mal)
Tonische Anfälle
Klonische Anfälle
Myoklonische Anfälle

Absencen

I.

Carbam-
azepin

II.

Valproinsäure,
Phenytoin

III. Wahl

Primidon,
Phenobarbital

evtl. + Lamotrigin oder Vigabatrin oder Gabapentin

Valproinsäure

Carbamazepin,
Phenytoin

Lamotrigin,
Primidon,
Phenobarbital

evtl. + Lamotrigin oder Vigabatrin oder Gabapentin

Ethosuximid

evtl. + Lamotrigin oder Clonazepam

► **Ethosuximid** blockiert unter anderem einen neuronalen T-Typ-Ca-Kanal (**A**), es nimmt eine Sonderstellung ein, da es nur bei Absenzen wirksam ist.

Alle Antiepileptika können in einem unterschiedlich stark ausgeprägten Maße zu Nebenwirkungen führen. *Sedierung, Konzentrationsschwäche und Antriebsverminderung* belasten praktisch jede antiepileptische Therapie. Daneben können Haut- und Blutbildveränderungen einen Wechsel des antiepileptischen Wirkstoffs notwendig machen. Phenobarbital, Primidon und Phenytoin können zu einer *Osteomalazie* (Prophylaxe mit Vit. D) oder einer *megaloblastären Anämie* (Prophylaxe mit Folsäure) führen. Unter der Behandlung mit Phenytoin kann es bei ca. 20 % der Behandelten zu einer Wucherung des Zahnfleisches (*Gingiva-Hyperplasie*) kommen.

Valproinsäure ist weniger sedierend als andere Antikonvulsiva; Tremor, gastrointestinale Beschwerden und Gewichtszunahme sind häufiger beobachtete Nebenwirkungen, reversibler Haarausfall ist eine seltener auftretende Begleiterscheinung, sehr selten sind bedrohliche Lebererkrankungen, insbesondere bei Kindern bis zum dritten Lebensjahr.

Bei **Carbamazepin**-Gabe treten – insbesondere bei einer zu raschen Erhöhung der Dosis – neben der Sedierung und Benommenheit als Zeichen einer Vergiftung auf: Nystagmus, Ataxie, Sehen von Doppelbildern. Häufig beobachtet werden gastrointestinale Beschwerden und Hautausschläge. Carbamazepin hat einen antiidiuretischen Effekt (Sensibilisierung der Sammelrohre für Vasopressin → Wasservergiftung).

Carbamazepin wird außerdem zur Behandlung einer Trigeminusneuralgie und bei neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

Valproinsäure, Carbamazepin und andere Antiepileptika erhöhen das teratogene Risiko. Dennoch erscheint es angezeigt, die Behandlung während der *Schwangerschaft* fortzusetzen, da die Gefährdung des Embryo durch einen Anfall größer ist. Unter diesen Bedingungen wird besonders sorgfältig darauf geachtet, die niedrigste, sicher prophylaktisch wirksame Dosis einzusetzen, und es wird versucht, durch hochdosierte Folsäuregaben Neuralrohrdefekte zu verhüten.

Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und andere Antikonvulsiva induzieren die Bildung von am Arzneimittelabbau beteiligten Enzymen in der Leber. Die *Kombination von Antikonvulsiva* untereinander, aber auch die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneistoffen kann zu klinisch **relevanten Interaktionen** führen (Plasmaspiegel-Überwachung!).

Treten bei **Kindern Krämpfe** auf, ist zu klären, ob es sich um ein epileptisches Geschehen oder um sogenannte „Fieberkrämpfe“, die bei einem Temperaturanstieg oder hohem Fieber vorkommen, handelt. Ist dies der Fall, sind keine Antiepileptika indiziert, sondern Fieber-senkende Maßnahmen (z. B. Antipyretika). Liegt dagegen ein echtes epileptisches Krampfleiden vor, ist wie bei Erwachsenen durch eine konsequente Behandlung mit Antiepileptika eine Anfallsfreiheit anzustreben. Dies kann schwierig sein. Kindliche Epilepsien können sich spontan zurückbilden. Eine derartige erfreuliche Entwicklung darf nicht durch eine unkritische Dauerbehandlung mit Antiepileptika übersehen werden.

Angemerkt sei, dass eine Reihe von Arzneistoffen die **Krampfschwelle** zu senken vermögen (Neuroleptika, das Tuberkulostatikum Isoniazid, hochdosierte β -Laktamantibiotika) und daher bei Epilepsiepatienten kontraindiziert sind.

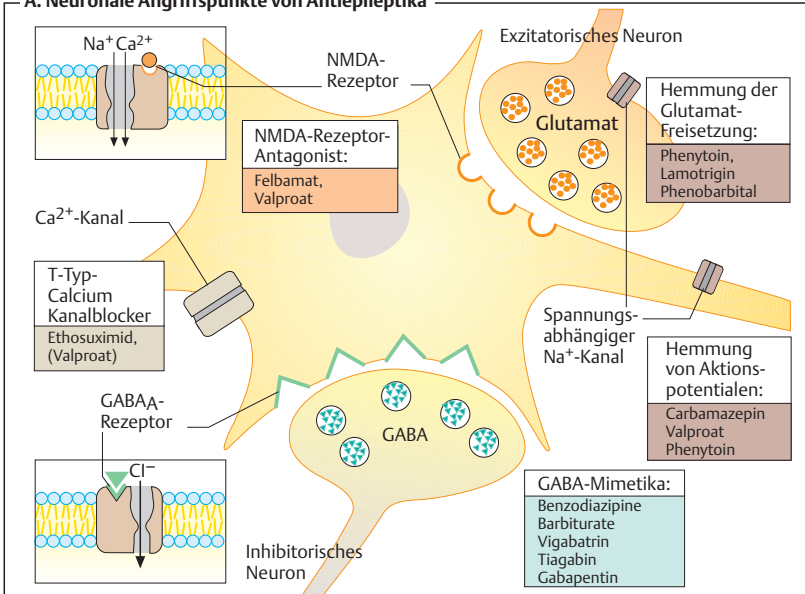
Benzodiazepine sind wegen einer Toleranzentwicklung für die Dauerbehandlung weniger geeignet, sie stellen aber das Mittel der Wahl bei einem *Status epilepticus* (s. o.) dar.

Clomethiazol kann auch zur Durchbrechung eines Status epilepticus dienen, hauptsächlich wird es aber zur Behandlung von Unruhezuständen besonders des Alkoholdelir (bei dem u. a. Krämpfe möglich sind) eingesetzt.

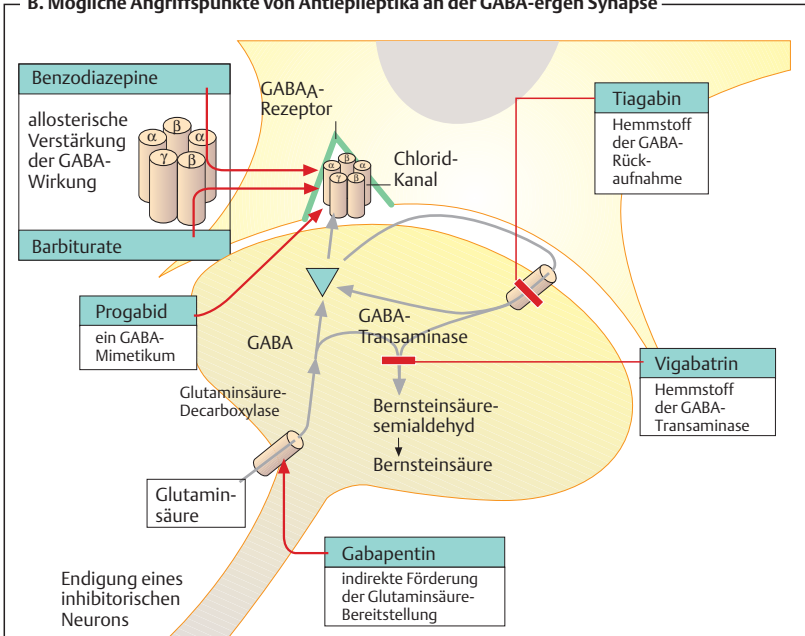
Es sei erwähnt, dass es noch weitere, neu entwickelte Antiepileptika gibt, die zur Kombination mit Mitteln der ersten Wahl eingesetzt werden können wie Topiramate, Pregabalin, Rufinamid, Stiripentol.

Levetiracetam bindet sich an ein bestimmtes synaptisches Vesikelprotein (SV2A) und könnte seine Wirkung über einen Eingriff in die Transmitter-Freisetzung entfalten.

A. Neuronale Angriffspunkte von Antiepileptika



B. Mögliche Angriffspunkte von Antiepileptika an der GABA-ergen Synapse



Migräne und ihre Behandlung

Symptomatik (A). Von dieser schweren, episodisch auftretenden **Kopfschmerz**-Form ist etwa jeder Zehnte betroffen (Westeuropa und USA), Frauen doppelt so häufig wie Männer. **Begleitsymptome** sind typisch – fast immer Übelkeit und Erbrechen, nicht selten auch sensorische Überempfindlichkeit. Migräne-Attacken dauern im Mittel 24 Stunden (Spanne 4–72 Stunden) und wiederholen sich monatlich oder häufiger. Der Attacke kann eine **Aura** („Vorahnung“) vorangehen (ca. ein Drittel der Fälle), häufig in Form von Sehstörungen (z. B. Wahrnehmung zackenförmiger, der Form alter Festungsanlagen gleichende Konturen = „Fortifikationen“) oder auch Sprechstörungen. Die Aura dauert kaum eine Stunde und ist vor Beginn des Kopfschmerzes wieder verschwunden. Es gibt seltene Fälle von Aura ohne Migräne. **Auslöser für eine Migräneattacke** sind beispielsweise: Menstruation, Änderungen des Schlaf-/Wachrhythmus, psychische Be- oder auch Entlastung, Alkohol-, Rotwein-Genuss.

Pathophysiologie (B). Der Kopfschmerz geht von den Hirnhäuten und deren Blutgefäßen aus. Die Hirnsubstanz selbst ist nicht schmerzempfindlich. Der Schmerz beruht auf einer Dilatation von Arterien und Arteriolen, die verbunden ist mit einer lokalen aseptischen Entzündungsreaktion. Auslöser sind Botenstoffe, die (unnötigerweise) von gefäßversorgenden Nervenfasern abgegeben werden.

Auch die sensorischen Begleitsymptome der Migräneattacke sowie die Aura sind Folge neuronaler Funktionsstörungen.

Als deren gemeinsamer Ausgangspunkt wird heute der Hirnstamm vermutet. Hier könnte eine Ionenkanal-Funktionsschwäche vorliegen, die auf einer genetisch bedingten Variation seiner Aminosäure-Sequenz beruht und die sich unter bestimmten Bedingungen bemerkbar macht.

Therapie und Prophylaxe (C). Die Therapie ist symptomatisch. Sie wird erschwert durch das Begleitsymptom Übelkeit und Erbrechen, welches eine perorale Arzneimitteldarreichung behindert. **Metoclopramid** oder auch

Domperidon sind Dopamin D₂-Rezeptorantagonisten (s. S. 112), die bei Migräne gut antiemetisch wirken, darüber hinaus die Magen-Entleerung in den Darm beschleunigen und damit eine perorale Schmerzmittel-Anwendung bahnen. Ein bewährtes Mittel gegen den Migräneschmerz ist **Acetylsalicylsäure** (ASS, 1000 mg, besonders sicher wirkend als Lysinat zur Injektion). Paracetamol (1000 mg, als Suppositorium verfügbar) und nichtsteroidale antiinflammatorische Substanzen wie Ibuprofen, Diclofenac oder Naproxen helfen ebenfalls.

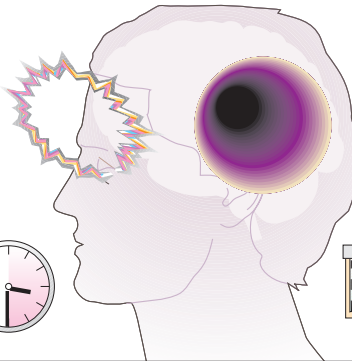
Eine noch etwas bessere Wirkung als Acetylsalicylsäure können Triptane erzielen. Deren Muttersubstanz ist **Sumatriptan**. Sie bessern auch die Begleitsymptome Übelkeit, Erbrechen, sensorische Überempfindlichkeit. Triptane stimulieren Serotoninrezeptoren der Subtypen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} (S. 116). Auf diese Weise hemmen sie die neuronale Freisetzung proinflammatorischer Neuropeptide und verengen Meningeal-Arterien. Anders als beispielsweise ASS sind die Triptane nicht beim üblichen Spannungskopfschmerz wirksam. Als Nebenwirkung kann unter anderem ein Engegefühl der Brust auftreten. Triptane sind bei vaskulären Erkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit) kontraindiziert. Nachfolgende Triptane sind Almo-, Ele-, Frova-Nara-, Riza-, Zolmi-triptan. Die Bedeutung der **Secale-Alkaloide** Ergotamin und Dihydroergotamin geht zurück. Sie sind Agonisten an 5-HT_{1B/1D}- und einer Reihe weiterer Rezeptoren. Nebenwirkungen umfassen Übelkeit und Erbrechen, bei chronischer Anwendung Dauerkopfschmerz, Durchblutungsstörungen (Ergotismus), Fibrosierungen (S. 128). Triptane und Secale-Alkaloide dürfen nicht gemeinsam gegeben werden.

Der Nutzen zur **Anfallsprophylaxe** ist gut belegt für die β -Blocker Metoprolol und Propranolol, auch für Flunarizin (molekulare Wirkweise unklar) und Valproat (primär als Antiepileptikum eingeführt S. 324).

A. Symptomatik

Aura

(bei einigen Patienten)
Neurologische Reiz- und Ausfallerscheinungen
z.B. Fortifikationen
(Zickzacklinien im Gesichtsfeld)

**Migräne-Anfall****Kopfschmerz**

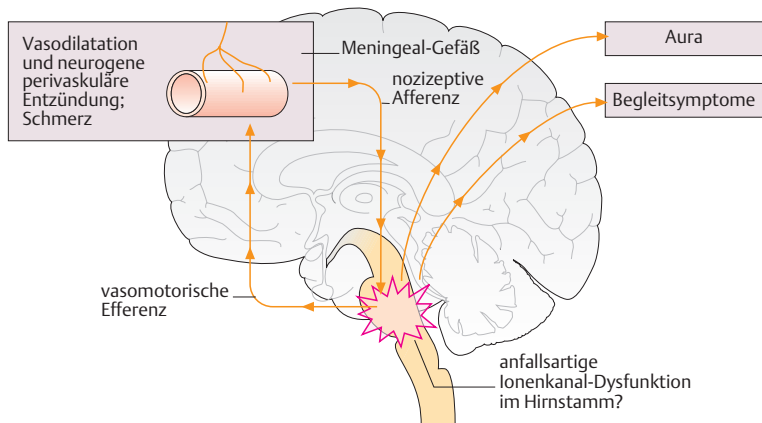
halbseitig; pochend;
mittel bis stark; bei
Bewegung gesteigert

Begleitsymptome

Übelkeit, Erbrechen;
Überempfindlichkeit
gegen optische,
akustische,
olfaktorische Reize



B. Pathophysiologie



C. Therapie und Prophylaxe

Nicht-opioide Analgetika

Acetylsalicylsäure
p.o.
i.v.
oder
Paracetamol p.o., rektal

Antiemetikum

Metoclopramid
p.o., rektal, i.m., i.v.

**Triptane
5-HT_{1B/D}-Agonisten**

z.B. Sumatriptan
p.o., rektal, nasal, s.c.



bessern auch Übelkeit
und Erbrechen

Kontraindikation
Gefäßerkrankungen

**Sekale-Alkaloide, Agonisten an
5-HT_{1B/D}, D₂, α_1 + α_2 u.a.**

(Dihydro-)Ergotannin
s.c.
i.m. p.o.
rektal



Übelkeit, Erbrechen; bei chron.
Anwendung Durchblutungs-
störungen, Dauerkopfschmerz

Antiemetikum

zur Prophylaxe

1. Wahl: β -Blocker (Metoprolol, Propranolol) oder Flunarizin

Erbrechen und Antiemetika

Erbrechen ist eine rückwärts gerichtete Entleerung des Magens. Der Magenpförtner wird geschlossen, während Cardia und Speiseröhre erschlaffen, sodass unter dem Druck der sich anspannenden Muskulatur der Bauchdecke und des Zwerchfells der Mageninhalt zum Mund gepresst wird. Der Zugang zur Luftröhre ist durch den Kehlkopf verschlossen. Dem Brechvorgang geht in der Regel eine Phase der Speichelsekretion und des Gähnens voraus. Die Koordination dieser Vorgänge erfolgt durch das **medulläre Brechzentrum**, welches durch verschiedene Reize erregt wird. Sie können vom **Gleichgewichtsorgan**, von **Auge, Nase, Zunge** oder **sensiblen Nervenendigungen** in der Schleimhaut des oberen Verdauungstraktes ausgehen. Außerdem können **psychische Erlebnisse** das Brechzentrum aktivieren. Die den **Kinetosen** (See- oder Reisekrankheit) und dem **Schwangerschaftserbrechen** zugrunde liegenden Mechanismen sind nicht geklärt.

Das Brechzentrum kann von polaren Stoffen nicht direkt erreicht werden, da es hinter der Blut-Hirn-Schranke gelegen ist. Indirekt können jedoch auch nicht hirngängige Substanzen über eine Erregung von **Chemorezeptoren in der Area postrema** das Brechzentrum aktivieren.

Antiemetische Therapie. Erbrechen kann eine sinnvolle Reaktion des Körpers z. B. bei einer Giftaufnahme durch den Mund sein. Antiemetika werden bei Kinetosen, bei Schwangerschaftserbrechen, zur Vermeidung des Arzneimittel-bedingten und des postoperativen Erbrechens sowie des Erbrechens bei einer Behandlung mit ionisierender Strahlung eingesetzt.

Kinetosen. Prophylaktisch angewandt, können mit dem Parasympatholytikum Scopolamin (S. 110) und mit H₁-Antihistaminika (S. 114) vom Diphenylmethan-Typ (z. B. Diphenhydramin, Meclozin) die Symptome der Kinetose unterdrückt werden. Es eignen sich jedoch weder grundsätzlich alle Parasympatholytika, noch alle H₁-Antihistaminika. Die Wirksamkeit der genannten Antiemetika hängt von der aktuellen Situation des Individuums (Magenfüllung, Alkoholge-

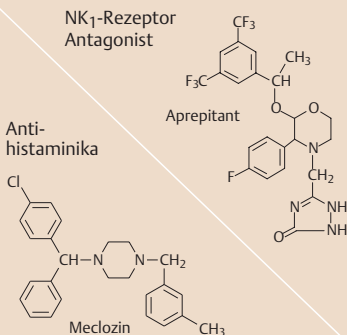
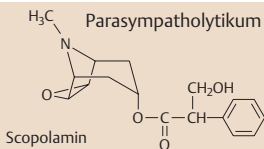
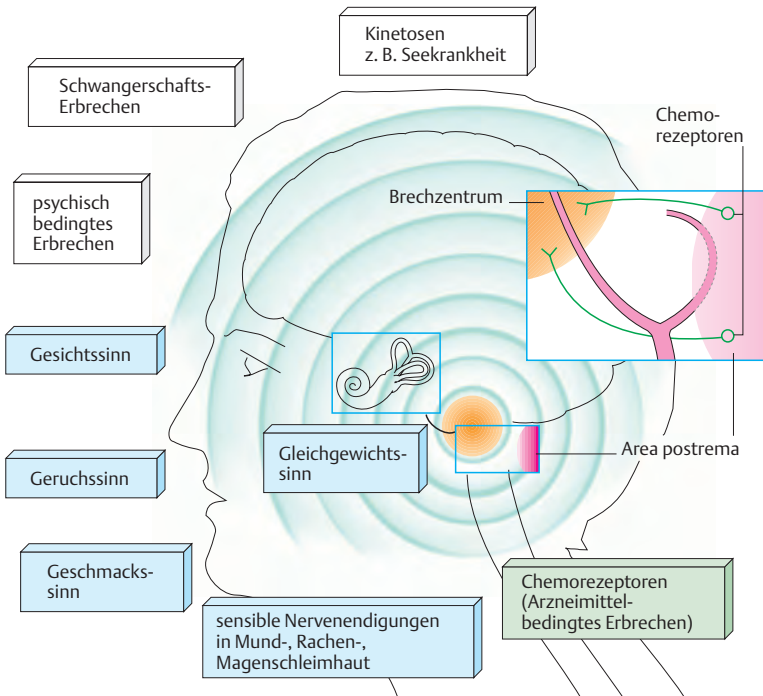
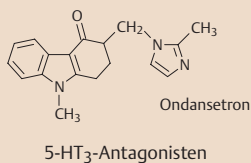
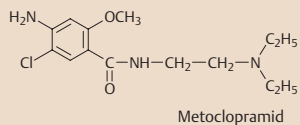
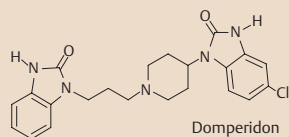
nuss), von den Umgebungsbedingungen (z. B. Verhalten der Mitreisenden) und von der Art der Bewegung ab. Die Wirkstoffe werden 30 Minuten vor Reiseantritt eingenommen und die Einnahme muss alle 4–6 Stunden wiederholt werden. Scopolamin kann auch mittels eines 6–8 Stunden vor Reiseantritt auf die äußere Haut aufgeklebten Pflasters einen bis zu 3 Tagen anhaltenen Schutz gewähren.

Schwangerschaftserbrechen tritt insbesondere im ersten Drittel der Schwangerschaft auf, so fällt die pharmakologische Behandlung in die Zeit der höchsten Empfindlichkeit der Frucht gegenüber einer chemischen Schädigung. Deshalb sollten Antiemetika (Antihistaminika, evtl. Neuroleptika) erst angewandt werden, wenn wegen des Erbrechens eine ernsthafte Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes droht, die auch den Embryo gefährdet.

Arzneimittel-bedingtes Erbrechen. Um Erbrechen nach Anwendung von Zytostatika (insbesondere Cisplatin) zu verhindern, eignen sich die **5-HT₃-Antagonisten** Ondansetron, Granisetron und Tropisetron. Dies betrifft das direkt nach Zytostatika-Gabe auftretende Erbrechen. Nützlich ist auch **Aprepitant** gegen das Zytostatika-ausgelöste Erbrechen. Dieser Wirkstoff blockiert als Antagonist den Neurokinin-Rezeptor, über den die Substanz P das Brechzentrum aktiviert. Anders als die „Setrone“ wirkt es auch gut gegen das mit Latenz einsetzende späte Erbrechen. Fosaprepitant ist eine Vorstufe für die intravenöse Zufuhr, aus der Aprepitant entsteht. Daneben kommen in Betracht Dopamin-D₂-Antagonisten wie Metoclopramid (Frühdyskinesie möglich) und Domperidon (nicht ZNS-gängig) oder auch Neuroleptika (Levomepromazin, Haloperidol, S. 216) evtl. in Kombination mit Glucocorticoiden (Dexamethason).

Erbrechen **nach Operationen**, während einer **Strahlentherapie**, bei **Urämie** oder bei Erkrankungen, die mit einer Steigerung des **Hirndrucks** einhergehen, wird ebenfalls mit Neuroleptika oder Metoclopramid behandelt.

A. Ursachen für zentrales Erbrechen, Antiemetika

Dopamin-D₂-Antagonisten

Schlafstörungen, Hypnotika

Der Schlaf ist eine Ruhepause des ZNS und damit des Menschen, die täglich rund 7 Stunden betragen sollte. Schlafstörungen, die zu einem **chronischen Schlafdefizit** führen, sind häufig, vermindern die Leistungsfähigkeit und lassen kein Wohlbefinden aufkommen. Eine Schlaflosigkeit kann sehr verschiedene Ursachen haben, die vor Verordnung eines Arzneimittels geklärt werden müssen: a) Starke seelische Inanspruchnahme, b) ungünstige äußere Bedingungen im Schlafraum (zu laut, zu warm etc.), c) törichte Lebensführung: schweres Essen oder starker Kaffee vorm Schlafengehen oder mangelhafte körperliche Betätigung, d) ernsthafte Erkrankungen, die mit Schmerzen oder quälendem Husten einhergehen.

Je nach Lage der Dinge wird der Therapeut versuchen zu helfen. In den Fällen b) und c) ist die Verordnung von **Hypnotika** nicht berechtigt. Den Betroffenen von b) kann der Arzt nur die Situation erläutern und Veränderungen vorschlagen. Menschen aus c) sollte dringend geraten werden, ihre Lebensführung zu korrigieren, ein gesünderes Leben zu führen. Er wird aber nur bei einsichtigen Patienten Erfolg haben.

Liegt der Schlafstörung ein schwerer Kummer oder eine starke seelische Beanspruchung zu grunde, so ist dies eine Situation, in der die **Verschreibung eines Schlafmittels befürwortet** werden kann. Im Fall eines schwer kranken Patienten sollte man nicht zögern, gut und länger wirksame Hypnotika zu verordnen.

An Schlafmittel wird nicht nur die Bedingung gestellt, dass sie zuverlässig wirken, sondern auch, dass sie eine große therapeutische Breite besitzen. So sind die Barbiturate, die als gute Schlafmittel gelten, verlassen worden, weil sie häufig zu Suiziden missbraucht worden sind. Die Einführung der **Benzodiazepine** (s. S. 206) und ihre Anwendung als Hypnotika ist ein Fortschritt, weil „man sich nicht mehr damit umbringen kann“.

Aus der Arzneimittel-Gruppe Benzodiazepine sind als kurzwirksame Einschlafmittel **Triazolam** und **Brotizolam** zu nennen. Als Durchschlafmittel gelten **Nitrazepam**, **Temazepam**, **Lorazepam** und einige weitere De-

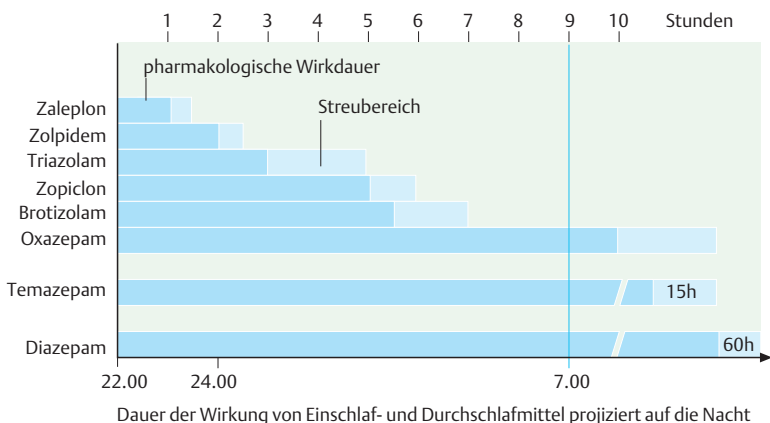
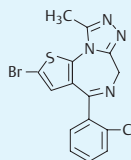
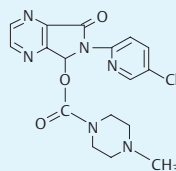
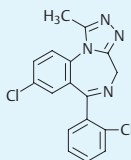
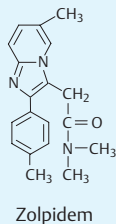
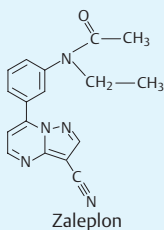
riivate. Je nach Dosierung wirken diese Präparate beruhigend, sedierend, schlafanstoßend und schließlich schlaf erzwingend. Bei Überdosierung tritt keine zentrale Atemlähmung auf. An das spezifische Antidot **Flumazenil** sei erinnert.

Bei weiteren Untersuchungen der allosterischen Beeinflussung des GABA_A-Rezeptors sind Substanzen gefunden worden, die denselben Wirkmechanismus wie die Benzodiazepine besitzen, aber eine andere chemische Struktur aufweisen. Sie sind ebenfalls gute Schlafmittel und werden, weil ihre Freinamen alle mit eine „Z“ anfangen, ironisch als **Z-Substanzen** bezeichnet. Das Einschlafmittel **Zolpidem** ist mit 17 Präparaten, das Durchschlafmittel **Zopiclon** mit 14 Präparaten und **Zaleplon** nur unter dem originären Handelsnamen auf dem Markt (Stand 2008). Das Epiphysen-Hormon **Melatonin**, welches den zirkadianen Rhythmus steuert und nachts vermehrt ausgeschüttet wird, ist als Mittel gegen primäre Schlafstörungen schwach wirksam.

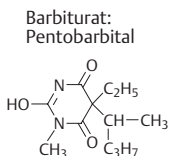
Alle bisher genannten Hypnotika sind verschreibungspflichtig. Auf dem Sektor tummeln sich aber noch Scharen von „rezeptfreien“ Präparaten. Da sind zuerst einige altmodische **Antihistaminika** zu nennen (Doxylamin, Diphenhydramin), die als Nebenwirkung schwache sedativ-hypnotische Effekte besitzen. Diese Nebenwirkung wird als „Schlafmittel“ ausgenutzt. Diese Substanzen sind nicht zu empfehlen.

Dann ist die Vielzahl phytotherapeutischer Zubereitungen zu erwähnen: Baldrian, Hopfen, Melisse und andere. Eine **naturwissenschaftlich nachweisbare Wirkung besitzen diese Phytotherapeutika nicht**, ihre Einnahme gehört bei manchen Menschen zum Schlaf-Ritual. Dann muss wohl der **Homöopathischen Präparate** gedacht werden, die wahrscheinlich bei manchen „Hahnemann-Gläubigen“ einen psychotherapeutischen Effekt auslösen. Die Wirksamkeit all dieser unverdünnten und verdünnten phytotherapeutischen Zubereitungen beweist nur, dass Schlafstörungen sehr gut auf **psychotherapeutische Maßnahmen** ansprechen und daher ein dankbares Gebiet für alternative Methoden sind.

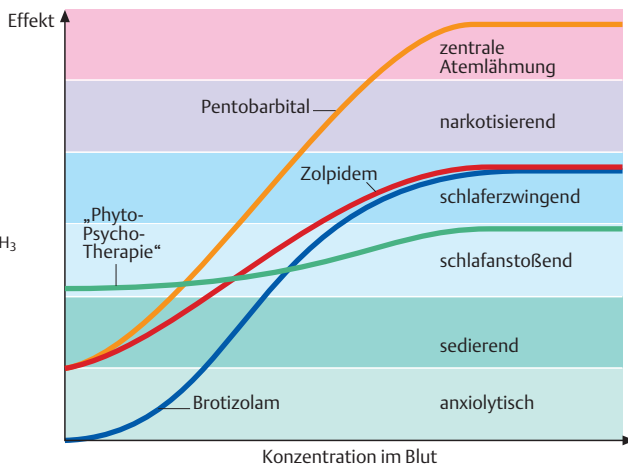
A. Hypnotika



C. Konzentrationsabhängigkeit der Effekte



nicht mehr als
Hypnotikum
anzuwenden



Lokale Arzneimitteltherapie des Glaukoms

Unter dem Begriff Glaukom wird eine Erhöhung des Augeninnendruckes verstanden, die den Sehnerven schädigt. Der normale Druck liegt zwischen 15 und 20 mmHg und übertrifft damit den venösen Druck. Der Augeninnendruck resultiert aus dem Verhältnis von Kammerwasser-Produktion und -Abfluss. Die häufigste Ursache für ein Glaukom ist eine Beeinträchtigung der Drainage. Das Kammerwasser wird von den Epithelzellen des Processus ciliaris sezerniert und fließt nach Überwindung des Trabekel-Labyrinths durch den Schlemm-Kanal ab (blaue Pfeile 1 in A). Diesen Weg nehmen 85–90% des Kammerwassers, ein kleiner Teil gelangt dagegen in die uveoskleralen Gefäße, somit auch in das venöse System. Das so genannte **Weitwinkel-Glaukom** entsteht durch einen ungenügenden Durchtritt des Kammerwassers durch das Trabekel-Netzwerk, sodass die Drainage durch den Schlemm-Kanal ineffektiv wird. Bei diesem Glaukom-Typ besteht **keine feste** Beziehung zwischen dem erhöhten Augeninnendruck und der Sehnerven-Schädigung. Bei dem sehr viel selteneren **Engwinkel-Glaukom** liegt im Kammerwinkel die Iris der Cornea-Hinterfläche direkt an und verlegt den Weg zum Schlemm-Kanal. Bei dieser Form des erhöhten Augeninnendruckes tritt immer eine Schädigung der Papille auf. Die örtlichen Verhältnisse im Kammerwinkel sind in dem rot umrandeten Kasten nochmals vergrößert dargestellt.

Für die lokale Therapie des chronischen Weitwinkel-Glaukoms können folgende Wirkstoffgruppen angewandt werden: Zur Drosselung der Kammerwasser-Produktion β -Blocker (z. B. Timolol), Hemmstoffe der Carboanhydrase (wie Dorzolamid, Brinzolamid) und α_2 -Agonisten (Clonidin, Brimonidin).

Für die Förderung des Abflusses durch das Trabekel-Labyrinth können Parasympathomimetika (z. B. Pilocarpin) und durch den uveoskleralen Weg Prostaglandin-Derivate eingesetzt werden. Pilocarpin erregt den M. ciliaris und den M. sphincter pupillae. Die Kontraktion beider Muskeln erweitert die geometrische Anordnung der Trabekel, sodass die Kammerwasser-Drainage verbessert wird. Damit verbunden ist allerdings

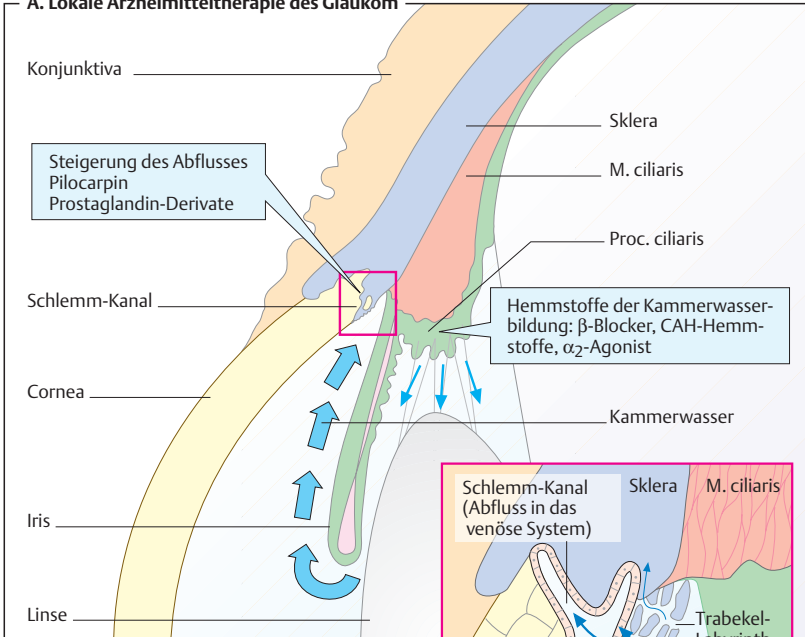
eine Einschränkung der Sehfunktion: Einstellung des Auges auf die Nähe und verminderte Sehfähigkeit in der Dämmerung.

Die uveosklerale Drainage wird durch die Prostaglandin-Derivate Lanatoprost und Bimatoprost gesteigert. Die Substanzen können zur lokalen Monotherapie und zur Kombination mit anderen Wirkprinzipien angewendet werden. Eine eigenartige Nebenwirkung ist zu beachten: dunkle Pigmentierung der Iris und der Wimpern.

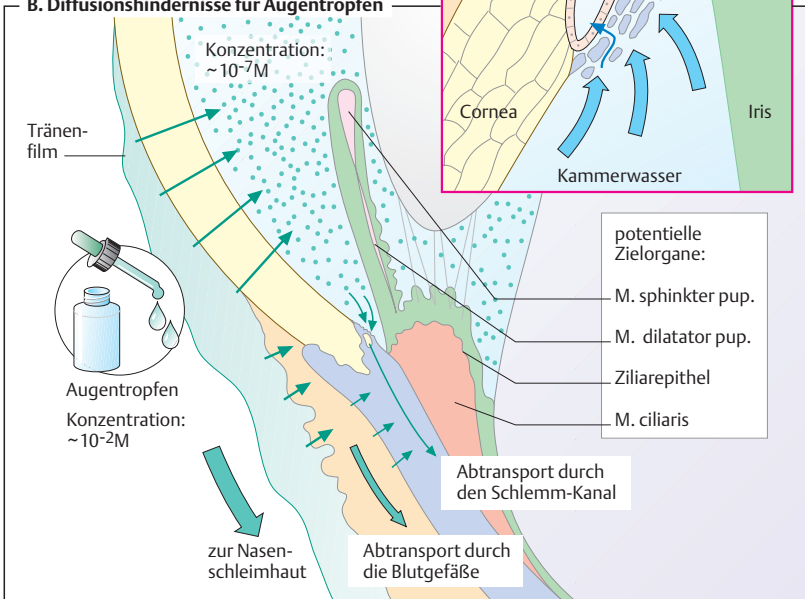
Zur Therapie des **Engwinkel-Glaukoms** spielen nur die Verminderung der Kammerwasser-Produktion eine Rolle und daneben chirurgische Verfahren.

Die **lokale Anwendung von Pharmaka in Form von Augentropfen** ist durch eine „pharmakokinetische“ Schwierigkeit belastet. Der Wirkstoff muss von der Oberfläche des Auges (Cornea und Konjunktiva) durch Penetration an die Zielorgane gelangen, nämlich die Muskeln des Ziliarkörpers oder der Iris, das sezernierende Epithel des Proc. ciliaris oder die uveoskleralen Gefäße (**B**). Die applizierte Wirkstoffkonzentration wird durch die Tränenflüssigkeit verdünnt und fließt durch den Tränenkanal zur Nasenschleimhaut, wo das Pharmakon resorbiert werden kann. Bei der Permeation durch die Konjunktiva findet ein Abtransport durch die Blutgefäße statt. Die Wirkstoffkonzentration, die in die vordere Augenkammer gelangt, wird hier durch das Kammerwasser verdünnt und schließlich werden Wirkstoffmoleküle auch durch den Schlemm-Kanal abtransportiert. Um am Zielorgan die benötigten Wirkstoffkonzentrationen zu erreichen (10^{-8} – 10^{-6} M je nach Substanz), sind in den Augentropfen Konzentrationen von etwa 10^{-2} M (entspricht je nach Mol.Gewicht ca. 0,5 mg im Tropfen) notwendig. Die Pharmakon-Menge, die sich in einem Tropfen befindet, ist so groß, dass sie bei systemischer Anwendung allgemeine Reaktionen auslösen würde. So können „Augentropfen“ auch bei sachgemäßer Anwendung Nebenwirkungen im Herz-Kreislauf-System oder im Bronchialraum verursachen. Aus dieser Möglichkeit ergeben sich entsprechende Kontraindikationen. So sind β -Blocker-haltige Augentropfen bei schwerer Herzinsuffizienz, Bradykardie oder obstruktiver Bronchialerkrankung zu vermeiden.

A. Lokale Arzneimitteltherapie des Glaukoms



B. Diffusionshindernisse für Augentropfen



Osteoporose

Osteoporose bedeutet Verminderung der Knochenmasse, die die organische Knochenmatrix und den Mineralanteil gleichermaßen betrifft, und eine Veränderung der Spongiosa-Architektur. Es drohen Einbrüche der Wirbelkörper und Frakturen nach Trivialtraumen (z. B. Schenkelhalsbrüche). Bei der Postmenopausen-Osteoporose der Frau geht zunächst innerhalb weniger Jahre ein Estrogen-abhängiger Teil der Knochenmasse verloren. Es folgt die auch beim Mann im Senium einsetzende Knochenatrophie (senile Osteoporose).

Die Knochensubstanz unterliegt einem ständigen Umbau. Ein Umbau-Zyklus wird von Osteoblasten ausgelöst, in dem sie einkernige Osteoklasten-Vorläuferzellen zur Fusion zu großen mehrkernigen Zellen anregen. Dies wird vermittelt durch den RANK-Liganden auf der Oberfläche der Osteoblasten und seinen Rezeptoren auf den Osteoklasten (-Vorläufern) sowie durch verschiedene von Osteoblasten sezernierte Zytokine. Diese Vorgänge werden durch Estrogene und durch ein von den Osteoblasten abgegebenes Protein (Osteoprotegerin) gehemmt. Der Osteoklast schafft sich ein saures Milieu, um die Mineralstoffe in Lösung zu bringen, und phagozytiert anschließend die organische Matrix. Nachdem er eine bestimmte Menge Knochenmasse abgebaut hat, übernehmen Osteoblasten die Knochenneubildung. Je nach dem quantitativen Verhältnis zwischen Abbau und Neubildung nimmt die Knochenmasse zu (z. B. Kindheit und Jugend) oder ab (z. B. Senium) oder bleibt gleich. Hormone beeinflussen die Regelung dieser Vorgänge.

Parathormon setzt einen Umbauzyklus in Gang. Bei Hypocalcämie wird es vermehrt sezerniert, was eine Steigerung der Ca^{2+} Freisetzung und einen Verlust an Knochenmasse bewirkt. Andererseits droht bei einem Mangel an Parathormon eine adynamische Knochenkrankung. Mittels 1 x täglicher Injektion von Parathormon oder seinem verkürzten Derivat Teriparatid lässt sich bei Osteoporose ein Knochenzuwachs induzieren. Wahrscheinlich beruht dies darauf, dass die Konzentrationspulse die Osteoblasten schon zur Matrix-Synthese, je-

doch noch nicht zur Osteoklasten-Aktivierung anregen. **Calcitonin** versetzt aktive Osteoklasten in den Ruhezustand. Therapeutisch zugeführtes Calcitonin lindert die Schmerzen bei Knochenmetastasen und Wirbelbrüchen. **Estrogene** vermindern den Knochen-Abbau, indem sie a) die osteoblastäre Aktivierung der Osteoklasten hemmen und b) die Apoptose der Osteoklasten fördern.

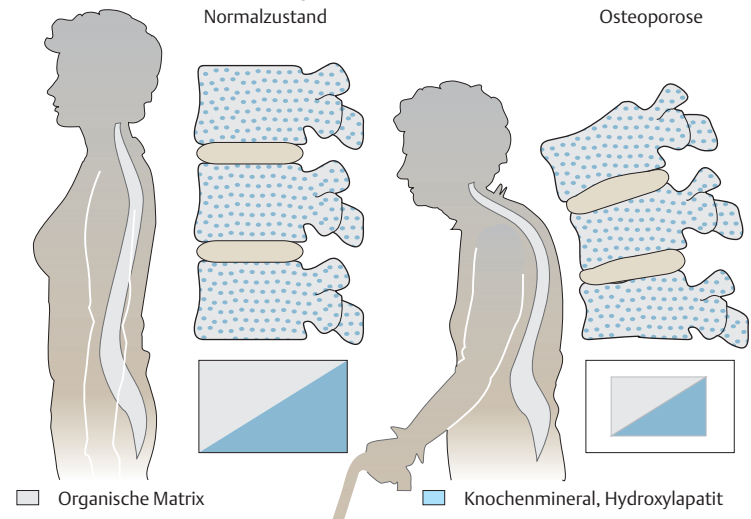
Der **Postmenopausen-Osteoporose** kann durch Zufuhr von Calcium (1000 mg Ca^{2+}) und Vit. D (1000 E/Tag) vorgebeugt werden. Die Estrogen/Gestagen-Gabe bei Frauen nach der Menopause hat sich nicht bewährt, da vermehrt Mamma-Karzinome, Thromboembolien und andere Schädigungen (S. 232) aufgetreten sind.

Bisphosphonate (N-haltige) imitieren den Aufbau des Pyrophosphats (s. Formeln) und lagern sich wie diese der Mineralsubstanz des Knochens an. Sie gelangen mit der Phagozytose der Knochenmatrix in die Osteoklasten. Dort hemmen die N-haltigen Bisphosphonate die Prenylierung von G-Proteinen und schädigen damit die Zellen. So wird z. B. durch **Alendronat** und **Risedronat** der Aktivitätsgrad der Osteoklasten vermindert und deren Apoptose gefördert. Das Resultat ist eine Reduzierung des Knochen-Abbaus und eine Senkung der Frakturgefahr.

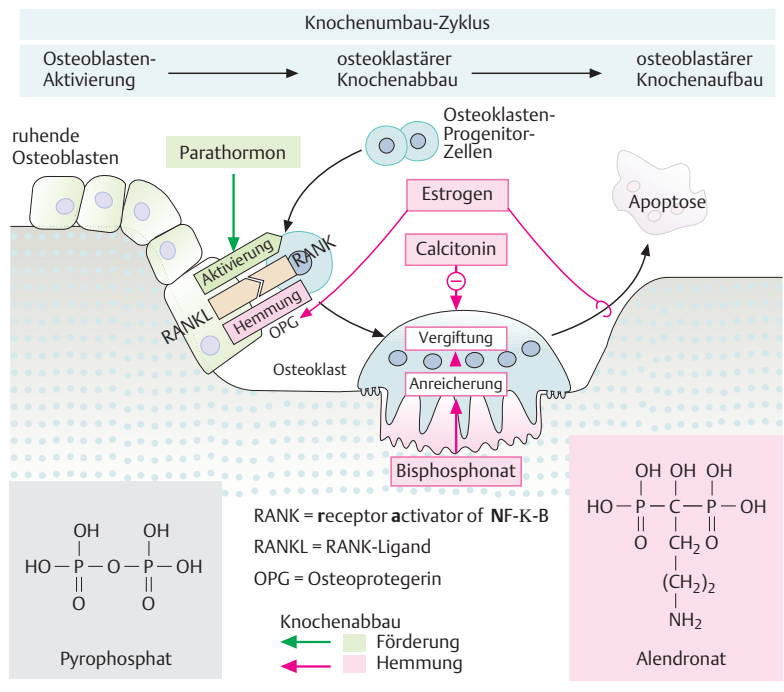
Raloxifen wirkt Estrogen-artig auf den Knochen, aber Estrogen-antagonistisch auf Uterus und Mamma-Gewebe (S. 236). Die Wirkung von Raloxifen in Bezug auf die Frakturprophylaxe scheint nicht die der Bisphosphonate zu erreichen.

Eine chronische Gabe von Strontiumranelat mit Einlagerung von Strontium-Kationen in den Knochen hemmt den Knochenabbau und fördert den Knochenaufbau auf noch ungeklärte Weise.

A. Knochen: Normalzustand, Osteoporose



B. Beeinflussung des Knochen-Umbau



Gicht und ihre Behandlung

Purin-Körper werden über die Zwischenstufen Hypoxanthin und Xanthin zur Harnsäure abgebaut. Während die Zwischenprodukte gut wasserlöslich sind und renal leicht ausgeschieden werden können, ist die schnell entstehende Harnsäure schlechter wasserlöslich und kann bei Stoffwechsel-gesunden Menschen ebengerade ausreichend renal eliminiert werden. Wenn ein Missverhältnis zwischen der anfallenden Menge Harnsäure und der Summe der ausgeschiedenen Menge Harnsäure auftritt, resultiert eine **Gicht-Erkrankung**, die durch eine erhöhte Harnsäure-Konzentration im Blut gekennzeichnet ist. An Körperstellen, die besonders ungünstige Bedingungen für das in Lösung-bleiben der Harnsäure bieten wie Gelenkflüssigkeit, und einer Temperatur, die unter der der normalen Körpertemperatur liegt, fallen Harnsäurekristalle aus und erzeugen den akuten **Gichtanfall**. Besonders häufig ist das Großzehen-Grundgelenk betroffen. Die Uratkristalle, wie übrigens auch andere Kristalle, üben einen starken Reiz auf neutrophile Granulozyten und Makrophagen aus. Die Neutrophilen werden angezogen und phagozytieren diese unverdaulichen Gebilde. Dabei setzen die Neutrophilen entzündungsfördernde Zytokine frei. Auch die Makrophagen phagozytieren die Kristalle, schädigen sich damit und geben lysosomale Enzyme ab, die ebenfalls entzündungsfördernd und gewebssaggressiv wirken. So kommt es zu den akuten, sehr schmerzhaften Gichtanfällen.

Bei der **Therapie der Gichterkrankung** ist zu unterscheiden: 1) Die Behandlung des akuten Gichtanfalls und 2) die chronische Senkung der Hyperurikämie.

Der **akute Gichtanfall** erfordert schnelles Handeln, um den Patienten von seinem schmerzhaften Zustand zu erlösen. Das klassische Mittel (schon Hippokrates benutzte es) ist das Alkaloid **Colchicin** aus der Herbstzeitlosen. Diese Substanz hemmt die Funktion der Mikrotubuli der phagozytierenden Zellen und damit deren Beweglichkeit. Eine Phagozytose der Kristalle ist damit unterbunden und dem äußerst schmerzhaften Prozess die Grundlage entzogen.

Eine Unterbrechung eines Gichtanfalls kann auch mit der Gabe eines **nicht-steroi-**

dalen Antiphlogistikum wie Indometacin oder Diclofenac erzwungen werden.

Die **chronische Senkung** der Harnsäurekonzentration auf Werte unter 6 mg/100 ml Blut erfordert:

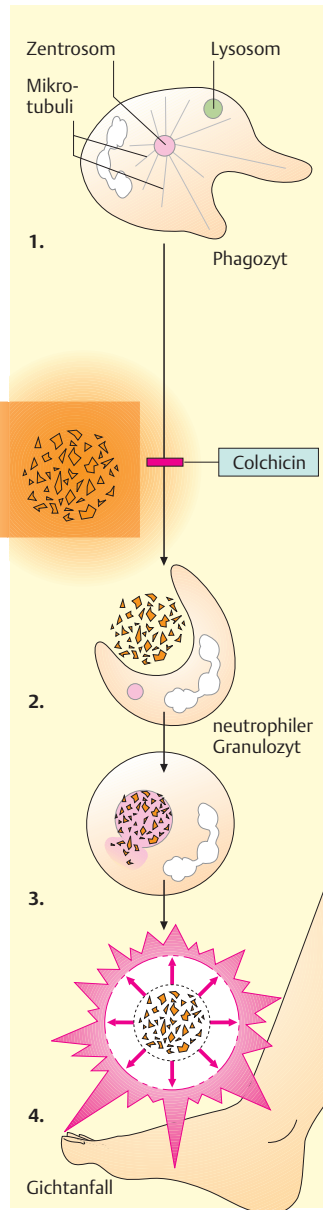
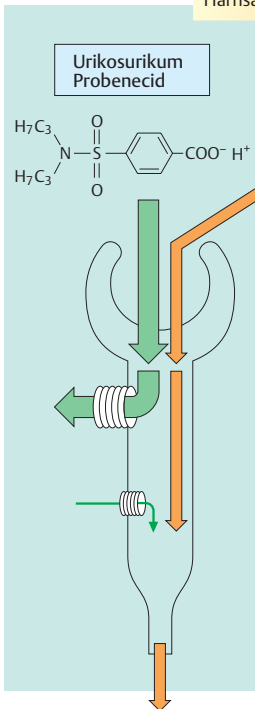
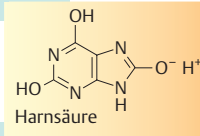
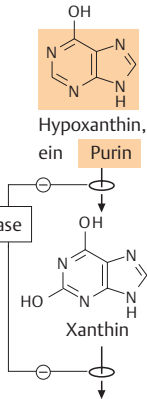
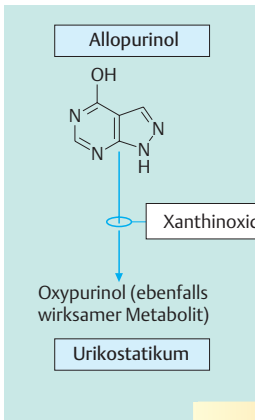
a) **Diät:** Die Aufnahme Purin-reicher Nahrungsmittel muss stark eingeschränkt werden. Purin befindet sich in den Zellkernen, also dürfen z. B. Hühnereier (1 Kern pro Ei!) und Milchprodukte in beliebiger Menge genossen werden, nicht aber Leber, Thymus etc.

b) **Urikostatika** wie **Allopurinol** hemmen die Xanthin-Oxidase, welche die Bildung von Harnsäure katalysiert. Der Abbau von Purin wird auf den Zwischenstufen Hypoxanthin und Xanthin angehalten, die leicht renal ausgeschieden werden können. Allopurinol korrigiert also einen ungünstigen metabolischen Schritt des Körpers. Unter dem Einfluss von Allopurinol bessert sich die Hyperurikämie, es wird therapeutisch ein **Harnsäure-Spiegel** im Blut von **3–6 mg/dl** angestrebt. Allopurinol wird oral zugeführt (300–800 mg/Tag). Es ist bis auf seltene allergische Reaktionen gut verträglich und zur Prophylaxe Mittel der Wahl. Zu Beginn der Therapie drohen Gichtanfälle, denen sich aber durch zusätzliche Gabe von Colchicin (1–1,5 mg/Tag) vorbeugen lässt.

Urikosurika wie **Probenecid** oder **Benzbromaron** (100 mg/Tag) fördern die renale Harnsäure-Ausscheidung. Sie lasten das Säure-Rückresorptionssystem im proximalen Tubulus aus, sodass dieses für den Harnsäure-Transport nicht mehr verfügbar ist. Bei Unterdosierung wird nur das Säure-Sekretionssystem gehemmt, welches eine geringere Transportkapazität hat; dann ist die Harnsäure-Elimination unterbunden und ein Gichtanfall möglich. Bei Patienten mit Harnsäure-Steinen in den ableitenden Harnwegen sind Urikosurika kontraindiziert.

Urikolytikum. Nicht-Primaten können Harnsäure mittels des Enzyms Uratoxidase zum besser wasserlöslichen und renal eliminierbaren Allantoin abbauen. **Rasburicase**, eine gentechnisch hergestellte Uratoxidase, kann als Infusion angewandt werden bei Patienten mit malignen Neoplasien, bei denen unter einer Chemotherapie ein massiver Anfall von Harnsäure zu befürchten ist.

A. Gicht und ihre Therapie



Übergewicht – Ursachen, Folgen, Therapieansätze

Überernährung stellt die Wohlstandsgesellschaften vor ein wachsendes medizinisches Problem. Übergewichte tragen ein erhöhtes Risiko für **Stoffwechsel-bedingte Schäden** (metabolisches Syndrom mit Bluthochdruck, S. 244, Typ-2 Diabetes mellitus) und **mechanische Schäden** (Arthrose wegen erhöhter Gelenkbelastung). Hinzu kommen **psychosoziale Probleme** des Dickseins.

Als Maßzahl zur Erfassung von Übergewicht eignet sich der „body mass index“ (BMI = Gewicht/Körpergröße²). Das Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang berücksichtigt, dass besonders der intraabdominale, mesenteriale Fettansatz das Risiko für Stoffwechsel-Komplikationen bestimmt.

Mögliche pharmakologische Therapieansätze ergeben sich beim Blick auf die **Regulationsmechanismen der Nahrungsaufnahme**. Evolutionsbiologisch gesehen war es sicher existenzertreuend, dass die Natur starke Triebkräfte zum Essen anlegte, so dass sich „in guten Zeiten“ Energiereserven in Form von Speicherfett bildeten. Diese Triebkräfte sind somatischer und psychologischer Natur.

Hungergefühl entsteht im „**Appetitzentrum**“ des Hypothalamus. Dessen Aktivität wird durch Signale aus der Peripherie und aus dem ZNS gesteuert. Quellen für **Signale aus der Peripherie** sind:

- Stoffwechsel: z. B. Absinken der Blutglucose-Konzentration.
- Magen: Freisetzung des appetitfördernden Peptids Ghrelin aus der Schleimhaut bei leerem Magen. Anmerkung: Ghrelin kann auch die Freisetzung von Wachstumshormon fördern („growth hormone release inducing“), ist aber nicht identisch mit dem hypothalamischen Somatoliberein.
- Darm: Abgabe von appetitmindernden Entero hormonen im Rahmen der Verdauung, z. B. von Glucagon-like peptide, welches auch die Insulin-Inkretion fördert (S. 246),
- Fettgewebe: Abgabe von appetitmindernden Botenstoffen (Adipokinen), z. B. Leptin bei vermehrter Fettgewebsmasse.

Im ZNS wirken Noradrenalin und Serotonin dämpfend, die Endocannabinoide fördernd auf den Appetit. Eine **starke psychologische Triebkraft** besteht darin, dass Essen das Belohnungssystem aktiviert und ein Lustgefühl erzeugt. Hinzu kommen konditionierte (unbewusst „erlernte“) Verhaltensmuster: angenehme Umgebungssituationen, die mit Essen verbunden erlebt wurden, erzeugen Essbedürfnis, auch wenn somatisch betrachtet keine Notwendigkeit besteht.

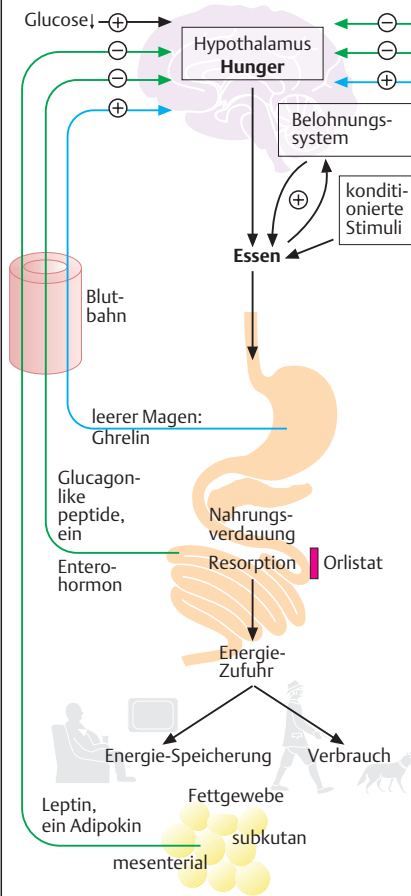
Zur Zeit gibt es keine empfehlenswerten medikamentösen Maßnahmen zur Gewichtsabnahme. Appetitzügler (Anorektika) wie **Sibutramin** sind vom Methamphetamin (S. 96) abgeleitete Hemmstoffe der neuronalen Rückaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin. Sie wirken nur – wenn überhaupt – vorübergehend, sind mit kardiovaskulären Nebenwirkungen belastet und gelten als obsolet.

Das appetitzügelnde **Rimonabant** interferiert mit der Wirkung endogener Cannabinoide. Es ist lange bekannt, dass der wirksame Inhaltsstoff von Haschisch und Marihuana, das Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, neben seiner Wirkung auf die Stimmungslage auch andere Effekte auslöst, darunter eine Appetitsteigerung. Dies wird durch die Stimulation von Cannabinoid-Rezeptoren vermittelt. Deren physiologische Funktion ist die Erkennung von körpereigenen Botenstoffen: „Endocannabinoide“ wie z. B. Anandamid. Rimonabant blockiert den CB-1-Rezeptorsubtyp. Unter seiner Daueranwendung geht das Gewicht um einige Kilogramm zurück, problematisch sind mögliche psychiatrische Begleitkonsequenzen der Rezeptorblockade: Angst, Depression, Suizidgefahr.

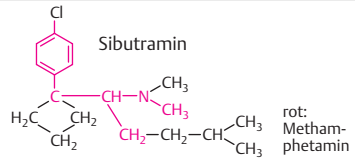
Orlistat hemmt die Pankreaslipase und damit die Fettverdauung. Nahrungsfette (inklusive fettlöslicher Vitamine!) werden mit den Faeces ausgeschieden. Blähungen treten auf, die Kontinenz ist bei „Fettstühlen“ (Steatorrhoe) nicht immer zu bewahren. Dies zwingt den Anwender, sich fettarm zu ernähren. Ehe ein Übergewichtiger sich der Behandlung unterwirft, sollte er besser aus eigenem Antrieb den Fettgehalt seiner Nahrung reduzieren.

Erwähnt sei, dass bei schwerster Adipositas Magen-einengende chirurgische Maßnahmen in Betracht kommen.

A. Übergewicht: Folgen und Therapieversuch



Hemmstoff der neuronalen Rückaufnahme von Noradrenalin und Serotonin

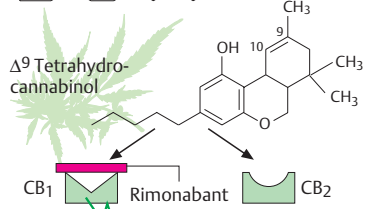
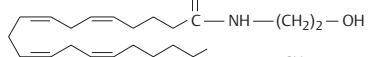


Herzfrequenz- und Blutdrucksteigerung

Cannabinoid-CB₁-Rezeptorblockade

Endocannabinoide

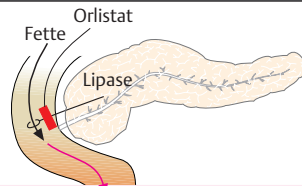
z.B. Anandamid



Hunger, Antiemesis, Analgesie
Stimmungsaufhellung

Angst
Depression

Lipase-Inhibitor



BMI (kg/m²)

> 30 Adipositas
> 25 Übergewicht

Tailen/
Hüftumfang

♂ > 1 ♀ > 0,85

Folgen

- Gelenk-
Belastung,
- psychosoziale
Probleme,
- metabolisches Syndrom,
- Typ 2 Diabetes mellitus,
- kardiovaskuläres Risiko ↑,
- Lebenserwartung ↓

Atopie und antiallergische Therapie

Atopie bedeutet eine erbliche Veranlagung zu IgE-vermittelten allergischen Reaktionen. Klinische Bilder sind allergische Rhinokonjunktivitis („Heuschnupfen“), Asthma bronchiale, atopische Dermatitis (Neurodermitis, atopisches Ekzem) und Urtikaria. Der Atopie unterliegt offenbar eine Prägung von T-Helfer (TH)-Lymphozyten in Richtung auf den TH₂-Typ. Therapeutisch kann auf verschiedenen Ebenen versucht werden, in das pathophysiologische Geschehen einzugreifen (A).

1. Spezifische Immuntherapie („Hypo-Sensibilisierung“) mit intracutanen Antigen-Injektionen soll die TH-Zellen in die andere Richtung auf TH₁ verschieben.

2. Inaktivierung von IgE ist erreichbar mittels des monoklonalen Antikörpers **Omalizumab**. Dieser ist gegen das Fc ϵ -Stück von IgE gerichtet und verhindert dessen Bindung an Mastzellen.

3. Mastzellstabilisierung. **Cromoglykat** verhindert die Mediator-Freisetzung aus Mastzellen, aber erst nach *chronischer Anwendung*. Es wird *lokal* zugeführt: Augenbindehaut, Nasenschleimhaut, Bronchialbaum (Inhalation), Darmschleimhaut (orale Zufuhr, nahezu keine Resorption). Indikation: *Prophylaxe von Heuschnupfen, allergischem Asthma, auch von Nahrungsmittelallergien*. Ähnlich wirkt Nedocromil.

4. Blockade der Histamin-Rezeptoren. An der Allergie sind vorwiegend H₁-Rezeptoren beteiligt. *H₁-Antihistaminika* (S. 114) werden meist oral angewandt. Ihr therapeutischer Effekt ist aber nicht selten enttäuschend. Indikation: *Heuschnupfen*.

5. Blockade von Leukotrien-Rezeptoren. Montelukast ist ein Antagonist an den Rezeptoren für (Cysteinyl-)Leukotriene. Leukotriene wirken stark bronchospastisch und fördern die allergische Entzündung in der Bronchialschleimhaut. Montelukast wird bei Asthma bronchiale als Prophylaktikum peroral angewandt. Es wirkt gut gegen „Analgetikum-Asthma“ (S. 186, 342) und gegen „Anstrengungsasthma“.

6. Funktionelle Antagonisten der Allergiemediatoren.

a) α -Sympathomimetika wie Naphazolin, Oxymetazolin, Tetryzolin werden an Bindehaut und Nasenschleimhaut lokal angewandt, wirken gefäßverengend und sollen allenfalls kurzfristig gegeben werden.

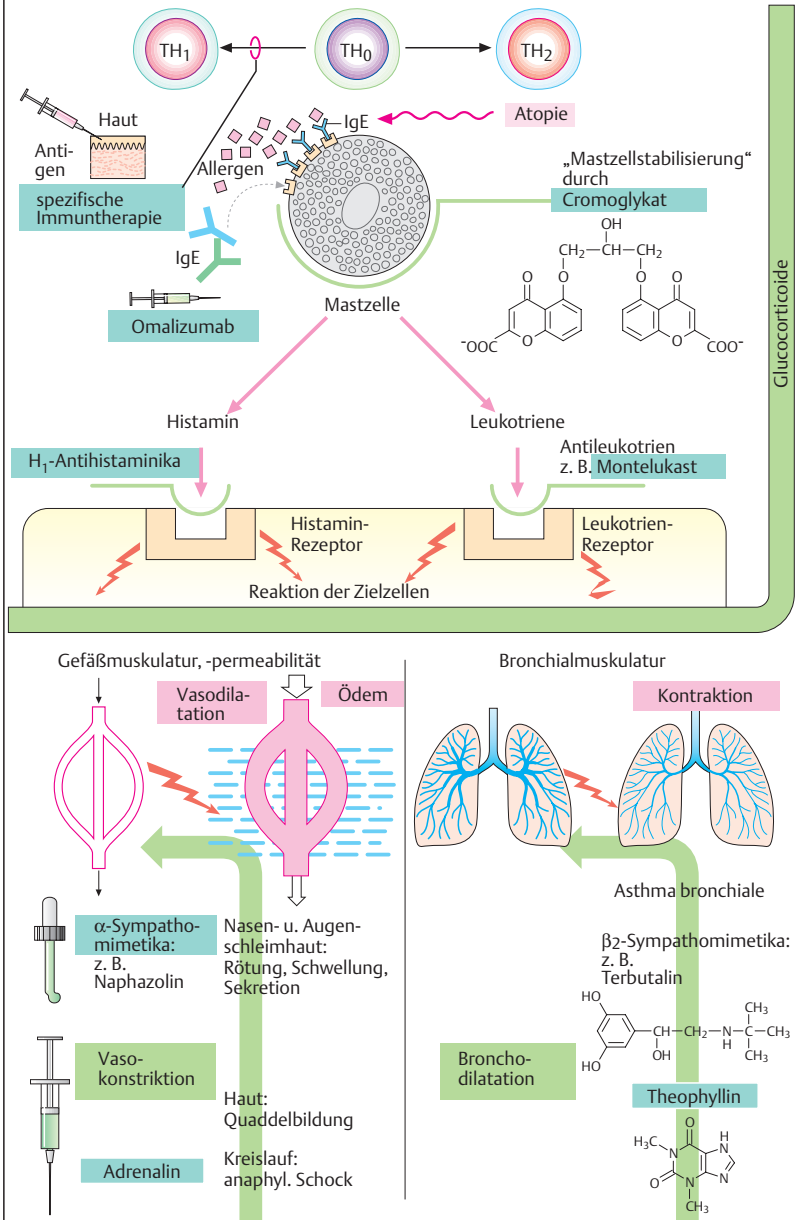
b) Adrenalin dient i.v. zugeführt, als *wichtigstes Therapeutikum bei anaphylaktischem Schock*; es verengt Gefäße, senkt deren Permeabilität und erweitert Bronchien.

c) β_2 -Sympathomimetika wie Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol werden bei *Asthma bronchiale* verwandt; meist lokal durch Inhalation, im Notfall parenteral. Auch bei Inhalation können wirksame Mengen in den Kreislauf gelangen (Nebenwirkungen z.B. Herzklopfen, Tremor, Unruhegefühl, Hypokaliämie). Salmeterol und Formoterol haben nach inhalativer Gabe eine Wirkdauer von 12 Stunden. Diese langwirksamen β_2 -Mimetika werden bei schweren Fällen in die Asthma-Therapie einbezogen. Abends angewandt, können sie den bevorzugt frühmorgendlich auftretenden Anfällen vorbeugen.

d) Theophyllin gehört zu den Methylxanthinen. Seine Effekte werden mit einer Phosphodiesterase-Hemmung (cAMP-Anstieg) und mit einer antagonistischen Wirkung an Adenosin-Rezeptoren in Verbindung gebracht. Bei *Asthma bronchiale* kann Theophyllin zur Anfallsprophylaxe oral, zur Durchbrechung eines Anfalls parenteral gegeben werden. Bei Überdosierung drohen Krämpfe sowie Herzarrhythmie (Blutspiegel-Kontrollen).

e) Glucocorticoide (S. 226) wirken sehr gut antiallergisch, vermutlich greifen sie an verschiedenen Stellen in das Geschehen ein. Indikation: *Heuschnupfen, Asthma bronchiale* (möglichst lokale Anwendung von Wirkstoffen mit hoher präsystemischer Elimination, z.B. Beclomethason-dipropionat, Budesonid, Flunisolid, Fluticason-propionat) sowie *anaphylaktischer Schock* (i.v. hoher Dosis); möglicherweise nicht-genomischer Effekt, der in kurzer Zeit eintritt.

A. Atopie und antiallergische Therapie



Asthma bronchiale

Definition. Anfallsweise auftretende Atemnot infolge Bronchienverengung bei bronchialer Überempfindlichkeit.

Pathophysiologie. Meist wird die Erkrankung durch eine allergisch bedingte Entzündung der Bronchialschleimhaut verursacht. So wirken Leukotriene, welche bei einer IgE-vermittelten Immunreaktion entstehen, chemotaktisch auf Entzündungszellen. Mit der Entzündung geht eine umfassende Überempfindlichkeit der Bronchien gegen spasmogene Reize einher. Deshalb können neben dem Antigen verschiedene andere Stimuli Asthma-Anfälle auslösen (**A**). Ein Beispiel für Pharmaka als Stimuli sind Cyclooxygenase-Hemmstoffe (S. 186).

Therapieansätze. Die Vermeidung der Auslöser von Asthma-Anfällen ist eine wichtige, aber nicht immer realisierbare Maßnahme. Medikamente, welche die allergische Entzündung bremsen und die bronchiale Überempfindlichkeit vermindern, greifen im Zentrum des pathophysiologischen Geschehens an: Glucocorticoide und „Mastzellstabilisatoren“. „Bronchodilatation“ wird erreicht durch Inhalation von β_2 -Sympathomimetika (mit hoher präsystemischen Elimination).

Das **Stufenschema (B)** bietet eine Orientierung über die Intensivierungsmöglichkeiten der Therapie bei zunehmender Schwere der Erkrankung.

Stufe 1. Medikamente der Wahl zur Behandlung eines Asthma-Anfalles sind *kurzwirksame, inhalativ angewandte β_2 -Sympathomimetika* wie Salbutamol und Fenoterol. Ihre Wirkung tritt wenige Minuten nach der Inhalation ein und hält 4–6 Stunden an.

Stufe 2. Müssen β_2 -Mimetika in Stufe 1 mehr als einmal pro Woche angewandt werden, so zeigt dies eine stärkere Ausprägung der Erkrankung an. Dann wird eine entzündungshemmende Substanz einbezogen, bevorzugt wird ein inhalierbares **Glucocorticoid** (S. 228). Stattdessen kann gegebenenfalls ein „Mastzellstabilisator“ (S. 114) inhalativ oder das Antileukotrien Montelukast peroral (S. 182) oder retardiertes Theophyllin peroral mit ausreichendem Erfolg angewandt werden.

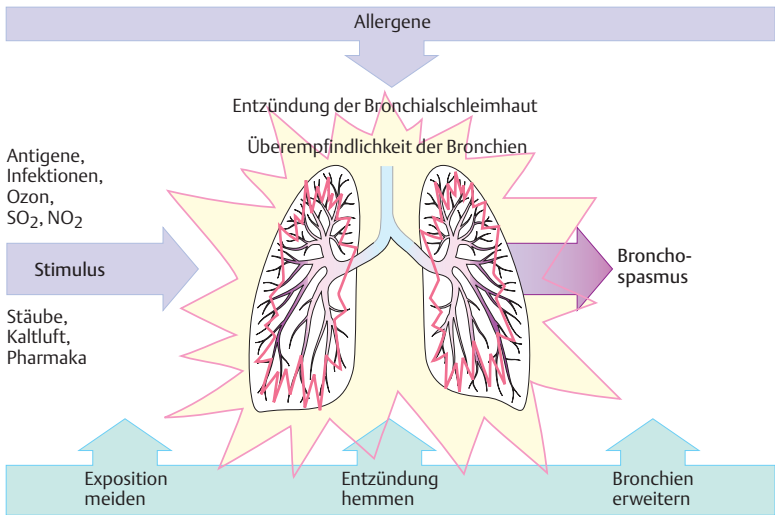
Die inhalative Anwendung des Glucocorticoid muss regelmäßige Erfolge, die Besserung bildet sich erst innerhalb von Wochen aus. „Cortison-Angst“ ist bei sachgerechter inhalativer Anwendung von Glucocorticoiden mit hoher präsystemischer Elimination nicht begründet (mögliche lokale Nebenwirkungen: Mundsoor, Heiserkeit). Einem Mundsoor kann durch Anwendung vor dem Frühstück bzw. Abendessen vorgebeugt werden. Je geringer der Verbrauch von bedarfsorientiert angewandten, inhalativen β_2 -Mimetika ist, desto erfolgreicher ist die entzündungshemmende Therapie.

In der 3. Stufe wird (eventuell nach vorheriger Steigerung der Glucocorticoid-Dosis noch in der zweiten Stufe) die dauerhafte Bronchodilatation als weiteres Wirkprinzip einbezogen. Bevorzugt wird die lokale Anwendung eines *langwirksamen inhalierbaren β_2 -Mimetikums* (Salmeterol, Formoterol, S. 340). Wenn dies nicht ausreicht, folgt eine Steigerung der Glucocorticoid-Dosis.

In der 4. Stufe wird das inhalierbare Glucocorticoid noch höher dosiert. Falls dies nicht ausreicht, können die in (B) aufgeführten Wirkprinzipien einbezogen werden bis hin zu einer systemischen Glucocorticoid-Gabe und der parenteralen Anwendung von Omalizumab, einem Antikörper gegen IgE (S. 340).

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Vom Asthma bronchiale ist der Zustand der COPD zu unterscheiden, der sich bei ständiger exogener Schädigung der Bronchialschleimhaut ausbilden kann. Zigarettenrauchen ist die häufigste Ursache. Es kommt zur chronischen Bronchitis mit eingengten Luftwegen, Alveolarsepten werden abgebaut (Emphysem), das Lungengefäßbett eingengt (pulmonale Hypertonie), das rechte Herz überlastet (Cor pulmonale). Das Resultat ist eine sich im Laufe der Zeit verstärkende Luftnot. Die Therapie ist schwierig, notwendig ist eine Ausschaltung der ursächlichen Schädigung (absolutes Rauchverbot, evtl. Berufswechsel). Bronchodilatoren wie **Tiotropium** und/oder β_2 -**Mimetika** (Salmeterol, Formoterol) können Erleichterung bringen. **Glucocorticoide** haben nur manchmal günstige Wirkungen. Schließlich ist **O₂-Gabe** nötig.

A. Asthma bronchiale, Pathophysiologie und Therapieansätze



B. Stufenschema der Asthma-Behandlung

Bevorzugte Substanzen für Erwachsene;

nach:
Global Initiative for Asthma
„Global Strategy for Asthma
Management and Prevention“,
2006

www.ginasthma.com

eventuell (p.o.):
Glucocorticoid
 β_2 -Mimetikum
Montelukast
Theophyllin
Omalizumab s.c.

dauerhafte Bronchodilatation

langwirksame β_2 -Mimetika inhalativ

Entzündungshemmung, inhalativ, regelmäßig

Glucocorticoid
mit hoher präsystemischer Elimination

bedarfsorientierte Bronchodilatation: kurzwirksame inhalative β_2 -Mimetika

< 1 x /Wo

≤ 4 x/Tag

wie notwendig

leichtes Asthma

mittelschweres Asthma

schweres Asthma

Rheumatoide Arthritis und ihre Behandlung

Die **rheumatoide Arthritis** oder **chronische Polyarthritis (A)** ist eine fortschreitende entzündliche Gelenkerkrankung, die schubweise immer mehr Gelenke, vorwiegend die kleinen Gelenke der Finger und Zehen, befällt. Dem Geschehen liegt eine Autoaggressionsreaktion zugrunde, die durch verschiedene Bedingungen begünstigt oder ausgelöst werden kann. Die Noxe führt zu einer **Entzündung der Synovialmembran**, in deren Folge es zu einer Antigen-Freisetzung kommt, die das entzündliche Geschehen unterhält.

Das Antigen wird von synovialen antigen-präsentierenden Zellen aufgenommen, Lymphozyten, unter anderem T-Helfer-Zellen (S. 288), werden aktiviert und proliferieren. In der Wechselwirkung zwischen Lymphozyten und Makrophagen steigert sich die Intensität der Entzündung. Von den Makrophagen werden entzündungsfördernde Botenstoffe abgegeben, wichtig sind die Zytokine Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor α . TNF α vermag eine Vielfalt von proinflammatorischen Wirkungen auszulösen (B), die in der Abwehr von Infekterregern günstig sind, bei der rheumatoiden Arthritis jedoch schaden. Die Zytokine stimulieren die Genexpression für Cox 2, entzündungsfördernde Prostaglandine werden gebildet. Die Entzündungsreaktion steigert die Makrophagen- und Lymphozytenaktivität und ein Circulus vitiosus kommt in Gang. Synoviale Fibroblasten proliferieren, setzen destruktive Enzyme frei, das charakteristische Pannusgewebe wuchert, der Gelenkknorpel und der darunter liegende Knochen werden zerstört. Schließlich tritt eine bindegewebige und schließlich knöcherne Gelenkversteifung ein. Extraartikuläre Begleiterkrankungen können hinzukommen. Der Krankheitsprozess ist mit starken Schmerzen und einer Einschränkung der Beweglichkeit verbunden.

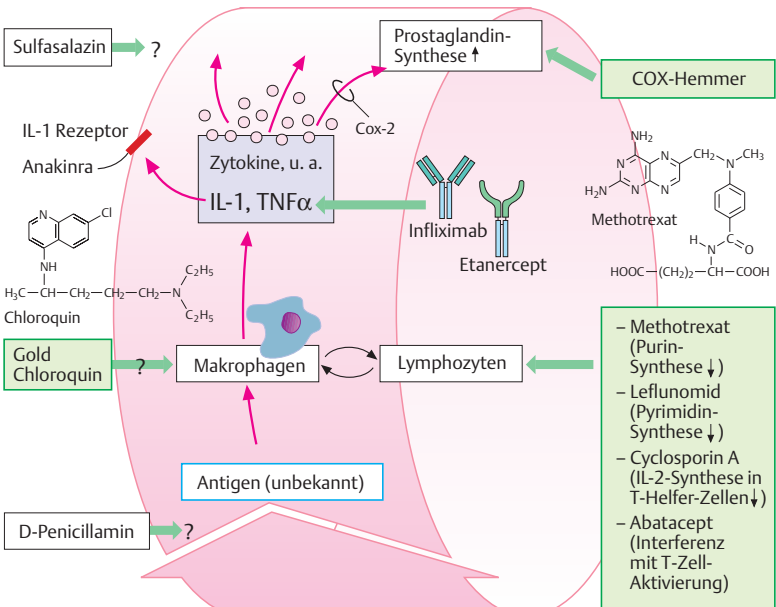
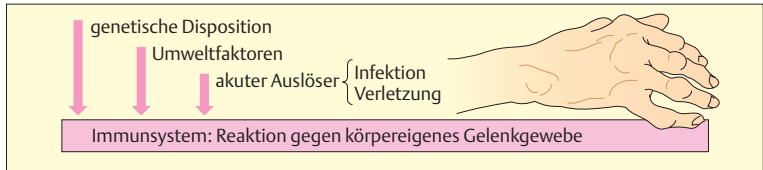
Pharmakotherapie. Die Symptome der Entzündung können durch **Prostaglandin-Synthese-Hemmstoffe** (S. 186; nicht selektive COX-Inhibitoren oder COX 2-Inhibitoren) und durch **Glucocorticoide** rasch ge-

mildert werden. Beide Substanzgruppen können bei chronischer Anwendung erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen. Das Fortschreiten der Gelenkerstörung lässt sich mit keinem der beiden Prinzipien verhindern.

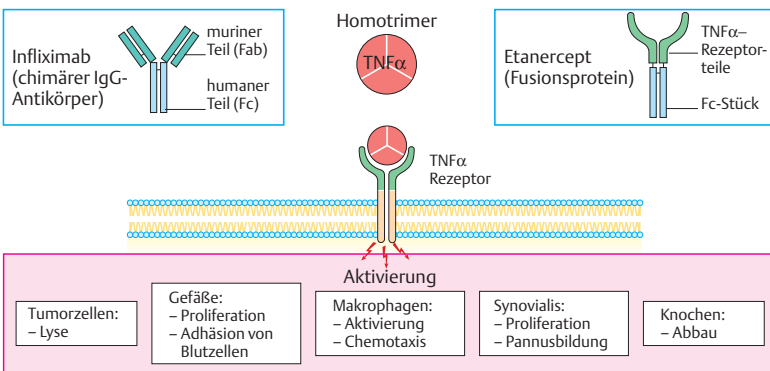
Als **Basistherapeutika** werden Substanzen bezeichnet, die den Bedarf an Nicht-steroidalen Antiphlogistika und Glucocorticoiden senken und das Fortschreiten der Erkrankung bremsen. Ihr frühzeitiger Einsatz wird empfohlen. Ihr Effekt stellt sich erst nach mehrwöchiger Therapie ein. Bremsend auf die Lymphozytenproliferation wirken **Methotrexat** (S. 282) und **Leflunomid**, welches (über eine Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase) die zelluläre Bereitstellung von Pyrimidin-Nukleotiden in den Lymphozyten vermindert. Zu **Abatacept** und **Cyclosporin A** s. S. 288. Aus der Gruppe der Immunsuppressiva kommen auch **Azathioprin** und **Cyclophosphamid** zur Anwendung. Eine lysosomale Anreicherung mit Beeinträchtigung der Phagozytenfunktion kann der Wirkung von **Chloroquin** bzw. Hydroxychloroquin sowie von Goldverbindungen zugrunde liegen (i. m.: **Aurothiomalat**; weniger wirksam p. o. Auranofin). Die Antikörper **Infliximab**, **Adalimumab** sowie das Fusionsprotein **Etanercept** fangen TNF α -Moleküle ab, sodass diese nicht mit den membranständigen Rezeptoren der Erfolgszellen interagieren können. **Anakinra** ist das rekombinante Analogon zum körpereigenen Interleukin 1-Antagonisten. Unbekannt ist der Wirkungsmechanismus von D-Penicillamin und Sulfasalazin. Die genannten Wirkstoffe haben ein, teilweise erhebliches, Nebenwirkungspotential. Ein relativ günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis weisen **Sulfasalazin** und **Methotrexat** auf. Eine Kombination von Basistherapeutika ist möglich.

Die **chirurgische** oder **strahlentherapeutische** (intraartikuläre Injektion eines Radioisotops) Entfernung der entzündeten Synovialmembran (**Synovektomie**) verschafft den Patienten häufig längere Phasen der Beschwerdefreiheit. Sie wird – wenn durchführbar – vorgezogen, da alle pharmakologischen Maßnahmen mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind.

A. Rheumatoide Arthritis



B. Tumornekrosefaktor α und Hemmstoffe



Chronische entzündliche Darmerkrankungen

Morbus Crohn („ileitis terminalis“) und **Colitis ulcerosa** sind chronische, schubweise verlaufende Darmerkrankungen, die mit Durchfall einhergehen, das Wohlbefinden des Betroffenen stark beeinträchtigen und zu schwerwiegenden Komplikationen führen können. Nach dem heutigen Kenntnisstand sind diese Erkrankungen Ausdruck einer gestörten Abwehrfunktion der Darmmukosa gegenüber Darmbakterien. Wahrscheinlich besteht eine genetische Veranlagung.

Der menschliche Darm wird von 15 000–35 000 verschiedenen Arten von Mikroorganismen besiedelt. Einerseits besteht eine symbiontische Beziehung: Der Wirtsorganismus bietet den Bakterien Lebensraum, die physiologische Darmflora schützt ihn vor der Ansiedlung pathogener Keime und macht bestimmte Nährstoffe verfügbar. Andererseits sind die Mikroorganismen durchaus aggressiv und müssen vom Organismus mittels seiner **Mukosabariere** am Eindringen in die Darmwand gehindert werden.

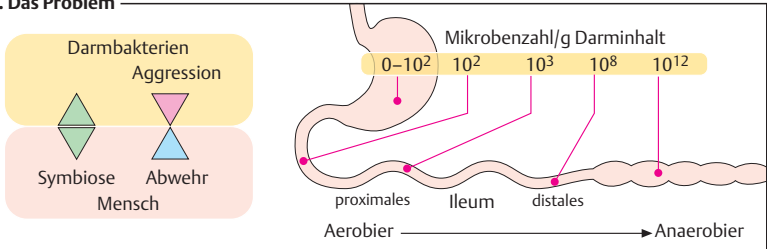
Ganz außen liegt die Schleimschicht, in welche antibiotisch wirkende *Defensine* (angeborene Immunabwehr) und *IgA-Antikörper* (spezifische Immunabwehr) sezerniert werden. Die Darmepithelzellen sind mittels „tight junctions“ lückenlos verbunden. Bakterielle Antigene, beispielsweise das Flagellin der bakteriellen Geißel, vermögen die Darmepithelzellen mit Hilfe von zellmembranständigen „*toll-like receptors*“ (TLR, angeborene Abwehr) zu erkennen. In das Zytosol gelangte Antigene, z. B. Muramylpeptide der Bakterienwand, können mittels „*NOD-like receptors*“ (NLR, angeborene Abwehr) erfasst werden. Die Epithelzellen wehren sich, indem sie ihre Defensinproduktion steigern und Chemokine absondern, womit sie neutrophile Granulozyten zu Hilfe holen. Das Immunsystem sondiert darüberhinaus präventiv die Situation jenseits der Mukosabariere: *Dentritische Zellen*, der Makrophagenreihe zugehörig, nehmen mit Hilfe ihrer in das Lumen vorgestreckten Fortsätze Antigene auf, in den Epithelverbund eingebaute *M-Zellen* schleusen Bakterien zu darunter liegenden Makrophagen. Die eingesammelten Antigene werden im

lymphatischen Gewebe präsentiert, was die *spezifische Immunabwehr* in Form von T-Helferlymphozyten und B-Zellen auf den Plan ruft. Wird eine Immunreaktion aber zu stark, können Botenstoffe der Entzündung wie der *Tumornekrosefaktor alfa* (TNF α) die Epithelzellen veranlassen, die Dichtigkeit von „tight junctions“ zu vermindern, so dass Extrazellulärflüssigkeit in das Darmlumen übergeht und eine **Diarrhoe** entsteht.

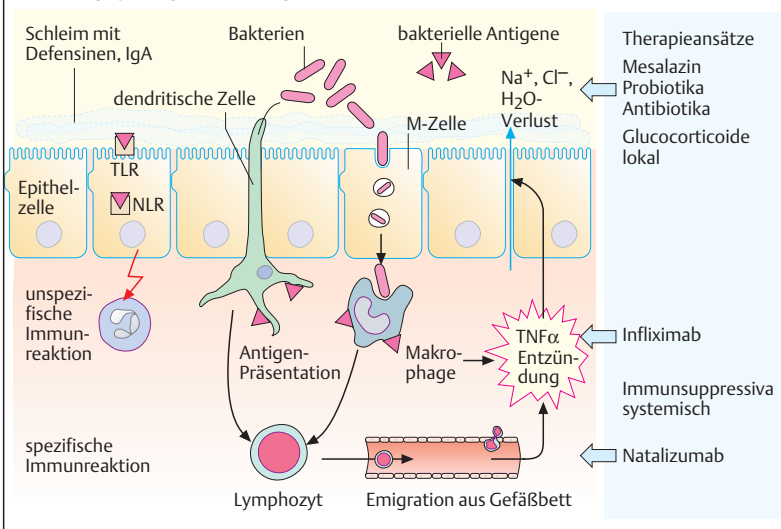
Unklar ist bisher, worauf bei den chronischen entzündlichen Darmerkrankungen die Entzündungsreaktion beruht. Pathogenetisch kommen in Frage: ungünstig zusammengesetzte Darmflora, gestörte Epithelbarriere, überreagierendes Immunsystem. Zwischen den *Krankheitsbildern Morbus Crohn* und *Colitis ulcerosa* bestehen so viele Unterschiede, dass eine einheitliche Genese dieser Erkrankungen unwahrscheinlich ist.

Die therapeutischen Ansätze sind jedoch sehr ähnlich. Die Wirkungsweise von **Mesalazin** (wirksamer Bestandteil von Sulfasalazin, S. 256) ist nicht geklärt. Probiotische Bakterien wie *E. coli* Nissl helfen bei Colitis ulcerosa ein Rezidiv zu vermeiden. **Antibiotika** wie Metronidazol (S. 258), das gegen Anaerobier gut wirkt, können in schweren Fällen einbezogen werden. Darüber hinaus kommen unterschiedliche immunsuppressive Wirkprinzipien zur Anwendung. **Glucocorticoide** wie *Budesonid* (S. 228), die nach oraler Gabe oder Zufuhr mittels eines Einlaufes eine hohe Konzentration an der Schleimhaut erreichen, aber wegen ihrer präsystemischen Elimination in der Leber systemisch wenig wirksam sind, können als eine Lokalthherapie angesehen werden. **Immunsuppressiva** wie *Azathioprin* und *Methotrexat* (S. 282) werden systemisch verabreicht. Gleiches gilt für das TNF α inaktivierende **Infliximab** (S. 344) und das Leukozyten-Emigrations-hemmende **Natalizumab** (S. 292), welches Anfang 2008 in den USA zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen wurde. Ergänzend können beim Morbus Crohn hinzukommen eine *Substitutionstherapie* (fettlösliche Vitamine sowie Vit. B₁₂), *Colestyramin* (S. 154) gegen Diarrhoe wegen unzureichender Gallensäure-Rückresorption im Ileum sowie *diätetische Maßnahmen*.

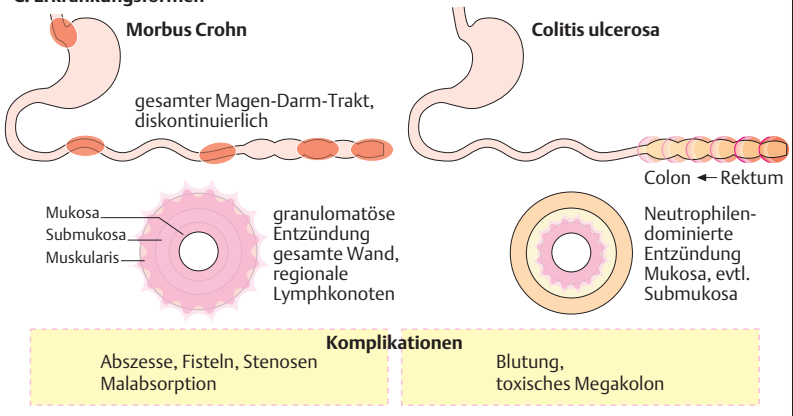
A. Das Problem

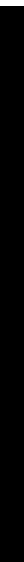


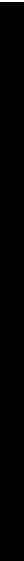
B. Pathophysiologie und Therapieansätze



C. Erkrankungsformen







Weiterführende Literatur

Weiterführende Literatur

Ammon, H. P. T. (2001), Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen, 4. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (2006), Arzneiverordnungen, 21. Aufl., Deutscher Ärzteverlag, Köln.

Derendorf, H., Gramatte, T., Schäfer, H. G. (2002), Pharmakokinetik, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Estler, C.-J., Schmidt, H. (2007), Pharmakologie und Toxikologie, 6. Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart.

Aktories, K., Förstermann, U., Hofmann, F., Starke, K. (2005), Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl., Urban & Fischer, München.

Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L. (2006), Goodman Gilman – The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed., McGraw-Hill, New York.

Lemmer, B., Brune, K. (2007), Klinische Pharmakologie, 13. Aufl., Springer, Berlin.

Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L. (2006), Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 16. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart.

Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Ruth, P., Schäfer-Korting, M. (2008), Arzneimittelwirkungen, 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Rang, H. R., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. (2007), Pharmacology, 6. ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.

Wehling, M. (ed.) (2005), Klinische Pharmakologie, Thieme-Verlag, Stuttgart.

Bildquellenverzeichnis

S. 279A aus: Lang, W., Löscher, T.: Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 3. Auflage Stuttgart: Thieme; 1999.

S. 279B aus: Lang, W., Löscher, T.: Tropenmedizin in Klinik und Praxis. 3. Auflage, Stuttgart: Thieme; 1999

S. 279C aus: Hof, H., Dörries, R.: Medizinische Mikrobiologie. 2. Auflage, Stuttgart: Thieme; 2002

S. 279D aus: Kayser F., Bienz, K. A., Eckert, J., Zinknagel, R. M.: Medizinische Mikrobiologie. 10. Auflage, Stuttgart: Thieme; 2001.

S. 305C aus: Murken, J., Clevett: Humangenetik. 6. Auflage, Stuttgart: ENKE, 1996.

Die beiden Aufnahmen in der Tafel Seite 77 unten sind uns freundlicher Weise von Herrn Prof. Dr. Enno Christophers (ehem. Dir. der Univ.-Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Kiel) zur Verfügung gestellt worden.

Glossar

Glossar

ABC-Transporter – eine „ATP-binding cassette“ enthaltende Transportproteine

Abhängigkeit – häufig synonym verwendet zu → Sucht

Absorption – englisch für → Resorption

Aerosol – Zubereitungsform feinsten fester oder flüssiger Schwebeteilchen in einem Gas

Affinität – Bindungsneigung einer Substanz an einem Haftort (z. B. Rezeptorprotein, Albumin); ausgedrückt als Reziprokwert der Substanzkonzentration für eine halbmaximale Bindung, vergl. → K_D -Wert

Agonist – Substanz mit Affinität zu einem Rezeptor und → intrinsischer Aktivität zu dessen Erregung

Agonist, inverser – Substanz mit Affinität zu einem Rezeptor, die eine eventuell vorhandene spontane Basalaktivität des Rezeptorproteins abuschalten vermag, also eine dem Agonisten entgegengesetzte (negative) intrinsische Aktivität hat

Agonist, partieller – Agonist, dessen intrinsische Aktivität geringer ist als die maximal mögliche eines „Vollagonisten“, kann auch als → partieller Antagonist wirken

Aktivität, intrinsische – Fähigkeit eines → Liganden, eine Rezeptorerregung auszulösen

Alkaloid – basischer Pflanzeninhaltsstoff

allosterische Bindungsstelle – Substanzbindungsstelle, die an einem Zielprotein (Rezeptor, Enzym, Transportprotein) außerhalb der (orthosterischen) Bindungsstelle für den physiologischen „Hauptliganden“ gelegen ist (z. B. Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor, NO-Bindungsstelle an der löslichen Guanylatcyclase)

allosterische Interaktion – Substanzbindung an eine → allosterische Bindungsstelle, meist mit dem Ziel der Beeinflussung eines (orthosterischen) „Hauptliganden“

Amphiphilie – Löslichkeitseigenschaft einer Substanz, gekennzeichnet durch die räumli-

che Nachbarschaft eines hydrophilen und eines lipophilen Molekülabschnittes, sodass die Substanz weder gut fett- noch gut wasserlöslich ist, sondern sich bevorzugt in Grenzschichten zwischen polarem und apolarem Milieu einlagert

Analogsubstanz – Arzneistoff, der im Vergleich zum ersten Vertreter einer Arzneistoffklasse chemisch abgewandelt, aber pharmakologisch gleichartig ist

Antagonismus, allosterischer – Hemmung von Bindung und/oder Effekt eines Agonisten an der „Hauptbindungsstelle“ eines Rezeptors infolge einer Substanzwirkung an einer → allosterischen Bindungsstelle

Antagonismus, funktioneller – Hemmung des Effektes einer Agonist-Rezeptor-Interaktion durch Auslösung einer entgegengesetzten biologischen Reaktion über einen anderen Rezeptor

Antagonismus, kompetitiver – Hemmung von Bindung und Effekt eines Rezeptor-Agonisten mittels eines → Antagonisten, der mit dem Agonisten am gleichen Rezeptorhaftort um die Bindung konkurriert; der maximale Agonist-Effekt ist durch Steigerung der Agonist-Konzentration wieder erreichbar

Antagonismus, nichtkompetitiver – Hemmung von Bindung und Effekt eines Rezeptor-Agonisten mittels eines → Antagonisten, dessen Hemmwirkung durch Steigerung der Agonist-Konzentration nicht vollständig kompensierbar ist, z. B. bei irreversibler Rezeptorbesetzung durch den Antagonisten auftretend

Antagonist – Substanz mit → Affinität zu einem Rezeptor, die dem Effekt eines → Agonisten entgegenwirkt („Anti-Agonist“)

Antagonist, neutraler – Antagonist, der bei Rezeptorbindung die spontane Basalaktivität des Rezeptorproteins unbeeinflusst lässt, also keine (positive oder negative) intrinsische Aktivität hat

Antagonist, partieller – Antagonist, der eine partielle (submaximale) intrinsische

Aktivität besitzt – somit also den stärkeren Effekt des Voll-Agonisten verhindert und durch den eigenen, geringeren Effekt ersetzt. Partial„antagonist“ ist somit im Prinzip synonym mit Partial„agonist“

Antidot – Gegenmittel

Applikation – Zufuhr eines Wirkstoffes: oral, rektal, inhalativ, transdermal, intravenös etc.

Arzneimittel – Arzneistoff in einer Darreichungsform (z. B. Tablette, Suppositorium, Injektionslösung), die neben dem Arzneistoff noch andere Stoffe (z. B. Füll- und Hilfsstoffe, Konservierungsmittel) enthalten kann

Arzneistoff – der Wirkstoff in einem → Arzneimittel

Arzneistoff-Interaktion – meist ungewollte gegenseitige Beeinflussung von gemeinsam angewandten Arzneistoffen hinsichtlich → Pharmakodynamik und → Pharmakokinetik

Bateman-Funktion – mathematische Beschreibung des Zeitverlaufs der Wirkstoff-Konzentration im Plasma, die resultiert, wenn ein Arzneistoff mit bestimmten Geschwindigkeiten in einen einheitlichen Verteilungsraum aufgenommen und aus diesem wieder ausgeschieden wird.

BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, u. a. befasst mit der Zulassung neuer Arzneimittel und der Risikoüberwachung im Markt befindlicher Arzneimittel

Bioäquivalenz – zwischen einem → Nachahmer-Präparat und dem Originalpräparat eines Arzneistoffes liegt vor, wenn die → Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes aus dem Nachahmerpräparat in Bezug auf Menge und Zeitverlauf der Wirkstoff-Freisetzung der des Originalpräparates entspricht

Biotransformation – chemische Umwandlung einer Substanz im Körper

Bioverfügbarkeit – Ausmaß der Verfügbarkeit eines applizierten Wirkstoffes (am Wirkort bzw.) im Plasma; nach oraler Gabe messbar als Quotient aus den Flächen unter den Plasmakonzentrations/Zeit-Kurven nach oraler und intravenöser Gabe.

Blut-Hirn-Schranke – hohe Barrierefunktion der Blutgefäße im ZNS aufgrund der porenlosen und lückenfrei verbundenen Endothelzellen und ihrer Ausstattung mit blutseitig gerichteten „Arzneistoff-Pumpen“

Chiralität – „rechter und linker Hand“-analoge Spiegelbildlichkeit zweier nicht zur Deckung zu bringender Moleküle (Enantiomere)

Clearance – rechnerisch pro Zeiteinheit vom Wirkstoff befreites Plasmavolumen (Einheit z. B. ml/min)

Compliance – engl.: Zuverlässigkeit eines Patienten, ärztliche Anweisungen zu befolgen, auch als Therapietreue bezeichnet

CYP (mit Indizes) – Abkürzung für Cytochromoxidasen, Indizes (z. B. CYP3A4) für die zahlreichen Isoenzyme geben an die Zugehörigkeit zu einer Hauptfamilie („3“), zu deren Unterfamilie („A“) und in letzterer die jeweilige Individualnummer („4“)

Darreichungsform – Zubereitungsform („Galenik“) eines Arzneimittels, z. B. Lösung, Tablette, Kapsel etc.

Desintegration – Zerfall einer Tablette, Kapsel etc. im Magen-Darm-Kanal

Dissolution – Lösung eines Wirkstoffs im Magen-Darm-Saft

Dosis-lineare Kinetik – siehe Kinetik, dosis-lineare

Dosis-Wirkungs-Kurve – grafische Darstellung der quantitativen Abhängigkeit einer Wirkung von der Wirkstoff-Konzentration

Dragee – Tablette mit einem Überzug

Droge – Wortsinn: getrocknete Pflanzen (-teile) mit Wirkstoffgehalt für medizinale Zwecke, z. B. Opium – heute umgangssprachlich: Suchtstoff, auch in Bezug auf chemisch reine und synthetische Substanzen wie Heroin (abgeleitet aus dem wertungsfreien anglo-amerikanischen „drug“ = Wirkstoff)

Efficacy – engl. für intrinsische Aktivität

Elimination – Abbau und/oder Ausscheidung einer Substanz

EMA – European Medicines Agency

Enantiomer – eines der beiden spiegelbildlichen Moleküle eines → Racemates

Enantioselektivität – bevorzugte → Affinität einer Haftstruktur (z. B. Rezeptor, Enzym, Transporter) für eines der beiden → Enantiomere eines → Racemates

Enterohepatischer Kreislauf – Kreisen einer Substanz zwischen Darm und Leber, wenn diese nach Resorption aus dem Darm und hepatischer Elimination über die Galle in den Darm erneut in diesen Weg eintritt

Enzym-Induktion – durch die Bindung bestimmter Substanzen an Transkriptionsfaktoren auslösbare Steigerung der zellulären Synthese von → Biotransformations-Enzymen der → CYP-Reihe

G Protein – Guanylnukleotid bindendes Protein

Galenik – schlagwortartige Bezeichnung für die Lehre von den Darreichungsformen für Arzneistoffe (pharmazeutische Technologie)

Generikum – Arzneimittel, das unter seinem Internationalen Freinamen mit Zusatz des Namens des pharmazeutischen Unternehmers auf den Markt gebracht wird; der Begriff wird häufig auch für Nachahmerpräparate mit Phantasie-Namen benutzt

Gewöhnung – Synonym zu „Toleranzerhöhung“ oder verkürzt „Toleranz“: Abnahme der physischen und/oder psychischen Wirkung einer Substanz aufgrund Gegenregulationsmechanismen des Organismus; sich typischerweise unter chronischer Zufuhr der Substanz entwickelnd und bei Unterbrechung der Zufuhr zu „Entzugssymptomen“ führend aus Ausdruck der ins Leere laufenden Gegenregulation. Nicht gleichbedeutend mit → Sucht, denn auch ein überschießender Blutdruckanstieg nach plötzlichem Absetzen eines Antihypertensivums kann Ausdruck einer (hier rein somatischen) Gewöhnung sein.

GPCR – G protein-coupled receptor, → Rezeptor, G Protein-gekoppelter

Halbwertszeit – Zeitdauer des Absinkens der Konzentration eines Wirkstoffes auf die Hälfte des Ausgangswertes

Ionenkanal, Ligand-gesteuerter – Ionenkanalprotein, dessen Aktivierung durch einen Botenstoff ausgelöst wird

Ionenkanal, spannungsabhängiger – Ionenkanalprotein, dessen Aktivität durch das Membranpotential gesteuert wird

Ionenkanalrezeptor – → Ionenkanal, Ligand-gesteuerter

Kapsel – (elastische) Hülle mit darin enthaltenem Arzneistoff

K_D-Wert – Gleichgewichtsdissoziationskonstante einer Bindungsreaktion nach dem Massenwirkungsgesetz; entspricht der Substanzkonzentration für eine 50 %-ige Rezeptorbesetzung, $1/K_D$ ist der Wert der Affinitätskonstante

Kinetik, dosislineare – pharmakokinetische Umsatzgeschwindigkeiten (Umsatz pro Zeiteinheit) sind proportional zur Konzentration der Substanz, beispielsweise nicht-sättigbare glomeruläre Filtration und enzymatische Umsetzung im nahezu linearen Anfangsteil der Michaelis-Menten-Kurve; Konsequenz: in der Regel sind pharmakokinetische Parameter von Substanzen wie Halbwertszeiten, Clearance-Werte Dosis-unabhängig

Kombinationspräparat – Präparat mit mehr als einem Wirkstoff

Kopplungs-Reaktion – Biotransformationsreaktion mit Anknüpfung eines endogenen Moleküls an eine ausscheidungspflichtige Substanz zwecks Beschleunigung deren Elimination (Phase 2-Reaktion)

Kumulation – schrittweise Zunahme der Wirkstoff-Konzentration im Organismus bei Zufuhr in regelmäßigen Zeitabständen, wenn im Applikationsintervall weniger Substanz ausgeschieden als zugeführt wird, so lange, bis das → Kumulationsgleichgewicht erreicht ist

Kumulationsgleichgewicht – Endwert einer → Kumulation, wenn wegen der Höhe der erreichten Wirkstoff-Konzentration die im Applikationsintervall eliminierte Wirkstoffmenge der zugeführten Menge gleichkommt

Ligand – Substanzmolekül, das sich an einen Bindungsort (Rezeptor) anlagert

Lotio – Aufschwemmung von festen und wasserunlöslichen Bestandteilen in Wasser zum Auftragen auf die Haut

Matrixtablette – orale Darreichungsform mit in ein Gerüst eingebettetem Wirkstoff zur Verzögerung dessen Freisetzung

Medizinprodukt – physikalisch auf den Körper einwirkend zum Zwecke von Diagnose oder Therapie

„Me-too-Präparat“ – → „Me-too-Substanz“ in ihrer Darreichungsform

„Me-too-Substanz“ – → Analogsubstanz zu einem kommerziell erfolgreichen Arzneistoff, mit der ein pharmazeutisches Unternehmen einen Marktanteil anstrebt

MRP – multidrug resistance protein

Nachahmer (Nachfolge)-Präparat – Arzneimittel, das denselben Wirkstoff enthält wie das Präparat des Erstanbieters und das nach Ablauf des Patentschutzes des Originalpräparates von einem anderen Anbieter auf den Markt gebracht werden kann, siehe auch → Generikum

Partialagonist – → Agonist, partieller

Partialantagonist – → Antagonist, partieller

P-Glykoprotein – Efflux-Pumpe, in die Familie der → ABC-Transporter gehörig

Pharmakodynamik – Lehre von den biologischen Wirkungen von Pharmaka (beschreibend oder erklärend)

Pharmakogenetik – Lehre von dem Einfluss der Erbanlagen auf die Wirkung von Pharmaka

Pharmakokinetik – Lehre vom „Schicksal“ von Pharmaka im Körper

Pharmakovigilanz – Auf die Abwehr von Arzneimittelrisiken zielenden Maßnahmen in der klinischen Prüfung und nach der Zulassung

Placebo – Wirkstoff-freie Darreichungsform („Scheinmedikament“) ohne somatische, jedoch mit teilweise erheblicher psychischer Wirkung („Placebo-Effekt“)

Polymorphismus der Biotransformation – interindividuell unterschiedliche Kapazität für Biotransformationsreaktionen aufgrund genetischer Unterschiede in der Enzymausstattung

Potency – engl. für Wirksamkeit, Wirkstärke; angezeigt durch die Wirkstoff-Konzentration für einen halbmaximalen Effekt

Präklinische Prüfung – pharmakologisch-toxikologische Untersuchungen, die vorgenommen werden, ehe ein möglicher Arzneistoff an Menschen getestet wird

präsystemische Elimination – Inaktivierung eines Wirkstoffes auf seinem Weg zwischen der Resorption am Applikationsort und dem Eintritt in den großen Körperkreislauf; besonders effektiv möglich in Leber und auch Darmepithel

Protein-Bindung – Plasmaprotein-Bindung: Anteil der Plasmaeinhweiß-gebundenen Substanzmenge an der Gesamtsbstanzmenge im Plasma, angegeben in Prozent

Racemat – Gemisch aus gleichen Anteilen zweier spiegelbildlich aufgebauten, untereinander nicht zur Deckung zu bringender Moleküle (Enantiomere)

Resorption – Übertritt einer Substanz von einer äußeren oder inneren Oberfläche in das darunter liegende Gewebe; infolge → präsystemischer Elimination kann die resorbierte Substanzmenge höher sein als die systemisch verfügbare

Resorptionsquote – resorbierte Menge einer Substanz dividiert durch die für die Resorption verfügbare Substanzmenge (s. a. → Verfügbarkeit, galenische)

Retardierung – zeitliche Streckung der Wirkstoff-Freigabe durch eine entsprechende Beschaffenheit der Darreichungsform

Rezeptor – Funktionsprotein für die Umsetzung der Bindung eines Botenstoffes (an die Ligand-Bindungsdomäne des Proteins) in einen Effekt (vermittelt über die Signaltransduktionsdomäne des Rezeptors)

Rezeptor mit Kinaseaktivität – Plasmalemm-ständiger Rezeptor; die extrazelluläre Botenstoff-Bindung schaltet eine Tyrosinki-

nase-Aktivität der intrazellulären Domänen an

Rezeptor, G-Protein-gekoppelter – Plasmamembranaler Rezeptor mit 7 transmembranalen Helices, Botenstoff-Bindung extrazellulär, G-Protein-Kontakt intrazellulär

Rezeptor, Transkriptions-regulierender – intrazellulär lokalisiert, nach Botenstoff-Bindung als Transkriptionsfaktor die Genexpression kontrollierend

Schulmedizin – Unglückliche, weil missverständliche Bezeichnung für wissenschaftliche Medizin. Im Gegensatz zur scholastischen, autoritätsgläubigen und deshalb statischen Medizin des Mittelalters ermöglicht die wissenschaftliche Medizin auf der Basis einer antiautoritär zweifelnden Denkweise sowie mittels kontrollierter Experimente und klinischer Studien medizinischen Fortschritt

Signaltransduktion – biochemische Reaktionskette auf dem Wege von der Rezeptorerregung zur Änderung der Zellfunktion

Sucht – Zustand eines unbezwingbaren Verlangens nach wiederholter Zufuhr einer Substanz, die (evtl. rauschhaftes) Wohlbefinden auslöst; typischerweise verbunden mit → Gewöhnung, sodass ein Ausbleiben der Anwendung zu psychischen und physischen Entzugssymptomen führt. Dem Zwang zur Beschaffung der Substanz wird alles andere untergeordnet.

Suppositorium – Zäpfchen

Technologie, pharmazeutische – Lehre von den Darreichungsformen für Arzneistoffe, auch „Galenik“ genannt

Therapeutische Breite – Abstand der therapeutisch notwendigen Dosierung von der toxisch wirkenden Dosis

Tinctura – aus der Einlagerung von Pflanzen oder Pflanzenteilen in Ethanol gewonnener alkoholischer Auszug von Pflanzeninhaltsstoffen

7-TM-Rezeptor – Rezeptor mit 7 Transmembran-Helices; andere und zutreffendere Bezeichnung für „G-Protein-gekoppelter Rezeptor“, die berücksichtigt, dass solche Rezeptoren auch ohne Beteiligung von G-Proteinen Effekte auszulösen vermögen

UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung

Verfügbarkeit, galenische – Anteil der in einer Darreichungsform (z. B. Tablette) zugeführten Substanzmenge, der freigesetzt wird und zur Resorption zur Verfügung steht

Verfügbarkeit, systemische – → Bioverfügbarkeit

Verteilungsvolumen, scheinbares – fiktive pharmakokinetische Rechengröße, die sich ergibt, wenn eine im Körper befindliche Wirkstoffmenge durch die Wirkstoffkonzentration im Plasma (inklusive Plasmaprotein-Bindung) dividiert wird

Xenobiotikum – Fremdstoff

zirkumventrikuläre Organe – Hirngebiete ohne → Blut-Hirn-Schranke in der Umgebung des 3. bzw. 4. Hirnventrikels, u. a. Neurohypophyse und Area postrema

Arzneimittel- verzeichnis

Freinamen → Handelsnamen

A

Abatacept	Orencia®
Abarelix	Plenaxis®
Abciximab	Reopro®
Acamprosate	Campral®
Acarbose	Glucobay®
Acetabulol	Prent®
Acetazolamid	Diamox®, Glauapax®
Acetylcystein	Fluimucil®
Acetyldigoxin	Novodigal®
Acetylsalicylsäure (=ASS)	Aspirin®
Aciclovir	Zovirax®
Acitretin	Neotigason®
Adefovir	Hepsera®
Adrenalin	Suprarenin®, Fastject®
Ajmalin	Gilurytmal®
Alcuronium	Alloferin®
Alendronat	Fosamax®
Alfuzosin	Uron®, Uroxatral®
Aliskiren	Rasilez®
Allopurinol	Zyloric®, Bleminol®, Remid®
Allethrin I	Jacutin N®
Alprostadil	Caverject®, Viridal®
Alteplase	Actilyse®
Amantadin	PK-Merz®
Amikacin	Biklin®
Amilorid	nur in Kombinationen
4-(Aminomethyl)-benzoesäure	Gumbix®, Pamba®
4-Aminosalicylsäure	Pas-Fatol®
5-Aminosalicylsäure	Salofalk®, Pentasa®
Amiodaron	Cordarex®
Amitriptylin	Saroten®, Novo-protect®
Amlodipin	Norvasc®
Amorolfen	Loceryl®
Amoxicillin	Amoxypen®
Amoxicillin + Clavulansäure	Augmentan®
Amphotericin B	Ampho-Moronal®
Ampicillin + Sulbactam	Unacid®
Ampicillin	Binotal®
Amprenavir	Agenerase®
Anakinra	Kineret®

Anastrozol	Arimidex®
Anidulafungin	Ecalta®
Anisostreptase	Eminase®
Apomorphin	Apo-go®
Apraclonidin	Iopidine®
Aprepitant	Emend®
Argatroban	Argata®
Aripiprazol	Abilify®
Artocain	Ultracain®
Artemether	Riamet®
ASS = Acetyl-salicylsäure	Aspirin®
Atenolol	Tenormin®
Atomoxetin	Strattera®
Atorvastatin	Sortis®
Atosiban	Tractocile®
Atovaquon	Wellvone®
Atracurium	Tracrium®
Atropin	Dysurgal®
Auranofin	Ridaura®
Aurothiomalat-Na	Tauredon®
Azathioprin	Imurek®, Zytrim®
Azithromycin	Zithromax®
Aztreonam	Azactam®

B

Bacitracin + Neomycin	Nebacetin®
Baclofen	Lioresal®
Bamipin	Soventol
Basiliximab	Simulect®
Beclomethason	Sanasthmyl®
Benazepril	Cibacer®
Benserazid + L-Dopa	Madopar®
Benzbromaron	nur Generikum
Benzocain	Anaesthesin®
Benzylbenzoat	Antiscabiosum®
Betaxolol	Kerlone®
Bevacizumab	Avastin®
Bezafibrat	Cedur®
Bicalutamid	Casodex®
Bimatoprost	Lumigan®
Bioallethrin	Spregal®
Biperiden	Akineton®
Bisacodyl	Dulcolax®, Tirgon®
Bisoprolol	Concor®
Bivalirudin	Angiox®
Bleomycin	Bleo®, Bleomedac®
Bortezomib	Velcade®
Bosentan	Tracleer®
Brimonidin	Alphagan®
Brinzolamid	Azopt®
Bromazepam	Lexotanil®, Gityl®
Bromhexin	Bisolvon®

Bromocriptin
Brotizolam
Budesonid
Budipin
Bupranolol
Buprenorphin
Bupropion
Buserelin
Busulfan
Butizid
Butylscopolamin

C

Cabergolin

Calcifediol
Calcitriol
Candesartan
Capecitabin
Captopril
Carbachol
Carbamazepin

Carbetocin
Carbidopa
Carbimazol
Carboplatin
Carteolol
Carvedilol
Caspofungin
Cefalexin
Cefotaxim
Ceftazidim
Ceftriaxon
Celiprolol
Certoparin
Cetirizin
Cetrorelix
Cetuximab
Chinidin
Chinin
Chloralhydrat
Chlorambucil
Chloramphenicol
Chlordiazepoxid
Chlormadinon
Chloroquin

Chlorpromazin
Chlortalidon
Ciclosporin
Cilazapril
Cilostazol

Pravidel®, Kirim®
Lendormin®
Pulmicort®
Parkinsan®
Betadrenol®
Temgesic®
Zyban®
Profact®
Myleran®, Busilvex®
Medenol® Komb.
Buscopan®

Dostinex®,
Cabaseril®
Dedrogyl®
Rocaltrol®
Atacand®, Blopess®
Xeloda®
Lopirin®, Tensobon®
Carbamann®
Tegretal®, Sirtal®,
Timonil®
Pabal®

Nacom® Komb.
nur Generika
Ribocarbo®
Endak®
Dimetil®, Querto®
Cancidas®
Cephalex®
Claforan®
Fortum®
Rocephin®
Selectol®
Mono-Embolex®
Zyrtec®

Cetrotide®
Eributx®
nur Galenikum
Limptar®
Chloraldurat®
Leukeran®
Posifenicol®
Librium®
Generikum
Resochin®,
Weimerquin®
Propaphenin®
Hygroton®
Sandimmun®
Dynorm®
Pletal®

Cimetidin
Cinacalcet
Ciprofloxacin
Cisplatin
Citolapram
Cladribin
Clarithromycin
Clemastin
Clindamycin
Clodronat
Clomethiazol
Clomifen
Clonazepam
Clonidin
Clopidogrel
Clotrimazol
Clozapin
Cocain
Codein
Colchicin
Colecalfiferol (Vit. D₃)
Colesevelam
Colestyramin

Colistin
Corticoliberin
Cortison
Cotrimoxazol
Cromoglykat
Cyanocobalamin
(Vit. B₁₂)
Cyclophosphamid
Cyclosporin A
Cyproteron
Cytarabin

D

Dabigatran
Dacarbazin
Daclizumab
Dalteparin
Danaparoid
Dantrolen
Dapson
Daptomycin
Darbepoetin
Darifenacin
Dasatinib
Daunorubicin
Deferasirox
Deferoxamin
Desfluran
Desipramin

Gastroprotect®
Mimpara®
Ciprobay®
Platinex®
Cipramil®, Futuril®
Leustatin®, Litak®
Klacid®
Tavegil®
Sobelin®
Bonefos®, Ostac®
Distraneurin®
nur Generika
Rivotril®
Catapresan®
Iscover®, Plavix®
Canesten®
Leponex®
nicht im Handel
Optipect®, Tussoret®
Colchysat®
Vigantol®
Cholestagel®
Quantalan®, Lipo-
col-Merz®
Diarönt®
CRH® Ferring
nur als Generikum
Eusaprim®, Kepinol®
Intal®
Cytobion®

Endoxan®
Sandimmun®
Androcur®
Alexan®, DepoCyte®

Pradaxa®
Detimedac®
Zenapax®
Fragmin®
Organon®
Dantamocrin®
nur Generikum
Cubicin®
Aranesp®
Emselex®
Sprycel®
Daunoblastin®
Exjade®
Desferal®
Suprane®
Petylyl®

Desloratidin	Aerius®	Enoxacin	Enoxor®
Desmopressin	Minirin®, Nocutil®, Octostim®	Enoxaparin	Clexane®
Dexamethason	Fortecortin®	Entacapon	Comtess®
Diazepam	Valium®, Faustan®	Entecavir	Baraclude®
Diazoxid	Proglidem®	Ephedrin	als Reinsubstanz nicht im Handel
Diclofenac	Voltaren®		
Dicloxacillin	Infectostaph®	Epinephrin = Adrenalin	Suprarenin®, Fastject®
Didanosin	Videx®	Epirubicin	Farmorubicin®
Diethylstilbestrol	nicht mehr im Handel	Eplerenon	Inspira®
		Epoetin	Erypo®, NeoRecormon®
Digitoxin	Digimerck®		
Digoxin	Lanicor®, Lenoxin®	Eprosartan	Teveten®
Dihydralazin	Nepresol®	Eptifibatid	Integrilin®
Dihydroergotamin	Angionorm®	Ergotamin	Ergo-Kranit®
Diltiazem	Dilzem®	Erlotinib	Tarceva®
Dimenhydrinat	Vomex®	Erythromycin	Erythrocin®, Paediathrocin®
Dimercaptopropan-sulfonsäure	Dimaval®, Mercuval®		Brevibloc®
Dimethylamino-phenol	4-DMAP®	Esmolol	Femoston®, Vagifem®
Dimeticon	Sab simplex®	Estradiol	Enbrel®
Dimetinden	Fenistil®		
Dinoprost	Miniprostin E®	Etanercept	Myambutol®
Diphenhydramin	Betadorm®, Emsan®	Ethambutol	Generikum
		Ethinylestradiol	Petnidan®
Dobutamin	nur als Generikum	Ethosuximid	Didronel®
Docetaxel	Taxotere®	Etidronat	Effortil®
Domperidon	Motilium®	Etilefrin	Lipo-Merz®
Donezepil	Aricept®	Etofibrat	Hypnomidate®
Dopamin	nur als Generikum	Etomidat	Exitop®, Vepesid®
Dorzolamid	Trusopt®	Etoposid	Certican®
Doxazosin	Cardular®, Diblocin®	Everolimus	Byetta®
Doxepin	Aponal®	Exenatid	Aromasin®
Doxorubicin	Adriblastin®	Exmestan	Ezetrol®
Doxycyclin	Generika	Ezetimib	
Doxylamin	Gittalun®, Hoggar®	F	
Drotrecogin	Xigris®	Famciclovir	Famvir®
Duloxetine	Cymbalta®, Yentrevé®	Famotidin	Fadul®, Pepdul®
		Felbamat	Taloxa®
Dutasterid	Avodart®	Felodipin	Modip®, Munobal®
		Felypressin	Xylonest® (Komb)
E		Fenoterol	Berotec®, Partusisten®
Ebastin	Ebastel®		Durogesic®, Matrifen®
Econazol	Pevaryl®	Fentanyl	Telfast®
Efalizumab	Raptiva®		
Efavirenz	Sustiva®	Fexofenadin	Propecia®, Proscar®
Eisenhexacyanoferrat	Radiogardese®, Antidotum Thallii	Finasterid	Tambacor®
		Flecainid	Staphylex®
Eletriptan	Relpax®	Flucloxacillin	Diflucan®
Enalapril	Xanef®, Corvo®	Fluconazol	Ancotil®
Enalaprilat	Ena-Hexal®	Flucytosin	Fludara®
Enfuvirtid	Fuzeon®	Fludarabin	

Fludrocortison	Astonin H®	Hydroxycarbamid	Litalir®, Syrea®
Flumazenil	Anexate®	Hydroxychloroquin	Quensil®
Flunarizin	Natil®	Hydroxyethylstärke	HAES®
Flunisolid	Syntaris®	Hydroxyprogesteron- caproat	Proluton®
Flunitrazepam	Rohypnol®		
Fluorouracil	5-FU®		
Fluoxetin	Fluctin®	I	
Fluphenazin	Dapotum®, Lyogen®	Ibuprofen	Aktren®, Dolormin®, Optalidon®
Flutamid	Fugeryl®		
Fluticason	Atemur®, Flutide®	Idoxuridin	Virunguent® (Komb), Zostrum® (Komb)
Fluvastatin	Cranoc®, Locol®		
Folsäure	Folsan®, Lafol®	Ifosfamid	Holoxan®, Ifo®
Fomepizol	nur Generikum	Iloprost	Ilomedin®
Fondaparinux	Arixtra®	Imatinib	Glivec®
Formoterol	Foradil®, Oxis®	Imipenem + Cilastatin	Zienam®
Fosaprepitant	Ivemend®	Imipramin	Tofranil®
Foscarnet	Foscavir®	Indapamid	Natrilix®
Fosinopril	Dynacil®, Fosinorm®	Indinavir	Crixivan®
Fulvestrant	Faslodex®	Indometacin	Generika
Furosemid	Lasix®, Diurapid®	Infliximab	Remicade®
		Insulin human	Actrapid®, Insuman
G		Insulinaspart	Novorapid®
Gabapentin	Neurontin®	Insulindetemir	Levemir®
Galantamin	Reminyl®	Insulinglargin	Lantus®
Gallopamil	Procorum®	Insulinglulisin	Apidra®
Ganciclovir	Cymeven®	Insulinlispro	Humalog®, Liprolog®
Ganirelix	Orgalutran®	Interferone	Intron®, Roferon®, Pegintron®, Infe- rax®, Avonex®, Beta- feron®, Imukin®
Gemcitabin	Gemzar®		
Gemeprost	Cergem®	Ipratropium	Atrovent®, Itrop®
Gemfibrozil	Gevilon®	Irbesartan	Aprovel®, Karvea®
Gentamicin	Terramycin®, Refobacin®	Irinotecan	Campto®
		Isofluran	Forene®
Glatiramer	Copaxone®	Isoniazid	Isozid®
Glibenclamid	Euglucon®, Maninil®	Isofenalalin	nicht im Handel
Glimepirid	Amaryl®	Isosorbiddinitrat	Isoket®, Nitrosorbon®
Glyceroltrinitrat	Corangin®, Trinitrosan®	Isosorbidmononitrat	Corangin®, Monopur®
Gonadorelin	Lutrellef®, Relefact®		
Goserelin	Zoladex®	Isotretinoin	Roaccutan®
Granisetron	Kevatril®	Isradipin	Lomir®, Vascal®
Griseofulvin	Likuden®	Itraconazol	Sempera®, Itracol®
		Ivabradin	Procoralan®
H		Ivermectin	Mectizan®
Haloperidol	Haldol®, Sigaperidol®		
	nicht mehr im Handel	K	
Halothan		Ketamin	nur Generika
Heparin	Calciparin®, Thrombo- phob®, Vetren®	Ketoconazol	Nizoral®, Terzolin®
Hydrochlorothiazid	Esidrix®, Disalunil®		
Hydromorphon	Dilaudid®		
Hydroxocobalamin	Lophacomb B®		

L

Lactilol	Importal®	Megestrol	Megestat®
Lactulose	Bifiteral®	Melatonin	Circadin®
Lamivudin	Epivir®, Zeffix®	Meloxicam	Mobec®
Lamotrigin	Lamictal®	Melperon	Eunerpan®
Lanreotid	Somatoline®	Melphalan	Alkeran®
Lansoprazol	Agopton, Lanzor®	Memantin	Ebixa®
Leflunomid	Arava®	Menotropin	Menogon®
Lenalidomid	Revlimid®	Mepivacain	Scandicain®, Meaverin®
Lepirudin	Refludan®	Mercaptopurin	Puri-Nethol®
Letrozol	Femara®	Mesalazin	Claversal®, Pentasa®
Leuporelin	Enantone®	Mesna	Uromitexan®
Levetimid	nicht im Handel	Metamizol	Novalgin®
Levetiracetam	Keppra®	Metformin	Glucophage®, Diabeta® Siofor®
Levocetirizin	Xusal®	Methadon	Polamidon®
Levomethadon	Polamidon®	Methamphetamine	nicht im Handel
Levonorgestrel	Levogynon®, Microlut®	Methotrexat	Lantarel®
Levothyroxin	Euthyrox®, Thiever®, Eferox®	Methyldigoxin	Lanitop®
Lidocain	Xylocain®	Methyldopa	Dopegyt®, Presinol®
Lindan	Jacutin®, Delitex®	Methylergometrin	Methergin®
Linezolid	Zyvoxid®	Methyphenidat	Ritalin®
Liothyronin (=Trijodthyronin)	Thybon®	Metipranolol	Betamann®
Lisinopril	Acerbon®	Metoclopramid	Gastronerton®, Paspertin®
Lisurid	Dopergin®	Metoprolol	Beloc®, Lopresor®
Lithiumsalze	Hypnorex®, Quilonum®	Metronidazol	Clont®, Flagyl®, Arilin®
Lomustin	Cecenu®	Mexiletin	Mexitil®
Loperamid	Imodium®	Mezlocillin	Baypen®
Lopinavir	Kaletra®	Mianserin	Tolvin®
Loratadin	Lisino®	Miconazol	Dactar®
Lorazepam	Tavor®	Midazolam	Dormicum®
Lormetazepam	Ergocalm®, Noctamid®	Mifepriston	nicht mehr auf dem Markt
Losartan	Lorzaar®	Miglitol	Diastabol®
Lovastatin	Mevinacor®	Milrinon	Corotrop®
Lumefantrin + Artemether	Riamet®	Minocyclin	Klinomycin®
Lynestrenol	Ovovesta® (Komb)	Minoxidil	Lonolox®
M		Mirtazapin	Remergil®
Mesna	Uromitexan®	Misoprostol	Arthotec® (Komb)
Macroglol	Laxofalk®	Mitomycin	Ametycine®
Magaldrat	Riopan®	Mivacurium	Mivacron®
Mannit(ol)	Osmofundin®, Osmosteril®	Mizolastin	Mizollen®, Zolim®
Maprotilin	Ludiomil®	Moclobemid	Aurorix®
Maraviroc	Celsenti®	Modafinil	Vigil®
Mebendazol	Vermox®	Molsidomin	Corvaton®
Medroxyprogesteron	Clinovir®	Mometason	Ecural®
Mefloquin	Lariam®	Montelukast	Singulair®
		Morphin	Capros®, Kapanol®, Sevredol®
		Moxonidin	Cynt®, Physiotens®
		Muromonab-CD3	Orthoclone®
		Mycophenolat mofetil	CellCept®

N

Nabilon
N-Acetylcystein

Nadroparin
Naftifin
Naloxon
Naltrexon
Naphazolin
Na-picosulfat
Naproxen
Naratriptan
Natalizumab
Nateglinid
Nebivolol
Nedocromil
Nelfinavir
Neomycin

Neostigmin
Netilmicin
Nevirapin
Nicardipin
Nifedipin
Nilotinib
Nilvadipin
Nimodipin
Nisoldipin
Nitrazepam

Nitrendipin
Nitroprussid-Na
Nitrostigmin
Noradrenalin
(= Norepinephrin)
Norethisteron
Norfloxacin
Noscapin
Novaminsulfon
Nystatin

O

Obidoxim
Octreotid
Ofloxacin
Olanzapin
Omalizumab
Omeprazol
Ondansetron
Opipramol
Orciprenaline
Orlistat

Cesamet®
Fluimucil®, ACC®,
NAC®
Fraxiparin®
Exoderil®
Generika
Nemexin®
Privin®
Laxoberal®
Proxen®
Naramig®
Tysabri®
Starlix®
Nebilet®
Irtan®
Viracept®
Uro-Nebacetin N®,
Vagicillin®
Neostig®
Certomycin®
Viramune®
Antagonil®
Adalat®, Pidilat®
Tasigna®
Escor®, Nivadil®
Nimotop®
Baymycard®
Mogadan®,
Radedorm®
Bayotensin®
Nipruss®
E 605, Parathion
Artenenol®

Primolut®
Barazan®, Firin®
Capval®
Novalgin®
Moronal®

Toxogonin®
Sandostatin®
Tarivid®
Zyprexa®
Xolair®
Antra®
Zofran®
Insidon®
Alupent®
Xenical®

Oseltamavir
Oxacillin
Oxaliplatin
Oxazepam

Oxcarbazepin
Oxiconazol
Oxprenolol
Oxymetazolin
Oxytocin

P

Paclitaxel
Palifermin
Pamidronat
Pancuronium
Pantoprazol
Paracetamol
Parecoxib
Paromomycin
Paroxetin
Peginterferon

Pegvisomant
Pemetrexed
Penbutalol
Penciclovir
Penicillamin
Pentamidin
Pergolid
Perindopril
Perphenazin
Pethidin
Phenobarbital
Phenoxybenzamin
Phenoxybenzyl-
penicillin

Phenprocoumon

Phentolamin

Phenylbutazon
Phenytoin
Physostigmin
Phytomenadion
Pilocarpin

Pindolol
Pioglitazon
Piperacillin
+ Tazobactam

Tamiflu®
Infectostaph®
Eloxantin®
Adumbran®,
Praxiten®
Timox®, Trileptal®
Myfungar®
Trasacor®
Nasivin®
Orasthin®,
Syntocinon®

Taxol®
Kepivance®
Aredia®
nur Generika
Pantozol®
Benuron®, Fensum®
Dynastat®
Humatin®
Seroxat®, Tagonis®
Pegasys®,
Pegintron®
Somavert®
Alimta®
Betapressin®
Generikum
Metalcaptase®
Pentacarinat®
Parkotil®
Coversum®
Decentan®
Dolantin®
Luminal®
Dibenzylan®
Isocillin®,
Megacillin®

Marcumar®,
Falithrom®
nicht mehr im
Handel
Ambene®
Zentropil®
Anticholium®
Konaktion®
Salagen®,
Spersacarpin®
Visken®
Actos®
Tazobac®

Pirenzepin	Gastrozepin®	Reviparin	Clivarin®
Piretanid	Arelix®	Ribavirin	Copegus®, Rebeto®
Polidocanol	Aethoxysklerol®	Rifabutin	Alfacid®
Polymycin B	nur in Kombinationen	Rifampicin	Eremfat®, Rifa®
		Rimonabant	Acompli®
Posaconazol	Noxafil®	Risedronat	Actonel®
Pramipexol	Sifrol®	Risperidon	Risperdal®
Pravastatin	Mevalotin®, Pravasol®, Demetrol®	Ritonavir	Norvir®
		Rivastigmin	Exelon®
Prazepam	Demetrol®	Rizatriptan	Maxalt®
Praziquantel	Biltricid®, Cesol®, Cysticide®	Rocuronium	Esmeron®
		Ropinolol	Requip®
Prazosin	Generikum	Ropivacain	Naropin®
Prednisolon	Decortin H®	Rotigotin	Neupro®
Prednison	Decortin®	Rosiglitazon	Avandia®
Pregabalin	Lyrika®	Roxithromycin	Infectoroxit®
Prilocain	Xylonest®	Rufinamid	Inovelon®
Primaquin	nur Generikum		
Primidon	Mylepsinum®	S	
Probenecid	nur Generikum	Salazosulfapyridin	Azulfidine®, Pleon®
Procain	Generika		
Procarbazin	Natulan®	Salbutamol	Sultanol®, Loftan®
Progesteron	Utrogest®, Crinone®	Salmeterol	Aeromax®, Serevent®
Proguanil	Paludrine®		
Promethazin	Atosil®	Saquinavir	Invirase®
Propafenon	Rytmonorm®	Scopolamin	Scopoderm®
Propofol	Disoprivan®	Selegelin	Movergan®, Antiparkin®
Propranolol	Dociton®, Obsidan®		
Propylthiourazol	Propycil®	Sertralin	Gladem®, Zolof®
Propyphenazon	Demex®	Sevofluran	Sevorane®
Pyrazinamid	Pyrafat®	Sibutramin	Reductil®
Pyridostigmin	Mestinson®, Kalymin®	Sildenafil	Viagra®, Revatio®
		Simeticon	Lefax®, Elugan®
Pyrimethamin	Daraprim®	Simvastatin	Zocor®
Pyvinium	Molevac®	Sirolimus	Rapamune®
		Sitagliptin	Januvia®, Xelevia®
Q		Sitaxentan	Thelin®
Quinagolid	Norprolac®	Solifenacin	Vesicur®
Quinapril	Accupro®	Somatorelin	GHRH-Ferring®
		Somatostatin	Generika
R		Somatotropin	Genotropin®
Rabeprazol	Pariet®	Sorafenib	Nexavar®
Racecadotril	Tiorfan®	Sorbit(ol)	Yal®
Raloxifen	Evista®	Sotalol	Sotalex®, Darob®
Raltegravir	Isentress®	Spirinolacton	Aldactone®, Osyrol®
Ramipril	Delix®, Vesdil®	Stavudin	Zerit®
Ranibizumab	Lucentis®	Stibogluconat-Na	Pentostam®
Ranitidin	Zantic®, Sostril®	Stiripentol	Diacomit®
Rasagelin	Azilect®	Streptokinase	Streptase®
Rasburicase	Fasturtec®	Streptomycin	Generika
Reboxetin	Edronax®, Solvex®	Strontiummrelat	Protelos®
Repaglinid	NovoNorm®	Succinylidicholin	Lysthenon®, Pantolax®
Reteplase	Rapilysin®		

Sulbactam
Sulfasalazin
Sulpirid
Sulproston
Sumatriptan
Sunitinib
Suxamethonium

T

Tacrolimus
Tadalafil
Talinolol
Tamoxifen

Teicoplanin
Telbivudin
Telithromycin
Telmisartan
Temazepam

Temozolamid
Temsilolimus
Tenecteplase
Terazosin
Terbutalin
Terfenadin
Teriparatid
Testosteron

Testosteronunde-
canoat

Tetracyclin
Tetrazepam
Tetryzolin
Thalidomid
Theophyllin

Thiamazol
Thiamin
Thiopental
Thioridazin
Thiotepa
Thyrotropin
Thyroxin

Tiagabin
Ticlopidin
Tigecyclin
Timolol

Tinzaparin
Tioconazol

Combactam®
Azulfidine®, Pleon®
Dogmatil®
Nalador®
Imigran®
Sutent®
Lysthenon®,
Pantolax®

Prograf®, Protopic®
Cialis®
Cordanum®
Nolvadex®
Mandofen®
Targocid®
Sebivo®
Ketek®
Micardis®
Planum®,
Remestan®
Temodal®
Torisel®
Metalyse®
Flotrin®, Heitrin®
Bricanyl®, Aerodur®
nur Generikum
Forsteo®
Androtop®,
Testogel®
Andriol®, Nebido®

Achromycin®
Musaril®
Berberil®, Tetrilin®
Contergan®
Afonilum®,
Euphyllong®
Favistan®, Methizol®
Betabion®
Trapanal®
Melleril®
nur Generikum
Thyrogen®
Eferox®, Euthyrox®,
Thevier®
Gabitril®
Tiklyd®
Tygacil®
Dispatim®,
Arutimol®
Innohep®
Mykontral®

Tiotropium
Tirofiban
Tobramycin
Tolcapon
Tolonium-Cl

Tolterodin
Topiramat
Topotecan
Torasemid
Trabectedin
Tramadol
Trandolapril
Tranexamsäure
Tranlycypromin
Trastuzumab
Travoprost
Triamcinolon
Triamteren

Triazolam
Trifluridin
Trihexyphenidyl
Trimethoprim
Tryptorelin
Tropicamid
Tropisetron
Tropium
Tyrothricin

U

Urokinase

V

Valaciclovir
Valganciclovir
Valproinsäure

Valsartan
Vancomycin
Vardenafil
Vareniclin
Vecuronium
Venlafaxin
Verapamil
Vigabatrin
Vildagliptin
Vincristin
Vitamin D
Voriconazol

Spiriva®
Aggrastat®
Gernebcin®
Tasmar®
Toluidinblau-
Inj.Lösg.
Detrusitol®
Topamax®
Hycamtin®
Torem®, Unat®
Yondelis®
Tramal®, Amadol®
Udrik®
Cyclokapron®
Jatrosom®
Herceptin®
Travatan®
Volon®, Delphicort®
nur in Kombinati-
onen
Halcion®
Triflumann®
Artane®, Parkopan®
Infectotrimet®
Decapeptyl®
Mydrum®
Navoban®
Spasmex®
Tyrosur®

Corase®, Rheo-
tromb®

Valtrex®
Valcyte®
Convulex®,
Ergenyl®,
Orfiril®
Diovan®, Provas®
nur Generika
Levitra®
Champix®
Norcuron®
Trevilor®
Isoptin®, Falicard®
Sabril®
Galvus®
Onkocristin®
nur als Generikum
Vfend®

W

Warfarin

Coumadin®

X

Xanthinol nicotinat

Complamin®

Ximelagatran

nicht mehr im

Handel

Xipamid

Aquaphor®

Xylometazolin

Otriven®, Olynth®

Z

Zaleplon

Zanamivir

Ziconotid

Zidovudin

Ziprasidon

Zoledronat

Zolmitriptan

Zolpidem

Zopiclon

Zuclopenthixol

Sonata®

Relenza®

Prial®

Retrovir®

Zeldox®

Zometa®

Ascotop®

Bicalm®, Stilnox®

Ximovan®,

Optidorm®

Ciatyl-Z®

Handelsame → Freiname

A			
Abilify®	Aripiprazol	Antra®	Omeprazol
Accupro®	Quinapril	Apidra®	Insulinglulisin
Acerbon®	Kisinopril	Apo-go®	Apomorphin
Achromycin®	Tetramycin	Aponal®	Doxepin
Acompla®	Rimonabant	Aprovel®	Irbesatan
Actilyse®	Alteplase	Aquaphor®	Xipamid
Actonel®	Risedronat	Aranesp®	Darbepoetin
Actos®	Pioglitazon	Arava®	Leflunomid
Actrapid®	Insulin human	Arediar®	Pamidronat
Adalat®	Nifedipin	Arelix®	Piretanid
Adriblastin®	Doxorubicin	Argata®	Argatrobon
Adumbran®	Oxazepam	Aricept	Donezil
Aerius®	Desloratidin	Arilin®	Metronidazol
Aerodur®	Terbutalin	Arimidex®	Anastrozol
Aeromax®	Salmeterol	Arixtra®	Fondaparinux
Aethoxysklerol®	Polidocanol	Aromasin®	Exmestan
Afonilum®	Theophyllin	Artane®	Trihexyphenidyl
Agenerase®	Amprenavir	Arterenol®	Noradrenalin (= Norepinephrin)
Aggrastat®	Tirofiban	Arutimol®	Timolol
Agopton®	Lansoprazol	Ascotop®	Zolmitriptan
Akineton®	Biperiden	Aspirin®	Acetylsalicyl- säure, ASS
Aktren®	Ibuprofen	Astonin H®	Fludrocortison
Aldactone®	Spirolacton	Atacand®	Candesartan
Alexan®	Cytarabin	Atemur®	Fluticason
Alfacid®	Rifabutin	Atosil®	Promethazin
Alimta®	Pemetrexed	Atrovent®	Ipratropium
Alkeran®	Melphalan	Augmentan®	Amoxicillin + Clavulansäure
Alloferin®	Alcuronium	Aurorix®	Moclobemid
Alphagan®	Brimonidin	Avandia®	Rosiglitazon
Alupent®	Orciprenalin	Avastin®	Bevacizumab
Amaryl®	Glimepirid	Avodart®	Dutasterid
Ambene®	Phenylbutazon	Avonex®	Interferone
Ametycine®	Mitomycin	Azactam®	Aztreonam
Amoxyphen®	Amoxicillin	Azilect®	Rasagelin
Ampho-Moronal®	Amphoteterisin B	Azopt®	Brinzolamid
Anaesthesin®	Benzocain	Azulfidine®	Salazosulfa- pyridin,
Ancotil®	Flucytosin		Sulfasalazin
Andriol®	Testosteron- undecanoat	B	
Androcur®	Cyproteron	Baraclude®	Entecavir
Anexate®	Flumazenil	Barazan®	Norfloxacin
Angiox®	Bivalirudin	Baymycard®	Nisoldipin
Antagonil®	Nicardipin	Bayotensin®	Nitrendipin
Anticholium®	Physostigmin	Baypen®	Mezlocillin
Antidotum Thalli®	Eisenhexacyano- ferrat	Beloc®	Metoprolol
	Selegelin	Benuron®	Paracetamol
Antiparkin®	Benzylbenzoat	Berberil®	Tetryzolin
Antiscabiosum®		Berotec®	Fenoterol
		Betadrenol®	Bupranolol

Betaferon®	Interferone	Claforan®	Cefotaxim
Betamann®	Metipranol	Claversal®	5-Aminosalicyl- säure, Mesalazin
Betapressin®	Penbutalol		Enoxaparin
Bicalm®	Zolpidem	Clexane®	Medroxyproges- teron
Biclin®	Amikacin	Clinovir®	Reviparin
Bifiteral®	Lactulose		Metronidazol
Biltricide®	Praziquantel	Clivarin®	Colchicin
Binotal®	Ampicillin	Clont®	Sulbacam
Bisolvon®	Bromhexin	Colchysat®	Xanthinol
Bleminol®	Allopurinol	Combactam®	nicotinat
Bleo®	Bleomycin	Complamin®	Entacapon
Bleomedac®	Bleomycin		Bisoprolol
Blopress®	Candesartan	Comtess®	Thalidomid
Bonefos®	Clodronat	Concor®	Valproinsäure
Brevibloc®	Esmolol	Contergan®	Glatiramer
Bricanyl®	Terbutalin	Convulex®	Ribavirin
Buscopan®	Butylscopolamin	Copaxone®	Isosorbidmono- nitrat
Busilvex®	Busulfan	Copegus®	Urokinase
		Corangin®	Talinolol
C			Amiodaron
Cabaseril®	Cabergolin	Corase®	Milrinon
Campral®	Acamprosac	Cordanum®	Molsidomin
Campto®	Irinotecan	Cordarex®	Enalapril
Cancidas®	Caspofungin	Corotrop	Warfarin
Canesten®	Clotrimazol	Corvaton®	Perindopril
Capros®	Morphin	Corvo®	Fluvastatin
Capval®	Noscapin	Coumadin®	Corticoliberin
Cardular®	Doxazosin	Coversum®	Progesteron
Casodex®	Bicalutamid	Cranoc®	Indinavir
Catapresan®	Clonidin	CRH®Ferring	Daptomycin
Caverject®	Alprostadil	Crinone®	Tramexansäure
Cecenu®	Lomustin	Crixivan®	Duloxetine
Cedur®	Bezafibrat	Cubicin®	Ganciclovir
Cell-Sept®	Mycophenolat mofetil	Cyclocapron®	Moxonidin
	Maraviroc	Cymbalta®	Praziquantel
Celsenti®	Cefalexin	Cymeven®	Cyanocobalamin (Vit. B ₁₂)
Cephalex®	Gemeprost	Cynt®	
Cergem®	Everolimus	Cysticide®	
Certican®	Netilmicin	Cytobion®	
Certomycin®	Nabilone		
Cesamet®	Praziquantel	D	
Cesol®	Certorelix	Dactar®	Miconazol
Cetrotide®	Vareniclin	Dantamocrin®	Dantrolen
Champix®	Chloralhydrat	Dapotum®	Fluphenazin
Chloralduurat®	Colesevelam	Daraprim®	Pyrimethamin
Cholestagel®	Tadalafil	Darob®	Sotalol
Cialis®	Zuclopenthixol	Daunoblastin®	Daunorubicin
Ciatyl-Z®	Benazepril	Decapeptyl®	Triptirelin
Cibacen®	Ciclosporin	Decentan®	Perphenazin
Cicloral®	Citalopram	Decortin H®	Prednisolon
Cipramil®	Ciprofloxacin	Decortin®	Prednison
Ciprobay®	Melatonin	Dedrogyl®	Calcifediol
Circadin®			

Delitex®	Lindan	Ecural®	Mometason
Delix®	Ramipril	Edronax®	Reboxetin
Delphicort®	Triamcinolon	Eferox®	Levothyroxin
Demetrin®	Prazepam	Eferox®	Thyroxin
Demex®	Propyphenazon	Effortil®	Etilefrin
DepoCyte®	Cyrarabin	Eloxantin®	Oxaliplatin
Desferal®	Desferoxamin	Elugan®	Simeticon
Detimedac®	Dacarbazin	Emend®	Aprepitant
Detrusitol®	Tolterodin	Emesan®	Diphenhydramin
Diacomit®	Stiripentol	Ernaselex®	Darifenacin
Diamox®	Acetazolamid	Ena-Hexal®	Enalaprilat
Diarönt®	Colistin	Enbrel®	Etanercept
Diastabol®	Miglitol	Endak®	Carteolol
Dibenzryan	Phenoxybenz- amin	Endoxan®	Cyclophosphamid
		Enentone®	Leuporelin
Diblocin®	Doxazosin	Enoxor®	Enoxacin
Didronel®	Etidronat	Epivir®	Lamivudin
Diflucan®	Flucanazol	Epivir®	Lamivudin
Digimerck®	Digitoxin	Eprix®	Epoetin
Dilaudid®	Hydromorphon	Erbix®	Cetuximab
Dilzem®	Diltiazem	Eremfat®	Rifampicin
Dimaval®	Dimercaptopro- pansulfonsäure	ErgenylR®	Valproinsäure
	Carvedilol	Ergocalm®	Lormetazepam
Dimetil®	Dimethylamino- phenol	Ergo-Kranit®	Ergotamin
4-DMAP®		Erwinase®	Asparaginase
		Erypo®	Epoetin
Diovan®	Valsartan	Erythrocine®	Erythromycin
Disalunil	Hydrochloro- thiazid	Escor®	Nilvadipin
		Esidrix®	Hydrochloro- thiazid
Disoprivan®	Propofol		
Dipatim®	Timolol	Esmeron®	Rocuronium
Distraneurin®	Clomethiazol	Ethrane®	Enfluran
Diurapid®	Furosemid	Etofibrat	Lipo-Merz®
4 DMAP®	Dimethylamino- phenol	Euglucon®	Glibenclamid
		Eunerpan®	Melperon
Dolantin®	Pethidin	Euphyllong®	Theophyllin
Dolormin®	Ibuprofen	Eusaprim®	Co-trimoxazol
Dopegyt®	Methyldopa	Euthyrox®	Levothyroxin,
Dopergin®	Lisurid		Thyroxin
Dormicum®	Midazolam	Evista®	Raloxifen
Dostinex®	Cabergolin	Exelon®	Rivastigmin
Dulcolax®	Bisacodyl	Exitop®	Etoposid
Durogesic®	Fentanyl	Exjade®	Deferasirox
Dynacil®	Fosinopril	Exoderil®	Naftifin
Dynastat®	Parecoxib	Ezetrol®	Ezetimib
Dynorm®	Cilazapril		
Dysurgal®	Atropin		
		F	
E		Fadul®	Famotidin
E 605®	Nitrostigmin	Fallicard®	Verapamil
Ebastel®	Estasin	Falithrom®	Phenprocoumon
Ebixa®	Memantin	Famvir®	Famciclovir
Ecalta®	Anidulafungin	Farmorubicin®	Epirubicin
		Faslodex®	Fulvestrant

Fastject®

Fasturtec®

Faustan®

Favistan®

Femara®

Femoston®

Fenistil®

Fensum®

Firin®

Flagyl®

Flotrin®

Fluctin®

Fludara®

Fluimucil®

Fluimucil®

Fluothane®

Flutide®

Folsan®

Foradil®

Forene®

Forsteo®

Fortecortin®

Fortum®

Fosamax®

Foscavir®

Fosinorm®

Fragmin®

Fraxiparin®

Fugerel®

5 FU®

Fulcin®

Fuzeon®

G

Gabitril®

Galvus®

Gastronerton®

Gastrozepin®

Gemzar®

Genotropin®

Gernebcin®

Gevilon®

GHRH®

Gilurytmal®

Gittalun®

Gityl®

Gladem®

Glaupax®

Clivec®

Glucobay®

Glucophage®

Gumbix®

Adrenalin,

Epinephrin

Rasburicase

Diazepam

Thiamazol

Letrozol

Estradiol

Dimetinden

Paracetamol

Norfloxacin

Metronidazol

Terazosin

Fluoxetin

Fludarabin

Acetylcystein

N-Acetylcystein

Halothan

Fluticason

Folsäure

Formoterol

Isofluran

Teriparatid

Dexamethason

Ceftazidim

Alendronat

Forcarnet

Fosinopril

Dalteparin

Nadroparin

Flutamid

Fluorourazil

Griseofulvin

Enfuvirtid

Tiagabin

Vildagliptin

Metoclopramid

Pirenzepin

Gemcitabin

Somatotropin

Tobramycin

Gemfibrocil

Somatorelin

Ajmalin

Doxylamin

Bromazepam

Sertralin

Acetazolamid

Imatinib

Acarbose

Metformin

4-(Aminomethyl)-
benzoesäure

H

HAES®

Halcion®

Haldol®

Heitrin®

Hepsera®

Herceptin®

Hoggar®

Holoxan®

Humalog®

Humatin®

Hycamtin®

Hygroton®

Hypnomidate®

Hypnorex®

I

Ifo®

Ilomedin®

Imigran®

Imodium®

Importal®

Imukin®

Imurek®

Infectoroxit®

Infectostaph®

Infectostaph®

Infectotrimet®

Inferax®

Innohep®

Inovelon®

Insidon®

Inspra®

Intal®

Integrilin®

Intron®

Invirase®

Iopidine®

Irtan®

Iscover®

Isentress®

Isocillin®

Isoket®

Isoptin®

Isozid®

Itracol®

Itrop®

Ivemend®

Hydroxyethyl-
stärke

Triazolam

Haloperidol

Terazosin

Adefovir

Trastuzumab

Doxylamin

Ifosfamid

Insulinlispro

Paromomycin

Topotecan

Chlortalidon

Etomidat

Lithiumsalz

Ifosfamid

Iloprost

Sumatriptan

Loperamid

Lactilol

Interferone

Azathioprin

Roxithromycin

Dicloxacillin

Oxacillin

Trimethoprim

Interferone

Tinzaparin

Rufinamid

Opipramol

Eplerenon

Cromoglycat

Eptifibatid

Interferone

Saquinavir

Aproclonidin

Nedocromil

Clopidogrel

Raltegravir

Phenoxybenzyl-

penicillin

Isosorbiddinitrat

Verapamil

Isoniazid

Itraconazol

Ipratropium

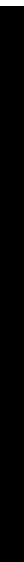
Fosaprepitant

Mono-Embolex®	Certoparin	Novodigal®	(= Novaminsulfon)
Monogon®	Menotropin	NovoNorm®	Acetyldigoxin
Monopur®	Isosorbidmononitrat	Novorapid®	Repaglinid
	Nystatin	Noxafil®	Insulinaspart
Moronal®	Domperidon		Posaconazol
Motilium®	Selegelin	O	
Movergan®	Felodipin	Obsidan®	Propranolol
Munobal®	Tetrazepam	Octostim®	Desmopressin
Musaril®	Ethambutol	Olynth®	Xylometazolin
Myambutol®	Tioconazol	Onkocristin®	Vincristin
Mycontral®	Tropicamid	Optalidon®	Ibuprofen
Mydrum®	Oxiconazol	Optidorm®	Zopiclon
Myfungar®	Primidon	Optipect®	Codein
Mylepsinum®	Busulfan	Orasthin®	Oxytocin
Myleran®		Orencia®	Abatacept
		Orfiril®	Valproinsäure
N		Orgalutran®	Ganirelix
Nacom®	Carbidopa	Orgaran®	Danaparoid
Nalador®	Sulproston	Orthoclone®	Muromonab-CD3
Naramig®	Naratriptan	Osmofundin®	Mannit(ol)
Naropin®	Ropivacain	Osmosteril®	Mannit(ol)
Nasivin®	Oxymetazolin	Ostac®	Clodronat
Natil®	Flunarizin	Osyrol®	Spironolacton
Natrilix®	Indapamid	Otriven®	Xylometazolin
Natulan®	Procarbazin	Oxis®	Formoterol
Navoban®	Tropisetron		
Nebacetin N®	Neomycin	P	
Nebacetin®	Bacitracin	Pabal®	Carbetocin
	+ Neomycin	Paludrine®	Proguanil
Nebido®	Testosteron und ecanoat	Pamba®	4-(Aminomethyl)-benzoesäure
	Nebivolol		Succinylidicholin, Suxamethonium
Nebilet®	Naltrexon	Pantolax®	Pantoprazol
Nemexin®	Epoetin		Nitrostigmin
NeoRecormon®	Neostigmin	Pantozol®	Pergolid
Neostig®	Acitretin	Parathion®	Rabeprazol
Neotigason®	Dihydralazin	Parkotil®	Budipin
Nepresol®	Rotigodin	Parkinsan®	Trihexyphenidyl
Neupro®	Gabapentin	Parkopan®	Fenoterol
Neurontin®	Sorafinib	Partusisten®	4-Aminosalicylsäure
Nexavar®	Nimodipin	Pas-Fatol®	Metoclopramid
Nimotop®	Nitroprussid-Na		Peginterferon
Nipruss®	Isosorbiddinitrat		Interferone
Nitrosorbon®	Nilvadipin		Pentamidin
Nivadil®	ketoconazol		5-Aminosalicylsäure, Mesalazin
Nizoral®	Lormetazepam		Stibogluconat-Na
Noctamid®	Desmopressin		Famotidin
Nocutil®	Tamoxifen		Ethosuximid
Nolvadex®	Vecuronium		Desipramin
Norcuron®	Qiiiinagolid		
Norprolac	Amlodipin		
Norvasc®	Ritonavir		
Norvir®	Metamizol		
Novalgin®			

Pevaryl®	Econazol	Rapamune®	Sirolimus
Physiotens®	Moxonidin	Rapilysin®	Reteplase
Pidilat®	Nifedipin	Raptiva®	Efalizumab
PK-Merz®	Amantadin	Rasilez®	Aliskiren
Planum®	Temazepam	Rebetol®	Ribavirin
Platinex®	Cisplatin	Recormon®	Epoetin
Plavix®	Clopidogrel	Reductil®	Sibutramin
Plenaxis®	Abarelix	Refludan®	Lepirudin
Pleon®	Salazosulfapyri- din, Sulfasalazin	Refobacin®	Gentamicin
Pletal®	Cilostazol	Relefact®	Gonadorelin
Polamidon®	Levomethadon	Relenza®	Zanamivir
Posifenicol®	Chloramphenicol	Relpax®	Eletriptan
Pradaxa®	Dabigatran	Remergil®	Mirtazapin
Pravasin®	Pravastatin	Remestan®	Temazepam
Pravidel®	Bromocriptin	Remicade®	Infliximab
Praxiten®	Oxazepam	Remid®	Allopurinol
Prent®	Acebutolol	Reminyl®	Galantamin
Pres®	Elanapril	Reopror®	Abciximab
Presinol®	Methyldopa	Requip®	Ropinirol
Prialt®	Ziconotid	Resorchin®	Chloroquin
Primolut®	Noretistheron	Retrovir®	Zidovudin
Privin®	Naphazolin	Revlimid®	Lenalidomid
Procoralan®	Ivabradin	Rheotromb	Urokinase
Procorum®	Gallopamil	Riamet+Artemether®	Lumefantrin
Profact®	Buserelin	Riamet®	Artemether + Lu- mefantoin
Proglycem®	Diazoxid	Ribocarbo®	Carboplatin
Prograf®	Tacrolimus	Ridaura®	Auranofin
Proluton®	Hydroxyproges- teroncapronat	Rifa®	Rifampicin
Promit®	Dextran	Riopan®	Magaldrat
Propaphenin®	Chlorpromazin	Risperdal®	Risperidon
Propecia®	Finasterid	Ritalin®	Methylphenidat
Propyzil®	Propylthiourazil	Rivotril®	Clonazepam
Protelos®	Strontiumranelat	Roaccutan®	Isotretinoin
Protopic®	Tacrolimus	Rocaltrol®	Calcitriol
Provas®	Valsartan	Rocephin®	Ceftriaxon
Proxen®	Napoxen	Roferon®	Interferone
Pulmicort®	Budesonid	Rohypnol®	Flunitrazepam
Puri-Nethol®	Mercaptopurin	Rytmonorm®	Propafenon
Pyrafat®	Pyrazinamid	S	
		Sab simplex®	Dimeticon
Q		Sabril®	Vigabatrin
Quantalan®	Colestyramin	Salagen®	Pilocarpin
Quensil®	Hydroxychloro- quin	Salofalk®	5-Aminosalicyl- säure, Mesalazin
Querto®	Carvedilol		Beclomethason
Quilonum®	Lithiumsalz	Sanasthmyl®	Ciclosporin
		Sandimmun®	Cyclosporin A
R		Sandostatin®	Octreotid
Radedorm®	Nitrazepam	Saroten®	Amitryptilin
Radiogardese®	Eisenhexacyano- ferrat	Scandicain®	Mepivacain
		Scopoderm®	Scopolamin
			Celiprolol

Sebivo®	Telbivudin	Tavegil®	Clemastin
Sempera®	Itraconazol	Tavor®	Lorazepam
Sepram®	Citalopram	Taxol®	Paclitaxel
Serevent®	Salmeterol	Tazobac®	Piperacillin+Tazo- bactam
Seroxat®	Paroxetin		Carbamazepin
Sevorane®	Sevofluran	Tegretal®	Fexofenidin
Sevredol®	Morphin	Telfast®	Buprenorphin
Sifrol®	Pramipexol	Temgesic®	Temozolamid
Sigaperidol®	Haloperidol	Temodal®	Atenolol
Sigaprim®	Co-trimoxazol	Tenormin®	Captopril
Simulect®	Basiliximab	Tensobon®	Gentamicin
Singulair®	Montelukast	Terramycin®	Ketoconazol
Sirtal®	Carbamazepin	Terzolin®	Tetryzolin
Sobelin®	Clindamycin	Tetralin®	Eprosartan
Solvex®	Reboatin	Teveten®	Sitaxentan
Somatoline®	Lanreotid	Thelin®	Levothyroxin
Somavert®	Pegvisomant	Thevier®	Thyroxin
Sonata®	Zaleplon	Thevier®	Heparin
Sortis®	Atovastatin	Thrombophob®	Liothyronin
Sostril®	Ranitidin	Thybon®	(= Trijodtyronin)
Sotalex®	Sotalol		Thyrotropin
Soventol®	Bamipin	Thyrogen®	Carbamazepin
Spasmex®	Trospium	Timonil®	Oxcarbazepin
Spersacarpin®	Pilocarpin	Timox®	Racecadotril
Spiriva®	Tiotropium	Tiorfan®	Bisacodyl
Spregal®	Bioallethrin	Tirgon®	Imipramin
Sprycel®	Dasatinib	Tofranil®	Mianserin
Staphylex®	Flucloxacillin	Tolvin®	Topiramat
Starlix®	Nateglinid	Topamax®	Torasemid
Stilnox®	Zolpidem	Torem®	Temsirolimus
Strattera®	Atomoxetin	Torisel®	Obidoxim
Streptase®	Streptokinase	Toxogonin®	Bosentan
Sultanol®	Salbutamol	Tracleer®	Atracurium
Suprane®	Desfluran	Tracrium®	Atosiban
Suprarenin®	Adrenalin,	Tractocile®	Tramadol
	Epinephrin	Tramal®	Thiopental
Sustiva®	Efavirenz	Trapanal®	Oxprenolol
Sutent®	Sunitinib	Trasacor®	Travoprost
Syntaris®	Flunisolid	Travatan®	Venlafaxin
Syntocinon®	Oxytocin	Trevilor®	Trifluridin
Syrea®	Hydroxycarbamid	Triflumann®	Oxcarbazepin
		Trileptal®	Glyceroltrinitrat
T		Trinitrosan®	Dorzolamin
Tagonis®	Paroxetin	Trusopt®	Codein
Taloxa®	Felbamat	Tussoret®	Tigecyclin
Tambocor®	Flecainid	Tygacil®	Ticlopidin
Tamiflu®	Oseltamir	Tyklyd®	Tyrothricin
Tarcevar®	Erlotinib	Tyrosur®	
Targocid®	Teicoplanin		
Tarivid®	Ofloxacin	U	
Tasigna®	Nilotinib	Udrik®	Trandolapril
Tasmar®	Tolcapon	Ultracain®	Artecain
Tauredon®	Aurothiomalat-Na	Unacid®	Ampicillin + Sulbactam

Unat®	Torasemid	Xanef®	Enalapril
Urion®	Alfuzosin	Xelevia®	Sitagliptin
Uromitexan®	Mesna	Xeloda®	Capecitabin
Uroxatral®	Alfuzosin	Xenical®	Orlistat
Utrogest®	Progesteron	Xigris®	Drotrecogin
		Ximovan®	Zopiclon
V		Xolair®	Omlizumab
Vagicillin®	Neomycin	Xusal®	Levocetirizin
Vagifem®	Estradiol	Xylocain®	Lidocain
Valcyte®	Valganciclovir	Xylonest®	Prilocain
Valium®	Diazepam	Xylonest Dental®	Felypressin + Pri- locain
Valtrex®	Valaciclovir		
Vascal®	Isradipin	Y	
Velcade®	Bortezomib	Yal®	Sorbit(ol)
Vepesid®	Etoposid	Yentreve®	Duloxetine
Vermox®	Mebendazol	Yondelis®	Trabectedin
Vesdil®	Ramipril		
Vesicur®	Solifenacin	Z	
Vetren®	Heparin	Zantic®	Ranitidin
Vfend®	Voriconazol	Zeffix®	Lamivudin
Viagra®	Sildenafil	Zeldox®	Ziprasidon
Viagra®	Sildenafil	Zenapax®	Daclizumab
Videx®	Didanosin	Zentropril®	Phenytoin
Vigantol®	Colecalciferol (Vit.D ₃)	Zerit®	Stavudin
	Modafinil	Zienam®	Imipenem + Cilastatin
Vigil®	Nelfinavir		
Viracept®	Nevirapin	Zocor®	Simvastatin
Viramune®	Alprostadil	Zofran®	Ondansetron
Viridal®	Idoxuridin (Komb)	Zoladex®	Goserelin
Virunguent®	Pindolol	Zolim®	Mizplatin
	Triamcinolon	Zoloft®	Sertralin
Visken®	Diclofenac	Zometa®	Zoledronat
Volon®	Dimenhydrinat	Zostrum®	Idoxuridin (Komb)
Voltaren®			Aciclovir
Vomex®			Bupropion
			Allopurinol
W			Cetirizin
Weimerquin®	Chloroquin		Azathioprin
Wellvone®	Atovaquon		Linezolid
X			
Xalatan®	Latanoprost		
Xanef®	Elanapril		



Sachverzeichnis

Sachverzeichnis

A

- Abatacept 288
- Abciximab 150
- ABC-Transporter 26, 28, 34
- Abführmittel 170
- Abwehrprozesse, Darmwand 346
- Acarbose 246
- ACE 126
 - -Hemmstoffe 120, 126, 308, 316
- Acebutolol 11
- Acenocumarol 145
- Acetazolamid 162
- Acetylcholin, ACh 102
 - -Esterase, AChE 104, 106, 176
 - – Deacetylierung der AChE 106
 - – Dephosphorylierung der AChE 106
 - – phosphorylierte, Reaktivator 296
 - Vesikel 176
 - Rezeptor-Typen 102
 - – nicotinischer 104
- Acetylcoenzym A 104
- Acetyldigoxin 316
- Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin®) 6, 44, 150, 186
 - Lysinat 326
 - präsystemische Wirkung 150
- ACh-Rezeptor-Typen 102
- Aciclovir 270
- ACTH 220
- Adalimumab 344
- Adefovir-dipivoxil 270
- Adenylatcyclase 68
- Adiuretin 164
- ADP-Rezeptor-Antagonisten 150
- Adrenalin 94
- Adrenerge Synapse 88
- Adrenorezeptoren 88
 - G-Protein-gekoppelt 94
 - Typen 87, 95
- Adriamycin 282
- Aerosol 14
- Affinität 58, 62
- Agonist 62
 - inverser 62
 - partieller 62
- AIDS 272
- Ajmalin 136
- aktive Sekretion, renale 42
- Aktivierung des sympathischen Systems 86
- Aldesleukin 284
- Aldosteron 160, 226
 - -Antagonisten 158, 164, 316
- Alendronat 334
- Alfuzosin 98
- Aliskiren 126
- Alkaloid 4
- Alkoholabusus 304
 - in der Schwangerschaft 304
- Alkoholische Gastritis 304
 - Getränke 304
 - Kardiomyopathie 304
 - Polyneuropathie 304
- Alkoholismus 304
 - Therapie 304
- Alkylierende Zytostatika 282
- Allergie-Mediatoren, Antagonisten 340
- Allethrin 274
- Allopurinol 336
- Alpha-Adrenozeptor-Agonisten 98
- Alpha-Rezeptoren 94
- Alpha-Sympatholytika 98
- Al-silicat (Tonerde) 172
- Alteplase 148
- Altinsulin 240
- Alzheimer Erkrankung 106
- Amantadin 270, 320
- Amfebutamon 300
- Amikacin 262
- Amilorid 164
- Aminglykoside 260, 262
- Aminocapronsäure 148
- Aminopenicillansäure 252
- Amiodaron 136
- Amitriptylin 180
- Amlodipin 124, 312
- Amöbiasis 278
- Amorolfen 266
- Amoxicillin 254
- AMPA-Rezeptor 118
- Amphetamin 96
 - Derivate 298
- Amphotericin B 266
- Amprenavir 272

- Anabolika 230
– als Doping-Mittel 230
Anakinra 288, 344
Analgetika 184
– antipyretische 184
Analogsubstanzen 10
Anämien, Behandlung 138
Anandamid 298
Anaphylaktische Reaktion 74
– Sofortreaktion 76
Anästhesie, dissoziative 204
– total intravenös 200
Anastrozol 238
Androgene 230
Androgen-Rezeptor-Antagonisten 230
Androsteron 230
Angina pectoris 310
Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten 120, 126
Angiotensin-Antagonisten 316
Anidulafungin 266
Anisostreptase 148
Anorektika 338
Antacida 168
Antagonismus, allosterischer 62
– funktioneller 62
– kompetitiver 62
Antagonisten 62
Anthelminthika 274
Anthrachinone, Dickdarm-wirksam 170
Antiallergische Therapie 340
Antiandrogene 230
Antianginosa 312
Antiarrhythmika 134, 136
Antibaby-Pille 234
Antibakterielle Wirkstoffe, Angriffs-
punkte 250
Antibiotika, Breitspektrum 250
– zytostatische 282
Anticholinergika 320
Antidepressiva 210
– Nebenwirkungen 212
Antidiabetika, orale 246
– Sulfonylharnstoff-Typ 246
Antidiarrhoika 172
Antidota 294
Antidepressiva, trizyklische 212
Antiemetika 328
Antiepileptika 322
Antiöstrogene Wirkprinzipien 236
Antigen 74
– Erkennung 288
Antigestagene Wirkprinzipien 236
Antimetabolite, virustatische 268
Antineoplastische Wirkprinzipien 286
Antiparkinson-Mittel 320
Antiphlogistika, nicht steroidale 184
Antipyretische Analgetika 184
Antithrombotika 150
Antivirale Arzneistoffe 268
Apomorphin 112
Appetitzentrum 338
Appetitzügler 338
Applikations-Möglichkeiten 18
Aprepitant 118, 328
Aprocionidin 98
Aquaporine 28, 158
Arachidonglycerin 298
Arachidonsäure 184
Arachnizide 274
Area postrema, Chemorezeptoren 328
Areca catechu 106
Arecolin 106
Argatran 146
Aripiprazol 218
Aromatase 238
– Hemmstoffe 238
Arrhythmogene Effekte 136
Artemether 276
Artesunat 276
Articain 192
Arzneimittel
– Allergie 74
– Diagnose 82
– Exanthem, fixes 76
– Interaktion 28, 32
– Zulassung 8
Arzneistoff
– Interaktionen 28
– Transporter 28
Aspirin® s. Acetylsalicylsäure
ASS s. Acetylsalicylsäure
Asthma bronchiale 342
AT₁-Rezeptor-Antagonisten 308
Atemnot, anfallsweise auftretend 342
Atenolol 11, 45, 100
Atomoxetin 96
Atopie 340
Atorvastatin 156
Atovaquon 276
Atracurium 178
Atropa belladonna 6
Atropin 102, 108
– Vergiftung 110
Aufsättigungsdosis 52
Augentropfen 332

Aurothiomalat 344
 Autoimmunerkrankungen 288
 Azathioprin 282, 344, 346
 Azidothromycin 262
 Aztreonam 254

B

Beta-Rezeptoren 94
 Bacitracin 252, 254
 Baclofen 118, 174
 Bakterielle Infektionen, Therapie 250
 Bakterien-Resistenz 250
 Bakteriostatischer Effekt 250
 Bakterizider Effekt 250
 Bamipin 114
 Basiliximab 288
 Bateman-Funktion 49
 Baustein-Synthese-Hemmung 282
 Beclomethason 228
 Benazepril 126
 Benzathin-Penicillin 252
 Benztropin 320
 Benzetimid 65
 Benzocain 192
 Benzodiazepine 206
 – Abhängigkeitspotential 208
 – Antagonisten 206
 – Eliminations- $t_{1/2}$ 208
 – Metabolismus 208
 – Persönlichkeitsveränderung 206
 Benzylbenzoat 274
 Benzylpenicillin 252
 Benzylpiperazin 298
 Bergauf-Transport, aktiver 26
 Beta₂-Sympathomimetika 342
 Beta-Adrenozeptor-Antagonisten 100
 Beta-Blocker 316
 – Nebenwirkungen 100
 – therapeutischer Effekte 100
 Beta-Lactam-Ring 252
 Betaxolol 11
 Bevacizumab 284, 286
 Bezafibrat 156
 BfArM 8
 Bicalutamid 230
 Bilharziose 278
 Bimatoprost 332
 Bindungsarten 60
 – kovalente Bindung 60
 – nicht-kovalente Bindung 60
 Bioallethrin 274

Bioäquivalenz 48
 Biotransformation 34, 36
 – Polymorphismus 34
 Bioverfügbarkeit 48
 Biperiden 320
 Bipolare Störungen 214
 Bisacodyl 170
 Bisoprolol 11, 100
 Bisphosphonate 334
 Bivalirudin 146
 Blausäure 296
 Bleomycin 282
 Blutegel 146
 Blut-Gewebe-Schranken 24
 Blut-Hirn-Schranke 24
 Blut-Hoden-Schranke 24
 Body Mass Index (BMI) 338
 Bortezomib 284
 Bosentan 120
 Botulinus-Toxin 178
 Brechzentrum, medulläres 328
 Breitspektrum-Antibiotikum 250
 Brimonidin 95, 98, 332
 Bromocriptin 128, 220, 320
 Bronchial-Epithel 22
 Bronchialerweiterung 128
 Bronchialschleimhaut-Hypertrophie 342
 Brotizolam 208, 330
 Brufen® 11
 Buccal 18
 Budesonid 45, 228, 346
 Bufotenin 298
 Bupranolol 11
 Buprenorphin 194
 Bupropion 300
 Buserelin 220, 230
 Busulfan 282
 Butyrophenone 216

C

Ca-Antagonisten 124, 312
 – Dihydropyridine 308
 – kat-amphiphile 124
 Cabergolin 320
 Ca-Komplexbildner 142
 Calcifediol 248
 Calcineurin 290
 Calcitonin 248, 334
 Calcitriol 248
 Calcium-Homöostase 248
 Calcium-Phosphylaxe 334

- cAMP 68
Candesartan 126
Cannabinoide 298
Canrenon 164
Captopril 126
Carbachol 106
Carbamate 106
Carbamazepin 214, 322, 324
Carbetocin 128
Carboanhydratase-Hemmstoff 162
Carboplatin 282
Cardiosteroide 132
Carfentanyl 4, 198
Carvedilol 11, 100
Caspofungin 266
Catecholamin-O-Methyltransferase,
Hemmer 320
Carteolol 11
Cefalexin 254
Cefotaxim 254
Ceftazidim 254
Ceftriaxon 254
Celecoxib 186
Celiprolol 11
Cephalosporinase 254
Cephalosporine 252, 254
Cervastatin 156
Certoparin 146
Cetirizin 114
Cetorelix 220
Cetuximab 284
Chagas-Erkrankung 278
Chelat-Bildner 294
Chemotherapie, supportive 282
Chinin 136
Chinin 276
Chlorambucil 282
Chloramphenicol 260, 262
Chlordiazepoxid 208
Chlormadinon 232
Chloroquin 276, 344
Chlorphenothan 274
Chlorpromazin 216
Chlorthalidon 162
Cholecalciferol 248
Cholin-acetyl-Transferase 104
Cholinerge Synapse 104
Christrose 6
Chronisch-obstruktive Bronchitis 342
Cilazapril 126
Cilostazol 120
Cimetidin 114, 168
Cinacalcet 248
Ciprofloxazin 258
Cisplatin 282
Citolapram 212
Citrat 142
Clarithromycin 262
Clavulansäure 254
Clearance 46
Clemastin, 114
Clindamycin 262
Clofazimin 264
Clofibrat 156
Clomethiazol 304, 324
Clomifen 236
Clonazepam 174
Clonidin 95, 98, 332
Clopidogrel 150
Clostridium botulinum 178
Clotrimazol 266
Clozapin 218
Cocain 96
– Sucht 298
Codein 4, 194
Colchicin 6, 336
Colchicum autumnale 6
Colesevelam 154
Colestyramin 154
Colitis ulcerosa 172, 346
Convallaria majalis 6
COPD 342
Coronarlumen, Weite 310
Coronarsklerose, Belastungsangina 310
Coronarspasmus, Ruheangina 310
Coronarsyndrom, akutes 314
Corpus luteum 232
Corticoliberin 220
Corticotropin 220
Cortisol 226
Cotrimoxazol 256
COX 1 182
– -Hemmstoffe 186
COX 2 182
– -Induktion 318
Creme 16
Cromoglycat 114, 340
Cumarine 142, 144
Cushing-Syndrom 226
Cyanid-Vergiftung, Antidot 296
Cyanocobalamin 138
Cyclooxygenasen 182
– Isoformen 186
Cyclophosphamid 282, 344
Cyclosporin A 38, 288, 290
– Kinetik 290
– Nebenwirkungen 290

CYP-Hemmung 38
 – -Induktoren 38
 – -Interaktionen 38
 – -Isoenzyme 38
 Cyproteron 230, 232
 Cytarabin 282
 Cytochrom P 450 34, 38
 Cytochromoxidasen 44

D

Dabigatran 146
 Dacarbazin 282
 Daclizumab 288
 Dalteparin 146
 Danaparoid 146
 Dantrolen 178
 Dapson 264
 Daptomycin 256
 Darifenacin 108
 Darmerkrankungen, chronisch-entzündliche 346
 Daunorubicin 282
 DDT 274
 Deacetylierung der AChE 106
 Debrisoquin-Sparte-in-Polymorphismus 80
 Decarboxylierung der AChE 106
 Deferoxamin 294
 Dekamethonium 176
 Delirium tremens 304
 Dendritische Zellen, Darmwand 346
 Dephosphorylierung der AChE 106
 Depolarisierende Muskelrelaxantien 176
 Depression, neurotische 210
 – reaktive 210
 Dermatika 16
 – als Wirkstoffträger 16
 Desalkylierung 36
 Desarylierung 36
 Desfluran 202
 Desintegration 12
 Desipramin 96
 Desirudin 146
 Desloratidin 114
 Desmopressin 164
 Desogestrel 232
 Dextimid 65
 Diabetes mellitus 240
 – Therapie 242
 Diacylglycerin 68
 Diamorphin 196
 Diastereomere 64
 Diazepam 314
 Diazoxid 120
 Diclofenac 45, 186, 326, 336
 Dicloxacillin 254
 Didanosin 272
 Diethylcarbamazepin 278
 Diethylether 200
 Diffusion 26
 Diffusionsbarrieren 20
 Digitalis lanata 6
 – purpurea 6
 Digitalis-Glykoside 316
 Digitalis-Vergiftung, Therapie 132
 Digitoxin 133, 316
 Digoxin 6, 133, 316
 Dihydralazin 121
 Dihydropyridin-Derivate 124
 Dihydroxy-phenyl-alanin (L-DOPA) 320
 Diltiazem 124, 312
 Dimenhydrinat 114
 Dimercaprol 294
 Dimercaptopropansulfonsäure 294
 Dimethylaminophenol, bei Cyanid-Vergiftung 296
 Dimethyl-dioxy-methamphetamin 298
 Dimetinden 114
 Dinoprost 128
 Dinoprost 182
 Diphenhydramin 328, 330
 Dipol-Dipol-Interaktion 60
 Disopyramid 136
 Disse-Raum 24
 Dissolution 12
 Diuretika 158, 316
 – Kalium-sparende 164
 – K-sparende Kombination 308
 – Nebenwirkungen 158
 – Sulfonamid-Typ 162
 – Thiazide 308
 DNA-Funktions-Hemmer 258
 DNA-Synthese-Hemmung 282
 Dobutamin 95
 Docetaxel 280
 Domperidon 326, 328
 Donepezil 106
 DOPA-Decarboxylase Hemmstoffe 320
 Dopamin 112
 – Mangel, beim M. Parkinson 320
 – -Rezeptor-Agonisten 320
 – -Rezeptoren 112
 Doppelblind-Untersuchung 82
 Doppelmembran 20
 Dorzolamid 162, 332

Dosis-Häufigkeits-Beziehungen 54
 Dosisintervall 52
 Dosis-lineare Kinetik 70
 Dosis-Wirkungs-Beziehungen 54
 Doxazosin 98
 Doxycyclin 260
 Doxylamin 330
 D-Penicillamin 294
 Depression, endogene 210
 Dragees 12
 Drainage, uveosklerale 332
 Droge 4
 Drotrecogin (Protein C) 318
 d-Tubocurarin 102, 178
 Duloxetine 108
 Durchschlafmittel 330
 Dutasterid 230
 Dysthymie 210

E

EC₅₀ 56
 Econazol 266
 Ecstasy 298
 Efalizumab 292
 Efavirenz 272
 Effektivität 62
 Efflux-Pumpen 22
 Effluxtransporter 28
 Eicosanoide 182
 Einphasen-Präparat 234
 Einschlafmittel 330
 Eisenhexacyanoferrat, bei Thallium-Vergiftung 296
 Eisenmangel-Anämie 140
 Eisprung, Verhinderung 234
 Ektoparasiten, Wirkstoffe gegen 274
 Elektromechanische Kopplung 130
 Elektrostatische Anziehung 60
 Elimination, hepatische 46
 – präsystemische 44
 Eliminationscharakteristik 52
 Embryo-fetales-Syndrom 304
 EMEA 8
 Enalapril 126
 Enantiomere 64
 Enantioselektivität 64
 – inverse 64
 Endoparasiten, Wirkstoffe gegen 274
 Endothelzellen, gefenstert 24
 Energiebereitstellung 92
 Energiebilanz, normalisieren 338
 Enfluran 202
 Enfuvirtid 272
 Engwinkel-Glaukom 332
 Enoxaparin 146, 258
 Entacapon 96, 320
 Entamoeba histolytica 278
 Entecavir 270
 Enzyminduktion 34
 Ephredrin 96
 Epilepsie, Prophylaxe 322
 Epipodophyllotoxine 282
 Eplerenon 164, 316
 Epoxide 36
 Eprosartan 126
 Eptifibatid 150
 Erbrechen 328
 Erektile Dysfunktion 120
 Ergometrin 128
 Ergotamin 128
 Erhaltungsdosis 52
 Erlotinib 284
 Erythromycin 262
 Erythropoese 138
 Erythropoetin 138
 Esmolol 11
 Estradiol 45, 232
 Estratriol 232
 Estriol 232
 Estrogene 232
 – vermindern Knochenabbau 334
 – Präparate 232
 – Rezeptor-Antagonist 236
 – Rezeptor-Modulatoren 236
 Estron 232
 Etanercept 344
 Ethambutol 264
 Ethanol, Elimination 46
 – Wirkung 304
 Ethinylestradiol 232
 Ethinyltestosteron 232
 Ethisteron 232
 Ethosuximid 322
 Ethylenediamintetraessigsäure (EDTA) 142
 Etilefrin 94
 Etofibrat 156
 Etomidat 204
 Etoricoxib 186
 Eunonymus europaeus 6
 Everolimus 290
 Exanthem, fixes 76
 Exemestan 238
 Exenatid 246
 Ezetimib 156

F

Famotidin 168
 Fe-gluconat 140
 Fehlbildungsrisiko 78
 Felbamat 322
 Felodipin 124
 Felypressin 164
 Fenoterol 94, 95, 340, 342
 Fentanyl 4, 194
 Ferri-Verbindungen, parenteral 140
 Ferro-Verbindungen, oral 140
 Fe-succinat 140
 Fe-sulfat 140
 Fexofenadin 114
 Fibrinolytika 142, 148
 Fieberkrämpfe, Kinder 324
 Filariasis 278
 Finasterid 230
 Fingerhut 6
 Flecainid 136
 Flucloxacillin 254
 Fluconazol 266
 Flucytosin 266
 Flumazenil 206, 330
 Flunisolid 228
 Fluorouracil 282
 Fluoxetin 116, 212
 Fluphenazin 216
 – -dekanoat 218
 Flussblindheit 278
 Flutamid 230
 Fluticason 228
 Fluvastatin 156
 Folsäure 138
 – -Prophylaxe 138
 Fomepizol 304
 Fondaparinux 142
 Formestan 238
 Formoterol 95
 Fosaprepitant 328
 Fosarnet 270
 Fosinopril 126
 Freiname, internationaler 10
 Freisetzungshormone, Benennung 220
 – hypothalamische 220
 Frühdyskinesie 216
 Fulvestrant 236
 Furosemid 45, 162
 Fusionsinhibitoren 272

G

GABA (Gamma-Aminobuttersäure) 118
 – hemmende Interneurone 174
 – -Rezeptoren 206
 Gabapentin 180, 322
 Galantamin 106
 Gallopamil 124
 Gamma Aminobuttersäure s. GABA
 Ganciclovir 270
 Ganirelix 220
 Gegenstrom-Multiplikations-System 160
 Gelatine-Polymerisate, Volumenman-
 gel 152
 Gemcitabin 282
 Gemprost 182
 Gemfibrozil 156
 Generika 10
 Genetische Varianten 80
 Gentamicin 262
 Gerinnungsfaktoren 142
 Gestagene 232
 – -Rezeptor-Antagonist 236
 Gestoden 232
 Gicht 336
 Giftung 36
 Glatirameracetat 288
 Glatte Muskulatur, Beeinflussung 128
 Glaubersalz (Na-sulfat) 170
 Glaukom 332
 Gleichgewicht-Dissoziations-Konstante 58
 Glibenclamid 246
 Glimepirid 246
 Glitazone 246
 glomeruläre Filtration 42
 Glucocorticoide 226, 288, 340, 342, 344
 – lokale Anwendung 228
 – Nebenwirkungen 228
 – Substitutionstherapie 226
 – Wirkungen 226
 Glucuronyltransferasen, hepatische 34
 Glutamat, Rezeptoren 118
 – stimulierende Interneurone 174
 Glutaminsäure 118
 Glyceryltrinitrat 122, 312, 314
 Isosorbiddinitrat 312
 Glycin, hemmende Interneurone 174
 Glykogenolyse 92
 Glykoprotein GP IIb/IIIa 150
 GnRH-Superagonisten 230
 Gonadoliberin 220
 Gonadorelin 220
 Gonadotropin 232
 – Inkretion, Steigerung 234

Goserelin 230
 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 66, 68
 Gram-negativ 252
 Granisetron 328
 Griseofulvin 266
 Gyrase-Hemmstoffe 258

H

Halluzinationen 298
 Haloperidol 216, 304
 – -decanoat 218
 Halothan 202
 Hämosiderose 140
 Häm-Oxygenase 140
 Häm-Transporter-Protein 140
 H₂-Antihistaminika 168
 Hapten 74
 Harn, pH-Wert 42
 Harnsäure-Konzentration im Blut 336
 Haschisch 298
 Hautreaktionen, Arzneimittel-bedingte 76
 Hebephrenie 216
 Helicobacter pylori 168
 Helleborus niger 6
 Heparin 146, 314, 318
 – Indikation 146
 – Nebenwirkungen 146
 – niedermolekulares 146
 – Wirkungsmechanismus 146
 Herzmuskel, Sauerstoffbedarf 310
 hepatische Enzyme 34
 Hepatitis-Viren, Mittel 270
 Hepsidin 140
 Hephaestin 140
 Heracleum spondylium 76
 Herbstzeitlose 6
 Herdsanierung 318
 Heroin 5, 196
 – Sucht 196
 Herzfunktion, Beeinflussung 130
 Herzglykoside 132
 Herzinfarkt 314
 Herzmuskelsuffizienz, chronische 316
 Herzmuskulatur, Besonderheiten 130
 Hexachlorcyclohexan 274
 Hirnschädigung, alkoholische 304
 Hirudin 142, 146
 Hirudo medicinalis 146
 Histamin 114
 – -Rezeptoren-Blockade 340
 HIV 272
 HIV-Protease-Hemmstoffe 272
 H⁺/K⁺-ATPase, Belegzellen 168
 Hochdruck-Erkrankung 308
 Homatropin 108
 Homöopathika, Schlafritualien 330
 Hormon(e), hypophysäre 220
 – hypothalamische 220
 – luteinisierendes 232
 HVL-Zellen, Beeinflussung 220
 Hydrochlorothiazid 162
 Hydromorphon 194
 Hydrophobe Interaktion 60
 Hydroxocobalamin 138
 – bei Cyanid-Vergiftung 296
 Hydroxyethylstärke, Volumenmangel 152
 Hydroxyharnstoff 282
 Hydroxylasen, mischfunktionelle 34
 Hydroxylierungs-Reaktionen 36
 Hydroxytryptamin (5-HT) 116
 Hyperacidität 168
 Hypercalciämie 248
 Hyperglykämisches Koma 242
 Hypericum perforatum 76
 Hyperkaliämie 166
 Hyperlipidämien 154
 Hypernatriämie 166
 Hyperthyreose 224
 Hypertonie 308
 – Kombinationstherapie 308
 Hyperurikämie, Senkung 336
 Hypnotika 330
 Hypoglykämie 242
 Hypokaliämie 166
 Hyponatriämie 166
 Hypophysäre Hormone 220
 Hypothalamische Hormone 220
 Hypothyreose, Substitutionstherapie 222

I

Ibuprofen 86, 111, 326
 Idoxuridin 268
 Ifosfamid 282
 IgE, Inaktivierung 340
 Ileitis terminalis 346
 Illusionäre Verknüpfungen 298
 Iloprost 120
 Imatinib 284, 286
 Imidazol-Derivate, Antimykotika 266
 Imipenem 254
 Immunkomplex-Vasculitis 74
 Immunreaktionen, Hemmung 288

Immuntherapie, spezifische 340
 Indapamid 162
 Indinavir 272
 Indometacin 186, 336
 Infarkt-Eintritt 314
 Infliximab 344, 346
 Influenza-Viren, 270
 Inhalation 18
 Injektionsnarkotika 200, 204
 Inkretin-Mimetika 246
 Inositoltriphosphat 68
 Insektizide 274
 Insulin 240
 – -aspart 240
 – -detemir 240
 – -glargin 240
 – -glulisin 240
 – lispro 240
 – -Mutanten 240
 – -Resistenz 244
 – -Substitution 242
 – -Suspensionen 240
 – Wirkungen, unerwünschte 242
 – Zubereitungsformen 240
 Interferon 268
 – -alfa 270
 Intramuskulär 18
 Intravenös 18
 Intrazelluläre Lokalisation
 von Erregern 250
 Invasion 48
 Iodsalz-prophylaxe 222
 Ionen-Kanäle 22
 – -Pumpen 22
 Ion-Ion-Interaktion 60
 Irbesartan 126
 Irinotecan 282
 Isofluran 202
 Isoniazid 264
 Isoprenalin 94
 Isosorbiddinitrat 122
 Isosorbidmononitrat 122, 312
 Isradipin 124
 Itraconazol 266
 Ivabradin 134, 312
 Ivermectin 278

J

Johanneskraut 38, 76, 210

K

Kainat-Rezeptor 118
 Kala Azar 278
 Kammerwasser-Abfluss-Förderung 332
 – -Produktion, Drosselung 332
 Kanamycin 262
 Kapseln 12
 Kardiovaskuläres Risiko 308
 Katatonie 216
 Katecholamine, Wirkung am Bronchial-
 baum 90
 – Stoffwechsel 90, 92
 – Wirkung am Herzen 90
 – Wirkung am Uterus 90
 – Wirkung an der glatten Muskulatur 90
 Ketamin 204
 K-Homöostase 166
 K-Kanal blockierende Antiarrhyth-
 mika 136
 K-Kanal-Öffner 120
 Klinische Pharmakologie 54
 Knochensubstanz 334
 Kohle, medizinische 172
 Kombinationsnarkose 200
 Kombinationspräparat 10
 Konkurrenz um Protein-Bindung 32
 Kontaktexzem 74
 Kontrazeptiva, orale 234
 Konzentration-Bindungs-Kurven 58
 Konzentration-Effekt-Beziehung 56
 Konzentration-Wirkungs-Beziehung 70
 Konzentrations-Verlauf, exponentieller 46
 Kopplungsreaktionen 40
 Kovalente Bindung 60
 Krebs-Chemotherapie, supportive 282
 Kreislauf, enterohepatischer 40
 Kumulation 52
 Kumulationsgleichgewicht 50

L

Lachgas 202
 Lactam-Antibiotika 252
 Lactulose 170
 Lamivudin 270, 272
 Lamotrigin 322
 Langzeitprognose, Verbesserung 312
 Lanreotid 220
 Lansoprazol 168
 Latanoprost 332
 Laxantien 170

L-DOPA 320
 Leberzirrhose, alkoholische 304
 Leflunomid 344
 Leishmaniosis 278
 Leistungsfähigkeit, höchste 86
 Lenalidomid 284
 Lepirudin 146
 Lepra 264
 Letrozol 238
 Leukotriene 182
 Leukotrien-Rezeptoren, Blockade 340
 Leukozyten-Emigration 292
 Leuporelin 220, 230
 Levetacetam 324
 Levetimid 65
 Levocetirizin 114
 Lidocain 135, 136, 192
 Ligand-gesteuerter Ionenkanal 66
 Lincosamide 262
 Lindan 274
 Linezolid 260
 Linsidormin 122
 Lipidsenker 154
 Lipolyse 92
 Lipoprotein-Stoffwechsel 154
 Lisinopril 126
 Lisurid 320
 Lithium-Ionen 224
 Lithium-Therapie, Indikationen 214
 Lokalanästhesie 188
 Lokalanästhetika, chemische Struktur 190
 – Diffusion 190
 – Nebenwirkungen 192
 – Wirkungsmechanismus 188
 Lomustin 282
 Loperamid 172
 Loratidin 114
 Lorazepam 330
 Losartan
 Lotion 16
 Lovastatin 156
 LSD 116, 128
 Lugolsche Lösung 224
 Lumaricoxib 186
 Lumefantrin 276
 Lunge als Puffer 44
 Luteinisierendes Hormon 232
 Lyell-Syndrom 76
 Lynestrenol 232
 Lypressin 164
 Lysergsäure-Diethylamid (LSD) 128, 298

M

Maculopapulöses Exanthem 76
 MAC-Wert 202
 Magaldrat 168
 Maiglöckchen 6
 Makrolide 2, 260
 Malaria 276
 Manische Zustände, Therapie 214
 Mannit 160
 Maprotilin 212
 Maraviroc 272
 Massen-Wirkungs-Gesetz 58
 Mastzell-Stabilisatoren 114, 340
 Matrixtablette 12
 Mebendazol 274
 Mebhydrolin 114
 Meclozin 114, 328
 Medizinische Kohle 172
 Mefloquin 276
 Melatonin 330
 Melphalan 282
 Membrandurchtritt 26
 Menopausen-Gonadotropin 234
 Menotropin 234
 Menstruation 232
 Mepivacain 192
 Mercaptopurin 282
 Mesalazin 256, 346
 Mescaline 116, 298
 MESNA 282
 Metabolisches Syndrom 244, 338
 Metabotroper Serotonin-Rezeptor 118
 Metall-Transporter, divalenter 140
 Metamizol 184
 Metformin 246
 Methadon 194
 – Substitution 196
 Methohexital 204
 Methotrexat 282, 344, 346
 Methoxyfluran 202
 Methyl digoxin 316
 Methyldioxy-Amphetamin 96
 Methylergometrin 128
 Methylphenidat 96
 Methysergid 128
 Metoclopramid 328
 Metoprolol 11, 100
 Metronidazol 258, 278, 346
 Mexilitin 135, 136
 Mezlocillin 254/254
 Mg-sulfat (Bittersalz) 170
 Midazolam 204, 208

- Mifepriston 182, 236
 Migräne 326
 Metoclopramid 326
 Minipille 234
 Minocyclin 260
 Minoxidil 120
 Mistelextrakt 82
 Mitomycin 282
 Mitosespindel, Schädigung 280
 Mitraucher 302
 Mivacurium 178
 Moclobemid 96, 212
 Modafinil 96
 Mohnpflanze 194
 Molsidomin 122, 312
 Monoaminoxidase, Hemmstoffe 96, 320
 Montelukast 342
 Morbus Alzheimer 106
 Morbus Crohn 172, 346
 Morbus Parkinson 320
 Morphin 4, 194, 314
 – -6-glucuronid 198
 – -Derivate, halbsynthetisch 194
 – -Tabletten, retardiert 196
 Motorische Endplatte 176
 Motorisches System 174
 Mucosabarriere, Darmwand 346
 Mucosablock 140
 Multi Drug Resistance associated Protein 34
 Multi-Organ-Versagen 318
 Multiple Sklerose 292
 Murein-Gerüst 252
 Muromonab CD3 288
 Muscarin 102
 Muscarinischer ACh-Rezeptor 104
 Muskelrelaxantien 176, 178
 – depolarisierende 176
 – nicht-depolarisierende 176, 178
 Muskulatur, glatte, Beeinflussung 128
 Mydriatika 108
 Mykobakterien 264
 Myotonolytika 174
- N**
- Na/K-ATPase, cardiale 132
 Na₂-Ca-EDTA 294
 Na₃-Ca-Pentetat 294
 Nachfolge-Präparate 10
 NaCl, renale Rückresorption 160
 Naftifin 266
 Na-Homöostase 166
 Nahrungsaufnahme, Regulation 338
 Na-Hydrogencarbonat 168
 Na-Kanal-blockierende Antiarrhythmika 136
 Nalixidinsäure 258
 Naloxon, Opioid-Antagonist 198
 Naltrexon 198
 Nandrolon 230
 Naphazolin 95
 Na-picosulfat 170
 Naproxen 186, 326
 Narkotika 200
 Na-sulfat (Glaubersalz) 170
 Natalizumab 292, 346
 Natriumthiosulfat, bei Cyanid-Vergiftung 296
 N-Butylscopolamin 108
 Nebenwirkungen, extrapyramidale 218
 Nebivolol 11, 100
 Nedocromil 114, 340
 Nelfinavir 272
 Nematoden 274
 Neomycin 262
 Neostigmin 106
 Nervensystem, somatisches 86
 – vegetatives 86
 Netilmicin 262
 Neuralrohr-Defekt 138
 Neuraminidase-Inhibitoren 270
 Neuroleptanalgesie 200
 Neuroleptika 216
 – atypische 218
 – Depot-Präparate 218
 – Dopamin-Rezeptor 218
 – Nebenwirkungen 216
 Neurone, postganglionär 88
 – präganglionär 88
 Neuropathische Schmerzen 180
 Nevirapin 272
 Nicardipin 124, 312
 Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien 176, 178
 Nicht-kovalente Bindung 60
 Nicht-nucleosidische Hemmstoffe 272
 Nicht-steroidale Antiphlogistika 184
 Nicotin 102, 300
 Nicotinischer ACh-Rezeptor 104
 Nicotinsäure 156
 Nifedipin 45, 124, 312
 Nilotinib 286
 Nimodipin 124
 Nisoldipin 124

Nitrat-toleranz 122, 312
 Nitrazepam 330
 Nitrendipin 124
 Nitroglycerin 122
 Nitroimidazol-Derivate 258
 Nitroprussid-Na 122
 Nitrostigmin 106
 NMDA-Rezeptor 118
 NNR-Atrophie nach Glucocorticoiden 228
 Noradrenalin 94
 – -Transporter, Hemmstoffe 96
 Norethisteron 232
 Norfloxazin 258
 Noscapin 4
 Nozizeptives System 180
 Nucleosidische Hemmstoffe 272
 Nutzen-Risiko-Abwägung 72
 NYHA-Einteilung 316
 Nystatin 266

O

Obidoxim 296
 Octreotid 220
 Ofloxazin 258
 Olanzapin 214, 218
 Olmesartan 126
 Omalizumab 342
 Omeprazol 168
 Onchocerca volvulus 278
 Onchocerciasis 278
 Ondansetron 116, 328
 Opiate 194
 Opioide 194
 – Sucht 196
 Opiamol 212
 Opium 194
 – Tinktur 5
 Orciprenalin 94
 Organische Nitrate 122, 312
 Organophosphate 106, 296
 Orlistat, Pankreaslipase-Hemmstoff 338
 Ornipressin 164
 Oseltamivir 270
 Osmodiuretika 158, 160
 Osteoporose 334
 Ovulationshemmer 234
 Oxacillin 254
 Oxalat 142
 Oxaliplatin 282
 Oxazolidinone 260
 Oxcarbazepin 322

Oxiconazol 266
 Oxidasen, mischfunktionelle 34
 Oxidations-Reaktionen 36
 Oxprenolol 11
 Oxycodon 194
 Oxymetazolin 95, 98
 Oxytocin 128

P

Paclitaxel 280
 Palifermin 282
 PAMBA 148
 Pancuronium 178
 Pantoprazol 168
 Papaver somniferum 194
 Papaverin 4, 194
 Para-Aminobenzoessäure 256
 Paracetamol 184
 Paranoia 216
 Paraoxon 106
 Parasympathikus 86, 102
 Parasympatholytika 108, 110
 Parasympathomimetika 106
 Parathion 106
 Parathormon 248, 334
 – -Mangel 248
 Pärchenegel 278
 Parecoxib 186
 Paromomycin 262
 Paroxetin 212
 Paste 16
 Patienten-Compliance 50
 Peginterferon 270
 Pegvisomant 220
 Pemetrexat 282
 Pemphigus-artige Reaktionen 76
 Penbutolol 11
 Penicilline 252
 – Derivate 254
 – Penicillin G 252
 – Penicillin V 254
 Penicillinase-Festigkeit 254
 Pentamidin 278
 Pentazocin 194
 Peptiderge Neurone 118
 Perchlorat, Iodid-Pumpen-Hemmstoff 224
 Pergolid 320
 Perindopril 126
 Periston® 152
 Peroral 18

- Pethidin 194
 Pfaffenhut 6
 P-Glykoproteine 22, 24, 44
 Pharmakodynamik 4
 Pharmakogenetik 54, 80
 Pharmakokinetik 4, 8
 Pharmakologie, Geschichte der 2
 Pharmakovigilanz 8
 Pheniramin 114
 Phenobarbital 322, 324
 Phenothiazine 216
 Phenoxylbenzamin 98
 Phenoxymethylpenicillin 254
 Phenprocoumon 145
 Phentolamin 98
 Phenylephrin 95, 98
 Phenytoin 136, 322, 324
 Phosphodiesterase PDE 5 120
 Phosphatase mTOR 290
 Phospholipide 20
 – Doppelmembran 20
 Photosensibilisierung 76
 pH-Wert des Harns 42
 Physostigmin 106
 Phytotherapeutika, Schlafrituale 330
 Pille danach 234
 Pilocarpin 106, 332
 Pilocarpus jaborandus 106
 Pilzinfektionen, Wirkstoffe 266
 Pindolol 11
 Pioglitazon 246
 Piperacillin 254
 Pirenzepin 108
 Piretanid 162
 Placebo 82
 Placenta-Gängigkeit 78
 – -Schranke 24
 Plasmaersatzmittel 152
 Plasmaproteine, Bindung an 32
 Plasmaspiegel bei unregelmäßiger Anwendung 50
 Plasmaspiegel-Kurve 48
 Plasmin-Inhibitoren 148
 Plasminogen-Aktivatoren 148
 Plathelminthen 274
 Platin-haltige Wirkstoffe 282
 Plättchen-Aggregation 150
 Plattenepithel, mehrschichtiges 22
 Polidocanol 192
 Polyarthritis chronische 344
 Polyen-Antibiotika 266
 Polymorphismus der Biotransformation 34
 Polypeptidantibiotika 256
 Polyvinylpyrrolidon 152
 Porenbildner, antibakterielle 256
 Posaconazol 266
 Postmenopause, Hormontherapie 232
 – Osteoporose 334
 Potenzierung 82
 Pralidoxim 296
 Pramipexol 320
 Präsystemische Elimination 44
 Pravastatin 156
 Prazeepam 208
 Praziquantel 274, 278
 Prazosin 98
 Pregabalin 180, 324
 Prilocain 192
 Primaquin 276
 Probenecid 336
 Procain 135, 129
 Procainamid 135
 Procain-Penicillin 252
 Procarbazin 282
 Propafenon 136
 Propanolol 11, 45, 100
 Propofol 204
 Prostacyclin 182
 Prostaglandine 182
 – E1 120
 – Synthese-Hemmer 344
 Prostatahyperplasie, benigne 98
 Proteasomen-Inhibitor 284
 Proteinbindung 32
 Proteinsynthese-Hemmstoffe 260
 Proteinsynthese-regulierende Rezeptoren 66
 Protonenpumpen-Hemmstoffe 168
 Prüfung, klinische 8
 – präklinische 8
 Psilocin 298
 Psilocybin 116, 298
 Psoriasis 292
 Psychedelikum 298
 Psychovegetative Entkopplung 206
 Puder 16
 Pulmonale Hypertonie 120
 Pyrazinamid 264
 Pyrethroide 274
 Pyrimethamin 276

Q

Quinapril 126

R

- Rabeprazol 168
- Racecadotril 172
- Racemat 64
- Radio-Iod 224
- Raloxifen 236, 334
- Raltegravir 272
- Ramipril 126
- Ranibizumab 286
- Ranitidin 114, 168
- Rapamycin 290
- Rasagelin 320
- Rasburicase 336
- Rauchen, Schwangerschaft 302
- Raucherentwöhnungsmittel 300
- Raucherhusten, Risiko Bronchial-Ca 302
- Rauschgifte 298
- Reboxetin 96, 212
- Reduktasen, hepatische 34
- Reduktions-Reaktionen 36
- Regionalanästhesie 200
- Rehydratations-Lösung 172
- Rektal 18
- renale Elimination 46
- Renin 126
- Renin-Angiotensin, Hemmstoffe 126
- -Aldosteron-System 120
- Renin-Inhibitoren 126
- Renshaw-Zellen 174
- Repaglinid 246
- Resistenz-Plasmid 250
- Resorption 12, 46
- enterale 22
- Retardierung 12
- Retard-Präparat 52
- Retepase 148
- Reverse Transkriptase, Hemmstoffe 272
- Rezeptoren 20
- Arten 66
- Desensibilisierung 92
- Endozytose 92
- Synthese 92
- Rheumatoide Arthritis 344
- Ribavirin 270
- Ricinusöl 170
- Rifampicin 38, 258, 264
- Rimonabant 338
- Risedronat 334
- Risperidon 218
- Ritonavir 272
- Rivaroxaban 146
- Rivastigmin 106
- Rocuronium 178
- Rofecoxib (*Vioxx*®) 186
- Rohopium 4
- Ropinirol 320
- Rosiglitazon 246
- Rotigotin 320
- Roxithromycin 262
- Rückaufnahme-Hemmstoffe 212
- Rückresorption, renale 42
- Rufinamid 324

S

- Salbe 16
- Salbutamol 94, 95, 340, 342
- Salicylsäure 6
- Salix alba 6
- Salmeterol 95
- Saquinavir 272
- Sartane 126
- Sauerstoffbedarf, Herzmuskel 310
- Scabies 274
- Scheinmedikament 82
- Schilddrüsen-Hormone 222
- Schistosomiasis 278
- Schizophrenie 216, 218
- Schlafkrankheit 278
- Schlafstörungen 330
- Schleifendiuretika 158, 162
- Schmerzen 180
- Entstehung 180
- Leitung 180
- neuropathische 180
- Schwangerschaft u. Arzneimittel 78
- Schwangerschaftserbrechen 328
- Schwermetall-Intoxikation 294
- Scopolamin 6, 328
- Secale-Alkaloide 128
- Sekretion, aktive renale 42
- Selegelin 96, 320
- Septischer Schock 318
- Hypotonie-Behandlung 318
- Serotonin 116, 118
- Sertralin 212
- Serum Cholinesterase 104
- Sevofluran 202
- Sibutramin 116, 338
- Signaltransduktion 66
- Signalwege, Interferenz mit 284
- Sildenafil 120
- Simile-Prinzip 82
- Simvastatin 156

Sinusbradykardie 134
 Sinustachykardie 134
 Sirolimus 290
 Sitagliptin 246
 SLC-Transporter 28
 Solifenacin 108
 Somatorelin 220
 Somatostatin 220
 Sorbit 160
 Spasmolyse 128
 Spezifität, mangelnde 72
 Spindelgifte 280
 Spironolacton 164, 316
 Statine 156
 Status epilepticus 324
 Stavudin 272
 Stevens-Johnson-Syndrom 76
 Stibogluconat 278
 Stickoxydul 202
 Stillen u. Arzneimittel 78
 Stiripentol 324
 Streptokinase 148
 Streptomycin 262, 264
 Strontium-Kationen, Einlagerung
 in Knochen 334
 Struktur-Wirkungs-Beziehungen 94
 Struma, euthyreote 222
 Strychnin 174
 Subcutan 18
 Sublingual 18
 Substanz P 118
 Subutex (Rauschgift) 194
 Succinyl-dicholin 176
 Sulbactam 254
 Sulfadoxin 276
 Sulfamethoxazol 256
 Sulfasalazin 344
 Sulfonamide 256
 Sulfosalazin 256
 Sulfoxide 36
 Sulproston 128
 Sulptastan 182
 Sumatriptan 116, 326
 Sunitinib 284
 Suramin 278
 Suxamethonium 176
 Sympathikus 86, 88
 Sympathomimetika 94, 96, 340
 Synapse, adrenerge 88
 – cholinerge 104
 Synovialmembran, Entzündung 344
 Synzytiotrophoblast 24

T

Tabak 300
 Tachykinine 118
 Tachyphylaxie 96
 Tacrolimus 290
 Talinolol 11
 Tamoxifen 236
 Tamsulosin 98
 Tardalafil 120
 Tazobactam 254
 Telbivudin 270
 Telmisartan 126
 Temazepam 330
 Temozolomid 282
 Temsirolimus 290
 Tenecteplase 148
 Teratogenität 78
 Terazosin 98
 Terbutalin 94, 95, 340
 Terfenadin 114
 Teriparatid 248, 334
 Testosteron 45, 230, 248, 334
 – therapeutische Anwendung 230
 Tetanus-Toxin 174
 Tetracycline 260
 Tetrahydrocannabinol 298
 Tetrahydrofolsäure-Synthese-
 Hemmer 256
 Thalidomid 284
 Theophyllin 340
 – retardiert 342
 Therapeutische Breite 72
 Thiamid-Thyreostatika 224
 Thiazid-Diuretika 162
 Thiazide 158
 Thioharnstoff-Derivate, Thyreostatika 224
 Thiopental 204
 Thiopurin-Methyltransferase-Test 80
 Thiotepa 282
 Thrombokinase 142
 Thrombose 142
 – Prophylaxe 142
 – – bei Schock 318
 – Therapie 142
 Thromboxan A2 150, 182
 Thrombozyten-Aggregation 150
 Thymoleptika 210
 Thyreostatika 224
 Thyroliberin 220
 Thyroxin 222
 – Synthese 224
 Ticlopidin 150

Tigecyclin 262
 Timolol 11, 100, 332
 Tinidazol 258
 Tiotropium 108, 342
 Tirofiban 150
 TIVA 200
 Tobramycin 262
 Tocainid 136
 Tokolyse 128
 Tolcapon 320
 Tollkirsche 6
 – als Rauschmittel 110
 Toloniumchlorid 296
 Tolteridin 108
 Topiramal 324
 Topotecan 282
 Torasemid 162
 Trabectedin 282
 Tractus, antinozizeptiver 180
 Tramadol 180, 196, 198
 Trandolapril 126
 Tranexamsäure 148
 Transdermal 18
 Transferrin 140
 Transport, Mechanismus 24
 – mukoziliärer 14
 – Proteine 20
 – vesikulärer 26
 Transzytose 24, 26
 Trastuzumab 284, 286
 Triamteren 164
 Triazolam 208, 330
 Triazol-Derivate, Antimykotika 266
 Triiodthyronin 222
 Trimetaphan 102
 Trimethoprim 256
 Triptane 116, 326
 Triptorelin 230
 Trockenplasma-Konserve 152
 Tropenkrankheiten 278
 Tropicamid 108
 Tropisetron 328
 Trunksucht, chronische 304
 Trypanosomen-Infektion 278
 Tuberkulose 264
 Typ-2-Diabetes mellitus 244

U

Überdosierung 72
 Überempfindlichkeit 72
 Überernährung, Folgen 338

Übergewicht 338
 Übergewicht, psychosoziale
 Probleme 338
 Überzugstablette 12
 Unerwünschte Arzneimittel-Wir-
 kungen 72
 Urikolytikum 336
 Urikostatika 336
 Urikosurika 336
 Urokinase 148

V

Valaciclovir 270
 Valdecoxib 186
 Valganciclovir 270
 Valproat 322
 Valproinsäure 214, 322, 324
 Valsartan 126
 Van-der-Waals-Bindung 60
 Vancomycin 252, 254
 Vardenafil 120
 Vareniclin 300
 Varikositäten 88
 Vasodilatantien 120
 Vasopressin 164
 Vecuronium 178
 Venlafaxin 180, 210, 212
 Verapamil 45, 124, 312
 – Indikationen 124
 Vergiftungen, Gegenmittel 294
 – symptomatische Maßnahmen 294
 Verteilung 48
 Verteilungsvolumen 30
 Verteilungsräume 30
 Verzögerungs-Insuline 240
 Vesikulärer Monoamintransporter 88
 Vigabatrin 322
 Vildagliptin 246
 Vinca-Alkaloide 280
 Virustatika 268, 270
 Virus-Vermehrung 268
 Vitamin B 12 138
 Vitamin-D-Prophylaxe 334
 Vitamin-K-Antagonisten 144
 Vitamin-D-Hormon 248
 Volumen-Katecholamin-Therapie 318
 Volumenmangel, akuter 152
 Von-Willebrand-Faktor 150
 Vorhofflimmern 134

W

Wandspannung, diastolische 310
Warfarin 145
Wasser- u. Elektrolyt-Haushalt 166
Wehenauslösung 128
Wehenhemmung 128
Weitwinkel-Glaukom 332
Wernicke-Korsakow-Syndrom 304
Widerstandsgefäße, arterioläre 310
Wiesenbärenklau 76
Wirkstoff-Ausscheidung, renale 42
Wirkstoff-Konzentration im Plasma 33
Wuchereria bancrofti 278

X

Ximelagatran 146
Xipamid 162
Xylometazodin 98
Xylometazolin 95

Z

Zalcitabin 272
Zaleplon 330
Zanamivir 270
Zeitverlauf der Wirkstoff-Konzentration 48
Zellmembranen als Barrieren 30
Zellwandsynthese, Hemmstoffe 252
Ziconotid 192
Zidovudin 272
Zigaretten-Rauchen 302
Ziprasidon 218
Zolpidem 33
Zonula occludens 22
Zopiclon 330
Zulassungsverfahren 9
Zweiphasen-Präparat 234
Zweitannmelder-Präparate 10
Zytokin-Bildung, Hemmung 288
Zytostatika 280
– alkylierende 282
– mutagene Wirkung 280
– typische Nebenwirkungen 280
– Erbrechen 328
– Resistenz 286
Zytostatische Antibiotika 282
Zytotoxische Reaktion 74